



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

113 年 4 月
第 34 卷 第 4 期

主編：周千澄 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Polatuzumab Vedotin 用於瀰漫性大B細胞淋巴瘤初始治療

林子超

瀰漫性大B細胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 是最常見的侵襲性非何杰金氏淋巴瘤 (aggressive non-Hodgkin lymphoma, NHL)，治療會將病人疾病分期、國際預後指數 (international prognostic index, IPI) 和中樞神經系統是否被侵犯等納入考量。主要治療方式以化學免疫治療 (chemoimmunotherapy) 為主，R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) 長期以來一直是DLBCL首選初始治療最常見的組套，2023年根據POLARIX臨床試驗結果，polatuzumab vedotin併用其他抗癌治療藥品 (rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin和prednisone, R-CHP) 可用於成人DLBCL的初始治療。

Polatuzumab vedotin是以CD79b為標靶的單株抗體及微管抑制抗癌藥品MMAE (monomethyl auristatin E) 所組成的抗體-藥物複合體 (antibody-drug conjugates, ADCs)，由於CD79b普遍表達於惡性B細胞表面，因此具抗B細胞分裂活性，而MMAE其細胞毒殺作用約為一般化療藥物的100-1000倍，無法單獨用於人體，但此ADCs能透過單株抗體選擇特定標的，減少MMAE的毒性，故同時具抗體專一性和強效化療毒殺藥品特性，達到良好治療效果。本院目前用於血液腫瘤疾病的ADCs藥品詳如附表。

Polatuzumab vedotin的建議劑量為1.8 mg/

kg靜脈輸注，為了降低輸注相關反應 (infusion related reactions, IRR) 或超敏反應 (hypersensitivity reactions) 的風險和嚴重程度，不得以靜脈推注 (IV push) 或快速灌注 (IV bolus) 給予，每21天輸注一次，共6週期，起始劑量應靜脈輸注90分鐘，若耐受良好，後續劑量可以30分鐘輸注給予。施打前至少30至60分鐘給予病人前置用藥 (premedication) 抗組織胺和退燒藥，對腫瘤溶解症候群風險較高的病人應給予腫瘤溶解症候群預防用藥；為避免嗜中性白血球減少，考慮給予預防性的G-CSF。在整個治療期間，應預防性給予抗肺炎支肺炎如trimethoprim-sulfamethoxazole和抗疱疹病毒用藥如acyclovir。

Polatuzumab vedotin的調製方式須以無菌注射用水回溶，注射前須在最小體積50mL、內含0.45%或0.9%氯化鈉 (NaCl) 或5%葡萄糖 (dextrose) 的IV輸注袋中稀釋達到最終濃度界在0.72 - 2.7 mg/mL間。於一般環境稀釋後，在2-8°C存放不得超過24小時，室溫下 (9-25°C) 存放不得超過4小時。製備好的輸注液在運送時，由於攪動壓力可能造成結塊，需移除輸注袋中的空氣並限制運送時間，在9-25°C下為30分鐘、2-8°C下為24小時。施打時，須使用專用的輸液管，搭配內建或外接式濾膜 (孔徑0.2或0.22 μ m) 和導管，且勿將此藥和其他藥物混合或從同一條輸液管注射。

Polatuzumab vedotin常見的副作用如骨髓抑制，包括嗜中性白血球減少症、血小板減少和貧血，及周邊神經病變和輸注相關的反應，此三種副作用發生時需依嚴重度調整劑量，另外也有感染、進行性多灶性白質腦病變 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)、肝毒性及腫瘤溶解症候群等副作用。CrCL $\geq$ 30mL/min的病人無需調整劑量，<30mL/min由於尚未做研究，目前不建議使用；中至重度肝功能不全 (總膽紅素>1.5倍正常值上限) 之病人，因其MMAE細胞毒性成分暴露值可能增加導致不良反應，應避免使用此藥。具生育能力之女性因無法排除經母乳哺餵的嬰兒發生嚴重不良反應，女性於治療期間以及最後一劑藥物後至少3個月內停止哺乳並使用有效的避孕措施；男性因根據動物研究可能損害男性生殖及生育能力，於治療期間以及最後一劑藥物後至少5個月內使用有效的避孕措施。

