

國泰藥訊

發行人：林志明 總編輯：黃婉翠 主編：吳曉芳

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛生署食品藥物管理局藥品相關新聞稿(102年4-6月)

- Nilotinib 藥品安全資訊風險溝通表
- 公告含 Menthol、Camphor、Methyl Salicylate 成分外用製劑藥品之仿單加註相關事宜
- 公告含 Hydrochlorothiazide 成分藥品之再評估結果相關事宜
- Tolvaptan 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Thalidomide 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Bevacizumab 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表
- 第一代Cephalosporin 抗生素藥品安全資訊風險溝通表
- Thalidomide 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 公告含 Escitalopram Oxalate 成分口服藥品再評估結果相關事宜
- 公告含 Diphenhydramine 成分藥品之再評估結果相關事宜
- Dabigatran 藥品安全資訊風險溝通表

2. 國泰綜合醫院 ADR 通報案例(102年4-6月)

3. 簡介慢性阻塞性肺病與藥物治療選擇

4. 骨質疏鬆症簡介與突破性治療新藥：Denosumab

行政院衛生署食品藥物管理局藥品相關公告資訊 (102 年 4-6 月)

公告日期	標題
20130415	Nilotinib 藥品安全資訊風險溝通表
20130417	公告含 Menthol、Camphor、Methyl Salicylate 成分外用製劑藥品之仿單加註相關事宜
20130429	公告含 Hydrochlorothiazide 成分藥品之再評估結果相關事宜
20130502	Tolvaptan 成分藥品安全資訊風險溝通表
20130506	Thalidomide 成分藥品安全資訊風險溝通表
20130506	Bevacizumab 成分藥品安全資訊風險溝通表
20130507	Valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表
20130509	第一代Cephalosporin抗生素藥品安全資訊風險溝通表
20130524	Thalidomide 成分藥品安全資訊風險溝通表
20130528	公告含Escitalopram Oxalate成分口服藥品再評估結果相關事宜
20130605	公告含Diphenhydramine成分藥品之再評估結果相關事宜
20130627	Dabigatran 藥品安全資訊風險溝通表

Nilotinib 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 加拿大 Health Canada 發布，於臨床試驗及上市後經驗中皆發現，使用 Nilotinib 成分藥品曾有發生動脈粥狀硬化相關疾病的案例，如：周邊動脈阻塞性疾病、股動脈狹窄、冠狀動脈狹窄、頸動脈狹窄及腦血管意外等。建議病人於治療期間應監測動脈粥狀硬化相關疾病的症狀，且於治療前及治療期間應密切監測血脂和血糖。並說明將於該成分藥品仿單之警語、注意事項及上市後不良反應等處更新上述安全資訊。

公告含 Menthol、Camphor、Methyl Salicylate 成分外用製劑藥品之仿單

加註相關事宜

摘要： 衛生署於 96 年 7 月 30 日衛署藥字第 0960326125 號公告「含 Menthol、Camphor、methyl salicylate 成分外用製劑藥品之仿單加註相關事宜」，其公告事項第一項第三點有關「含 camphor 之外用藥品仿單，應加註蠶豆症患者請勿使用」乙節予以刪除。

公告含 Hydrochlorothiazide 成分藥品之再評估結果相關事宜

- 摘要：
1. 依據文獻指出，使用含 Hydrochlorothiazide 成份藥品可能發生急性近視 (acute myopia) 及續發性隅角閉鎖型青光眼 (secondary angle-closure glaucoma) 之風險。
 2. 經本署再評估該類藥品之風險與臨床效益後，含該成分藥品仿單「警語」應加刊「急性近視與續發性隅角閉鎖型青光眼：Hydrochlorothiazide 是一種磺胺類藥物，會引起特異體質反應，導致急性短暫近視與急性隅角閉鎖型青光眼，症狀包括急遽的視力下降或眼部疼痛，通常發生在開始用藥後數小時或一週內。急性隅角閉鎖型青光眼若未加以治療，可能導致視力永久喪失，主要治療方式為儘快停止使用 Hydrochlorothiazide。若仍未能有效控制眼壓，可能即需考慮立即尋求醫療或手術程序。引發急性隅角閉鎖型青光眼的風險因子，包括曾使用磺胺類或青黴素等藥物發生過敏之病史。

Tolvaptan 成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要： Samsca® (tolvaptan) 不應服用超過 30 天，且有潛在性肝臟疾病的病人不應服用，因為可能會引起肝臟傷害，發生導致肝臟移植、甚至死亡之風險。
- 建議：
1. 病人如出現肝臟疾病的徵兆，應停止服用 tolvaptan。
 2. 一般病人服用 tolvaptan 天數不可超過 30 天。
 3. 有潛在性肝臟疾病（包括肝硬化）的病人應避免服用 tolvaptan。
 4. 病人需注意 tolvaptan 可能會引起肝臟疾病，包括危及生命的肝衰竭，若服藥過程有任何疑慮請與開方醫師聯繫。

Thalidomide 成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要： 加拿大衛生部 (Health Canada) 近期發布 thalidomide 成分藥品可能引起動脈栓塞之風險，並要求其仿單加刊相關內容，警訊重點摘要如下：
1. 曾有病患使用 thalidomide 藥品發生動脈栓塞之通報案件，例如心肌梗塞、腦血管意外和暫時性缺血性發作等，且特別容易發生在治療的前 5 個月內，有時甚至有致命的危險。
 2. 動脈栓塞的危險因子，除了潛在性的惡性疾病、年齡 65 歲以上及男性外，還包括高血脂、高血壓、糖尿病、肥胖、腎臟疾病和抽菸。
 3. 醫療人員需注意觀察病人是否有動脈栓塞的徵兆與症狀；具血栓危險因子的病人建議給予血栓預防治療。
 4. 若發生可能發展中風或是心臟病發作的症狀，病人需被告知並尋求醫療協助。衛教病人預防血栓形成相關事項，特別是有其他血栓危險因子的病人。

Bevacizumab 成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要：
1. Avastin®曾於臨床試驗及上市後通報發現有引起壞死性筋膜炎的案例，其中包括死亡案例。羅氏大藥廠全球已接獲 52 例上述相關案例，其中有 17 件致命性的案例。
 2. 壞死性筋膜炎是一種罕見但危及生命的軟組織感染，其臨床表現為淺筋膜及皮下組織迅速擴散壞死。免疫功能低下及糖尿病患者發生壞死性筋膜炎的風險較高。
 3. 壞死性筋膜炎的通報案例發生於各種使用 Avastin®治療癌症的病人，約有三分之二的通報案例是大腸直腸癌病人，有 21 名病人在發生壞死性筋膜炎之前曾有腸胃道穿孔、瘻管形成或傷口感染併發症。所有的病人除了使用 Avastin®外也有接受其他的化學治療，其中部分病人並無任何其他風險因子。
 4. 加拿大衛生部(Health Canada)與羅氏大藥廠建議當診斷為壞死性筋膜炎時，應立即停用 Avastin®，並接受適當治療。此外，該藥品仿單將加刊相關安全訊息。

Valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要： 美國 FDA 發布有關 valproate sodium 藥品之用藥安全警訊，重點摘要如下：
1. 根據 NEAD 試驗，在母親孕期暴露於 valproate 相關成分藥品的孩童，相較於母體暴露於其他抗癲癇藥品的孩童，6 歲時有較低的智商 (IQ scores)。
 2. 美國 FDA 要求廠商修改該成分藥品仿單，包括：
 - (1) 將該類成分藥品用於預防懷孕婦女之偏頭痛列為禁忌，並建議適孕年齡之女性，除非為必要之醫療處置，否則不應服用該成分藥品；若需服用時，亦則應採取避孕措施。
 - (2) 將該類成分藥品用於偏頭痛的孕婦用藥安全級數從“D”級提升為“X”級，但用於治療癲癇及躁鬱症躁期的孕婦用藥安全級數仍維持“D”級。

第一代 Cephalosporin 抗生素藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要：
1. 衛生署藥害救濟審議委員會審議藥害救濟申請案件時，發現有病人曾對某種第一代 cephalosporin 抗生素過敏，仍被處方另一種第一代 cephalosporin 抗生素，而發生交叉過敏之情形。
 2. 依據該類藥品仿單記載：第一代 cephalosporin 抗生素藥品禁用於曾對於 cephalosporin 類抗生素藥品過敏者，因可能發生交叉過敏之情形。

