

台北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人: 陳振文

總編輯: 簡淑真

執行編輯: 王怡青

電話: 27372181-8443

地址: 台北市吳興街

252 號

中華民國一百零二年七月一日 出刊 第 61 期

本期內容：
● 長期腹膜透析病人併發包囊性腹膜硬化症藥物治療/ 黃盈華藥師
● 老年性黃斑部病變的檢查與治療/ 賀崇傑 藥師
● Votrient® (Pazopanib)：治療晚期或轉移性腎細胞癌之新藥/楊婷尊藥師
● 藥劑部 102 年 4 月-102 年 6 月藥品異動



長期腹膜透析病人併發包囊性腹膜硬化症之藥物治療

黃盈華 藥師

前言

目前台灣洗腎病患比率居世界排行前幾名，而因腎臟相關病變導致死亡的人數，為台灣十大死因的第十名(Table 1)。依據美國腎臟登錄系統(USRDS) 2007 年報公佈最新的全球尿毒症排行，台灣為全世界洗腎病患佔總人口比率(盛行率)與每年新增加洗腎病患比率的雙料冠軍，顯示在臺灣腎臟方面的相關疾病需要特別的重視。臺灣有許多民眾喜好服用藥品，於日常生活中一打開收音機，常常可收聽到電台疑似販賣藥品的廣告；另還有所謂高診次的病人，偏好至各個醫療院所就診，而開立的藥品，也許有類似或重複用藥的可能性，將這些藥品吃進人體後，有可能增加體內腎臟功能的負擔。上述都是一般認為可能造成台灣民眾洗腎人口日益增長的原因。

Table 1 行政院衛生署統計，民國 99 年台灣十大主要死因排序：

順位	病因	人數
1	惡性腫瘤	41,046 人
2	心臟疾病	15,675 人

3	腦血管疾病	10,134 人
4	肺炎	8,909 人
5	糖尿病	8,211 人
6	事故傷害	6,669 人
7	慢性下呼吸道疾病	5,197 人
8	慢性肝病及肝硬化	4,912 人
9	高血壓性疾病	4,174 人
10	腎炎、腎徵症候群及腎性病變	4,105 人

資料來源：行政院衛生署

一般洗腎又分為腹膜透析及血液透析。腹膜透析常見的併發症有腹膜炎、腹痛、透析管引流不暢、透析管堵塞或肺水腫；另有一種較少見之併發症為包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis, EPS)，為長期使用腹膜透析(Peritoneal Dialysis, PD)之洗腎病人，少見但很嚴重的併發症，若病人為腹膜透析轉換成血液透析(Hemodialysis, HD)的數個月到數年之後，仍可能發病。併發包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis, EPS)的病患，會因腹膜纖維化而增厚硬化，導致營養不良、腸道蠕動不良、腹膜透析失效，如果發現診斷越晚，即使開刀治療，死亡率仍偏高。

致病機轉

目前造成包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis, EPS)的真正致病機轉尚未十分清楚。初步推測為腹膜細胞在長期尿毒素、葡萄糖、酸性 PH 值及葡萄糖代謝產物(glucose degradation products)的刺激下產生變化，而後患者在某些發炎反應如腹膜感染或其他刺激因素的作用下，使蛋白纖維滲出物不易分解，造成腹膜的逐漸纖維化而變厚、腸道變厚、腹膜沾黏增生，最終導致包囊性腹膜硬化。

臨床表徵

包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis, EPS) 症狀最主要是因為小腸被增厚且纖維化的腹膜所包裹所造成。腹膜的逐漸纖維化會造成腹膜的通透性下降，其症狀發生都是緩慢進行的，初期表現是不具特異性的腸胃道症狀及脫水(ultrafiltration, UF)效果變差。若病程發展至腹膜沾黏增生逐漸惡化後，則會發生似腸阻塞的症狀，例如：食慾不振、噁心、嘔吐、腹漲、腹痛、便秘、腹瀉或體重減輕等各種腸胃道症狀；

臨床上甚至有發燒、貧血、腹水、血樣透析液、腹部腫塊等現象，此時若病患還在做腹膜透析，便發生無法脫水的現象。常見易發生包囊性腹膜硬化症的危險因子如 Table 2。

Table 2 Risk Factors for EPS

PD-Dependent Factors	PD-Independent Factors
Duration of PD	β -Blocker use
Peritonitis (recurrent or severe)	Genetic predisposition
Poor biocompatibility of dialysate	
Acetate or lactate buffer	
Acidity	
Glucose	
High osmolality	
Plasticizer	
Poor biocompatibility of other chemicals	
Disinfectants; chlorhexidine	
Antibiotics	
High-transporter membrane	