根據2022年POLARIX第三期雙盲、安慰劑對照臨床試驗，879位未經治療的中或高危DLBCL病人接受隨機分組，其中440位被分

配到接受6個週期的pola-R-CHP (用polatuzumab vedotin [pola] 替代vincristine) 組，439位被分配到接受6個週期的R-CHOP組，兩組都加上單獨使用兩個週期的rituximab。主要終點是研究者評估的疾病無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)，次要終點包括整體存活期 (overall survival, OS) 和安全性。追蹤中位28.2個月後，pola-R-CHP組的PFS病人百分比顯著高於R-CHOP組 (77% vs. 70%, HR 0.73, 95% CI 0.57-0.95, $p=0.02$)，且整體存活期與R-CHOP相似 (88.7% vs. 88.6%)。兩組病人皆有出現嚴重副作用 (34.0% vs. 30.6%)，大部分為嗜中性白血球低下和貧血，約14%-17%病人出現 $\geq$ 2級周邊神經病變，例如出現感覺異常、感覺遲鈍、神經病變痛、灼熱感、虛弱或步態紊亂等症狀。

美國國家癌症資訊網絡 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 治療指引已將Pola-R-CHP (polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone) 列為DLBCL初始治療一線用藥。臺灣核准polatuzumab vedotin與R-CHP併用於治療先前未接受

表、本院現有血液腫瘤疾病的ADCs藥品比較

學名	Polatuzumab vedotin	Brentuximab vedotin	Inotuzumab ozogamicin
英文商品名	Polivy [®]	Adcetris [®]	Besponsa [®]
中文商品名	保癌寧	雅詩力	沛斯博
規格含量	Vial, 140 mg/vial	Vial, 50 mg/vial	Vial, 1 mg/vial
核准適應症	瀰漫性大型B細胞淋巴瘤	何杰金氏淋巴瘤 全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 皮膚T細胞淋巴瘤	急性淋巴芽細胞白血病
標的抗原	CD79b	CD30	CD22
化療藥物	MMAE	MMAE	ozogamicin
用法用量	1.8 mg/kg靜脈輸注，每三週輸注一次，共6週期。	1.8 mg/kg，以30分鐘靜脈輸注給藥，每3週一次。	第一週期:總劑量1.8 mg/m ² [D1:0.8 mg/m ² 、D8:0.5 mg/m ² 和D15:0.5 mg/m ²] 分三次給予，每3-4週為一週期。後續週期總劑量1.5-1.8 mg/m ²
價格 (健保)	約 387,680元/vial	約 83,726元/vial	約 370,250元/vial
價格 (自費)	約 426,448元/vial	約 92,099元/vial	約 407,275元/vial

ADCs=antibody-drug conjugates; MMAE=monomethyl auristatin E

過治療之DLBCL成人病人及與bendamustine和rituximab併用於治療復發型 (relapsed) 或難治型 (refractory) 且不適合接受造血幹細胞移植的DLBCL病人。此藥已納入健保給付，每次費用

約387,680元 (以體重70 kg為例一次一支)。

參考文獻：

1. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386:351-63.

處方討論

Rx Focus

侵入性診療後Dabigatran應於何時復藥

胡藜方

案例：W先生，76歲，體重69公斤，肝腎功能正常，過去曾有胃腸道出血病史，因中風由神經內科醫師開立抗凝血劑dabigatran (Pradaxa®) cap 110 mg 1# BID長期服用以預防再次栓塞。本次因大腸息肉住院進行切除手術，術前停用抗凝血劑2天，手術當天亦未服用抗凝血劑，並於隔日恢復使用dabigatran，然而服藥當晚發現傷口流血，遵醫師指示暫停使用抗凝血劑並觀察出血情形，順利止血後於術後第3天再次服用dabigatran，而後病況穩定順利出院。

討論：Dabigatran為直接凝血酶抑制劑 (direct thrombin inhibitor, DTI)，屬於直接口服抗凝血劑 (direct oral anticoagulant, DOAC)，有別於傳統抗凝血劑warfarin，具有固定劑量、較少藥品食物交互作用、不需定時抽血監測療效等優點，適應症為預防及治療全身性栓塞如中風、深層靜脈栓塞或肺栓塞等，建議劑量為每日兩次、每次110-150 mg，須依腎功能調整劑量、CrCl <30 ml/min者應避免使用，常見副作用有消化不良、腸胃道出血等。