Thalidomide 成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要：
1. 臨床試驗發現，先前未曾接受過治療的多發性骨髓瘤病人接受 melphalan、prednisone 及 thalidomide 的合併治療，相較於以 lenalidomide 併用 dexamethasone 的治療，會顯著提高急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 及骨髓生成不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) 之風險，且 thalidomide 引發上述不良反應之風險亦會隨著用藥時間增加而提高。
 2. 加拿大衛生部 (Health Canada) 將加註上述相關安全資訊於藥品仿單之「警語及注意事項」及「病人資訊」欄位，並提醒醫師在開始使用 thalidomide 與 melphalan 及 prednisone (MPT) 的合併治療前，應考量 AML 及 MDS 之風險，並應於治療前及治療期間利用標準癌症篩檢方式仔細評估病人是否發生第二原發性癌症。

公告含 Escitalopram Oxalate 成分口服藥品之再評估結果相關事宜

- 摘要：
1. 依文獻指出，每日服用含 Escitalopram 成分藥品劑量超過 20 毫克可能造成 QT 間隔 (QT interval) 延長，具有導致心律不整之風險，且此風險與治療劑量有正相關。
 2. 經本署蒐集國內外相關資料，再評估該藥品的風險與效益後，含該藥品中文仿單應加刊下列內容：
 - (1) 「禁忌」：先天性 QT 間隔延長症候群 (long QT syndrome)。
 - (2) 「用法用量」：65 歲以上老年人，肝功能有問題的病人，以及使用 omeprazole 或 cimetidine 等胃藥的病人，escitalopram 之建議每日最大劑量為 10 毫克。
 - (3) 「警語」：Escitalopram 可能導致與劑量有關之 QT interval 延長，每日劑量不得超過 20 毫克，escitalopram 不得用於先天性 QT 過長症候群，或 QT 間隔延長病人。當病人使用會導致 QT 間隔延長的藥物，或會引起體內電解質減低的藥物，不建議併用 escitalopram。
 - (4) 「注意事項」：Escitalopram 可能導致與劑量有關之 QT interval 延長，每日劑量不得超過 20 毫克，有先天性 QT 間隔延長症候群者應避免服用 escitalopram，服用 escitalopram 前須先矯正低血鉀和低血鎂之狀況，且須定期檢測血液電解質濃度。應積極監測有同時服用其他藥物而有較高 Torsades de pointes 風險患者的心電圖。
 - (5) 「藥物交互作用」：延長 QT 間隔的藥品—使用 omeprazole 或 cimetidine 等胃藥的病人，escitalopram 之建議每日最大劑量為 10 毫克。

公告含 Diphenhydramine 成分藥品再評估結果相關事宜

摘要： 有關旨揭公告其公告事項第一項第一點「1.嬰幼兒 (premature infants 及 neonates)不建議使用」修訂為「早產兒 (premature infants)及新生兒 (neonates)不建議使用」。

Dabigatran 藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 澳洲 TGA 發布 dabigatran 再評估結果，說明該藥品會增加出血的風險，醫師於處方 dabigatran 時，需考量會造成病人出血的危險因子(包括年齡 75 歲以上、中度腎功能障礙(CrCl 30-50mL/min)，及其他特定情況及用藥)；同時不建議目前有裝置人工心臟瓣膜者服用 dabigatran，並且將併用 dronedarone 列為禁忌。

國泰綜合醫院 102 年 4-6 月 ADR 通報案例

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
4/02	Cephalexin	GI.toxicity	4/02 Watery diarrhea	門診	院內	婦產科醫師
4/03	Levofloxacin	Dermatomucosal toxicity	4/01 Diffuse skin rash initially his thighs, and progressed to trunk, neck and arms.onychomycosis	住院	院內	一般醫師
4/06	Valproate soln	Hepatotoxicity	3/25 Liver failure GOT=125 GPT=1522	住院	院內	藥師
4/09	Amoxicillin	Anaphylactic reaction	4/09 Anaphylatic shock, angioedema	急診	院內	一般醫師
4/12	Gentamicin	Nephrotoxicity	4/04 Acute renal failure 3/27 Scr=1.25 , 4/4 Scr=5.25	急診	院內	藥師
4/13	Docetaxel	Blood dyscrasia	4/10 WBC=1580 Neut. Seg=30.0	門診	院內	乳癌個管師
4/16	Prochlorperazine	Neurotoxicity	4/13 Extrapyramidal side effects (EPS)	住院	院內	藥師
4/19	Epirubicin Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	4/16 WBC=960 Neut. Seg=55.0	門診	院內	乳癌個管師
4/20	Docetaxel	Blood dyscrasia	4/20 WBC=680 Neut. Seg=3.0	門診	院內	乳癌個管師
4/20	Docetaxel	Blood dyscrasia	4/20 WBC=790 Neut. Seg=20.0	門診	院內	乳癌個管師
4/22	Alprazolam	Dermatomucosal toxicity	4/22 口腔及肛門潰瘍	門診	院內	耳鼻喉醫師
4/23	Butylscopolamine	Anaphylactic reaction	4/23 臉腫起來。起紅疹	門診	院內	總務員工
4/24	Piperacillin/ Tazobactam	Dermatomucosal toxicity	4/20 Skin rash over chest, back, neck, face and bilateral knee	住院	院內	藥師
4/24	Methimazole	Dermatomucosal toxicity	4/21 皮膚會癢	門診	院內	藥師
4/25	Acetaminophen	Hepatotoxicity	4/24 GOT=106 GPT=91	急診	院內	藥師
4/25	Spironolactone	Other	4/23 男性女乳	門診	院內	藥師
4/25	Propofol	Febrile reaction	4/15 溫度 40℃ ,HR 130~140 下/min	住院	院內	藥師
4/25	Amiodarone Amoxicillin/ Clavulanate	Dermatomucosal toxicity	4/21 Generalized skin rash	住院	院內	藥師
4/26	Carboplatin	Dermatomucosal toxicity	4/18 皮膚癢,紅疹	住院	院內	藥師
4/26	Aspirin 100mg	GI.toxicity	3/22 GI bleeding	急診	院內	藥師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
4/27	Metoclopramide	Neurotoxicity	2/22 Extrapyramidal side effects (EPS)	門診	院內	藥師
4/30	Warfarin	GI.toxicity	3/05 GI bleeding	急診	院內	藥師
4/30	Gemcitabine	Blood dyscrasia	4/15 WBC=2510 Neut. Seg=19.9	住院	院內	藥師
5/02	Sulfamethoxazole/ Trimethoprim	Dermatomucosal toxicity	4/30 身體軀幹臉部有 skin rash	住院	院內	藥師
5/02	Docetaxel	Blood dyscrasia	5/01 WBC=1390 Neut. Seg=19.0	門診	院內	乳癌個管師
5/03	Cyclophosphamide Epirubicin	Blood dyscrasia	4/01 WBC=600 Neut. Seg=24.0	門診	院內	藥師
5/03	Paclitaxel	Blood dyscrasia	3/15 WBC=950 Neut. Seg=56.0	門診	院內	藥師
5/06	Epirubicin Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	5/03 WBC=1070 Neut. Seg=52.0	門診	院內	乳癌個管師
5/06	Docetaxel Doxorubicin Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	5/06 WBC=1560 Neut. Seg=25.0	門診	院內	乳癌個管師
5/07	Mosapride Alginic acid	Dermatomucosal toxicity	5/06 Facial rash , generalized itching	急診	院內	急診醫師
5/08	Valproate Levetiracetam	Neurotoxicity	4/25 Conscious disturbance	住院	院內	藥師
5/09	Docetaxel	Blood dyscrasia	5/08 WBC=820 Neut. Seg=14.0	門診	院內	乳癌個管師
5/09	Docetaxel	Blood dyscrasia	5/08 WBC=1800 Neut. Seg=19.4	門診	院內	乳癌個管師
5/13	Cyclophosphamide Epirubicin	Blood dyscrasia	5/10 WBC=1170 Neut. Seg=33.0	門診	院內	乳癌個管師
5/14	Piperacillin/ Tazobactam	Dermatomucosal toxicity	5/12 Skin rash	住院	院內	藥師
5/14	Ertapenem	Blood dyscrasia	5/11 PLT=33000	住院	院內	藥師
5/17	Pyrazinamide	Nephrotoxicity	5/17 Uric acid =26.6	門診	院內	肺結核 個管師
5/20	Trastuzumab	Hepatotoxicity	5/13 GOT=168 GPT=186	住院	院內	藥師
5/21	Cisplatin Gemcitabine	Blood dyscrasia	5/20 WBC=3910 Neut. Seg=17.0	住院	院內	藥師
5/22	Pantoprazole	Hepatotoxicity	5/16 GOT=104 GPT=178	住院	院內	藥師
5/22	Docetaxel	Blood dyscrasia	5/22 WBC=1170 Neut. Seg=31.0	門診	院內	乳癌個管師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
5/23	Docetaxel	Blood dyscrasia	5/22 WBC=1290 Neut. Seg=15.5	門診	院內	乳癌個管師
5/27	Rifampicin/ Isoniazid/ pyrazinamide	Hepatotoxicity	5/23 GOT=72 GPT=156	門診	院內	肺結核 個管師
5/27	Rifampin	Hepatotoxicity	4/27 GOT=1996 GPT=177	門診	院內	肺結核 個管師
5/28	Cefmetazole	Dermatomucosal toxicity	4/08 Skin rash	住院	院內	藥師
5/28	Docetaxel	Blood dyscrasia	5/25 WBC=1800 Neut. Seg=16.0	門診	院內	乳癌個管師
5/30	Vancomycin	Nephrotoxicity	5/23 Acute renal failure 5/19 Scr=0.56 , 5/25 Scr=2.41	住院	院內	藥師
5/30	Clindamycin	GI.toxicity	5/30 Diarrhea	門診	院內	婦產科醫師
5/31	Sunitinib	Dermatomucosal toxicity	4/17 Scrotal erosion Hand foot syndrome	住院	院內	藥師
5/31	Iopromide-370	Anaphylactic reaction	3/8 Anaphylactic shock	住院	院內	藥師
5/31	Moxifloxacin	Anaphylactic reaction	2/8 Anaphylaxis	住院	院內	藥師
5/31	Aspirin 100mg	Dermatomucosal toxicity	1/21 Skin rash	住院	院內	藥師
5/31	Zolpidem	Neurotoxicity	5/12 Drowsiness	住院	院內	藥師
5/31	Zopiclone	Hepatotoxicity	5/13 GOT=44 GPT=74	住院	院內	藥師
6/03	Docetaxel	Blood dyscrasia	5/25 WBC=830 Neut. Seg=18.0	門診	院內	乳癌個管師
6/04	Rifampicin/ Isoniazid/ pyrazinamide	Hepatotoxicity	5/23 GOT=71 GPT=50 Skin rash	門診	院內	肺結核 個管師
6/07	Docetaxel	Blood dyscrasia	6/05 WBC=990 Neut. Seg=12.0	門診	院內	乳癌個管師
6/08	Cephalexin	Anaphylactic reaction	6/05 Angioedema , Bronchospasm Maculopapular rash	住院	院內	藥師
6/11	Docetaxel	Blood dyscrasia	6/07 WBC=790 Neut. Seg=10.0	住院	院內	藥師
6/13	Sulfamethoxazole/ Trimethoprim	Dermatomucosal toxicity	6/05 Skin rash	門診	院內	藥師
6/15	Nystatin	Dermatomucosal toxicity	6/15 Acute generalized exanthematous pustulosis	門診	院內	皮膚科醫師
6/18	Paclitaxel	Blood dyscrasia	6/07 WBC=1950	門診	院內	藥師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
			Neut. Seg=64.0			
6/24	Docetaxel	Blood dyscrasia	6/21 WBC=940 Neut. Seg=28.0	門診	院內	乳癌個管師
6/24	Docetaxel	Blood dyscrasia	6/21 WBC=760 Neut. Seg=10.0	門診	院內	乳癌個管師
6/26	Cefuroxime	Dermatomucosal toxicity	3/26 Skin itching	門診	院內	藥師
6/26	Terbinafine	Dermatomucosal toxicity	3/02 Skin rash	門診	院內	藥師
6/28	Iobitridol	Nephrotoxicity	4/12 Acute renal failure 4/07 Scr=1.41 , 4/12 Scr=2.54	住院	院內	藥師
6/28	Celecoxib	Dermatomucosal toxicity	3/06 Skin itching	門診	院內	藥師
6/28	Etoricoxib	Dermatomucosal toxicity	4/29 Fixed drug eruptions	門診	院內	藥師
6/28	Aspirin 100mg	Dermatomucosal toxicity	1/29 Pruritus	門診	院內	藥師
6/29	Flupenthixol/Melit racen	Other	3/06 Blurred vision	門診	院內	藥師