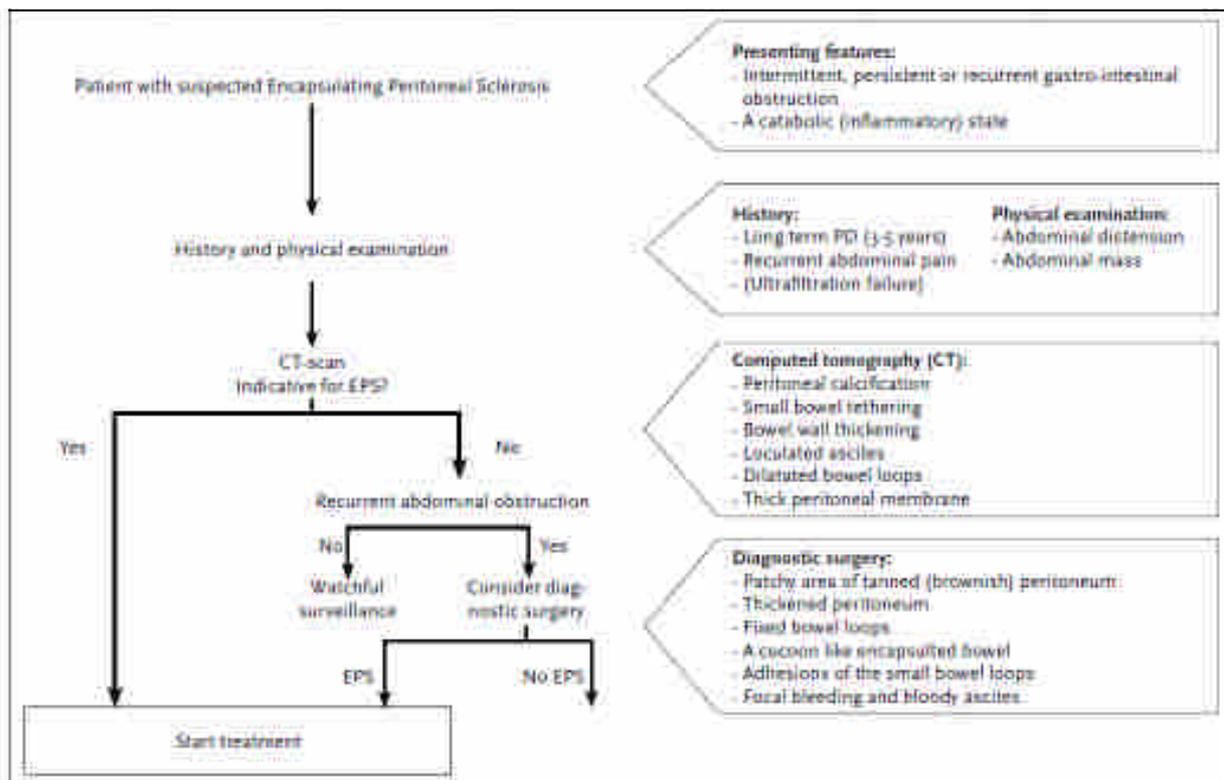
PD : Peritoneal dialysis

Am J Kidney Dis. 2006;47:697-712

診斷

臨床上診斷包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis , EPS)需要靠諸多證據包括病史、臨床症狀、影像學及組織病理學結合，才能較為確定。目前運用的診斷工具有：影像學檢查如腹部超音波、電腦斷層檢查，腹腔鏡或剖腹探查取得腹膜組織做切片病理診斷等。(Fig. 1)

Figure 1. Proposed algorithm for the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis



Neth J Med. 2011;69:500-507.

治療

目前對於包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis , EPS)之治療尚未有一定的治療準則，但有相關之臨床上治療經驗可供參考 (Table 3)。

Table 3 Therapeutic Approaches in Encapsulating Peritoneal Sclerosis

Therapy	Type of evidence
Corticosteroids	Case reports
Transplantation	Case reports
Immunosuppressive therapy + transplantation	Small series
Phosphatidylcholine	Case reports
Peritoneal rest	Case reports
Long-term home parenteral hyperalimentation	Case reports
Antifibrotic agent	Animal model
Surgical viscerolysis	Small series

Peritoneal Dialysis International, 2000; 20: S43-55

大致上包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis , EPS)之治療，包含四個部分：

1. 全靜脈營養注射(Total parenteral nutrition; TPN)

2. 類固醇療法(Steroid Therapy)
3. 外科手術治療(Surgical Treatment)
4. 免疫抑制藥物：Tamoxifen

以下分別作介紹：

1. 全靜脈營養注射(Total parenteral nutrition; TPN)

由於包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis , EPS)會導致患者營養不良，嚴重的營養不良的患者甚至需要接受靜脈營養補充；因此依嚴重程度來判斷患者是否需給予全靜脈營養注射(Total parenteral nutrition; TPN)，且進行相關之營養衛教。但單獨給予全靜脈營養注射(Total parenteral nutrition; TPN)對於包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis , EPS)並無直接明顯的改善；且須考慮因給予全靜脈營養注射(TPN)可能導致細菌感染進而引發敗血症和死亡的風險性。

2. 類固醇療法(Steroid Therapy)

以類固醇來治療的包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis , EPS)，依據目前相關研究發現具有相當成效的。因此類固醇是被使用最為廣泛用來治療包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis , EPS) 的藥物。其作用為抑制腹膜發炎的過程及阻止膠原蛋白合成和成熟，進而減少腹膜的纖維化。在日本，使用類固醇療法作為第一線治療已經得到了相當程度的療效證實。

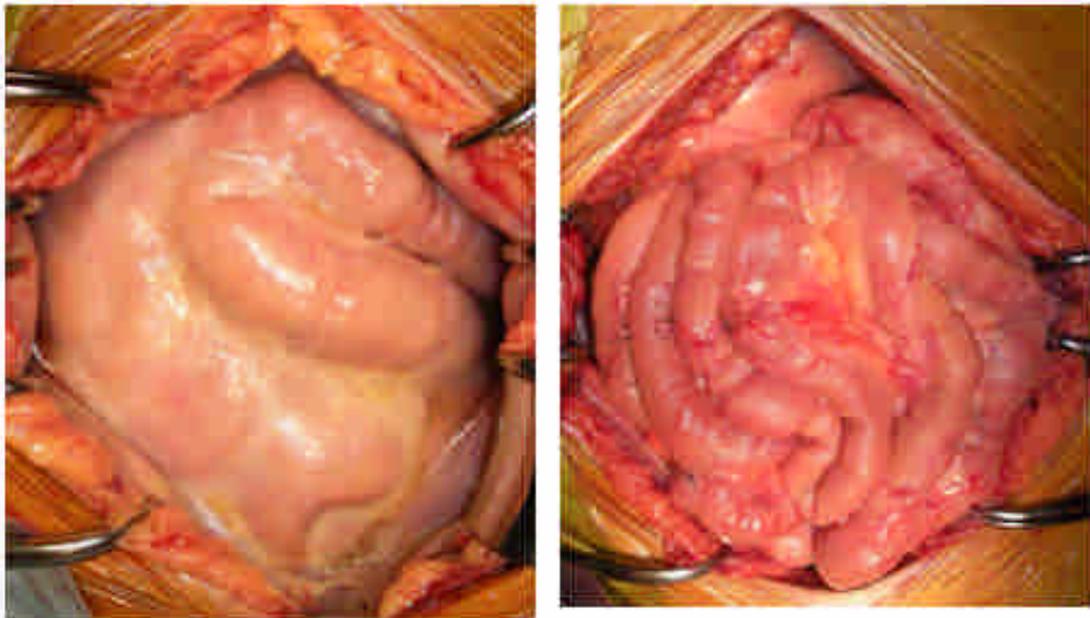
雖然以類固醇來治療包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis , EPS)的劑量和持續給予的期間，目前尚未有制定的治療規範，根據目前相關研究建議初始治療可使用 prednisolone 0.5~1.0 毫克/公斤/天或 methylprednisolone 500~1000 毫克 (pulse dose) 給予 2~3 天。在使用療程上，建議第一個月給予 prednisolone 0.5~1.0 毫克/公斤/天的劑量，第二、三個月 0.25~ 0.5 毫克/公斤/天，之後持續減量至第六個月為 10 毫克，治療的療程至少持續一年。在治療期間，須隨時監測當從高劑量的類固醇，漸漸轉而給予低劑量時，病人之腸阻塞及發炎反應的情況，若有需要，則需再次重新治療，同時因使用類固醇而引起之相關的副作用也需特別注意。

3. 外科手術治療(Surgical Treatment)

在外科手術治療方面，雖然包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis , EPS)的病患會有較高的術前、術後手術死亡率，但若病患對上述相關內科方面的治療反應不佳時，後續仍然必須接受手術藉以解除包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis , EPS)所引發的症狀(Fig 2.)。例如：此類患者發生嚴重的腸阻塞時，

則可能需要以外科手術做腸沾黏分離術來處理。而外科手術主要為清除沾黏及切除在此病症末期，因全部或局部小腸被增厚的纖維組織包裹所形成的“cocoon”。另有相關研究指出若在術前給予類固醇及免疫抑制藥物，術後發炎及沾黏發生的症狀會較減輕，且後續治療效果也較佳。

Fig 2. Laparotomy finding in patient with encapsulating peritoneal sclerosis (EPS)

