

A Pharmacotherapy Map for Hematopoietic Stem Cell Transplantation

(幹細胞移植藥物治療學全程知識手冊)

導言：藥師在造血幹細胞移植中的角色

本文為臨床藥師在複雜且高風險的造血幹細胞移植(HSCT)領域中導航的專家級「地圖」。藥師是跨學科團隊中不可或缺的一員，這一點已獲得諸如細胞治療認證基金會 (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, FACT) 與國際幹細胞治療學會與歐洲骨髓移植及血液醫學會聯合認證委員會 (Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT, JACIE) 等認證機構的正式承認。

在管理錯綜複雜的用藥方案方面，我們的專業至關重要，這些方案通常涉及免疫抑制劑、皮質類固醇、單株抗體及酪氨酸激酶抑制劑等藥物。HSCT 藥師的職責範圍從基礎的治療指引制定延伸到直接的病人照護，包括：

- 監督並制定支援照護的指引。
- 透過治療藥物監測 (TDM) 來優化藥物藥動學。
- 預防與處理嚴重藥物交互作用，特別是抗菌藥物與免疫抑制劑的相互影響。
- 協助病人教育、照護轉接及臨床研究。

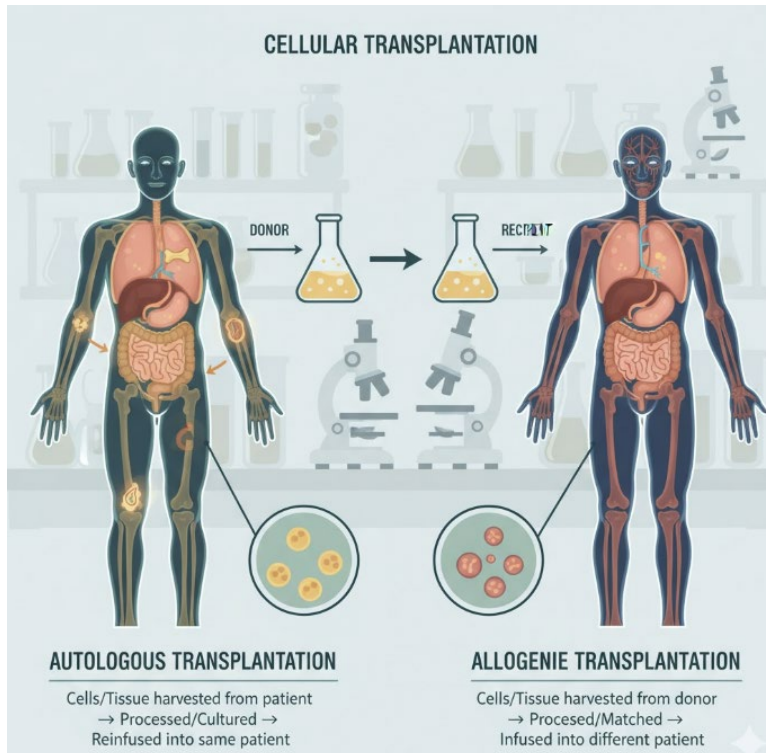
本文依藥理與臨床管理觀點，貫穿整個移植流程，提供專業實務所需的詳細、循證資訊。

第一章：造血幹細胞移植基礎

移植類型與幹細胞來源的根本選擇決定了所有後續的藥物治療策略，從預處理方案的強度到免疫性與感染性併發症的具體風險。

1.1. 幹細胞移植的分類：自體移植(Autologous)與同種異體移植 (Allogeneic)

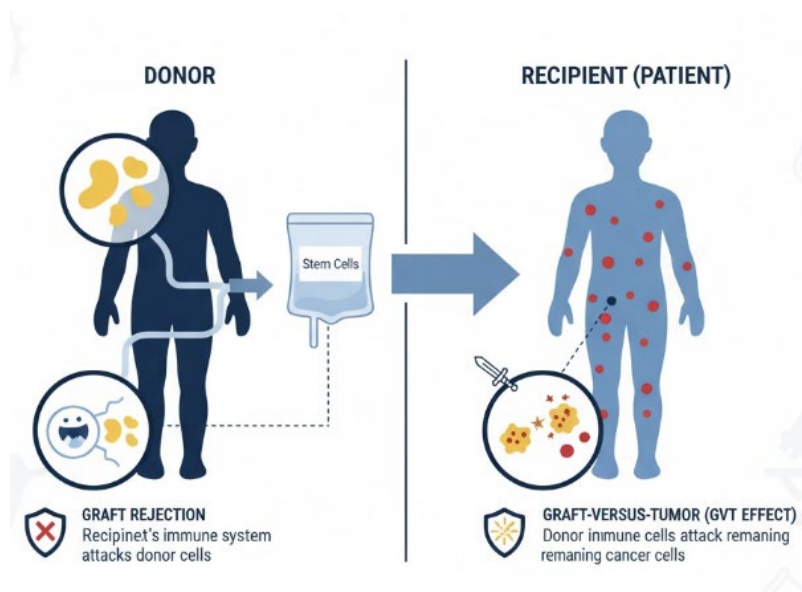
幹細胞移植的主要分類依據是幹細胞的來源，這會產生兩種根本不同的治療方式。



- 自體造血幹細胞移植 (Auto-HSCT)：在此方式中，患者本身即為供者。自體移植的核心原則是「救援」。患者先接受動員並透過血液分離術收集自身的 $CD34^+$ 幹細胞，隨後接受一套髓減性調整療程，此療程為旨在根除基礎惡性腫瘤（例如：多發性骨髓瘤、淋巴瘤）的主要治療。這類高劑量化療會不可逆地破壞患者的骨髓。先前所收集的幹細胞接著被回輸，以「救援」

患者脫離這種不可逆的骨髓抑制並恢復造血功能。在此情況下，藥師的重點在於管理高劑量化療所致的強烈但可預期毒性（例如：化療引起的噁心嘔吐、黏膜炎、靜脈閉塞性疾病）以及隨後的中性白血球減少期。

- 異體造血幹細胞移植 (Allo-HSCT)：在此模式中，患者接受來自不同個體（供者）的幹細胞。這引入了兩個強大且相互競爭的免疫學概念，構成了異體移植的核心：



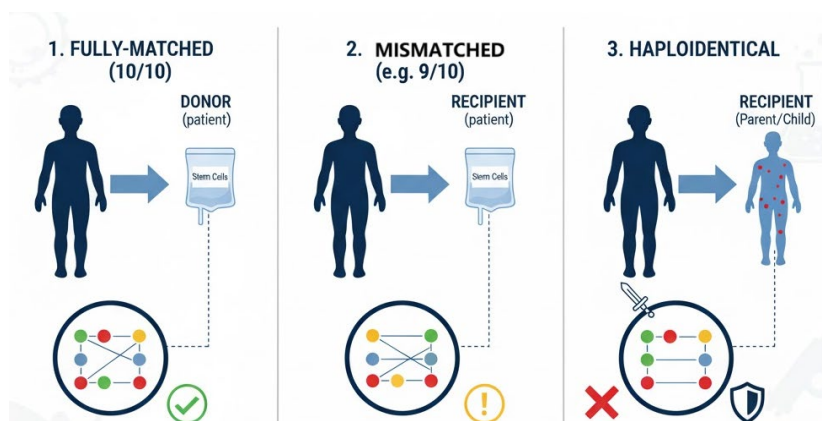
1. 植入物排斥反應 (Graft Rejection)：預備療程不僅必須根除癌症，還需具備足夠的免疫抑制作用，以防受贈者殘存的免疫系統將供體細胞識別為「外來」而加以破壞。
2. 植入對抗腫瘤 (Graft-versus-Tumor, GVT) 效應：供者的免疫細胞（「植入體」）被輸注到病人體內，並將任何殘存的癌細胞（「腫瘤」）視為外來物，對其發動免疫攻擊。此種 GVT，或稱植入對白血病 (graft-versus-leukemia, GVL) 效應，是一種強效的活體免疫療法，也是同種異體造血幹細胞移植 (allo-HSCT) 治癒的主要機制之一。

1.2. 異體供者與來源選擇：風險矩陣 (A Matrix of Risk)

在同種異體造血幹細胞移植 (allo-HSCT) 中，供者的選擇與幹細胞的來源是決定免疫風險及隨後臨床病程的主要因素。

1.2.1. 供者類型與 HLA 配對 (Matching)

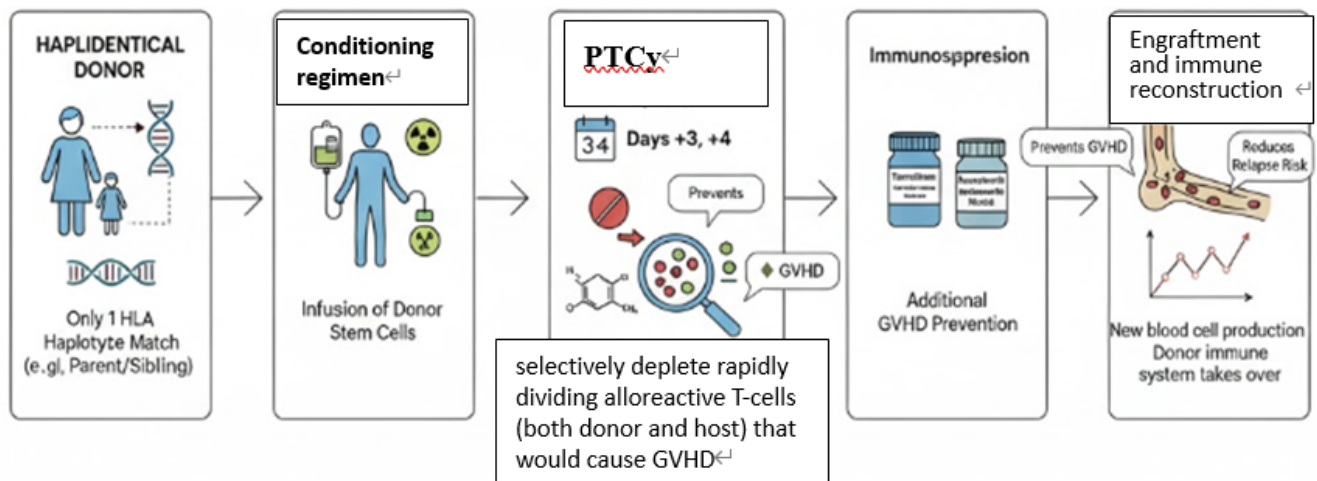
人類白血球抗原 (HLA) 配對是評估免疫風險的主要決定因子。供者類型依 HLA 配對程度由高至低排列如下：