檢驗單位(正常值)：

WBC= 4000-10000(*u/L)； Neut. Band= -(%)； Neut. Seg= 40-75(%)； PLT= 130-400 (*1000/uL)

GOT= 5-35(IU/L)； GPT= 5-35(IU/L)； Ammonia= 9-33(umol/L)； Creatitine = 0.44-1 (mg/dL)

簡介慢性阻塞性肺病與藥物治療選擇

國泰綜合醫院藥劑科 吳芷恬 藥師

一、慢性阻塞性肺病的定義

慢性阻塞性肺病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一種可預防且可治療的常見慢性疾病，它的特徵為持續性的呼氣氣流受阻 (Airflow limitation)，因肺臟和呼吸道對有害微粒或氣體產生的慢性發炎反應所造成，通常是漸進式的惡化。慢性發炎使得呼吸道變得狹窄，並且使肺臟結構改變，導致呼氣時呼吸道保持暢通的能力降低^{1,2,4}。

二、慢性阻塞性肺病的流行病學

慢性阻塞性肺病為全球重要的致死原因，根據研究顯示，其盛行率在吸菸者和曾吸菸者高於未吸菸者、年紀大於四十歲高於未滿四十歲者、男性高於女性。根據行政院衛生署民國九十八年的統計資料顯示慢性阻塞性肺病應居台灣十大死因的第八位，而全球疾病負擔研究 (Global Burden of Disease Study) 的資料顯示，在 1990 年為致死原因第六位的慢性阻塞性肺病，到了 2020 年將攀升至第三位，更新的研究也推斷在 2030 年慢性阻塞性肺病為將成為全球第四大致死原因。由於世界人口年齡結構改變，人類平均壽命延長，未來慢性阻塞性肺病的盛行率與負擔會更加嚴重^{1,2,4}。

三、慢性阻塞性肺病的臨床表現

慢性阻塞性肺病初期的病人常會有慢性咳嗽、咳痰、胸悶、持續性呼吸困難等症狀，通常持續數年，且從一開始間歇性發生，隨著疾病的進程發展變成每天持續發生。急性惡化時會咳嗽加劇、呼氣緩慢且費力，甚至出現哮鳴 (wheezing)。而到慢性阻塞性肺病晚期會發生肺血管高壓，甚至導致右心室肥大，使得右心室衰竭^{1,2,4}。

四、慢性阻塞性肺病的危險因子

吸菸是導致慢性阻塞性肺病的重要因素，也是最常見的危險因子。未吸菸族群的肺功能會隨年齡而下降，而吸菸族群下降的速度更

快，且與吸菸的多寡、吸菸史的長短成正比。其他因素，例如：吸二手菸、老化、氣喘、支氣管過度敏感、慢性支氣管炎、感染、空氣汙染、職業性吸入傷害、營養缺乏、肺部的生長發育及基因 (α -1 抗胰蛋白酶缺乏症) 等，均為慢性阻塞性肺病的危險因子。若持續暴露在危險因子中數年甚至數十年，即為罹病高危險群^{1,2}。

五、慢性阻塞性肺病的診斷與評估

慢性阻塞性肺部的診斷方面，必須先詢問病人是否有呼吸困難、慢性咳嗽、咳痰等症狀，以及是否有危險因子暴露史及過去病史，再以肺量計 (Spirometry) 作為確診的工具。肺量計檢查是目前測量呼氣氣流受阻，最客觀且具再現性的工具。檢查應在使用短效型 β_2 交感神經作用劑 10-15 分鐘後，或是使用短效抗膽鹼藥物或二者併用後的 30-45 分鐘測量。測量時深深吸飽氣後，用力呼出氣體的總量，稱為用力呼氣肺活量 (Forced vital capacity, FVC)，而此過程中的第一秒呼氣量稱為用力呼氣一秒量 (Forced expiratory volume in 1 second, FEV1)，FVC 和 FEV1 應取三次有效曲線之中的最大值，且三次的曲線所測得的 FVC 和 FEV1 誤差不能超過 5% 或 100 mL，若兩者的比值 FEV1 / FVC 小於 0.7 時表示有持續性的呼氣氣流受阻，即可確診為慢性阻塞性肺病 (圖一、圖二)^{1,2}。