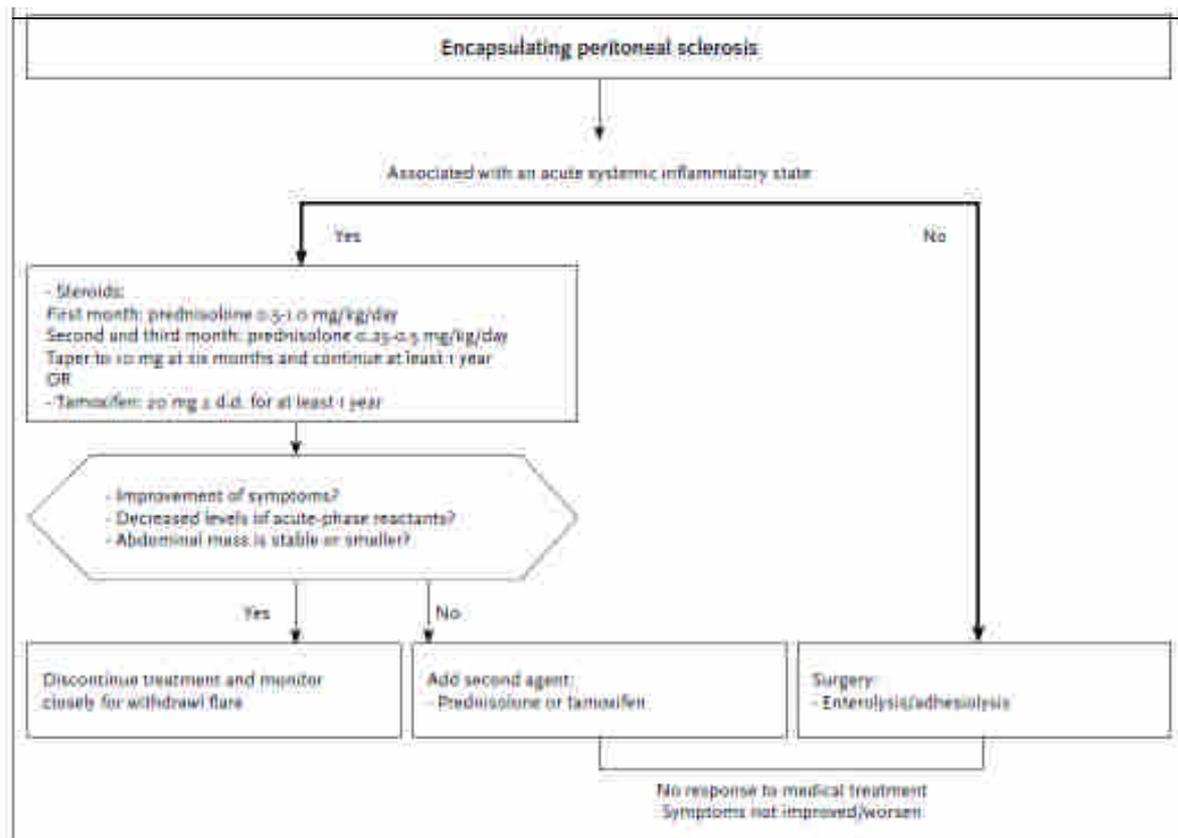


Left: at laparotomy, Right: after complete enterolysis Contrib Nephrol. 2012;177:38-47.

4. 免疫抑制藥物

目前文獻使用於治療包囊性腹膜硬化症的免疫抑制劑為 Tamoxifen。Tamoxifen 的治療機轉尚未明瞭，初步推測可能是經由抑制結締組織生長因素進而抑制了膠原蛋白的製造，而使其有抗纖維化的作用。Tamoxifen 用於治療包囊性腹膜硬化症 (Encapsulating Peritoneal Sclerosis, EPS) 的患者，依照目前大多數相關研究報告指出，使用劑量建議為 20~40 毫克/天。於早期診斷出包囊性腹膜硬化症 (Encapsulating Peritoneal Sclerosis, EPS) 的患者，給予 Tamoxifen 與類固醇合併用藥治療可有效地改善約 80% 因腹膜透析而病發包覆性腹膜硬化症病人的症狀。但若於太晚診斷出包覆性腹膜硬化症之病人，對於此組合的療效可能會失敗。在使用上因考慮到類固醇藥物之相關副作用及併發症，故於臨床上治療期間，當此類患者症狀改善之後，類固醇藥物需儘快減低劑量。

Figure 3. Proposed algorithm for the treatment of encapsulating peritoneal sclerosis



預防

包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis, EPS)為長期使用腹膜透析(Peritoneal Dialysis, PD)之洗腎病人，少見但嚴重的併發症。因此針對此類之患者，需更加謹慎注意包囊性腹膜硬化症(EPS)的發生。對於疾病之預防，須注意下列事項：

1. 及早診斷與治療腹膜炎。
2. 盡量保存患者之殘餘腎功能。
3. 減少高濃度葡萄糖透析液之暴露。
4. 避免及減低可能傷害腹膜的藥物及化學物質接觸腹膜。
5. 嚴重腹膜炎時要提早移除腹膜透析導管，以減低腹膜的受損。
6. 降低腹膜炎發生的機率、減少小分子物質的傳輸(相關檢驗數值如：BUN,Cr 等數據建議不要過高)。

結論

總而言之，對於長期利用腹膜透析之洗腎病人，需隨時注意病人之狀況，及相關檢驗數值，若診斷出包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis, EPS)時，須儘

早處理，可利用內科用藥或外科手術之治療方式。雖然目前藥物使用方面的研究，較偏向是許多臨床經驗之用法，但期待在未來對於包囊性腹膜硬化症(Encapsulating Peritoneal Sclerosis, EPS)此種疾病能有更進一步之突破發展，讓罹患此疾病之病人，除了能大大降低死亡率之外，亦期許病人能獲得更完善之照顧。