- 同基因 (Syngeneic)：同卵雙胞胎。
- 符合配對的親屬捐贈者 (Matched Related Donor, MRD)：完全 HLA 相符，通常為兄弟姊妹。

- 符合配對的非親屬捐贈者 (Matched Unrelated Donor, MUD)：來自登記名冊的無關志願者，且為完全 HLA 相符。
- 不符合配對的非親屬捐贈者 (Mismatched Unrelated Donor, MMUD)：與受者僅部分 HLA 相符的無關供者。
- 半相合 (Haploidentical, Haplo)：半配對，通常為父母、子女或兄弟姊妹。

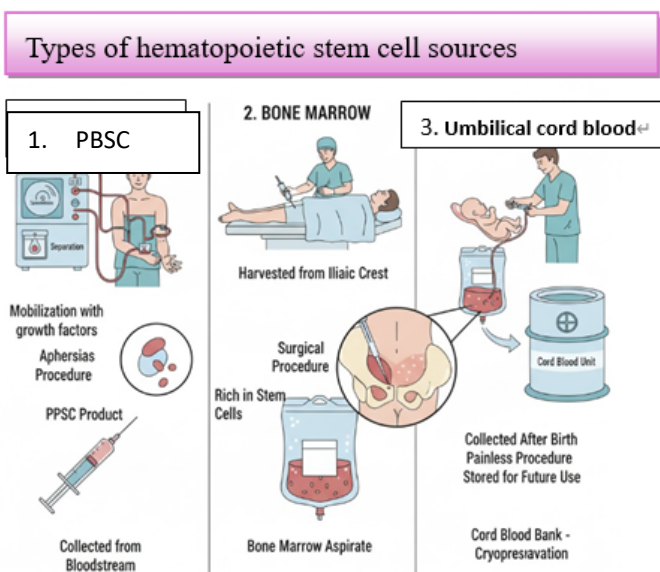
免疫學併發症的風險，例如移植物失敗和移植物抗宿主病 (GVHD)，會隨著 HLA 差異程度的增加而直接上升。



歷史上，半相合(haploidentical)移植因為移植物排斥和致命性 GVHD 的比率過高而不被採用。然而，全球對半相合造血幹細胞移植(HSCT)的接受度與施行頻率正在提升。這一典範轉變並非源自更佳的符合配型，而是藥理創新的直接結果。特定的 GVHD 預防方案的發展，最顯著的是移植後高劑量環磷酰胺 (post-transplantation cyclophosphamide, PTCy) 的使用，使得異體反應的處理成為可能。PTCy 能選擇性地消滅增殖中的、對宿主有反應的 T 細胞，而不破壞未增殖的、處於靜止狀態的幹細胞，從而使得半相合移植成為沒有符合配對供者患者的一個可行且挽救生命的選擇。

1.2.2. 幹細胞來源

幹細胞的來源會直接影響植入速度、感染風險與 GVHD 風險。



➤ 週邊血幹細胞 (Peripheral Blood Stem Cells PBSC)：在給予捐贈者粒細胞集落刺激因子 (G-CSF) 使其「動員」後，透過血液分離術採集。

- 優點：提供非常高的 $CD34^+$ 幹細胞劑量，導致中性球和血小板較快地植入恢復。這與初期中性白血球減少期間較短有關。也可能與較強的抗腫瘤移植效應 (GVL) 有關。

- 缺點：含有較多的 T 細胞，與骨髓相比，慢性移植抗宿主病（GVHD）的發生率和嚴重程度顯著較高。

➤ 骨髓（Bone Marrow, BM）從供體的髂骨嵴採集。

- 優點：捐贈者不需接受 G-CSF 動員。與慢性 GVHD 風險顯著較低相關，且可能與重度急性 GVHD 風險較低有關。這通常轉化為較佳的長期生活品質。骨髓是非腫瘤性疾病（如再生不良性貧血）的首選來源。
- 缺點：含有較低的細胞劑量，與周邊血幹細胞（PBSC）相比導致植入較慢。

➤ 臍帶血（Umbilical Cord Blood, UCB）：在出生時採集的豐富造血幹細胞來源。

- 優點：幹細胞在免疫學上屬於「未成熟」，使其高度容忍 HLA 不配對，顯著擴大供者範圍。這種未成熟性也導致發生急性或慢性 GVHD 的風險最低。臍帶血單位攜帶血液傳染性疾病的風險也較低。
- 缺點：主要限制在於造血幹細胞劑量偏低，可能需要合併多個臍帶血單位。這種低細胞劑量導致植入時間最慢，造成長期顯著的中性白血球缺乏，並伴隨高度的機會性感染風險。

表 1：同種異體幹細胞來源之比較分析

來源	植入速度	急性移植物對抗宿主病（GVHD）風險	慢性移植物對抗宿主病（GVHD）風險	藥師重點關注事項
PBSC	Fastest 最快	Higher 較高	Highest 最高	積極管理慢性移植物抗宿主病（cGVHD）、強效預防急性/慢性 GVHD。
BM	Slower 較慢的	Lower 較低的	Lower 較低的	較慢植入的管理、標準移植物抗宿主病預防、生活品質。
UCB	Slowest 最慢	Lowest 最低	Lowest 最低	長期中性白血球減少的管理；積極的感染預防。

1.2.3 輸入幹細胞量

自體幹細胞移植（ASCT）：目標很簡單，提供足夠的幹細胞，以在高劑量化療後快速且持久地重建患者的造血系統。無需考慮免疫學上的問題。

- **Minimum Dose(最低劑量)：**自體造血幹細胞移植 (ASCT) 成功所需最低劑量為接受者體重每公斤 2.0×10^6 CD34+ 細胞。輸注低於此門檻的劑量會與血液學恢復延遲或失敗高度相關。
- **Optimal Dose(最佳劑量)：**為確保迅速且穩健的植入，首選目標或最佳劑量為 5.0×10^6 CD34 cells/kg。
- **最佳劑量的臨床影響：**達到此最佳劑量在臨床上具有重要意義。研究顯示，與較低劑量相比，移植 5.0×10^6 CD34+ cells/kg 可導致：
 - 中性白血球與血小板恢復顯著更快。¹⁵
 - 發燒併發症減少，進而降低抗生素使用。¹⁵
 - 在多發性骨髓瘤中，中位總生存期改善 (145 個月 vs. 103 個月，對於 $<5 \times 10^6$ /kg)。
- **上限：**雖然較高劑量 (例如 $>15 \times 10^6$ /kg) 可進一步加速植入，但有研究指出在極大量細胞劑量下可能存在 (尚未證實的) 「植入症候群」或發燒風險。²⁰

符合配對親屬 (MSD) 與符合配對非親屬捐贈者 (MUD)

- **PBSC：**對於來自親屬相合 PBSC 幹細胞，建議理想目標 CD34+ 劑量介於 $4.0-6.0 \times 10^6$ /kg。一項來自單一中心的兄弟姐妹供者分析發現，接受 $6.0-7.0 \times 10^6$ CD34+ 細胞/kg 的患者，其 5 年整體存活率最佳 (71%)。對於 MUD-PBSC，一項大型研究顯示劑量 $>4.5 \times 10^6$ /kg 可改善整體存活率並降低移植相關死亡率 (TRM)。相反地，低劑量 ($<5.0 \times 10^6$ /kg) 則與復發率增加有關。²⁶
- **骨髓幹細胞：**對於未經處理的 BM 幹細胞移植物，衡量指標為 TNC。歐洲血液與骨髓移植學會 (EBMT) 指南建議目標劑量為 $2.0-4.0 \times 10^8$ TNC/kg。注意 4×10^8 的量級，這比 CD34+ 計數高 100 倍。

半相合及不完全相合捐贈者 (Haplo-HSCT PTCy)

- **PTCy 典範轉變：**移植後使用 Cyclophosphamide (PTCy) 作為移植物對抗宿主病 (GvHD) 預防。PTCy 在幹細胞輸注後的第 +3 天與第 +4 天給予，能有效消除導致 GvHD 的致異體反應性 T 細胞，同時保留幹細胞。⁴
- **目前劑量 (PTCy 時代)：**由於 PTCy 能有效消除來自 T 細胞的移植抗宿主疾病 (GvHD) 風險，因此高細胞劑量的門檻被移除。這改變了劑量策略的方向。
 - **低劑量有害：**研究現在明確顯示，低劑量的 CD34+ 細胞 ($<5.0 \times 10^6$ /kg) 與半相合受者的整體存活率及無復發存活率顯著下降有關。

- 高劑量有益：較高劑量 (>5.0 至 8.0×10^6 /kg) 與中性粒細胞及血小板較快的植入有關，且未增加急性或慢性移植物對抗宿主病 (GvHD)。建議最低目標為 4.0×10^6 /kg 以降低復發。
- 上限：定義為 8.0×10^6 /kg 的高細胞量已被認定為與較差的整體存活率及增加的非復發性死亡 (NRM) 相關的切點。