慢性阻塞性肺病的嚴重程度會影響病人未來是否會發生急性惡化、住院或威脅生命的風險。慢性阻塞性肺病的評估應評估下列項目：

1. 病人目前症狀的嚴重程度

根據 Gold guideline 建議，使用修改過的英國醫學研究會問卷 (the modified British Medical Research Council; mMRC) (表一) 或慢性阻塞性肺病評估測試 (COPD Assessment Test; CAT) (表二) 來評估病人目前的症狀，前者評估病人因呼吸困難造成的失能，後者則包含了病人的身心及生活受到疾病的影響程度，建議首選為 CAT。

2. 呼氣氣流受阻的嚴重程度

根據吸入支氣管擴張劑後，使用肺量計檢查結果的FEV1來區分呼氣氣流受阻的嚴重程度，共分成四級(表三)。

3. 急性惡化(Acute exacerbation)的風險

根據過去一年內是否曾因為慢性阻塞性肺病急性惡化而接受治療來評估。

4. 共病症(Comorbidity)的存在

慢性阻塞性肺病患者常見的共病症包括心血管疾病、肺癌、骨質疏鬆症、骨骼肌失能、代謝症候群及憂鬱症，臨床上需特別留意並適當予以治療^{1,2}。

綜合以上依症狀、肺量計分級和急性惡化風險的相關性對慢性阻塞性肺病的整體評估，先以 mMRC 或 CAT 問卷評估病人症狀的嚴重程度，mMRC 分級 0-1 或 CAT 未滿 10 為輕度症狀，mMRC 分級大於 2 或 CAT 大於 10 為重度症狀，再評估急性惡化的風險，可依兩種方法：1. 依 GOLD 1、GOLD 2 為低風險，GOLD 3、GOLD 4 為高風險。2. 患者前一年內急性惡化的次數 0-1 次為低風險，2 次以上為高風險。若這兩種方法的風險程度不同，應採納較高風險者。依據評估結果可將患者分成四個族群：(圖三)

- A：低風險，輕度症狀
- B：症狀嚴重，但風險仍低
- C：症狀輕微，但急性惡化風險高
- D：症狀嚴重且急性惡化風險高

這種分類方法比過去單用呼氣氣流受阻程度來做分期較能顯現出慢性阻塞性肺病的複雜性，也是病人未來治療方向的基礎^{1,2}。

六、慢性阻塞性肺病的治療

1. 戒菸

對於有吸菸的慢性阻塞性肺病人最重要的就是戒菸。尼古丁替代治療(尼古丁口香糖、吸入劑、鼻噴劑、皮膚貼片、舌下錠或口服錠劑)及藥物(Varenicline、bupropion 和 nortriptyline)的支持性介入，可以確實增加長期戒菸的成功率^{1,2,3}。

2. 非藥物治療

1) 肺部復健

肺部復健能提高病人的生活品質，減少因

疾病引起的焦慮和憂鬱，增加病人進行日常身心活動和運動的能力，以及減少呼吸道的症狀，加強長效支氣管擴張劑的療效，並改善急性惡化發生後的復原情形和存活率。

2) 呼吸支持療法

氧氣治療是治療慢性阻塞性肺病急性惡化的重要方法，目的是改善低血氧血症，提高血氧分壓。

3) 外科治療

包括肺氣泡切除術、肺容積縮減手術(Lung volume reduction surgery, LVRS)、支氣管鏡肺容積縮減手術(Bronchoscopic lung volume Reduction, BLVR)和肺臟移植。是否適合接受手術需謹慎評估，且必須考慮術後肺部併發症導致病情惡化的風險，例如肺部感染、肺葉塌陷等^{1,2,3}。

3. 藥物治療

目前主要用來治療慢性阻塞性肺病的藥物，包括 β_2 交感神經作用劑(β_2 -agonists)、抗膽鹼藥物(Anticholinergics)、茶鹼類藥物(Methylxanthines)、類固醇(Corticosteroids)和磷酸二酯酶-4 抑制劑(Phosphodiesterase-4 inhibitors)，它們的作用分別為：

1) β_2 交感神經作用劑(β_2 -agonists)

β_2 交感神經作用劑能刺激 β_2 腎上腺素的受體，增加 cAMP，使呼吸道平滑肌舒張，達到支氣管擴張的作用。短效型的 terbutaline、salbutamol 和 fenoterol 的作用時間約能維持四到六小時，定時使用或是需要時才使用都能改善 FEV1 和緩解症狀。長效型的 β_2 作用劑應長期定時使用，salmeterol、formoterol 和 arformoterol 的效果能維持十二個小時以上，而 indacaterol 是新一代的長效 β_2 作用劑，作用時間更長為二十四小時，能有效改善 FEV1 和呼吸困難等相關呼吸道症狀^{1,2,3}。

2) 抗膽鹼藥物(Anticholinergics)

抗膽鹼藥物作用機轉為可逆的和支氣管平滑肌上的毒蕈鹼受體結合，藉由競爭性抑制來拮抗膽鹼作用所引起的支氣管收縮。短效型的 ipratropium、oxitropium，與短效的 β_2 交感神經作用劑相比，有較持久的支氣管擴張作用，作用時間約八小時。長效型的 tiotropium 作用時間為二十

四小時，能改善症狀及降低慢性阻塞性肺病急性惡化的機率^{1,2,3}。

3) 茶鹼類藥物(Methylxanthines)

茶鹼類藥物為非選擇性的磷酸二酯酶抑制劑，能減少 cAMP 被分解而使支氣管擴張，常用的有 theophylline 及其鹽類 aminophylline，但此類藥物的效果較其它吸入型長效支氣管擴張劑差，且治療安全範圍狹窄，因此不建議將茶鹼類藥物作為第一線治療藥物^{1,2}。

4) 類固醇(Corticosteroids)

類固醇為廣泛被使用的抗發炎藥物，由於長期口服類固醇會產生許多副作用，因此建議優先選擇吸入型類固醇。雖然吸入型類固醇治療劑量和療效反應的相關性，以及長期使用的安全性，目前仍未明確；但根據研究結果顯示，規則的使用吸入型類固醇可改善相關症狀、肺功能和降低急性惡化發生的頻率^{1,2,3}。

5) 磷酸二酯酶-4 抑制劑(Phosphodiesterase -4 inhibitors)

磷酸二酯酶-4 抑制劑並沒有直接的支氣管擴張作用，它是藉由抑制細胞內的 cAMP 被分解，來降低發炎反應，作為支氣管擴張劑的附加治療，不作為緩解急性支氣管痙攣的急救藥品。目前被核准的藥物為 roflumilast，Roflumilast 在台灣於 2011 年年底取得衛生署藥物許可證，核准之適應症為重度慢性阻塞性肺疾(GOLD 3 或 GOLD 4)，並伴隨有頻繁惡化病史的成年慢性支氣管炎者，可作為附加於支氣管擴張劑的維持治療。治療方法與建議劑量為每天口服一次，劑量為一錠 500 μ g，可能需要服用數週才能顯現療效。Roflumilast 可使用於老年人及腎功能不全者，無須調整劑量，輕度肝功能不全者臨床醫師應考慮其風險及效益，中度或重度肝功能不全者則不建議服用。本藥物經由肝臟酵素 CYP3A4 及 CYP1A2 代謝，因此需謹慎評估與其他藥物產生交互作用，且不建議與 CYP450 細胞色素酶誘導劑之藥物併用。維持治療上，沒有與茶鹼合併使用的相關臨床數據，因此不建議併用茶鹼⁵。Roflumilast 的臨床療效證據如下：在兩個為期一年的確認性研究(pivotal studies)，M2-124 和 M2-125，共有 3091