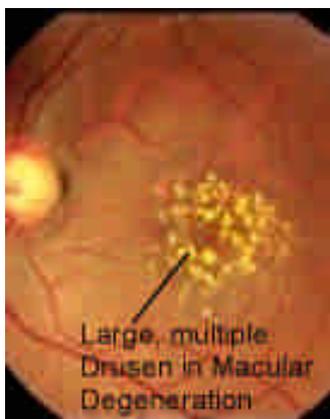
參考資料

1. Andrew I. Chin, Jane Y. Yeun.: Encapsulating Peritoneal Sclerosis : An Unpredictable and Devastating Complication of Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:697-712.
2. 行政院衛生署網站 http://www.doh.gov.tw/cht2006/index_populace.aspx
3. Declan de Freitas, Titus Augustine, Helen Hurst, Paul Taylor, Rosalind Williams, Alastair Hutchison, Paul E. C. Brenchley and Angela M. Summers : Encapsulating peritoneal sclerosis following renal transplantation despite tamoxifen and immunosuppressive therapy. *NDT Plus* 2008;5:333-335
4. Yoshindo Kawaguchi, Hideki Kawanishi, Salim Mujais, Nicholas Topley, and Dimitrios G. Oreopoulos Encapsulating Peritoneal Sclerosis : Definition, Etiology, Diagnosis, and treatment. *Peritoneal Dialysis International*, 2000; 20: S43-55
5. Kawanishi H, Moriishi M. Encapsulating peritoneal sclerosis: prevention and treatment. *Peritoneal Dialysis International*, 2007; 27: S289-292
6. Habib SM, Betjes MG, Fieren MW, Boeschoten EW, Abrahams AC, Boer WH, Struijk DG, Ruger W, Krikke C, Westerhuis R, de Sevaux RG, van der Sande FM, Gaasbeek A, Korte MR. Management of encapsulating peritoneal sclerosis: a guideline on optimal and uniform treatment. *Neth J Med.* 2011;69:500-507. Review.
7. 黃政文，長期腹膜透析併發症；台灣大學臨床醫學研究所博士論文，2010
8. Hideki Kawanishi. Surgical and Medical Treatments of Encapsulating Peritoneal Sclerosis. *Contrib Nephrol.* 2012;177:38-47. Review.



前言

老年性黃斑病變 (Age-related Macular Degeneration, AMD)是西方國家五十歲以上人口最常見不可逆視力喪失的原因，有早期及晚期的特色。早期階段在黃斑部有不連續的隱結(drusen)，會有視網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 過度著色；到了晚期，在視網膜下或視網膜色素上皮下會有新生血管 (neovascularization) 的形成，結果會造成纖維膠質結疤組織、出血及滲出。



通常黃斑部病變可細分二種主要類型：早期的「乾性」和晚期的「濕性」。濕性黃斑部病變若未於兩年內積極治療，九成病患的視力可能惡化至0.1以下，達到法定失明的標準。由於黃斑部的病變位置是在眼底的中央部位，因此醫師診斷此疾病必須深入眼底檢查，常利用眼底螢光血管攝影

(Fluorescein angiography, FAG)及循血綠 (Indocyanine green angiography, ICG)攝影兩種檢查方式；而阿姆斯勒方格(Amsler chart)檢查法則是適合病患自我檢查的方式。

診斷：

老年性黃斑部病變是一種臨床診斷，主要是依據眼底的變化來診斷。常用的檢查有：

1. 細隙燈 (slit-lamp) 及間接眼底鏡檢查：



圓形或卵圓形的地圖狀萎縮表示有視網膜色素層細胞的死亡及伴隨其上感光細胞的萎縮；色素增加表示有視網膜色素層的修補；在滲出性老年性黃斑部病變可看到視網膜下積液、出血及脂質滲出物、黃斑部的新生血管看起來呈灰色樣變化。

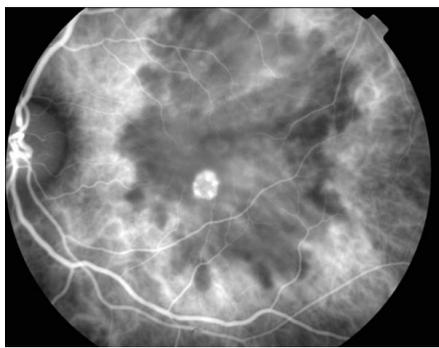
2. 視力檢查表：可以用來了解目前病人的視力喪失的程度。
3. 眼底螢光血管攝影 (Fluorescein angiography, FAG)：



可以用來確定診斷並可區分是滲出性或是非滲出性的老年性黃斑部病變。做法是使用眼底照相機，再經由靜脈注射螢光劑Sodium fluorescein，約5~10秒之後，照相機就會開始進行連續的眼底攝影。跟一般正常血管不同，新生血管會有螢光物質的滲出，如此便

可區分正常血管與新生血管。

4. 眼底循血綠攝影(Indocyanine green angiography, ICG)：



ICG一般是在FAG無法做出確切診斷，而對脈絡膜新生血管（Choroidal NeoVascularisation, CNV）有高度懷疑時所作之檢查。當黃斑部病變大量出血或視網膜積水時，則須利用ICG找出CNV的確切位置。而ICG較FAG優良的地方在於：

- (1) 可與血液中蛋白質結合，因此不會由脈絡膜微血管滲漏出去，有助於CNV之顯影。
- (2) 受激發所釋放的波長較長，接近遠紅外光，能夠穿透色素性上皮和脈絡膜。
- (3) 較不會被血紅素所吸收，比螢光劑穿透力更佳。
- (4) 安全、副作用少，病人較易接受。

但須注意的是ICG試劑含有碘，故對碘有過敏反應病史的患者，須小心使用

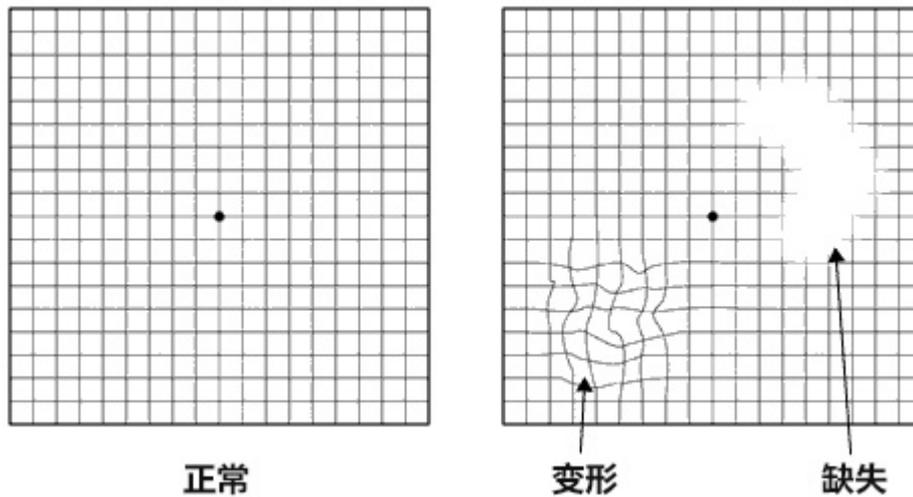
5. Amsler chart檢查：Amsler chart乃一張橫線與直線交織成的方格紙，其正中心有一個較大的黑點，用於患者眼睛聚焦的中心。其使用方式為：

- (1) 將方格紙放在視平線30cm之距離，光線須充足及平均。
- (2) 如日常有配戴眼鏡者，則配戴原有眼鏡進行檢查。
- (3) 用手蓋著左眼，右眼凝視方格表中心黑點。
- (4) 左眼重複以上步驟檢查。

若有脈絡膜新生血管的陽性反應者，則會有以下情況發生：

- (1) 線條彎曲、不清楚或顏色較黑、較淡。
- (2) 無法對方格紙的中心點固視。
- (3) 直線斷裂不連續、甚至某區域線條模糊不清或消失。

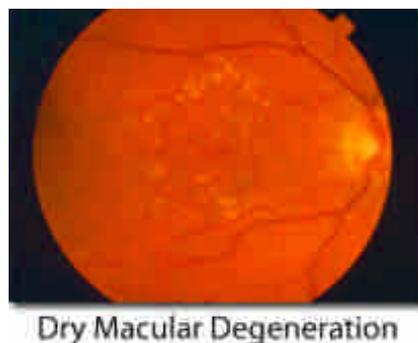
如果有以上陽性反應症狀則代表是黃斑部病變的警訊，應儘快找眼科醫生做進一步的檢查。