臍帶血 (UCB) 細胞量設定

臍帶血幹細胞在免疫學上屬於未成熟，因此對 HLA 的不配對更具耐受性。然而，其主要限制在於單一單位可取得的總細胞數量偏低。

- 主要指標（總核細胞數，TNC）：是臍帶血細胞最關鍵的因素。
 - 一單位袋臍帶血：國家骨髓捐贈者計畫 (NMDP) 與歐洲骨髓移植學會 (EBMT) 將足夠的劑量定義為 2.5×10^7 TNC/kg 或理想上為 3×10^7 TNC/kg。
 - 對於兩袋臍帶血移植 (使用兩個 UCB 單位)，最低可接受劑量為 1.5×10^7 TNC/kg (每一單位)。
- 次要指標 (CD34+)：雖然 TNC 為主要選擇指標，但輸注的 CD34+ 細胞量對中性球與血小板植入具有高度預測性。
 - 一個適當的解凍後目標為每公斤 1.5×10^5 CD34+細胞 或 $>$ 每公斤 1.7×10^5 CD34+ 細胞。
 - 關鍵在於量級：臍帶血 (UCB) CD34+細胞量位於 10^5 /kg 的範圍，而周邊血幹細胞/骨髓 (PBSC/BM) 劑量則位於 10^6 /kg 的範圍。

第二章：移植調理方案：藥理學深入探討

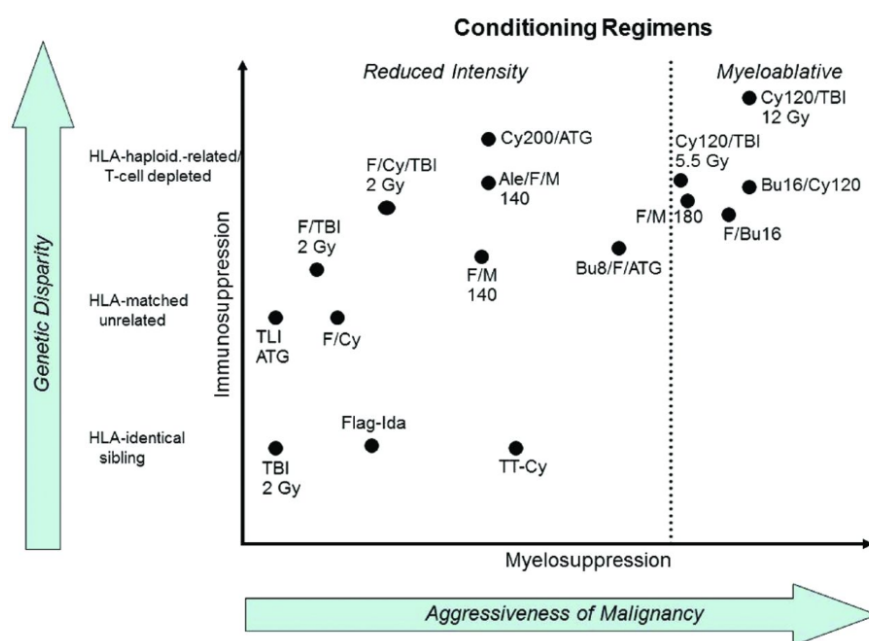
移植調理方案是移植的藥物學基礎。藥師在劑量設計、作用機制、毒性管理與藥物動力學監測方面的專業知識，對病患存活至關重要。

2.1. 調理 (Conditioning) 的原理與分類

調劑方案在幹細胞輸注前的數日內給予。根據的定義，其有兩個主要目標：

1. 腫瘤根除：消滅病患的原發惡性腫瘤。
2. 免疫抑制：抑制病人的免疫系統以防止對異體移植組織的排斥。（在自體造血幹細胞移植中，這第二個目標不相關。）

療程按照其強度分類，該強度反映其造成骨髓抑制的程度以及對腫瘤移植效應（GVT）依賴的程度。



1. 清除骨髓性預調理處理(Myeloablative Conditioning, MAC): 骨髓消除性預處理 (MAC)：此類療程使用高劑量、超致死劑量的化療和/或全身照射（TBI），目的是以劑量強度來消滅惡性腫瘤。MAC 會造成不可逆的骨髓抑制，病人需靠幹細胞救援才能存活。

- TBI dose ≥ 500 cGy, single dose or TBI dose ≥ 800 cGy fractionated, with or without CY,
- standard dose of BU and CY,
- melphalan ≥ 140 mg/m² $\pm$ other agents and
- BU total dose >9 mg/kg $\pm$ other agents.

2. 減量強度預調理 (Reduced-Intensity Conditioning, RIC): 此類療程使用較低劑量的化療或 TBI（例如，對烷化劑或 TBI 的 $\geq 30\%$ 減量）。它們會造成顯著且可能延長的細胞減少，需以幹細胞支持以恢復造血功能，但依定義並非對骨髓致死。定義為 FLUdarabine 加上 alkylators at non-myeloablative doses (oral busulphan under 10 mg/kg, intravenous busulfex under 9 mg/kg, melphalan under 140 mg/m², or cyclophosphamide). 如 Fluda/Bu/ATG：Fludarabine

180mg/m², Busulfan 3.2mg/kg (IV) 2 days ± ATG 10mg/kg (3 days) or thymoglobulin 4.5mg/kg (3 days) 。

RIC Definition

- TBI dose >200 cGy and <500 cGy single dose or TBI dose <800 cGy fractionated±other agents
- melphalan dose ≤ 140 mg/m²±other agents and
- BU dose ≤ 9 mg/kg±other agents.

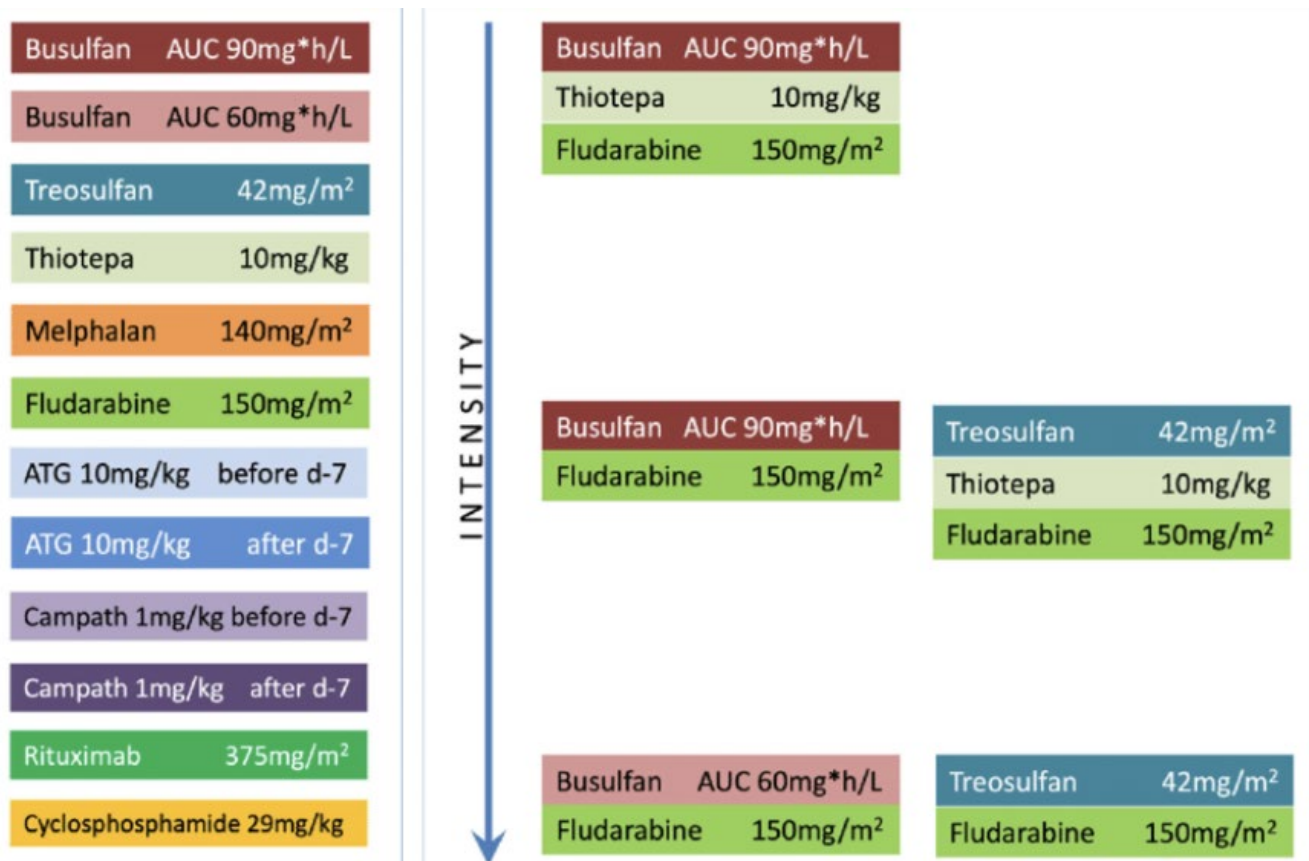
3. 非骨髓清除型(Non-Myeloablative, NMA): : 主要使用免疫抑制劑 (例如 fludarabine) 以促進供者造血細胞植入。它們引起的細胞清除有限, 幾乎完全依賴同系移植的移植物對腫瘤作用 (GVT) 來根除疾病。非骨髓清除化療。定義為 a single dose of 2 Gray Total Body Irradiation with or without fludarabine (FLU).

NMA definition :

- TBI alone 200 cGy,
- fludarabine+TBI 200 cGy (如 TBI (2Gy) + Fludarabine 30mg/m² x 3 days.)or (3) fludarabine+CY

Reference:

- Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 367–369.
- Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13: 844–852.