位病人被隨機分配並接受治療，所收納的病人為具重度慢性阻塞性肺病病史並伴隨有慢性支氣管炎，且在過去的一年之中，至少出現一次以上的惡化。研究過程中能夠使用 β_2 交感神經作用劑，約有一半的受試者，未使用者可以使用短效型抗膽鹼藥物，但研究期間排除使用吸入型類固醇和茶鹼類藥物。最後主要的療效指標，統合分析的如下：

a. FEV

Roflumilast 組與安慰劑組比較，肺功能明顯改善，使用支氣管擴張劑前的 FEV1 平均改善 48ml ($P < 0.0001$)，使用支氣管擴張劑後的 FEV1 平均改善 55ml ($P < 0.0001$)。

b. 中度或重度慢性阻塞性肺疾病惡化的比率

接受治療一年後，發生中度惡化(須投與全身性類固醇治療)，或重度惡化(導致住院或死亡)的發生率(每位病人每年惡化次數)，roflumilast 組為 1.142，安慰劑組為 1.374(相當於相對風險降低 16.9%)。頻繁惡化病史者(在過去的 1 年至少 2 次惡化)的次族群分析，roflumilast 組惡化的發生率為 1.526，安慰劑組為 1.941(相當於相對風險降低 21.3%)。安全性方面，roflumilast 組約有 16% 出現了不良反應，安慰劑組為 5%。其中出現最多的不良反應，為腹瀉(5.9%)、體重下降(3.4%)、噁心(2.9%)、腹痛(1.9%)和頭痛(1.7%)，多數不良反應為輕度或中度，且主要出現在治療的第一週，並在繼續治療期間後緩解。而在臨床研究中，有自殺的想法和行為(包括自殺死亡)的罕見報告，因此，不建議用於有自殺疾患或行為相關性抑鬱病史者^{5,6,7}。

其他藥物治療方面，流感疫苗和肺炎鏈球菌多醣疫苗的接種，均能降低病人併發重症及死亡的機率；抗生素、祛痰藥物、免疫調節劑、止咳藥及血管擴張劑等，用於治療慢性阻塞性肺部病的療效證據仍不明確。

藥物的治療可預防及控制、減緩慢性阻塞性肺病的症狀，降低急性惡化發生的頻率與嚴重度，並改善患者的健康狀態與運動的耐受力。臨床上建議合併使用

不同機轉、不同作用時間的藥物來共同治療，以提升支氣管擴張程度和減少副作用。一般而言，應優先考慮使用吸入型藥物，再依病人對藥物的反應，如症狀是否緩解、副作用的發生與耐受、吸入劑是否能夠操作等，來決定選用哪一類藥物或者合併使用^{1,2,3}。

4. 藥物治療的選擇

根據病人個別的症狀和急性惡化風險的評估結果，病人分為 A、B、C、D 四種族群，其起始藥物治療的選擇，分別敘述為如下(表四)：

1)A(低風險，輕度症狀)

首選藥物為短效型 β_2 交感神經作用劑(必要時使用)，或短效型抗膽鹼藥物(必要時使用)；次要選擇為合併使用多種短效型藥物或是加入長效型支氣管擴張劑。

2)B(低風險，重度症狀)

首選藥物為長效型 β_2 交感神經作用劑或長效型抗膽鹼藥物(短效型為必要時使用)；次要選擇為合併使用多種長效型支氣管擴張劑。

3)C(高風險，輕度症狀)

首選藥物為吸入型類固醇與和長效型 β_2 交感神經作用劑的合併使用，或單一使用長效型抗膽鹼藥物；次要選擇是合併使用多種長效支氣管擴張劑，或是吸入型類固醇與長效型抗膽鹼藥物合併使用。如果病人患有慢性支氣管炎時，可考慮加入磷酸二酯酶-4 抑制劑治療。

4)D(高風險，重度症狀)

首選藥物和C族群病人相同，或三種同時使用；次要選擇為吸入型類固醇、長效型 β_2 交感神經作用劑和長效型抗膽鹼藥物三種合併綜合使用，或是再加上磷酸二酯酶-4抑制劑^{1,2}。

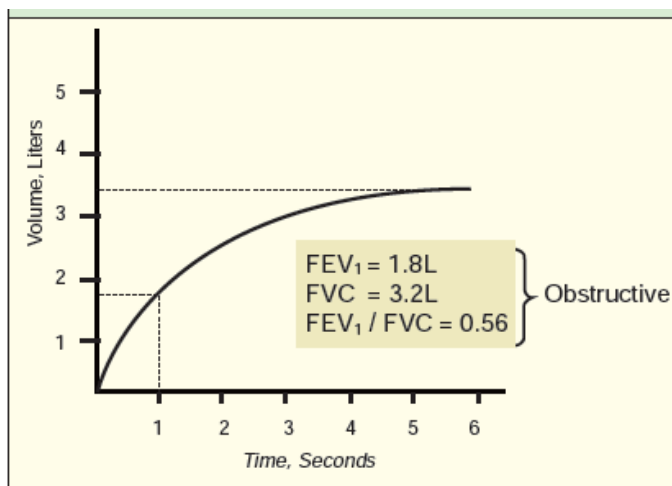
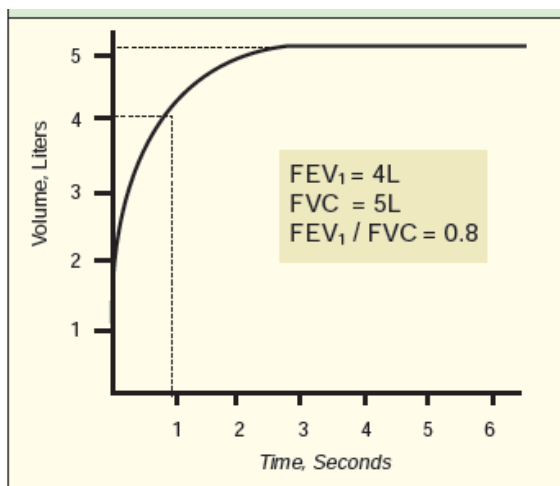
七、結論

慢性阻塞性肺部疾病是一種非常普遍的疾病，且人類平均壽命延長，未來盛行率會日益提升，然而到目前為止，並沒有任何的藥物治療被研究證實能夠改善慢性阻塞性肺病患者肺功能逐漸下降的情形，不論國內外，耗費在慢性阻塞性肺病的醫療費用與資源會更加沉重，因此應根據每位病人的情形進行

個別化的評估，密切注意臨床表徵和病程變化，來選擇最適當的治療藥物^{1,2}。

參考文獻

1. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, update 2013。
2. 台灣胸腔暨重症加護醫學會慢性阻塞性肺病治療指引 2012。
3. Mirjam Osthoff, Christine Jenkins, Jörg D. Leuppi. Chronic obstructive pulmonary disease-a treatable disease. Swiss Med Wkly. 2013; 143:w13777:1-8.
4. 淺談慢性阻塞性肺病，取自 http://www.cgmh.org.tw/asproot/article/health_cntt.asp?artno=00029 (cited: 8月/2012年)
5. 廠商資料：迪開舒®，Roflumilast 膜衣錠。武田藥品，Nycomed GmbH，Germany，2011。
6. Anne B. Taegtmeyer, Jörg D. Leuppi, Gerd A. Kullak-Ublick. Roflumilast—a phosphodiesterase-4 inhibitor licensed for add-on therapy in severe COPD. Swiss Med Wkly. 2012; 142:w13628:1-9.
7. Jordan Baye. A novel phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacy and Therapeutics 2012; 37(3): 149-161.