6. 眼部同步斷層掃描儀(optical coherence tomography, OCT)：可提供高解析度的視網膜斷層掃描影像，包括後玻璃體、視網膜感光細胞層、視網膜色素上皮細胞層及前脈絡膜的解剖構造，這些影像可以是切面(cross section)構造或是表面形狀 (topography)構造。主要可以用來偵測視網膜水腫或是視網膜下積液。

治療：

乾性黃斑部病變：無專一並有效的療法，只能減緩惡化。通常可能會使用一些抗氧化物質以減緩傷害。

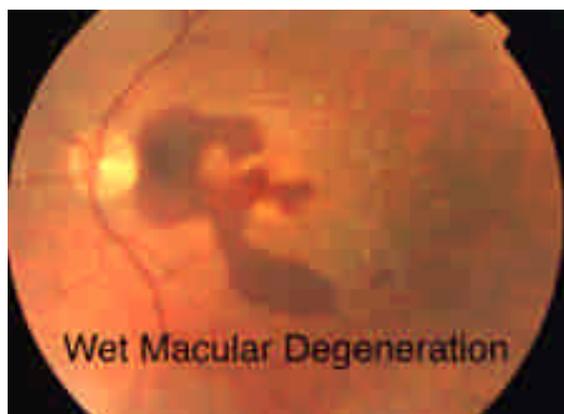


- 抗氧化物和鋅：使用抗氧化劑來減少自由基在黃斑部造成傷害的理論很早就已

經被提出了，一般常被研究的抗氧化物質包括維生素C、E、 β 胡蘿蔔素及微量元素鋅。在一個老年性黃斑部病變的研究中，每天使用500mg維生素C + 400IU維生素E + 15mg β 胡蘿蔔素 + 80mg氧化鋅 + 2mg氧化銅，跟對照組比較發現5年內可減少25%的病人從中期老年性黃斑部病變進展至晚期老年性黃斑部病變並可降低19%中度視覺喪失的危險（中度視覺喪失：與baseline比較，視力表差了15個字母，視力介於0.3~0.5左右）。但也有報告指出 β 胡蘿蔔素的攝取會增加吸菸者得到肺癌的機率，且高劑量維生素E也會讓糖尿病及心臟病患者增加心衰竭的機會，因此我們在使用這些抗氧化物質的時候需個別考量病人的狀況。在一般民眾衛教方面，可建議多攝取一些蔬菜及水果，特別是綠葉類的蔬果，如菠菜、甘藍等可以降低老年性黃斑部病變的風險。

- 戒煙酒：酒精會增加氧化壓力，而且飲酒也會造成營養失調，減低血中維他命E、鋅、胡蘿蔔素的濃度。香菸中所含的尼古丁是一個血管收縮因子，因此也會直接影響眼睛的脈絡膜血流速度；尼古丁也會減少感光細胞排除廢物的能力，而且抽菸也會減少視網膜色素上皮葉黃素的濃度，進而造成視網膜的氧化傷害；一旦患有乾性黃斑部病變後，繼續抽菸的話，可能會提早十年轉變成濕性黃斑部病變。

濕性黃斑部病變：



- 雷射光凝固治療（Thermal laser photocoagulation）：

用氬氣雷射(Argon Laser)或其他的高能量雷射直接對於網膜下新生血管膜的部位予以光學燒灼，而產生蛋白質凝固的效果，藉以摧毀整個新生血管膜組織。由於是非選擇性的燒灼方式，對於新生血管膜上的視網膜及其下的色素上皮細胞都一併加以破壞，治療部位常產生全層視網膜的破壞，而於相對應的視野產生立即與永久性的視力喪失。目前已減少採用。

■ 經瞳熱療法（Transpupillary Thermo Therapy，TTT）：

以低熱量的雷射光，直接照射血管病灶，產生蛋白質凝固作用，使血管經二、三個月後封閉以減少滲出物，這種療法對部分病例確實有控制的作用，尤其對於黃斑部外圍之病灶通常可優先考慮此法，但常常需要多次治療。這種治療的優點是健保有給付及可治療某些特殊病灶，缺點是須多次治療，效果緩慢，頂多能夠控制病情。

■ 光動力療法（Photodynamic therapy，PDT）：

經由血管注射光敏感藥物Verteporfin（VisudyneR），此藥物注入血管後會與血中的低密度脂蛋白（Low Density Lipoprotein，LDL）結合，由於新生血管膜富含LDL的受體，此藥物會大量顯現在視網膜下的不正常新生血管，使用689nm的紅光照射後會使得Verteporfin產生單氧自由基破壞新生血管膜的組織使血管封閉。這種療法的優點是對周圍組織較無傷害，較能維持對比敏感度且效果較快，血管在一、二週可封閉，其缺點則是血管封閉後常在二、三個月後再度出現，需要多次的治療，療程月二至三年，且費用昂貴，健保尚不給付。另外光動力療法僅對部分較小病灶有控制的效果；對台灣常見的範圍較大的非典型新生血管病灶則沒有效果；因此治療前的審慎評估是非常重要的。

由於光動力療法是較新的療法，費用又很昂貴，患者通常對其期待較高，實際上所謂有效，頂多只是控制病情，視力進步約僅一成，多數視力在治療後前半年至一年還是持續惡化，只是惡化較無治療慢，直到一年後才漸趨穩定。因此患者在治療前也應對治療的效果有應有的認識。畢竟光動力療法也只是“在沒有理想的治療方法當中效果較好的方法”。其治療效果，距離臨床恢復視力的理想，實際上有一段很大的差距。

由於Verteporfin（VisudyneR）是光敏感藥物，病人在接受治療的48小時內會對光產生敏感性，在此期間應盡量待在有溫和光線的室內，避免直接暴露於太陽光、鹵素燈、強光照明設備或美容燈下，如須外出應穿著防止光線照射的衣物及配戴深色太陽眼鏡，防紫外線防曬乳液並不能預防光過敏反應的發生。

■ 手術：

少部分臨床狀況可使用手術療法，包括玻璃體出血及網膜下大量出血。另外在外科上習慣用於治療中心小凹下層脈絡膜血管新生的網膜黃斑部位移法也嘉惠部分病患，但是手術風險較大須謹慎評估。