強度的選擇構成同種異體造血幹細胞移植 (allo-HSCT) 的一個核心兩難：在「毒性與復發」之間的取捨。高度致死性 (MAC) 方案以化學方式殺滅癌細胞，而減毒/非骨髓清除 (RIC/NMA) 方案則依賴 GVT 效應達成免疫學上的消滅。一項包含 15,258 名患者的大型薈萃分析比較了 MAC 與 RIC，量化了其後果：接受 RIC 的患者非復發死亡 (NRM) 較低，急性 GVHD 與慢性 GVHD 皆較少。然而，這種較佳的安全性是以顯著提高的復發率為代價的。

因此，藥師必須預見此一選擇所帶來的後果：

- 在 MAC 中：重點在於處理深度且急性、與療程相關的毒性（肝靜脈閉塞症/肝靜脈阻塞症〔VOD/SOS〕、黏膜炎、化療引起的噁心嘔吐〔CINV〕）。
- 在 RIC/NMA：重點在於管理免疫學上的波動性，包括較高的復發風險以及對移植物抗宿主病 (GVHD) / 移植物抗腫瘤作用 (GVL) 之長期調節。

2.2. 主要預處理方案分析

表 2：常見調理方案概覽

Regimen 調理方案	Agents 藥物	Key mechanisms 藥	Intensity 強度	Focus 重點
--------------	-----------	------------------	--------------	----------

		主要作用機制		
Bu/Cy	Busulfan, Cyclophosphamide	Dual alkylating agents	MAC	VOD/SOS 預防、Busulfan 治療藥物監測 (TDM)、出血性膀胱炎 (由 cyclophosphamide 引起)、化療引起嘔吐。
Bu/Flu	Busulfan/ Fludarabine	Alkylator (Bu) + Purine Analog (Flu)	MAC or RIC 大劑量或減量調整移植 (MAC 或 RIC)	Busulfan TDM. 濃度監測 (Busulfan TDM)。相較於 Bu/Cy，中性白血球/血小板恢復更快。毒性較低。
Flu/Mel	Fludarabine / Melphalan	Purine Analog (Flu) + Alkylator (Mel)	全強度預處理或減毒預處理 (MAC 或 RIC)	一般認為比 Bu/Cy) 耐受性較好。對 Melphalan 嚴重黏膜炎的預防 (Melphalan)。
TBI/Cy	Total Body Irradiation, Cyclophosphamide	Radiation + Alkylator	MAC	嚴重化療引起噁心嘔吐 (CINV)、黏膜炎、長期內分泌副作用、白內障風險。
Epilepsy prophylaxis Busulfan: clonazepam 0.5mg q8h (before clonazepam post 24 hrs after busulfan)				

2.3. 藥師主導的藥物動力學：Busulfan 的治療性藥物監測 (TDM)

Busulfan 藥物動力學的監測可以說是住院造血幹細胞移植 (HSCT) 藥師最重要、影響最大的介入措施。

- 理由：Busulfan 是一種強效的烷化劑，具有非常狹窄的治療指數。固定的體重劑量給藥因個體內及個體間高度變異以及清除率可能隨時間改變而危險且已過時。
- 證據與建議：將 Busulfan 暴露量與臨床結果連結的證據非常充足。歐洲血液與骨髓移植學會 (EBMT) 藥師委員會鼓勵所有中心對 Busulfan 進行 TDM，因為已有證

明其能「提升造血細胞移植的成功率並改善病人預後」。研究顯示，多數病人（例如 54 - 86%）需要根據 TDM 進行劑量調整才能達到目標暴露量。

- 目標暴露與臨床後果：藥物動力監測（TDM）的目標是達到一個累積的曲線下面積（AUC）目標值。雖然存在不同的目標，一項針對兒童與年輕成人（變異性高）之前瞻性重要研究指出了一個明確的治療窗。
 - 目標 AUC：最佳累積 AUC 為 78 - 101 mg* μ h/L（或 90 mg* μ h/L $\pm$ 10%），與最高的無事件存活率（EFS）相關。其他方案，特別是清除骨髓方案，則以整個療程的總 AUC 為目標 $\sim 20,000 \mu\text{mol}/\text{min}$ 或以每劑 AUC 900 - 1500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ 為目標。
 - 臨床後果：來自的數據相當清楚，並直接將藥物動力學與造血幹細胞移植（HSCT）的三項主要結果連結起來：
 - 低 AUC (<78 mg* μ h/L)：這表示療效失敗。與移植物失敗和疾病復發率顯著較高有關。
 - 高 AUC (>101 mg* μ h/L)：它與顯著較高的移植相關死亡率（TRM）、急性毒性、慢性移植物對抗宿主病（GVHD），以及關鍵性的實狀阻塞症候群（VOD/SOS）發生率增加有關。

這些數據顯示，藥師透過理治療藥物監測（TDM），不僅是在支援移植—實際上在直接控制藥理學上療效（預防復發）與毒性（預防靜脈周圍鬱血症/VOD/移植相關死亡/TRM）之間的平衡。

表 3: Busulfan TDM: Target Exposure and Clinical Consequences (based on)

Busulfan 曝露 (累積 AUC)	Clinical Outcome 臨床結果
Sub-therapeutic (< 78 mg* μ h/L) 未達治療濃度 (< 78 mg* μ h/L)	療效失敗：增加移植失敗及疾病復發的風險。
Therapeutic (78 - 101 mg* μ h/L) 治療範圍 (78 - 101 mg* μ h/L)	最佳：最高的無事件存活率（EFS）（2 年為 81%）。
Supra-therapeutic (> 101 mg* μ h/L) 超出治療範圍 (> 101 mg* μ h/L)	毒性：增加肝靜脈閉塞病變/肝竇隙阻塞症（VOD/SOS）、慢性移植物抗宿主病（cGVHD）及移植相關死亡率（TRM）的風險。

第三章：免疫學併發症的管理：移植物對宿主病（GVHD）

移植物對宿主病（GVHD）為同種異體造血幹細胞移植（allo-HSCT）後最主要的免疫併發症，其發生機轉為供者 T 細胞攻擊受者組織所引起。此議題屬於造血幹細胞移植藥師管

理的關鍵範疇之一。

移植免疫抑制藥物彙編

藥物（類別）	作用機轉	主要臨床使用	重要治療藥物監測目標濃度（谷濃度）
Tacrolimus (CNI)	與 FKBP12 結合；抑制 calcineurin，阻斷 IL-2 轉錄	異體造血幹細胞移植：預防移植物抗宿主病（GvHD）	5–15 ng/mL 當與 sirolimus 並用治療急性 GvHD，降低 Tac 濃度至 3–7 ng/mL 來避免毒性重疊
Cyclosporine (CNI) 環孢素 (CNI)	與 Cyclophilin 結合；抑制 calcineurin，阻斷 IL-2 轉錄	異體造血幹細胞移植（Allo-HSCT），預防移植物對宿主疾病(GvHD)	150–300 ng/mL EBMT 建議前四週血中濃度為 150 – 200 µg/L 或 200 – 300 µg/L
MMF / MPA (Antimetabolite)	抑制 IMPDH，阻斷 T/B 細胞的新生 purine 合成	異體造血幹細胞移植：移植物對抗宿主病(GvHD) 預防	
Sirolimus (mTOR 抑制劑)	與 FKBP12 結合；抑制 mTORC1，阻斷 IL-2 反應 ⁴⁷	同種異體造血幹細胞移植：GvHD 預防/治療	Allo-HSCT（預防性）：3–12 ng/mL
Corticosteroids 皮質類固醇	抑制細胞激素的轉錄	同種異體造血幹細胞移植：急性排斥(第一線治療)	不適用藥物濃度監測（TDM）。
Methotrexate (Antimetabolite)（抗代謝藥）	抑制二氫葉酸還原酶（DHFR），阻斷葉酸代謝途徑與 DNA 合成	Allo-HSCT: GvHD Prophylaxis (with CNI) 同種異體造血幹細胞移植：移植物對宿主疾病預防（與鈣神經抑制劑合用）	TDM 不適用。固定 mg/m ² 劑量。
Cyclophosphamide (Alkylator)	選擇性毒害增殖中的、對異體反應性 (alloreactive) T 細胞	異體造血幹細胞移植：移植後（PTCy）急慢性移植物抗宿主病預防	不適用 TDM。固定毫克/公斤劑量。
ATG (Polyclonal Ab)	透過補體、抗體依賴性細胞毒性（ADCC）、調理作	同種異體造血幹細胞移植：GvHD 預防/治療 Prevention:	Pre HCT AUC >40 IUxday/ml Post HCT AUC <10

	用進行 T 細胞清除	BW < 40 kg : 10 mg/kg in (-9 to -6) BW > 40 kg : 7.5 mg/kg (-9 to -6)	IUxday/ml for cord blood (<50 IUxday/m for PBSC/bone marrow)
Basiliximab (Monoclonal Ab)	非耗竭型 IL-2 受體拮抗劑；結合活化 T 細胞上的 CD25	Allo-HSCT：移植物抗宿主病（GvHD）治療（第二線）	TDM 不適用。
Alemtuzumab (Monoclonal Ab)	耗竭；標靶為 T/B/NK 細胞上的 CD52 ³⁹	同種異體造血幹細胞移植：GvHD 預防/治療	血藥濃度監測不適用。
Abatacept (Co-stim Blocker)	結合 CD80/86，阻斷 T 細胞活化的「訊號 2」（CD28）	同種異體造血幹細胞移植：GvHD 預防	不適用藥物濃度監測（TDM）。