表一：mMRC 問卷評估呼吸困難

請勾選最符合的方格。(限填一格)

mMRC 0 級：我只有在激烈運動時才感覺到呼吸困難	≥
mMRC 1 級：我在平路快速行走或上小斜坡時感覺呼吸短促	≥
mMRC 2 級：我在平路時即會因呼吸困難而走得比同齡的朋友慢，或是我以正常步調走路時必須停下來才能呼吸。	≥
mMRC 3 級：我在平路約行走 100 公尺或每隔幾分鐘就需停下來呼吸。	≥
mMRC 4 級：我因為呼吸困難而無法外出，或是穿脫衣物時感到呼吸困難。	≥

表二：CAT 評估測試問卷包含八個項目，依據程度選擇後再計算出總分，以評估慢性阻塞性肺病患者的健康狀態受損情形：

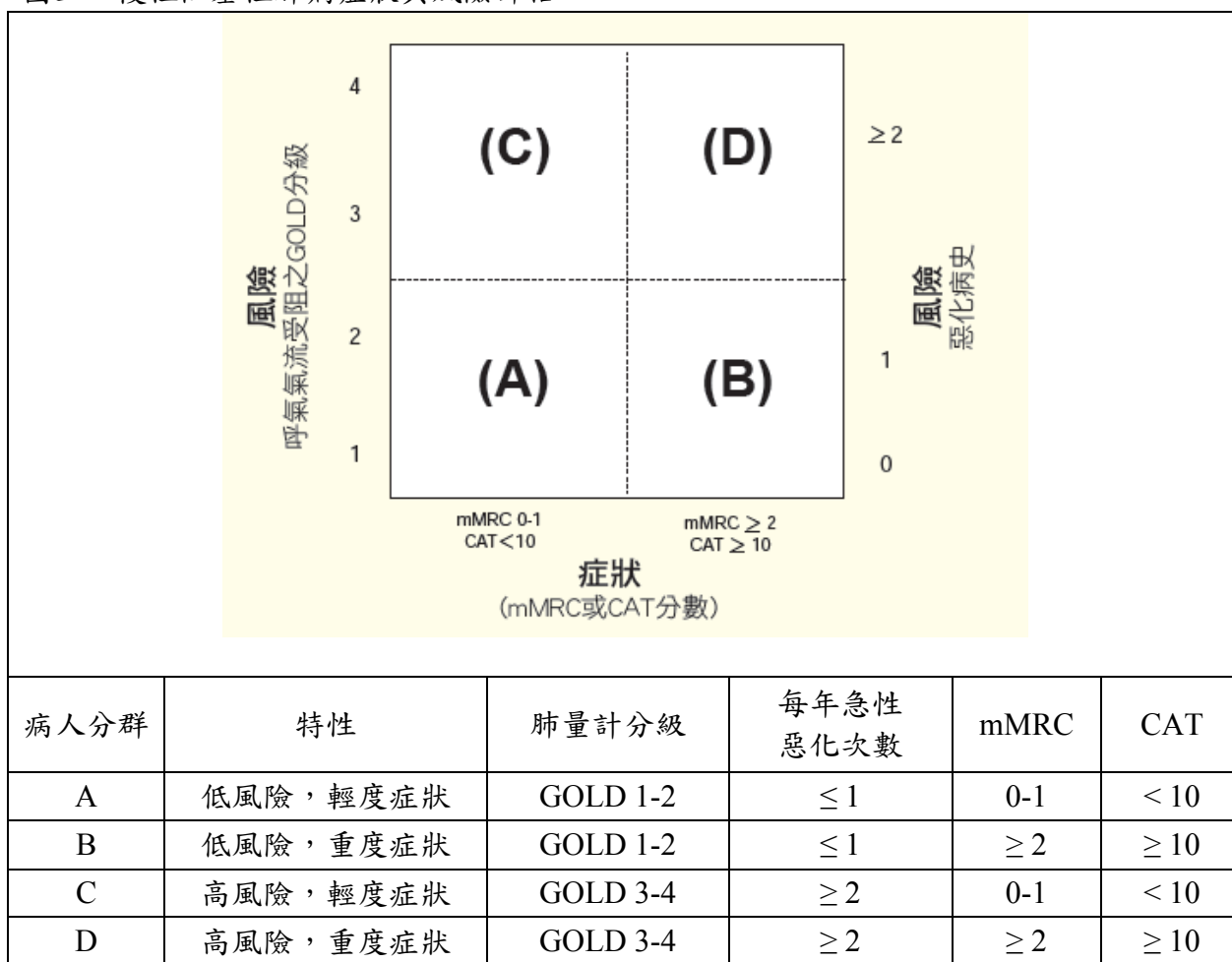
							分數
我從不咳嗽	0	1	2	3	4	5	我一直在咳嗽
我胸腔裡一點痰也沒有	0	1	2	3	4	5	我胸腔裡有很多很多痰
我一點也沒有胸悶的感覺	0	1	2	3	4	5	我胸悶的感覺很嚴重
當我在爬坡或爬一層樓梯時，我並不感覺喘不過氣來	0	1	2	3	4	5	當我在爬坡或爬一層樓梯時，我感覺非常喘不過氣來
我的居家活動不會受到限制	0	1	2	3	4	5	我的居家活動受到很大的限制
儘管我有肺部疾病，我還是有信心外出	0	1	2	3	4	5	因為我的肺部疾病，我完全沒有信心外出
我睡得安穩	0	1	2	3	4	5	因為我的肺部疾病，我睡得不安穩
我活力旺盛	0	1	2	3	4	5	我一點活力都沒有
總分							

參考 http://www.catestonline.org/english/index_Taiwannew.htm

表三：呼氣氣流受阻之嚴重程度分級表（根據吸入支氣管擴張劑後的之 FEV1 來決定）

FEV1 / FVC < 70% 的病人：		
GOLD 1	輕度	FEV1 ≥ 80% 預測值
GOLD 2	中度	50% ≤ FEV1 < 80% 預測值
GOLD 3	重度	30% ≤ FEV1 < 50% 預測值
GOLD 4	極重度	FEV1 < 30% 預測值

圖三：慢性阻塞性肺病症狀與風險評估



表四：慢性阻塞性肺病的起始藥物治療與本院藥品

病人分群	首選藥物	次要選擇	替代選擇
A	1.短效抗膽鹼藥物 ^a (必要時使用) 或 2.短效 β_2 交感神經作用劑 ^b (必要時使用)	1.長效抗膽鹼藥物 ^d 或 2.長效 β_2 交感神經作用劑 ^e 或 3.短效 β_2 交感神經作用劑 + 短效抗膽鹼藥物 ^{a,b,c}	1.茶鹼 ^h
B	1.長效抗膽鹼藥物 ^d 或 2.長效 β_2 交感神經作用劑 ^e	1.長效抗膽鹼藥物 ^d + 長效 β_2 交感神經作用劑 ^e	1.短效 β_2 交感神經作用劑 ^b 和/或 2.短效抗膽鹼藥物 ^a 3.茶鹼 ^h
C	1.吸入型類固醇 + 長效 β_2 交感神經作用劑 ^{e,f,g} 或 2.長效抗膽鹼藥物 ^d	1.長效抗膽鹼藥物 ^d + 長效 β_2 交感神經作用劑 ^e 或 2.長效抗膽鹼藥物 ^d + 磷酸二酯酶-4 抑制劑 ⁱ 或 3.長效 β_2 交感神經作用劑 ^e + 磷酸二酯酶-4 抑制劑 ⁱ	1.短效 β_2 交感神經作用劑 ^b 和 /或 2.短效抗膽鹼藥物 ^a 3.茶鹼 ^h
D	1.吸入型類固醇 + 長效 β_2 交感神經作用劑 ^{e,f,g} 和/或 2.長效抗膽鹼藥物 ^d	1.吸入型類固醇 + 長效 β_2 交感神經作用劑 ^{e,f,g} + 長效抗膽鹼藥物 ^d 或 2.吸入型類固醇 + 長效 β_2 交感神經作用劑 ^{e,f,g} + 磷酸二酯酶-4抑制劑 ⁱ 或 3.長效抗膽鹼藥物 ^d + 長效 β_2 交感神經作用劑 ^e 或 4.長效抗膽鹼藥物 ^d + 磷酸二酯酶-4 抑制劑 ⁱ	1.Carbocysteine ^j 2.短效 β_2 交感神經作用劑 ^b 和 /或 3.短效抗膽鹼藥物 ^a 4.茶鹼 ^h

替代選擇的藥物可單獨使用或與首選藥物/次要選擇併用

- a. 短效抗膽鹼藥物：Ipratropium (Atrovent[®])
- b. 短效 β_2 交感神經作用劑：Terbutaline (Bricanyl[®]), Salbutamol (Ventolin[®], Salutol[®]), Fenoterol (Strolin[®])
- c. 短效抗膽鹼藥物與短效 β_2 交感神經作用劑：Ipratropium/Salbutamol (Combivent[®])
- d. 長效抗膽鹼藥物：Tiotropium (SpirivaRespimat[®])
- e. 長效 β_2 交感神經作用劑：Procaterol (Meptin-Mini[®], Meptin[®]), Bambuterol (Lungtec[®])
- f. 吸入型類固醇：Ciclesonide (Alvesco[®]), Budesonide (Pulmicort[®]),
- g. 吸入型類固醇與長效 β_2 交感神經作用劑：Beclomethasone/Formoterol (Foster[®]), Budesonide/Formoterol (Symbicort[®]), Salmeterol/Fluticasone (Seretide[®] 125/250/500)
- h. 茶鹼：Theophylline (Nosma[®], Xanthium[®], Ventol[®]), Aminophylline (Aminophylline[®], Asiphylline[®])
- i. 磷酸二酯酶-4 抑制劑：Roflumilast (Daxas[®])
- j. Carbocysteine：Acetylcysteine (Actein[®])