■ 玻璃體內抗血管新生療法（Intravitreal antiangiogenic therapy）：



此療法顧名思義就是將抗血管新生的藥物直接注射到玻璃體中，由於是採局部注射，所以可以避免一些全身性的副作用。

使用的藥物有：

1. **Ranibizumab**：一個月眼內注射一次，一年注射十二次。Ranibizumab是重組的人類單株抗體，對血管內皮生長因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF）具有專一性拮抗作用。在MARINA老年性黃斑部病變的認識與治療研究中，針對極微典型或遮蔽型的濕性病變病患，每月一次0.5 mg玻璃體內注射，一年後，病人比基礎視力少喪失且改善至少15個字母的視力，療效維持2年。在ANCHOR研究中，對明確典型的濕性病變病人給予ranibizumab加上光動力療法，一年後，病人比基礎視力少喪失且改善至少15個字母的視力。常見副作用有眼內炎(1%)和葡萄膜炎(1.3%)。
2. **Bevacizumab**：一個月眼內注射一次，一年注射十二次。bevacizumab和ranibizumab是結構相近的單株抗體，ranibizumab是抗體必需的片段，而bevacizumab是抗體必需的片段接上胺基酸序列，以增加對VEGF的鍵結能力。唯衛生署核准使用Bevacizumab的適應症為癌症治療，用於老年黃斑部病變仍屬於仿單標示外使用，需和醫師充分溝通了解使用風險後再行治療，治療後也需定期回診追蹤。
3. **Pegaptanib**：六週眼內注射一次，一年注射九次。Gragoudas針對1186個50歲和50歲以上具有中心小凹下層脈絡膜血管新生的病人做隨機試驗，每六週玻璃體內給一次0.3mg pegaptanib，持續48週；與安慰劑比較，給予pegaptanib的病人較少視力喪失三排或三排以上，副作用有眼內炎 (1.3%)。Pegaptanib的改善效果和光動力療法相似，但是不確定是否比其他玻璃體內注射的VEGF抑制劑有較明顯的優勢。
4. **Aflibercept**：一種作用類似VEGF抑制因子的蛋白質，用於治療濕性黃斑部病變的效果和ranibizumab相同。常見副作用有眼痛、結膜出血、飛蚊症、白內障和眼內壓上升

結論：

我國因人口近視比例全球第一，80%的學生族群有近視，其中三分之一為高度近視，加上老年人在人口組成佔的比例越來越重，黃斑部病變有可能超越白內障成為老年失明主因。故若有高度近視或長時間處於強光下的年長民眾更需定期檢查視力，早期發現問題並積極治療以減緩視力惡化的速度。

參考資料：

- 吳文權。黃斑部病變的症狀。高醫醫訊月刊；第25卷第12期
- 謝永宏、劉孟基、陳俊源、廖俊正。探討黃斑部病變及其治療趨勢。藥學雜誌第100期。
- 劉玉晴、陳玉美、賴永融、李建瑩。老年性黃斑部病變的認識與治療。藥學雜誌100期。
- 鍾玉衡，方信智。老年性黃斑部病變。家庭醫學與基層醫療。
<http://www.tafm.org.tw/Data/011/615/240605.pdf>。Google。19 Jun 2013
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. The New England Journal of Medicine 2006 Oct 5;355(14): 1419-31
- Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol. 2007;125(11):1460.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12):2537.



一、 腎細胞癌簡介以及前言

腎細胞癌又稱為腎腺癌（renal adenocarcinoma），是由過濾血液和移除廢物的腎小管上皮細胞病變所衍化而成的癌症。腎細胞癌(Renal cell carcinoma, RCC)發生率在腎臟惡性腫瘤中約佔 9 成比例，大約佔全身所有惡性腫瘤的 2-3%。大約每十萬個人就有 5.8 個人會發生，且 1.4 個人因此病而死亡。

腎細胞癌依細胞組織型態不同，可再細分為 4 種型別：1). 亮細胞（clear cell）renal carcinoma、2). papillary carcinoma、3). chromophobe renal carcinoma 和 4).Bellini (collecting) duct carcinoma。其中以 clear cell renal carcinoma 比例最高，約佔全部腎細胞癌的 70-90%。

二、 腎細胞癌的症狀

很多腎臟的腫瘤會一直到末期之前都不會有任何的症狀，大於 50%的腎細胞癌患者會在非預期、不具侵入性不具專一性的情況下被診斷出來，而經由專一性的腰痛、肉眼可見的血尿、以及可觸摸的腫瘤所被診斷出來的只有 6-10%，將近 30%的患者，經由常見的高血壓、虛弱、體重下降、貧血、高血鈣.....等常見的腎腫瘤相關症狀而診斷出來，只有少數的人因為骨頭疼痛以及持續性的疼痛被診斷出來。

三、 腎細胞癌的診斷

物理性診斷主要是看有沒有明顯的腫塊、明顯的頸部淋巴病變；常見的檢驗數據則是觀察病人的血清肌酸酐(serum creatinine)以及腎絲球過濾速率(glomerular filtration rate, GFR)、全血球數值、紅血球沉降速率、肝功能、血鈣數值、乳酸去氧酶(lactate dehydrogenase, LDH)、血鈣的數值。

大部分的診斷會透過腹部超音波(ultrasonography, US)以及斷層掃描(computed tomography, CT)或核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)來做檢測，確認腫瘤的種類

四、 腎細胞癌的分期

爲了評估腎腫瘤，依據 American Joint Committee on Cancer (AJCC)的癌症分期及 Robson Staging System，可大略將腎細胞癌分成四期：

- I. 腫瘤只侷限於腎臟內，且小於 7 公分
- II. 腫瘤只侷限於腎臟內，已入侵周邊組織但未超過腎筋膜(Gerota's fascia)
- III. 腫瘤延伸至週邊組織，甚至有靜脈侵入，或有一個淋巴結的轉移
- IV. 有大於一個淋巴結的轉移，甚至有其他器官的轉移

五、 腎細胞癌的治療

腎細胞癌的治療依據腫瘤大小、分期的不同、及有無轉移而影響到治療的方法。腎細胞癌對傳統化療藥物，如 5-FU、Vinblastine 等藥物的反應都不佳，可能原因之一爲癌細胞會表現大量的 p-glycoprotein，造成藥物的多重抗藥性。一般而言，局部且尚未轉移的腫瘤以手術治療爲主，而對於轉移性腎細胞癌則以藥物治療爲主。

手術治療

對於大部分尚未轉移的局部腫瘤細胞，仍然是以手術治療爲第一優先考量，尤其是 I 到 III 期的腎細胞癌，局部手術切除腫塊有很高的治癒率，但約有 20~30% 的病人在手術後 3 年內有復發情形，切除少部分非腫瘤的腎細胞可以避免局部腫瘤復發的情形。另外如果腫瘤大小已經大於 7 公分時，進行腎切除手術時，還是要考慮到其風險增加的因子，在腫瘤大於 7 公分的 T2 腎臟癌會比較建議腹腔的放射療法。

免疫療法

免疫療法爲給予免疫調節劑，刺激病人的免疫系統以增加對腫瘤的抗性，常用的免疫製劑包括 IL-2 (Interleukin-2)和 IFN- α (Interferon alpha)，雖然臨床上使用免疫療法的病人反應率約爲 15~20%，對於 clear cell type 的腎細胞癌、或肺轉移的患者，治療上仍扮演著重要的角色。若干擾素 IFN- α 合併 bevacizumab 對於風險因子較少的患者會比干擾素 IFN- α 單一療法的效果來的好；Interleukin-2 可以使用單一療法在一些癒後較好的患者身上，但其副作用也相對的較 INF- α 來的大。