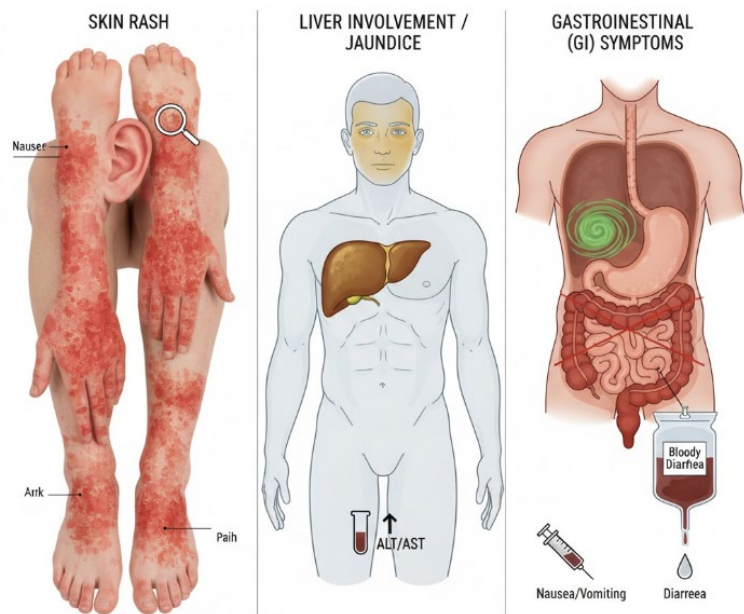
3.1. 免疫抑制劑的選擇與減量的時間

移植型態	Allo-HSCT (MUD, CNI/MTX) 非親屬相合與未相合 CNI/MTX)	Allo-HSCT (Haplo, PTCy) 全相合異體幹細胞移植（半相合、PTCy）
主要目標	預防移植物抗宿主病（GvHD）；保留移植物對腫瘤的效應（GvL）	
Conditioning"「調理」	Conditioning: Myeloablative (MAC) or Reduced (RIC) + ATG	Conditioning: MAC or RIC（例如 Flu/Cy）
"Prophylaxis"「預防性治療」	GvHD 預防（逐漸減量）： 1. CNI (Tac or CsA) 2. Methotrexate (Days +1, +3, +6, +11)	GvHD 預防（逐漸減量）： 1. PTCy (Days +3, +4) 2. CNI (Tac or Cyclosporin, from D+5) 3. MMF (from D+5)
"GvHD" Treatment	aGvHD (1st line): Steroids (1-2 mg/kg) aGvHD (2nd line): Ruxolitinib, ECP, ATG, etc.	aGvHD (1st line): Steroids (1-2 mg/kg) aGvHD (2nd line): Ruxolitinib, ECP, ATG, etc.
一旦 GvHD 症狀受控，常見的減藥速率為每 3-5 天將 prednisolone 劑量減少 0.2 mg/kg。當劑量低於每日 20-30 mg 時，應大幅放慢減藥速度。常見目標是在大約 4 週內將劑量減至起始劑量的 10%，前提是持續有療效。		
減藥時程：	CNI (CsA 或 Tac) 的減藥通	MMF 逐步減量：在此療程中 MMF 為短

	常在移植後第 +100 至 +120 日開始，並逐步減量，至第 +180 日（6 個月）停用為止。若病人有活動性移植物對抗宿主疾病（GvHD），則不應開始減藥或應停止減藥。	期用藥，通常在移植後第 +28 天至第 +35 天停用。 CNI Taper: The CNI (Tac, CsA) 可在較早時開始逐漸減量，於移植後第 +45 天、第 +60 天或第 +90 - 100 天開始。
--	--	--

3.2. 急性移植物抗宿主病（aGVHD）分期(stage)與分級(grade)

ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE (GVHD) - CLINICAL PRESENTATIONS



病理生理診斷：一種急性、發炎性、由 T 細胞介導對受者皮膚、肝臟及胃腸道（GI）的攻擊。

- 分期（MAGIC 標準）：使用 Mount Sinai 急性 GVHD 國際聯盟（MAGIC）標準進行診斷、分期與分級。此標準化系統依臨床徵象對每一器官進行分期（以 0-4 為等級），再將各器官分期合併以決定整體分級（I-IV）。藥師必須能解讀此分期以評估嚴重度並建議適當治療。

表 4：急性 GVHD 分期（MAGIC 標準）

器官	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
皮膚	斑丘疹性皮疹 <25% 身體表面積	皮疹 25-50% 身體表面積	皮疹 >50% 佔身體表面積	全身性紅皮症合併水皰/脫屑
肝臟	Bilirubin (2-3 mg/dL)	Bilirubin (3.1 -6 mg/dL)	Bilirubin (6.1-15 mg/dL)	Bilirubin >15 mg/dL)
下腸胃道	腹瀉 500-999 mL/	腹瀉 1000-1500 毫升/日	腹瀉 >1500 毫升/日	嚴重腹痛、腸阻塞或血便

	天			
上消化道	持續性噁心/ 嘔吐 /食慾不振	第一期為原發期		

急性移植物對抗宿主病（GVHD）整體分級

一旦釐清各相關器官的分期，就會給予整體臨床分級。整體分級是根據各器官分期的組合與嚴重程度來決定。

表 5 顯示各器官分期如何合併以判定整體 GVHD 等級（0 - IV）。

整體評等	依據前述分期標準所涵蓋的涉及器官情況
Grade 0 0 級	任何器官均無涉及第 1 - 4 期
Grade I 一級	僅第 1 - 2 期皮膚涉及（無肝或消化道累及）。
Grade II 第二級	涉及以下一項或多項： • 第三期皮膚 • 第一期肝臟 • 第一期上消化道或下消化道
Grade III 3 級	涉及以下一項或多項： • 第 2 - 3 期肝臟 • 下消化道為第 2 - 3 期。
Grade IV 4 級	涉及以下一項或多項： • 第四期皮膚紅疹 • 第四期肝臟指數 • 第四期下消化道

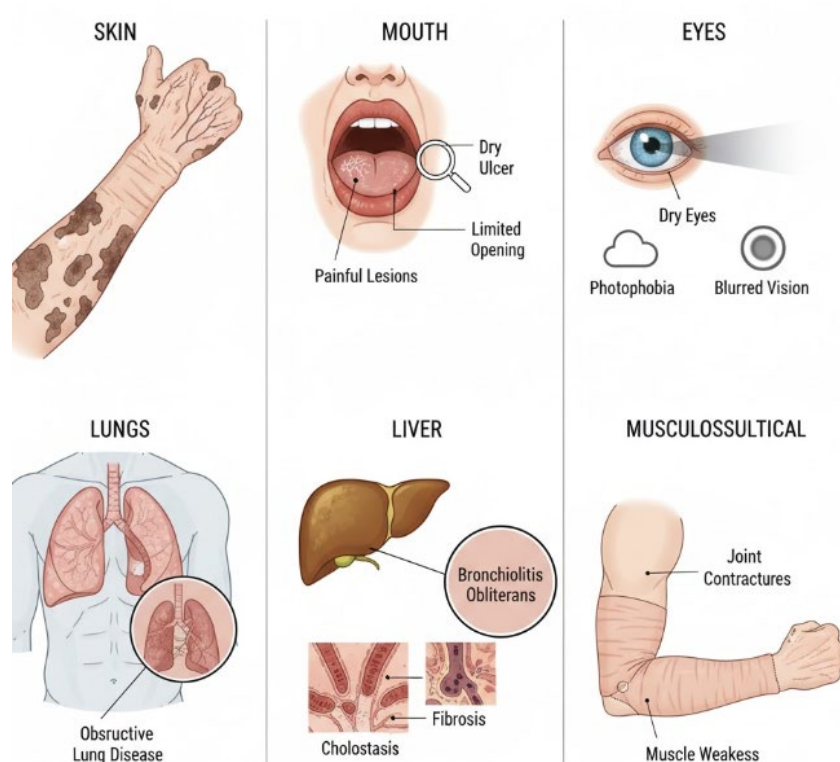
3.3. 急性 GVHD 治療

- 一線治療：針對 II 至 IV 級急性移植物抗宿主病（aGVHD），無可爭議的一線治療為全身性皮質類固醇。
 - 劑量：標準起始劑量為 methylprednisolone（或相當於 prednisone）1 至 2 mg/kg/天。對於嚴重的 IIb 至 IV 級疾病，通常起始劑量為 2 mg/kg/天。對於僅限上消化道的疾病或輕度 IIa 皮膚受累，可考慮較低劑量（1 mg/kg/天）。

- 減藥(taper)：類固醇減藥必須緩慢且謹慎，因快速減藥有引發 GVHD 復燃的風險。
- 類固醇難治性急性 GVHD (SR-aGVHD) Steroid-Refractory aGVHD (SR-aGVHD):
類固醇難治性急性 GVHD (SR-aGVHD)：此為具生命威脅的併發症，定義為接受類固醇治療 3 天後病情惡化、7 天後無改善，或 28 天後仍未達完全反應。治療具有挑戰性，尚無單一被普遍接受的標準照護方式。主要的二線選項包括 Ruxolitinib (一種 JAK1/2 抑制劑，已獲 FDA 核准用於此適應症) 及體外光氧療法 (Extracorporeal Photopheresis, ECP)。

3.2. 慢性移植物對抗宿主病 (cGVHD)

CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE (GVHD) - CLINICAL PRESENTATIONS



診斷與分期 (NIH 共識標準)：一種複雜的、類自體免疫及類纖維化的症候群，通常發生於造血幹細胞移植後 >100 天。美國國立衛生研究院 (NIH) 共識標準為診斷與嚴重度評分的準則。

- 臨床特徵：與急性 GVHD 不同，慢性 GVHD 累及更多器官系統，並以具診斷性或具特色的表徵為定義，例如：
 - 口腔：類扁平苔蘚樣改變（白色、蕾絲狀斑片）、口腔乾燥（口腔乾燥）。
 - 眼睛：乾燥性角

結膜炎（乾澀、砂礫感、疼痛的眼睛）。

- 皮膚：硬化（纖維化、緊繃、「光滑」的皮膚）、類白斑硬化樣特徵。
- 肺：小氣道閉塞症候群（Bronchiolitis Obliterans Syndrome, BOS）（一項診斷特徵）。
- 生殖器：陰道疤痕、包皮狹窄。（治療請參閱[慢性排斥各個器官治療細節](#)）

- 一線治療：標準一線治療仍為皮質類固醇，通常與鈣調神經磷酸酶抑制劑（例如 tacrolimus）合併使用。
- 類固醇難治性 cGVHD (SR-cGVHD)：一線治療失敗很常見（至多在 12 個月內達 50%），且是造成晚期發病率、死亡率及生活品質不良的主要原因。幾十年來，SR-cGVHD 以各種標外使用的免疫抑制劑治療，證據有限。這個領域已經被徹底改變。到 2024 年為止，針對這種特定病症已有三種獲得 FDA 核准的標靶療法，每一種都具有創新的作用機制。這對所有造血幹細胞移植 (HSCT) 藥師來說是關鍵的知識更新。