骨質疏鬆症簡介與突破性治療新藥：Denosumab

國泰綜合醫院藥劑科 陳子昂 藥師

一、骨質疏鬆症簡介：

骨質疏鬆是一個無聲無息進行中的疾病，通常都是因為脆弱性骨折的發生之後才得知。1993年世界衛生組織(World Health Organization, WHO)定義骨質疏鬆症為一種全身骨骼疾病，其特徵包括骨量減少，骨組織的顯微結構變差，造成骨骼脆弱，骨折危險性增高¹。

二、病理生理學：

由於骨再塑(bone remodeling)過程包括造骨細胞(osteoblasts)的骨形成作用與破骨細胞(osteoclasts)的骨吸收作用，正常人的造骨細胞和破骨細胞相輔相成的功能，可維持動態平衡，一旦骨吸收超過骨形成，即會導致骨流失，引起骨質疏鬆症¹。

在臨床上將其分為原發型和續發型。原發型骨質疏鬆症發生原因為賀爾蒙減少，使破骨細胞活性增強而吸收骨小樑，讓骨小樑變細、斷折、數目減少及減弱骨強度，常見於停經後婦女，在停經後15-20年間發生；或是因為年老時，造骨細胞功能衰退，鈣和維生素D攝取量不足，導致骨合成減少，這常見於70歲以上女性或80歲以上男性，且女性為男性的兩倍。續發型骨質疏鬆症是由其他疾病引致骨流失所致，如服用類固醇、副甲狀腺機能亢進、性腺機能低下、類風濕性關節炎、糖尿病、吸菸、酗酒等狀況所引起¹。

三、流行病學：

全球有三分之一的女性和五分之一的男性都有骨折的風險。大約每三秒就會有一人發生骨折，且幾乎是由骨質疏鬆所造成，一般都發生在髖骨、脊椎和手腕，這風險也會隨著年紀增高而增加²。根據近15年之健保資料，髖骨骨折之老人，一年之間死亡率男性為22%、女性為15%，較同年齡者之平均死亡率高出許多¹。

四、診斷：

理學檢查、X光骨骼攝影、定量超音波

(QUS)、雙能量X光吸收儀(DXA)及骨代謝指標等，都可作為評估的依據。其中雙能量X光吸收儀(DXA)被視為診斷骨質疏鬆症的黃金標準¹。世界衛生組織根據白種女性的骨量與骨折風險相關性，訂定一套骨質疏鬆症的臨床診斷標準，此標準採用DXA的T值的方式評估， $T值 = (\text{骨密度測量值} - \text{年輕女性的骨密度平均值}) / \text{標準差}$ ；檢查部位包括全髖部、股骨頸及腰椎，判定標準為：骨密度T值大於-1 SD者正常；骨密度T值小於-1SD，但大於-2.5 SD者，為骨質不足(osteopenia)或稱為低骨量(low bone mass)；骨密度T值小於-2.5 SD者為骨質疏鬆症；骨密度T值小於-2.5 SD，且加上骨折時，即為嚴重骨質疏鬆症³。

五、治療方式：

治療方式分為非藥物及藥物治療兩部份。非藥物治療，包括適量的鈣及維生素D的攝取、適度的運動、降低跌倒的風險、戒菸和戒酒⁴等等。鈣質攝取建議量，我國對19歲以上成年男女，每日1000毫克為足夠攝取量；上限攝取量為2500毫克/日；維生素D的建議量，對19-50歲之成人為每日200 IU；51-70歲為每日400 IU；上限攝取量為2000IU/日¹。荷體重(Weight-bearing)運動，例如：走路、跑步、登階、跳舞等等，以及增強肌肉(Muscle-Strengthening)運動，例如：重量訓練。

藥物治療方面，包括雙磷酸鹽類(bisphosphonate)、抑鈣素(calcitonin)、賀爾蒙療法、選擇性雌激素受體調節劑(selective estrogen receptor modulator, SERM)、副甲狀腺素、Strontium ranelate，以及RANKL(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) inhibitor - denosumab (Prolia®)等(表一)。

六、突破性治療新藥：Denosumab

Denosumab (Prolia®)，為本院新引進治療骨質疏鬆新機轉的藥品。骨骼再塑的細胞分化過程中，造骨細胞會生成RANKL，RANKL為對於蝕骨細胞的形成、功能與存活極為重要

的蛋白質，而denosumab是一種對人類RANKL具有親和力及專一性的人類IgG單株抗體，能阻止RANKL與蝕骨細胞表面的RANK結合，抑制破骨細胞活化，可降低骨骼流失和增加骨密度，使骨折風險降低⁵。

Denosumab 在2010年7月被FDA認可治療停經後婦女的骨質疏鬆症。衛生署於2011年8月亦核准治療停經後婦女具骨折高風險性的骨質疏鬆症，使用規定為：

- 1)限用於停經後婦女因骨質疏鬆症(須經DXA檢測BMD之T score \leq -2.5 SD)引起脊椎或髖部骨折，或因骨質減少症(osteopenia)(經DXA檢測BMD之-2.5 SD \leq T score \leq -1.0 SD)引起脊椎或髖部2處或2次(含)以上之骨折。
- 2)治療時，一次限用一項藥物，不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。

Denosumab 60mg/ml是一種長效注射劑，每六個月皮下注射一次即可，可自行施打或交由醫護人員協助。所有的患者都應每天補充1000毫克的鈣質與至少400 IU的維生素D。此藥品為單次劑量預填充針筒包裝，儲存於2-8°C冰箱，施打前可先將完整包裝的藥品自然回溫，一旦取出冰箱，最多只能放置14天⁵。

臨床療效：

在2011年S. Boonen等人發表一篇「用denosumab治療於高風險的停經後婦女可降低新脊椎骨和髖骨骨折的機率」，此篇是從FREEDOM大型研究中針對高風險骨折的停經後婦女，評估denosumab在新脊椎骨和髖骨骨折發生率的影響。其對於新脊椎骨折高風險婦女的定義有：(1)兩個或兩個以上預先存在任何程度變形的脊椎骨折，或是一個或一個以上中度到重度變形的脊椎骨折，或兩者皆是；(2)股骨頸的BMD T值為小於等於-2.5 SD；(3)以上兩者都是。對於新髖骨骨折高風險婦女的定義有：(1)大於等於75歲以上；(2)股骨頸的BMD T值為小於等於-2.5 SD；(3)以上兩者都是。結論是，與安慰劑比較，三組高風險婦女在使用denosumab治療三年後，新脊椎骨折的風險有顯著的降低，16.6% vs. 7.5% (P<0.001)；9.9% vs. 3.1% (P<0.001)；20.1% vs. 8.1% (P=0.001)。新髖骨骨折的風險，也有顯著的降低，2.3% vs. 0.9%

(P<0.01)；2.8% vs. 1.4% (P=0.02)；4.1% vs. 1.7% (P=0.02)⁶。

副作用：

Denosumab 最常見的副作用為背痛(8.3~34.7%)、四肢疼痛(9.9~11.7%)、肌肉骨骼疼痛(6.7~14.3%)、高膽固醇血症(7.2%)、以及膀胱炎(5.9%)。嚴重不良反應則有低血鈣症，所以在使用denosumab之前要先矯正既有的低血鈣症；嚴重感染，像是皮膚、腹部、尿道及耳朵感染較常見；皮膚不良反應，像是皮膚炎、濕疹、皮疹；對骨代謝的抑制作用，如顎骨壞死、非典型骨折、以及骨折癒合延遲⁵。FREEDOM大型臨床試驗，納入7868位停經後婦女，經過三年的觀察，denosumab的不良事件、嚴重不良事件及因不良事件退出治療的整體發生率，和安慰劑組的結果相似。在癌症、心血管事件、感染風險之整體發生率也無顯著差異。在治療組當中，沒有顎骨壞死、低血鈣的個案發生。但是，在不良事件當中，濕疹(3.0% denosumab vs. 1.7%安慰劑；P<0.001)是最常見的；在嚴重不良事件中，有12個人在denosumab治療下被報導有蜂窩性組織炎的發生(0.3%)，安慰劑則有1人(<0.1%)(P=0.002)⁷。