標靶藥物治療

近年來標靶藥物的治療在轉移性的腎臟細胞癌扮演重要的角色，標靶藥物治療主要作用的機轉包括抑制 VEGF 或 mTOR pathway，進而抑制血管新生及細胞生

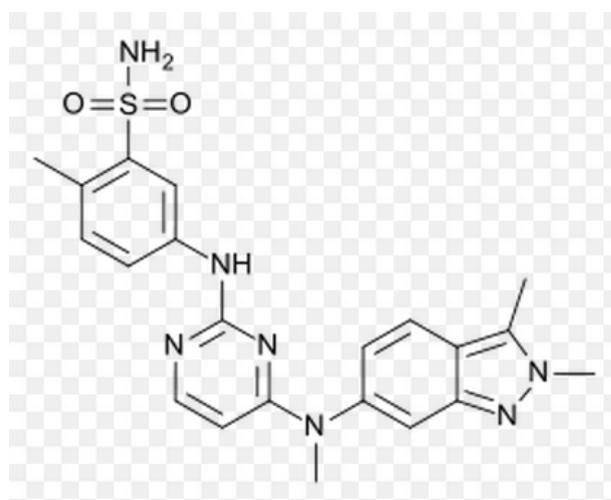
長，達到特異性抑制腫瘤生長的功能。目前在臨床上應用於治療腎細胞癌的標靶藥物包括以下幾類：

- I. Tyrosine kinase inhibitors
 - i. **Sorafenib** (Nexavar[®])
 - ii. **Sunitinib** (Sutent[®])
 - iii. **Pazopanib** (Votrient[®])
 - iv. **Axitinib** (Inlyta[®])
- II. Monoclonal antibody against circulating VEGF
 - i. **Bevacizumab** (Avastin[®]) combined with IFN- α
- III. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors
 - i. **Temsirolimus** (Torisel[®])
 - ii. **Everolimus** (Afinitor[®])

標靶藥物的單一及合併療法仍然在繼續研究中，沒有資料顯示哪一個新藥對於治療腎細胞癌有顯著的效果，但在延長病人壽命仍然有顯著的意義。無論如何，在治療上面仍然要考慮到藥物所帶來的毒性以及副作用，和病人的生活品質上面作一個衡量，目前單一的藥物治療仍然是轉移性腎細胞癌的主要療程。2009年10月美國FDA核准治療轉移性腎細胞癌的新藥 Pazopanib (Votrient[®])上市，隔年6月於歐盟核准，提供給已有轉移且無法接受手術治療病人新的藥物選擇。

六、 Votrient[®] (Pazopanib)簡介

藥品結構



Pazopanib

分子式為 5-[[4-[(2,3-Dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-

methylbenzolsulfonamide

作用機轉

Pazopanib 是一個口服的小分子多重酪氨酸激酶抑制劑，主要作用的地方包括血管內皮生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)，血小板衍生生長因子受體 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)，和纖維母細胞生長因子受體 (fibroblast growth factor receptor, FGFR)，以及細胞激素受體 (cytokine receptor, c-Kit)，可藉由影響不同的訊息傳遞路徑而抑制血管新生。

藥物動力學

吸收：口服 pazopanib 後達到最高血中濃度的時間中位數為2至4小時。在Phase I 的研究中，Pazopanib 每日劑量超過800 mg 時，AUC 或Cmax 並沒有同時增加，因此每日建議劑量不超過800mg。Pazopanib 口服生體可用率約14%~39%，錠劑壓碎後服用會增加 pazopanib 的生體可用率約46%，Cmax 可增加至2倍，Tmax 減少2小時，因此，為避免增加藥物暴露量，VOTRIENT 錠劑不建議壓碎服用。若與食物併服會增加 pazopanib 的全身暴露量，與高脂或低脂食物併服也會使AUC 與 Cmax 增加大約2倍，因此，pazopanib 應於空腹服用，至少餐前1小時或餐後2小時服用。

分佈：Pazopanib 與人體血漿蛋白結合比例超過99%。在10 至100 µg/mL 之間，此結合比例不受濃度影響。體外試驗結果顯示 pazopanib 是P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 及乳癌阻抗蛋白質 (breast cancer resistant protein, BCRP) 的受質。

代謝：體外試驗顯示 pazopanib 主要由CYP3A4 代謝，少部分由CYP1A2 與 CYP2C8 代謝。

排除：服用建議劑量800 mg pazopanib 後，平均半衰期為30.9 小時。主要是經由糞便排除，腎臟排除的部分僅佔投予劑量的<4%。在中度肝功能不全的病人 (Total bilirubin >1.5~3 x ULN) 中 Pazopanib 的排除會降低至一半，因此在中度肝功能不全的病人建議每日劑量為200mg。

藥物交互作用

體外試驗結果顯示，pazopanib 在人體肝臟微粒體內的氧化代謝主要受到

CYP3A4 的影響，CYP1A2 與 CYP2C8 的影響較少。因此 CYP3A4 抑制劑及誘發劑可能會影響 pazopanib 的代謝。

CYP3A4 抑制劑：併用 pazopanib 與強效 CYP3A4 抑制劑（例如：ketoconazole、ritonavir、clarithromycin）可能會增加 pazopanib 的濃度。若必須併用強效 CYP3A4 抑制劑，則應考慮降低 VOTRIENT 的劑量。葡萄柚汁會抑制 CYP3A4 的活性，可能因而增加 pazopanib 的血中濃度，故應避免飲用。

CYP3A4 誘導劑：CYP3A4 誘導劑（例如 rifampin）可能會降低 pazopanib 的血中濃度。若無法避免而需長期服用強效 CYP3A4 誘導劑，則不應使用 Votrient[®]。

臨床療效

Pazopanib 的臨床療效在 Phase III 臨床試驗中得到證實。在一隨機、雙盲、安慰劑為對照組的臨床試驗中，共收入 435 個局部晚期或轉移型腎細胞癌病人，所有病人依 2:1 的方式隨機分配到 Pazopanib 或是安慰劑組，試驗設計的主要評估指標為無惡化存活期 Progression free survival (PFS)，次要終點為整體存活期 Overall survival (OS)。結果顯示，Pazopanib 治療期中位數為 7.4 個月，相對安慰劑組為 3.8 個月。無惡化存活期的 Pazopanib 組為 9.2 個月，相對安慰劑組為 4.2 個月，比安慰劑組之風險比值為 0.46 (P<0.0001)。而在次群組風險值分析當中，不管在不同年齡層、之前接受過的治療次數、疾病部位、或是分期等，接受 Pazopanib 治療均可以降低死亡風險。在副作用方面，常見的副作用包括高血壓(46%)、髮色改變(39%)、腹瀉(38%)、食慾不振(24%)、和噁心(24%)，在實驗數值上的不良反應包括低血鈉(7%)、和肝指數升高(AST/ALT: 7%/6%)，在試驗中有兩例嚴重不良反應，分別為猝死和胃腸道出血。