表 6：經 FDA 核准用於類固醇無效慢性移植物對抗宿主病 (cGVHD) 的療法

藥物	作用機制	FDA-Approved Indication (Line of Therapy) 美國食品藥物監督管理局核准適應症 (治療線別)
Ibrutinib	Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor	在接受過 ≥ 1 線系統性治療失敗後罹患慢性移植物對抗宿主疾病 (cGVHD) 的成人。
Ruxolitinib	Janus Kinase (JAK1/2) inhibitor	成人與小兒 (≥ 12 歲) 在經過 $\geq 1-2$ 線全身治療失敗後之慢性移植物抗宿主病 (cGVHD)。
Belumosudil	RHO-associated coiled-coil-containing protein kinase 2 (ROCK2) inhibitor	成人與小兒 (≥ 12 歲) 在經過 ≥ 2 條先前全身治療線失敗後之慢性移植物抗宿主病 (cGVHD)。

第 4 章：感染併發症的預防與處理

感染併發症是普遍存在的問題，也是骨髓或造血幹細胞移植後發病率與死亡率的主要原因之一。藥師對抗微生物藥物的預防與治療策略並非一成不變；而是根據病人免疫重建的精確階段，採取動態且合乎理性的方式。

4.1. 感染風險時間線

移植後期間可分為三個免疫缺陷階段，每階段具有特徵性的病原體風險概況。這條時間線是造血幹細胞移植 (HSCT) 抗菌藥物管理的核心組織原則。

- **Phase I (Pre-Engraftment, Day 0 to ~+30):**
第 I 期 (植入前期, 0 天至約+30 天) :
 - 免疫缺陷: 中性白血球減少(由調理療程導致)與黏膜炎(解剖屏障受損)。
 - 病原體風險: 細菌(革蘭氏陰性腸道菌、革蘭氏陽性球菌如因黏膜炎出現的 Viridans 群鏈球菌)、真菌(念珠菌屬)與病毒(HSV 再活化)。
- **第二期 (移植早期恢復期, 第+30 至+100 天) :**
 - 免疫缺陷: 細胞毒性免疫受損(T 細胞缺陷)。這會因移植物對宿主病(GVHD)及其治療(類固醇、鈣調神經磷酸酶抑制劑)而惡化。
 - **Pathogen Risk: Viruses** (critically, CMV reactivation, EBV, HHV-6), **Fungi** (molds, especially *Aspergillus*, and *Pneumocystis jirovecii* (PJP)).
 病原體風險: 病毒(關鍵為巨細胞病毒(CMV)再活化、EBV、HHV-6)、真菌(黴菌, 尤其是曲黴菌(*Aspergillus*), 以及肺孢子蟲肺炎菌(PJP))。
- **第三期 (晚期, 移植後第 100 天以上) :**
 - 免疫缺陷: 體液免疫受損(B 細胞缺陷, 調理作用受損)。在慢性移植物對宿主病(cGVHD)患者中, 此缺陷深遠且可持續數年。
 - **Pathogen Risk: Encapsulated Bacteria** (e.g., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), **Viruses** (VZV reactivation (shingles), late CMV), and **Fungi** (late-onset *Aspergillus* in cGVHD patients).
 病原體風險: 被包膜細菌(**Encapsulated Bacteria**, 例如肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌)、病毒(帶狀皰疹病毒再活化(帶狀皰疹)、晚發性巨細胞病毒)以及真菌(在 cGVHD 患者中出現的晚發性曲黴菌感染)。

表 7: 感染時間線: 依移植後階段之病原風險與預防措施

階段 (時間)	主要免疫缺陷	典型病原體	標準預防策略
Phase I 植入前期, 第 0 天至約 +30 天)	Neutropenia, Mucositis	Bacteria: Gram-neg (enteric), Gram-pos (VGS). Fungi: <i>Candida</i> spp.. Viral: HSV reactivation.	Antibacterial: Fluoroquinolone (e.g., Levofloxacin). Antifungal: <i>Candida</i> -active (e.g., Fluconazole). Antiviral: HSV/VZV-active (e.g., Acyclovir).

Phase II (Early Post-Graft, Day +30 to +100)	Impaired Cell-Mediated Immunity (T-Cell)	Viral: CMV , EBV, HHV-6 Fungi: <i>Aspergillus</i> , <i>P. jirovecii</i> (PJP).	Continue Acyclovir. Add PJP Prophylaxis: (e.g., TMP-SMX).血球恢復常給。 Add CMV Prophylaxis: (e.g., Letermovir). Add Mold-Active Prophylaxis (if high-risk): (e.g., Posaconazole).
Phase III (Late Phase, Day >+100)	Impaired Humoral Immunity (B-Cell); cGVHD	Encapsulated Bacteria: (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>). Viral: VZV (shingles). Fungi/Viral: Late-onset <i>Aspergillus</i> , CMV (if cGVHD).	If cGVHD/on immunosuppression: Continue PJP, Mold, and CMV prophylaxis. Add Bacterial Prophylaxis: (e.g., Penicillin) for encapsulated organisms. Revaccination series begins.

4.2. 細菌感染與發熱性嗜中性白血球減少症 (FN)

- 處置：接受幹細胞移植者出現發燒性中性白血球減少症為醫療緊急情況。指引 (IDSA、NCCN) 要求在 1 小時內緊急 (STAT) 給予廣效、抗綠膿桿菌的抗生素 (例如：Tazocin 或依據當地抗藥性情況選用 carbapenem)。
- 藥師的角色：藥師須確保遵循指引。對於特定情況應加入萬古黴素 (Vancomycin)：血流動力學不穩定、疑似導管相關感染、革蘭氏陽性血液培養陽性，或嚴重黏膜炎。抗生素應持續使用直到骨髓恢復 (ANC 上升) 且病人至少無發燒 24 小時。

4.3. 黴菌感染：預防與治療

- 預防：抗黴菌預防的選擇依風險分層決定。
 - 標準風險 (自體骨髓／幹細胞移植、低風險同種異體幹細胞移植)：針對念珠菌的預防即可。標準藥物為 Fluconazole。

- 高風險（同種異體幹細胞移植伴移植物對抗宿主病、臍帶血移植、長期中性白血球減少）：需使用具黴菌活性的預防藥物（涵蓋曲霉屬 *Aspergillus*）。首選藥物為 Posaconazole。Voriconazole 為替代選項。
- 療程：預防通常建議持續至移植後第 +75 天，但只要患者仍接受針對移植物抗宿主病（GVHD）的顯著免疫抑制治療，就必須無限期持續使用。
- 治療：
 - 侵入性麴菌病(*Aspergillosis*)：第一線侵襲性 aspergillosis 是 Voriconazole. 其他選項包括 Isavuconazole and Liposomal Amphotericin B (L-AMB).
 - 突破性感染：若病人在接受對黴菌有效的 azole 類預防（例如 posaconazole）期間仍發生黴菌感染，這暗示可能為 azole-resistant pathogen 抗藥性病原體。建議的做法是改換藥類為 Liposomal Amphotericin B。

表 8：抗真菌預防與治療指南

Scenario 情境	Pathogen Target	Recommended Agent(s) 建議使用藥物
Prophylaxis (Standard Risk) 預防（標準風險）	<i>Candida</i> spp. 念珠菌屬	Fluconazole
Prophylaxis (High Risk) 預防（高風險）	<i>Candida</i> + <i>Aspergillus</i> (Mold) 念珠菌 + 曲霉（黴菌）	Posaconazole (preferred) or Voriconazole Posaconazole（首選）或 Voriconazole
Treatment (Invasive <i>Aspergillus</i>) 治療（侵襲性麴黴菌感染）	<i>Aspergillus</i> spp.	Voriconazole (First-line)
Treatment (Breakthrough Mold) 治療（突破性黴菌）	Azole-resistant Mold	Liposomal Amphotericin B

4.4 病毒感染與再活化：「三大巨頭」

針對病毒再活化的管理需為每種病毒採用不同策略（預防性治療 vs. pre-emptive 先發性療法）。本文在表 8 中做了摘要。

- 巨細胞病毒 (CMV)：在第二期是最重要的病毒病原體。它會引起肺炎、肝炎和結腸炎等臟器病變。
 - 預防：Letermovir 為高危 (CMV 抗體陽性) 病患預防的標準照護。
 - 監測與治療：對於未接受 Letermovir 者，採用預防性策略。每週進行血漿 PCR 檢測。若病毒量超過設定閾值，便會在疾病發生前開始預防性治療。首選藥物為 Ganciclovir 或 Valganciclovir。對 ganciclovir 耐藥的 CMV 或嚴重骨髓抑制的情況則使用 Foscarnet。
- 愛潑斯坦—巴爾病毒 (Epstein-Barr Virus, EBV)：可重新活化並引發一種致命的惡性腫瘤，稱為移植後淋巴增生性疾病 (PTLD)。
 - 監測：每週以全血 PCR 監測病毒再活化。
 - 治療：EBV-移植相關淋巴增生性疾病 (EBV-PTLD) 的一線標準治療為雙管齊下：1) 減少免疫抑制 (以讓供者免疫系統恢復控制) 以及 2) Rituximab (抗 CD20 單株抗體) 以消滅受 EBV 感染的 B 細胞。
- BK 病毒 (BKV)：在泌尿道再活化，是造成重度出血性膀胱炎 (HC) 的主要原因。
 - 治療：目前沒有針對 BKV 的特異且有效的抗病毒治療。Fluoroquinolones 曾被使用，但其療效存疑。主要以支持性照護為主：強制補水、止痛及持續膀胱灌洗。對於重度且難治的 HC，可嘗試使用 Cidofovir (系統性併用 probenecid 或膀胱內給藥)，並可合併高壓氧治療。

表 9：主要病毒再活化

Virus 病毒	Complication 併發症	Prophylaxis 預防	Monitoring 監測	First-Line Treatment 一線治療
CMV	Pneumonitis, Colitis, Hepatitis 肺炎、結腸炎、 肝炎	Letermovir (Standard for seropositive) Letermovir (對血清陽性者為標準)	Weekly plasma PCR 每週血漿 PCR。	Pre-emptive therapy: Ganciclovir or Foscarnet (for resistance/toxicity). 有些方案在 ≥ 150 IU/mL 就啟動治療，而其他方案則使用介於 1,000 - 2,000 IU/mL 之間的門檻
EBV	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) 移植後淋巴增生性疾病 (PTLD)	None (Rituximab in very high-risk)	Weekly whole-blood PCR 每週全血 PCR	1. Reduce Immunosuppression. 2. Rituximab. A diagnostic cutoff of $\geq 10,000$ IU/mL in whole blood has been proposed.