與alendronate比較：

根據phase III、多中心、雙盲的研究，納入1,189位低骨密度(腰椎或全髖骨T score \leq -2.0 SD)停經後婦女，比較使用60 mg denosumab皮下注射每六個月一次(n=594)，或70mg alendronate 口服每週一次(n=595)，治療12個月後對於骨密度提升的效果，denosumab較alendronate分別在髖骨、轉子、橈骨末梢、股骨頸、腰椎可顯著增加骨質密度(P \leq 0.0001)。另一方面也可從骨代謝生化指標(BTM, bone turnover marker)進行比較，serum C-telopeptide (sCTX1)是一骨質吸收指標，denosumab較alendronate在第1、3、6、9個月皆顯著的降低sCTX1，其數值為-89% vs. -61% (P<0.0001)；-89% vs. -66% (P<0.0001)；-77% vs. -73% (P=0.0001)；-89% vs. -76% (P<0.0001)，在第12個月，兩者相當(-74% vs. -76%；P=0.52)。在副作用方面，兩者在腸胃不適、感染及腫瘤上並沒有明顯差異(80.9% vs. 82.3%；P=0.6)⁸。

Denosumab可以用於腎功能不佳的骨質疏鬆病人；而雙磷酸鹽類在腎衰竭GFR<30-35 ml/min的病人為禁忌，Geoffrey A Block等人發表一篇文章，是一個16周的研究，納入55位各種程度腎功能的人(由正常到洗腎都有)，並評估denosumab的藥物動力學跟藥效學。結果顯示，denosumab不須依腎功能調整劑量，且可以快速降低sCTX1，常見副作用為低血鈣(15%)、肢端疼痛(15%)還有噁心(11%)；沒有任何已有鈣片和維生素D補充的個案發生低血鈣的情形。因此，在建議的劑量下，denosumab可成為腎功能不佳的病人一個良好的治療選擇，且當開始denosumab治療時，強烈的建議應予以補充鈣片(最多1000 mg)及維生素D(最多800 IU)⁹。

七、結論：

對有骨質疏鬆症之停經後婦女，denosumab可降低骨折的發生率。使用方式為每6個月皮下注射給予，可以增加病人治療的順從性。與alendronate比較，可顯著降低骨代謝指標，在副作用方面則無明顯差異，且可以用在腎功能較差的病人身上，在治療骨質疏鬆上，會是另一個新的選擇。

參考文獻

1. 行政院衛生署國民健康局，骨質疏鬆臨床指引, 2012.
2. What is osteoporosis? Available from <http://www.iofbonehealth.org/what-osteoporosis-0>. As accessed June 02, 2013.
3. The WHO Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, World Health Organization
4. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis, National osteoporosis foundation (NOF) Washington, DC, 2013.
5. 廠商資料：Prolia(R), denosumab inj. Amgen Manufacturing, Limited, Puerto Rico, 2010.
6. S. Boonen, J. D. Adachi, Z. Man, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fracture in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab, June 2011; 96(6): 1727-1736.
7. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. The New England Journal of Medicine 2009; 361: 756-65.
8. Jacques P Brown, Richard L Prince, Chad Deal, Robert R Recker, et al. Comparison of the effect of Denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res 2009; 24:153-161.
9. Geoffrey A Block, Henry G Bone, Liang Fang, Edward Lee, Desmond Padhi. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. Journal of Bone and Mineral Research 2012; 27: 1471-1479.
10. Soong, Yung-Kuei et al. Taiwanese guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis, Updated 2012.
11. 國泰綜合醫院處方集, 2012.

表一：本院骨質疏鬆治療藥物的比較

類別 ¹	RANKLE 單株抗體	雙磷酸鹽類			選擇性雌激素受體調節劑	抑鈣激素	類副甲狀腺素	鋇
藥名(學名)	Denosumab	Alendronate+ vit D3	Zoledronic acid	Ibandronic acid	Raloxifene	Calcitonin	Teriparatide	Strontium ranelate
商品名	Prolia®	Fosamax®Plus	Aclasta®	Bonviva®	Evista®	Miacalcic®	Forteo®	Protos®
含量/劑型	60 mg/ml/syr	70 mg/2800IU/tab	5mg/100ml/btl	3mg/3ml/syr	60mg/tab	2800 IU/btl	600mcg/2.4ml/pen	2 g/ pack
衛生署適應症 ¹¹	治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症。	停經婦女骨質疏鬆症之治療、男性骨質疏鬆症之治療。	治療骨佩吉特氏病(Paget's disease of bone)；治療停經後婦女的骨質疏鬆症；男性骨質疏鬆症之治療。	用於治療停經後婦女之骨質疏鬆症(BMD T score < -2.5 SD)，以減少脊椎骨骨折。	預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症。	高血鈣危象、骨髓的帕哲特氏病(Paget's disease of bone)、停經後引起之骨質疏鬆。	停經後婦女骨質疏鬆症具高度骨折風險者；男性原發性或次發於性腺功能低下症之骨質疏鬆症且具高度骨折風險者。	停經後婦女骨質疏鬆症之治療，以降低脊椎骨折與髖骨骨折的風險。
給藥頻率	每六個月一劑	每週一類	每年一劑	每三個月一劑	每天一類	每天一噴	每天一劑	每天一包
一年藥費(NT)	約 12688 元	約 13104 元	約 12688 元	約 13372 元	約 15768 元	約 14448~28896 元	約 189192 元	約 30600 元(自費)
證實的療效 ¹⁰ ：								
脊椎骨折-	+	+	+	+	+	+	+	+
非脊椎骨折-	+	+	+	N/A	N/A	N/A	+	+
男性-	N/A	+	+	N/A	N/A	±	+	+
類固醇引起的骨鬆-	N/A	+	+	N/A	N/A	N/A	+	N/A
副作用 ¹	有便秘、咽喉痛、紅疹，嚴重不良反應則有低血鈣症，嚴重感染，皮膚不良反應，對骨代謝的抑制作用，如顎骨壞死、非典型骨折、以及骨折癒合延遲。	口服雙磷酸鹽類也許會導致胃酸逆流、噁心嘔吐、食道發炎、食道潰瘍。另外還可能造成顎骨壞死、非典型股骨骨折包括股骨之轉子下骨折或股骨骨幹骨折、Zoledronic acid 可能導致心房纖維顫動。			潮熱，腿抽筋，增加，靜脈栓塞是一較嚴重的副作用	鼻噴劑可能會有暫時性的局部副作用如鼻部不適、鼻充血、打噴嚏等。	高血鈣、高尿鈣、噁心、頭痛、腿部痙攣與姿態性低血壓，高劑量長期使用會增加骨肉瘤(osteosarcoma)產生機會。	有輕微且短暫發生腹瀉、噁心、頭痛、皮膚炎的不良反應。相當罕見嚴重不良反應之嗜伊性紅血球增多症。
注意事項 ^{1,11}	使用之前須矯正低血鈣的情形。	口服雙磷酸鹽類需於早晨飯前服用，取適量白開水，保持直立至少30分鐘，以減少對食道的刺激。	輸注時間不得少於15分鐘，開瓶後未立即使用須冷藏，24小時內用完，需注意腎功能不全、顎骨壞死、肌肉骨骼疼、非典型股骨骨折。	以15至30秒的時間靜脈注射3mg。需注意腎功能不全、顎骨壞死、肌肉骨骼疼痛。	會增加靜脈血栓性栓塞的危險，需監測膽紅素、ALT、AST、三酸甘油酯。	長期使用可能有增加發生癌症的風險，故應僅限於短期治療，並建議：醫師不應再使用該成分藥品的鼻噴劑型治療骨質疏鬆症	不可用於轉移性骨腫或有惡性骨腫瘤病史的病患。使用建議期限不超過24個月。	應避免使用於苯丙酮尿症者、靜脈血栓性栓塞)-高危險群病人。

+;good evidence ; ±: equivocal evidence ; N/A: no evidence available or not applicable.