根據上述 Phase III 臨床試驗，FDA 和 EMEA 通過 Pazopanib 作為腎細胞癌的新藥，NCCN guidelines 也將 Pazopanib 定位為治療復發或第四期腎細胞癌，且無法以手術治療之病人的第一線用藥，對先前已使用過免疫療法治療無效的病人仍可使用。目前並無與其他標靶藥物療效比較的文獻，在 NCCN guideline 中將 Pazopanib 與其他標靶藥物，包括 Sorafenib、Sunitinib、Temsirrolimus 並列為第一線用藥。

七、 結語

腎細胞癌治療主要以手術為主，包括部分腎臟保留性手術、根治性腎臟切除術或加上淋巴結切除術、細胞減量性腎切除（cytoreduction nephrectomy）。放射線治療作為腦轉移或骨轉移的緩和治療。晚期或轉移性腎細胞癌對化學治療或荷爾蒙治療的效果很差，過去主要依賴細胞激素（cytokines）interferon- α 或 interleukin-2 的免疫治療，一般而言，免疫治療無法大幅延長病人存活期，高劑量 interleukin-2 治療可使一小部分病人長期存活，但毒性太強，能承受的人少。近幾年標靶治療已逐漸成為轉移性腎細胞癌的治疗選擇，雖然研究缺乏標靶藥物間的臨床療效比較，依目前的文獻來看 Pazopanib 與其他標靶藥物的副作用類似，同樣能增加無惡化存活期與整體存活期，對於”治療晚期或轉移性腎細胞癌”適應症的核准，給予治療多了一個新的選擇。

參考文獻

1. Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009;20:81-iv2.
2. Price P, Sikora K, Illidge Y, eds. *Treatment of Cancer*. fifth ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
3. Guidelines on Renal Cell Carcinoma (Full Guideline - 2010 - ENGLISH). European Association of Urology, 2010.
4. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase iii trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
5. Votrient 藥品仿單

附件一 votrient 用藥資訊

學名	pazopanib
商品名	Votrient [®]
適應症	晚期腎細胞癌之第一線治療，或用於已接受細胞激素(cytokine)治療失敗之晚期腎細胞癌患者。
機轉	為口服的血管新生抑制劑，主要作用的地方包含血管內皮生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor) VEGFR，血小板衍生生長因子受體 (platelet-derived growth factor receptor) PDGFR，和纖維母細胞生長因子受體(fibroblast growth factor receptor) FGFR，以及細胞激素受體(cytokine receptor) (c-Kit)。
建議劑量	VOTRIENT 之建議劑量為 800mg 初次劑量調降時應調整為 400 mg，接續的劑量減少或增加應根據個別患者的耐受性，每次調整 200 mg。VOTRIENT 之劑量不應超過 800 mg。
用法	一天一次，空腹時口服 800 mg（至少於用餐前 1 小時或用餐後 2 小時），不可壓碎使用
藥物交互作用	避免與強效 CYP3A4 抑制劑及誘導劑併用
懷孕分級	D
授乳婦女	依狀況考慮停藥或是停止哺乳
劑量調整	中度肝功能不全患者的VOTRIENT 劑量應調降至每日200 mg。輕度肝功能不全患者不須劑量調整。目前沒有嚴重肝功能不全患者的資料尚未分析完畢，因此，VOTRIENT 不建議用於此類患者。
健保給付規定	<ol style="list-style-type: none"> 1.可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌(clear cell renal carcinoma)。 2.本品使用無效後，不得申請使用 temsirolimus 或其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 等藥品。 3.需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以三個月為限送審時需檢送影像資料，每三個月評估一次。

	<p>4.病人若對藥物產生耐受性不佳（intolerance），則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他TKI (Tyrosine kinase inhibitor)。</p>
副作用	<p>可能出現的嚴重副作用：肝毒性、QT 延長、Torsades de pointes、出血事件、動脈血栓事件、胃腸道穿孔及瘻管。 常見副作用：腹瀉、高血壓、髮色改變、噁心、疲勞、食慾不振、嘔吐。</p>



藥劑部 102 年 4 月-102 年 6 月藥品異動

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨或停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
ULEXIN '500mg' (Cephalexin) (OULE500)	Cephanmaycin 500mg cap. (Cephalexin) (OCEPH)	1. 適應症：葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染。 2.本品項為同成分、同劑量取代。
Vitamin K1 Tab. (Phytomenadione) (OVITK1)	Phytomenadione (Vit. K1) tab. (Phytomenadione) (OPHYT)	1. 適應症：凝血？元過低症、外科手術之出血預防及治療、閉塞性黃疸、新生兒黃疸。 2.本品項為同成分、同劑量取代。
Hicalol 0.25mcg (Calcitriol) (OHICA)	U-CA 0.25mcg (Calcitriol) (OU-CA)	1. 適應症：佝僂症、軟骨病、促進鈣磷吸收、變他命D缺乏症、過敏性疾患。 2.本品項為同成分、同劑量取代。
Bacitracin-Neomycin oint 30gm/tube (TBAC-N)	Biomycin oint. 40 g (TBIOM)	1. 適應症：急救、預防及減緩皮膚刀傷、刮傷、燙傷之感染。 2.本品項為不同成分、不同劑量、不同包裝量取代。 3.本品項成分為Neomycin 5mg/g + Tyrothricin 0.5mg/g，40g/tube。
Ulexin 250mg (Cephalexin) (OULE250)	Cephalexin 250mg (Cephalexin) (OCEP250)	1. 適應症：有感受性細菌所引起之泌尿生殖道、呼吸道、柔組織及皮膚等感染症。 2.本品項為同成分、同劑量取代。

通告主旨：藥品異動

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Diltelan SR 90mg (Diltiazem) (ODILT)	Nakasser SR 90mg (Diltiazem) (ONAK)	1. 適應症：高血壓。 2.本品項為同成分、同劑量取代。
Antipain patch (Flurbiprofen 40mg)	Flurbi PAP 40mg/patch	1. 適應症：變形性關節症、肩關節周圍炎、肌腱

(TANT)	(Flurbiprofen 40mg) (TFLUR)	<p>鞘炎、腱周圍炎、上腕骨上髁炎、筋肉痛、外傷後之腫脹、疼痛等諸症狀的鎮痛、消炎。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p>
--------	--	--

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Exforge FC Tab 5/160mg (Amlodipine besylate/Valsartan) (OEXFO)	<p>1. 適應症：治療高血壓，此複方藥品不適合用於起始治療。</p> <p>2.本品項為複方，成分為：Amlodipine besylate 5 mg / Valsartan 160 mg。</p>
PG2 Inj. 500mg (Astragalus Membranaceus) (IPG2)	<p>1. 適應症：適用於癌症末期因疾病進展所導致中重度疲勞症狀之改善。</p>