BKV	Hemorrhagic Cystitis (HC) 出血性膀胱炎 (HC)	None (Fluoroquinolones not proven)	Urine/Plasma PCR (utility is debatable) 尿液/血漿 PCR (效用有爭議)	No specific antiviral. Supportive Care (hydration, analgesia). Refractory: Cidofovir. ≥A plasma level of ≥10,000 copies/mL
------------	--	---------------------------------------	--	--

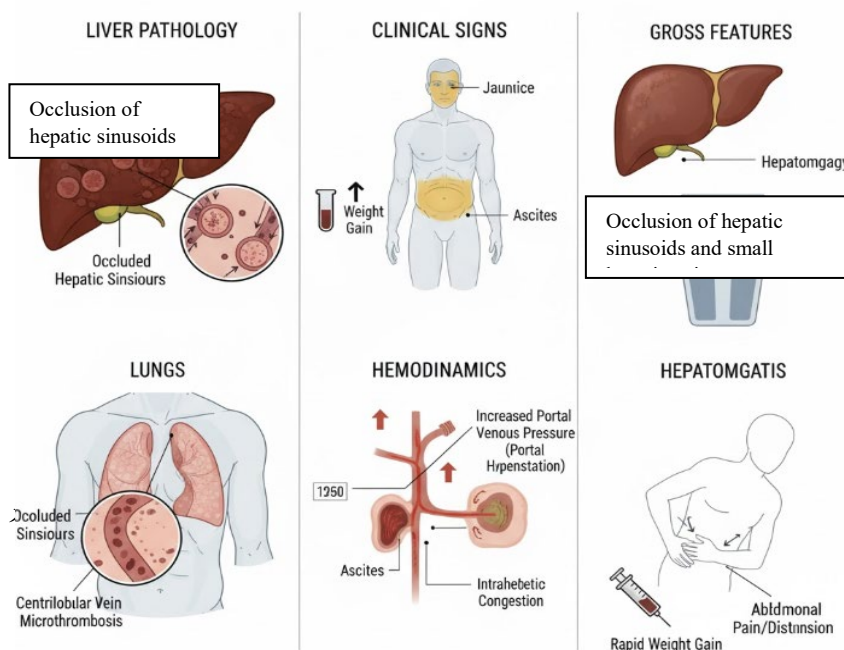
第五章：其他主要異體造血幹細胞移植併發症的診斷與處理

5.1. 移植物失敗

- 定義：一種危及生命且預後極差的併發症。
 - 初次移植物失敗(**Primary Graft Failure**)：未能達成初期供者細胞的植入。定義為在第+28 天（周邊血幹細胞/骨髓）或第+42 天（臍帶血）仍未達到 $ANC > 0.5 \times 10^9/L$ 。此狀況常因細胞劑量不足、殘存宿主 T 細胞的免疫排斥，或感染所致。
 - 繼發性移植物失敗：先前運作正常的移植物失去功能，導致新的、不明原因的全血球減少症。
- 處理：
 - 支持性照護：可嘗試給予 G-CSF 以刺激任何殘存的骨髓功能。
 - 細胞療法：確定的治療是緊急進行第二次幹細胞輸注。這可以是使用冷凍保存的自體細胞（若可取得）進行「救援」，或來自相同或替代供者的第二次同種異體移植（或「加強」）。

5.2. 靜脈竇阻塞症候群 (VOD/SOS)

VENO-OCCLUSIVE DISEASE / SINUSODNAL OBSTRUCTION SYNDROME (VOD/SOS) - CLINICAL FEATURES



- 病理生理：VOD/SOS 是一種因調理化療產生毒性而導致的致命合併症。高劑量化療，特別是 busulfan（尤以高 AUC 為甚）和 Cyclophosphamide，會

對肝竇內皮造成直接毒性損傷。這導致內皮剝落、肝小靜脈阻塞，臨床表現為疼痛性肝腫大、黃疸及液體滯留。

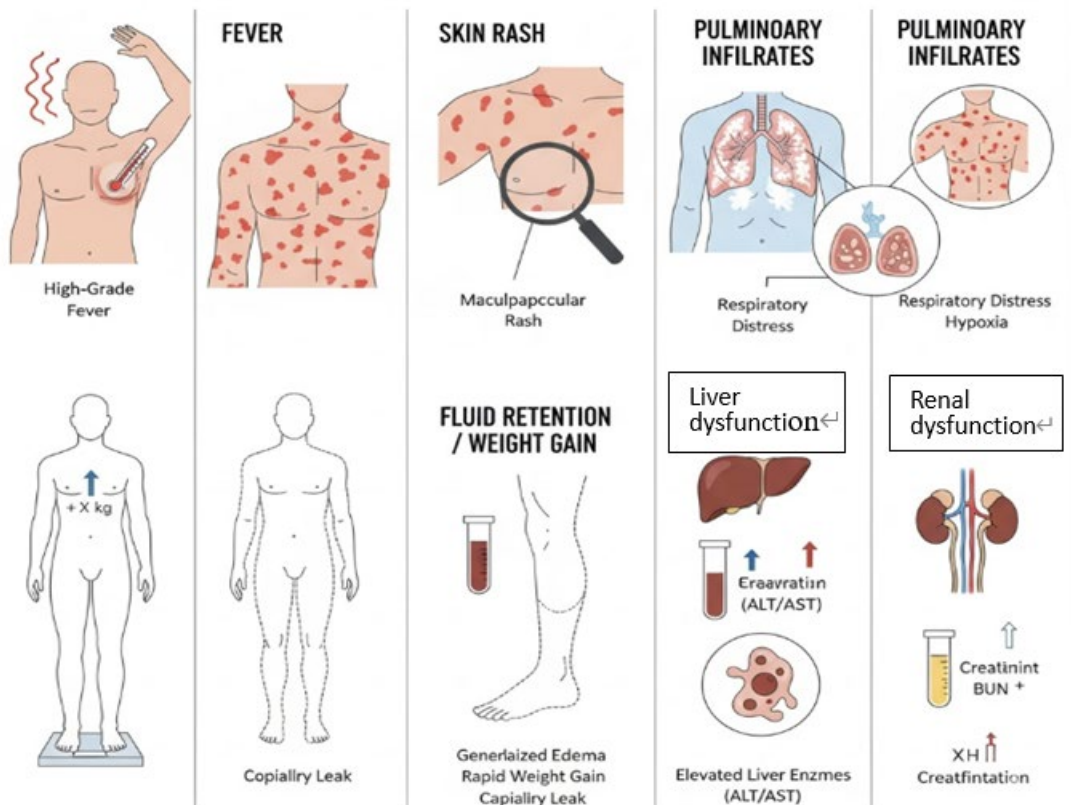
- 診斷：診斷依據既定標準以臨床表現為主。
- 處理：需要有一套明確且預防與治療流程。

表 10：靜脈阻塞性疾病/肝竇閉塞症的診斷標準與處理

VOD/SOS Management	Details
Risk Factors	High-dose Busulfan (esp. high AUC) , TBI, pre-existing liver disease, gemtuzumab ozogamicin.
Diagnosis (EBMT Criteria)	Onset within 21 days + Bilirubin ≥ 2.0 mg/dL (34 $\mu\text{mol/L}$) AND Two of the following: • Painful Hepatomegaly • Weight Gain >5% from baseline • 體重較基線增加 >5% • Ascites • 腹水
Prophylaxis (Standard) 預防（標準）	Ursodiol (Ursodeoxycholic Acid 12mg/kg divided to q12 hrs).
Prophylaxis (High-Risk) 預防（高風險）	Defibrotide (6.25 mg/kg IV Q6H) may be considered. 可考慮使用去纖維蛋白酶（Defibrotide，6.25 mg/kg 靜脈注射，每 6 小時一次）。
Treatment (Severe VOD/SOS) 治療（重度肝靜脈阻塞病變/腸道靜脈阻塞症，VOD/SOS）	Defibrotide (FDA/TGA-Approved). 去纖維蛋白酶（Defibrotide，已獲 FDA/TGA 核准）。
Defibrotide Dosing 去纖維蛋白酶劑量	6.25 mg/kg IV infusion Q6H (Total 25 mg/kg/day). 每 6 小時靜脈注射 6.25 mg/kg（每日總量 25 mg/kg）。 • Dose based on <i>baseline</i> weight. • 劑量依基線體重計算。 • Continue for at least 21 days or until VOD resolution. • 持續至少 21 天或直到 VOD 緩解為止。

5.3. 植入症候群（Engraftment Syndrome，ES）

ENGRAFTMENT SYNDROME – CLINICAL FEATURES



- 定義：一種在中性白血球植入時期（通常為移植後第 +9 至 +16 天）出現的非感染性發熱症候群。其特徵為非感染性發熱、皮疹，以及肺部浸潤或水腫三聯徵。
- 病理生理：這不是感染。這是一種無菌性的全身性發炎反應，由新植入的中性白血球引發的促發炎細胞激素大量釋放所驅動。
- 臨床挑戰：ES 的主要挑戰是「需與感染性併發症及急性移植物抗宿主病（aGVHD）區別」。兩者症狀幾乎相同。時間點是關鍵的診斷線索：當病人在其 ANC 開始上升時恰好出現發燒、皮疹與新的肺部浸潤，藥師必須將 ES 列入鑑別診斷。
- 處理：在相當排除感染後，治療為皮質類固醇，通常會迅速改善發燒和症狀。

5.4. 瀰漫性肺泡出血 (DAH)

- 定義：一種危及生命的非感染性肺部併發症，其特徵為肺泡腔內出血。通常發生於早期（前 30 天），且與高劑量預處理有關。
- 診斷：此診斷僅適用於非感染性病因之肺泡出血。可透過支氣管鏡合併支氣管肺泡灌洗 (BAL) 確認，若灌洗回流液逐漸變得血性或發現含鐵血黃素 (hemosiderin-laden) 巨噬細胞即為確診。

- 處理：死亡率極高（70 – 80%），尤其在需插管時更甚。目前無標準治療方式。
 - 皮質類固醇 **Corticosteroids**: 常用（例如 high-dose methylprednisolone），但證據不一。
 - **Antifibrinolytics**: Tranexamic acid or aminocaproic acid may be used.
 - 其他: **Recombinant Factor VIIa (rFVIIa)**, 重組第七因子（rFVIIa），可系統性給藥或經肺內沖洗給藥，使用結果參差不齊。

待續….