侵入性診療涵蓋診斷與治療之醫療行為，包括疫苗接種、管路置放或植

入、各項切片或穿刺等檢查，並不單指常見之治療性手術。為免服用抗凝血劑之病人在侵入性診療後出現止血困難，抗凝血劑之術前停藥與術後恢復用藥時機為一重要議題。根據2022年美國胸腔醫學會 (American College of Chest Physicians, ACCP) 所發佈之治療指引，DOAC之術前停藥與術後復藥須考量病人因素 (如栓塞風險、腎功能等) 及診療術式之出血風險進行整體評估。不論病人栓塞風險高低，使用DOAC之病人於術前停藥期間皆不須使用heparin或低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 做過渡性治療 (bridging therapy)，因此病人之栓塞風險高低，主要是影響術後停藥期間是否需使用LMWH做過渡性治療；而腎功能好壞則是影響病人術前抗凝血劑之停藥天數，尤其dabigatran有75-80%經由腎臟排除，腎功能不全將大幅延長該藥排除所需時間，故需增加術前停藥天數，值得注意的是，若懷疑病人可能有DOAC蓄積之風險，如高齡、體重<50公斤或併用具嚴重藥品交互作用者，可考慮將停藥時間再提前12-24小時。侵入性診療術式部分依據預估出血程度區分為輕度風險 (minimal)、低至中度風險 (low-to-moderate) 及高度 (high) 風險，可同步影響到術前停藥與術後復藥之天數。一般而言，進行輕度出血風險術式者 (如白內障手術等) 可

考慮不停藥，或於手術當日暫停並於術後或隔日復藥，其中2021年歐洲心臟節律協會 (European Heart Rhythm Association, EHRA) 更明確指出輕度 (minor) 出血風險者可於術後當天 (≥ 6 小時) 或最遲隔天重新服藥；服用dabigatran欲進行低至中度出血風險術式 (如內視鏡含切片、手足或關節鏡檢查等小型骨科手術等)，其腎功能正常 ($\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$) 者建議術前停藥1天、腎功能不全 ($\text{CrCl} 30-49 \text{ ml/min}$) 者則建議術前停藥2天，並於手術24小時後 (通常為術後第1天) 重新服藥，ACCP治療指引更特別指出不建議於低至中度出血風險術後24小時內復藥；服用dabigatran欲進行高出血風險術式 (如內視鏡含息肉切除、心臟/神經/胸腔/腹部相關之大型外科手術等)，其腎功能正常 ($\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/min}$) 者建議術前停藥2天、腎功能不全 ($\text{CrCl} 30-49 \text{ ml/min}$) 者則建議術前停藥4天，並於手術48-72小時後 (通常為術後第2-3天) 重新服用與術前相同劑量之dabigatran，對於高栓塞風險的病人，則可於停藥之48-72小時內先使用enoxaparin 40 mg/day或dalteparin 5000 IU/day預防血栓。Dabigatran之侵

入性診療術前停藥與術後復藥時間請見表1。

簡而言之，術後恢復使用DOAC的時機主要取決於侵入性診療術式相關出血風險，而是否於術後停藥期間使用過渡性療法則依病人栓塞風險而定。本例病人係為預防再次中風而使用dabigatran，具胃腸道出血病史，無抗凝血劑相關藥品交互作用，其執行之大腸息肉切除手術屬高出血風險，術後如已正常止血，建議應於手術48-72小時後再恢復使用抗凝血劑以減少出血風險，復藥劑量宜與術前使用之劑量一致；停藥期間應留意中風風險，如為高栓塞風險病人，可於術後停藥期間使用enoxaparin (Clexane[®]) inj 0.4 cc SC QD以避免再次中風。

參考文獻：

1. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. Chest 2022;162:e207-43.
2. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace 2021;23:1612-76.

表、Dabigatran之侵入性診療術前停藥與術後復藥時間

術式 出血風險	腎功能 (CrCl, ml/min)	術前停藥 (天)					手術當天	術後復藥 (天)		
		-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
高	≥50						x	x		
	30-49		x	x	x	x				
低至中度	≥50						x			
	30-49								x	x
輕度							x			

註：「x」表示停藥；「→」表示用藥；「---」表示依病況考慮復藥。