第六章：支持性處理

處理可預見但嚴重的處方化療毒性方面的角色，這些毒性對病人的生活品質和治療耐受性至關重要。

6.1 口腔黏膜炎的處理

- 治療依據多國癌症支持照護協會（MASCC）及國際口腔腫瘤學會（ISOO）的指引進行。
- 預防：
 - 口腔冷療：（冰塊）。建議對接受大劑量美法蘭（Melphalan）調整治療的病人使用，以預防口腔黏膜炎（OM）。
- 治療：
 - 疼痛：建議以病人自控鎮痛（PCA）靜脈注射嗎啡來治療已確立口腔黏膜炎（OM）所造成的劇烈疼痛。

6.2 化療引起之噁心與嘔吐（CINV）的處理

- 風險等級：幾乎所有造血幹細胞移植（HSCT）之預處理方案（例如全身放射治療 TBI、高劑量 Busulfan、Cyclophosphamide、Melphalan）皆被歸類為高度致吐化療（HEC）。
- 指引（NCCN/ASCO）：由於一旦發生 CINV 就難以控制，積極的多藥預防為標準照護。對於 HEC，需採用三藥或四藥組合。
- 標準療程：
 1. **NK1-Receptor Antagonist** (e.g., Aprepitant, Fosaprepitant)
NK1 受體拮抗劑（例如 Aprepitant、Fosaprepitant）

2. 5-HT₃-Receptor Antagonist (e.g., Ondansetron, Palonosetron)
5-HT₃ 受體拮抗劑（例如 Ondansetron、Palonosetron）
3. Dexamethasone
4. Olanzapine (ASCO 現在在造血幹細胞移植情境中納入可選擇加入 olanzapine 的選項，形成四藥療法)。

6.3. 主要藥物交互作用：Azoles and Calcineurin Inhibitors

未能管理這種單一藥物相互作用 (DDI) 是移植藥學領域中最常見且最危險的可預防用藥錯誤之一。

- Azole/Cyclosporin 藥物交互作用
- 作用機制：Azole 類抗黴菌藥物（尤其 voriconazole 及 posaconazole）為細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 酵素之強效抑制劑。鈣調磷酸酶抑制劑 (CNIs)（如 cyclosporine、tacrolimus）則為幾乎完全靠 CYP3A4 代謝。
 - 開始使用 Azole 類藥物會導致 CNI 濃度迅速且劇烈地增加（例如，2 到 3 倍或更多），從而導致嚴重的腎毒性、神經毒性和過度免疫抑制。
 - 停藥：相反地，在接受穩定（但已減量）CNI 劑量的病人停用 azole 時，CYP3A4 的代謝會恢復正常。這會導致 CNI 藥物濃度驟降，造成免疫抑制不足，並有高風險引發 GVHD 惡化或移植排斥。
- 處理流程：此藥物交互作用必須事先預期，而非僅監測。
 1. 預期：在開始使用強效 azole 抑制劑（例如 Voriconazole、Posaconazole）時：
 - 在給予第一劑 azole 之前，對 CNI 進行經驗性、預防性的劑量減少。
 - Tacrolimus：將劑量減少 ~50–75%（例如，常引用的減少幅度為 66%）。
 - Cyclosporine：將劑量減少 ~50%。
 2. 監測：啟動密集藥物濃度監測 (TDM)。在開始給予 azole 藥物前立即檢查 CNI 的谷濃度，之後在最初 1–2 週內每週檢查 2–3 次，並根據目標治療範圍調整 CNI 劑量。
 3. 停用 azole 藥物時，預期需要將 CNI 劑量回調至原始基線並持續頻繁進行 TDM。

第七章：同種異體造血幹細胞移植後疾病復發的處理

疾病復發仍然是同種異體造血幹細胞移植（allo-HSCT）後最重大的挑戰與主要死亡原因。治療高度個別化，需在抗白血病療法與調節移植抗瘤（GVL）效應之間取得平衡。

7.1. 細胞與免疫策略

- 免疫抑制劑減量：一旦懷疑復發（尤其是分子層次的復發），第一個、最簡單且最立即的步驟是快速減量或停用所有免疫抑制藥物（例如 tacrolimus）。這會「鬆開剎車」，使供者免疫系統重新啟動，試圖恢復 GVL 效應。
- Donor Lymphocyte Infusion (DLI)：這是直接輸注來自原始幹細胞供者的未經處理的 T 淋巴細胞。



- 機轉：DLI 是一種強效的免疫療法，旨在透過提供新的、未被耐受的供者 T 細胞來誘發新的或更強的移植物抗白血病（GVL）效應。
- 療效與風險：DLI 對於復發的慢性骨髓性白血病（CML）極為有效，可誘發持久緩解。當單獨用於急性白血病（AML/ALL）時，其療效要低得多。主要風險，且從機制上來說也是其抗腫瘤效應的來源，是

會誘發嚴重且常致命的移植物抗宿主病（GVHD）。

- 現代應用：DLI 現常與「去量腫瘤("debulking)"或「致敏(sensitizing)」化療合併使用，例如使用去甲基化藥物(hypomethylating agents, HMAs)，以提高療效。
- DLI : one-time infusion of 0.2-1 x 10⁶ unselected CD3 T cells/kg from matched donor. EBV-CTLs (EBV-specific cytotoxic T cells) for HLA matched. (70% CR)
 - 1 x 10⁶/kg CD3+ cells/kg with MSD,

- 2 x 10⁵/kg CD3⁺ cells/kg with MUD,
- 2.5 x 10⁴/kg CD3⁺ cells/kg with MMFD (partially matched family donor)

7.2. 藥理與標靶治療

移植後復發的處理方式已經根本改變。策略已從粗糙的「搶救性化療」轉向兩種更精密、以藥師為主導的方法：

1. **Pre-emptive Therapy**: 先發制人的治療
2. 透過高靈敏度的可測量殘存病灶 (MRD) 監測技術 (如聚合酶鏈式反應、流式細胞儀)，可在血液學復發尚未出現前偵測早期的疾病復發。此舉使臨床醫師能及早採取干預措施，例如施以甲基化藥物 (HMAs) 或標靶治療，以降低疾病進一步惡化的風險。
3. **Targeted Salvage** (標靶搶救)：在明顯復發時使用分子檢測以識別可作為標靶的突變。

在鞏固或復發情境中常用的主要藥物類別包括：

- **去甲基化藥物 (Hypomethylating Agents, HMAs)**: Azacitidine 或 Decitabine。用於造血幹細胞移植 (HSCT) 後的維持治療以預防復發 (特別是在急性骨髓性白血病/骨髓增生異常症 AML/MDS)，或作為低毒性治療復發時使用，常與淋巴細胞回輸 (DLI) 合用。
- **FLT3 Inhibitors**: (e.g., Gilteritinib, Sorafenib)。用作維持治療或治療復發且帶有 FLT3 突變的 AML。
- **IDH1/2 Inhibitors**: (e.g., Ivosidenib (IDH1), Enasidenib (IDH2))。用作維持治療或治療復發且帶有 IDH 突變的 AML。
- **BCL-2 Inhibitors**: Venetoclax, Venetoclax，通常與去甲基化藥物合用，是一個有前景的搶救療法組合。
- **Bispecific T-Cell Engagers** (雙特異性 T 細胞接合劑 (BiTEs))
BiTEs: Blinatumomab (a CD19-directed CD3 T-cell engager) 雙特異性 T 細胞接合劑 (BiTEs)：Blinatumomab (一種針對 CD19 並結合 CD3 的 T 細胞接合劑) 用於治療復發的 B 細胞急性淋巴性白血病，利用供者的 T 細胞來攻擊白血病。

對於未能成功這些策略的病人，第二次同種異體造血幹細胞移植或像 CAR-T 細胞等細胞療法仍然是最後的治療選項。

結論

造血幹細胞移植領域是現代醫學中藥物學強度最高的專科之一。本報告描繪了 HSCT（造血幹細胞移植）病人的整個旅程，突顯了臨床藥師專業知識至關重要的關鍵決策點與管理路徑。從調整療程與幹細胞來源的基礎選擇，到高風險的 busulfan 藥物動力學監測，再到複雜且以證據為基礎的免疫學與感染併發症管理，藥師都是影響病人預後的核心推手。近期針對類固醇難治性慢性移植物抗宿主病（SR-cGVHD）與移植後復發之多項經 FDA 核准的標靶療法迅速增加，更強調了持續、專家級教育的必要性。本地圖作為一份全面的臨床與藥物學參考，以支持此一使命。