



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 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：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

108年6月
第29卷第6期

主編：張豫立 網址：www.vgthpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vgthpe.gov.tw

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

國內郵資已付
北投郵局證
許可
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

版權所有
翻印必究

處方討論

Rx Focus

Fentanyl 口頰溶片 用於突發性癌痛PRN使用

盧孟穗

病例：Y女士，62歲，近半年持續左下背痛，近兩個月上腹劇痛伴隨體重減輕，於2018年1月至本院門診，經腹部電腦斷層檢查診斷為胰臟癌，於本院腫瘤科門診追蹤治療。初期醫師開立tramadol 37.5 mg / acetaminophen 325 mg (Ultracet[®]) 1 tab q6h止痛，後改用fentanyl D-trans patch 25ug/hr 1 pack q3dprn、fentanyl buccal films 200 mcg (Painkyl[®]) 1 tap qd以緩解病人癌症疼痛問題。經藥師評估後建議醫師將長效型fentanyl貼片改為每三天一次規律使用達到穩定控制癌症疼痛的效果，並將fentanyl口頰溶片改為需要時使用以緩解病人突發性癌痛，本文藉此個案探討突發性癌痛 (breakthrough cancer pain, BTcP) 藥物治療及Painkyl[®]用於BTcP之處方合理性。

討論：BTcP係指癌症病人在使用止痛藥治療進入穩定狀態後，卻又出現短暫性強烈之疼痛感。BTcP通常發作快速 (約3-10分鐘內即達疼痛之高峰)、持續時間較短 (約30-90分鐘)、每日發生次數中位數為4次、且多為疼痛度超過6分之嚴重疼痛。世界衛生組織 (WHO) 針對癌症疼痛治療提出口服給藥、按時給藥及階段式給藥等三項原則，因此臨床上優先考慮給予口服、低劑量、給藥時間方便的止痛療程為病患帶來最安全、有效及個人化的疼痛控制。而癌症病人止痛藥療程中

常需包含規律使用之長效型鴉片類藥品控制慢性疼痛，合併短效型鴉片類藥品以緩解病患發生BTcP。

針對BTcP短暫、突發的特性，建議選用作用快速、半衰期短不易蓄積、副作用少、容易且方便使用之短效型鴉片類藥品，其中最速效是針劑嗎啡，但門診病患不方便使用；門診病人建議使用口服短效鴉片類止痛劑如：morphine sulfate, oxycodone IR (OxyNorm[®])，對於吞嚥能力不佳的口腔癌患者或腸胃道吸收障礙、有腸阻塞等病患，則建議改用fentanyl口頰溶片 (Painkyl[®])，因其黏膜吸收劑型具作用快速與高生體可用率的特點，透過口腔黏膜吸收的方式較注射劑不具侵入性且方便使用。Fentanyl口頰溶片核准用於18歲 (含) 以上癌症病人之BTcP且正在使用類鴉片藥物治療其潛在持續性癌痛並具鴉片耐受性者，且仍需合併使用日夜連續型 (around-the-clock) 類鴉片藥物。其中具耐受性的定義為已使用口服morphine 60 mg/day、口服oxycodone 30 mg/day、口服hydromorphone 8 mg/day或使用fentanyl貼片25 μ g/hr達一星期 (含) 以上之患者。口頰溶片於貼上後10-15分鐘內會溶解，能迅速緩減疼痛症狀，持續止痛約1-2小時。初始劑量為200 μ g，若給藥30分鐘後疼痛仍未緩解，則必須先給予其他止痛藥物，待下次突發性疼痛發生時，則調高劑量至400 μ g來緩解疼痛。每次使用的劑量上限為1200 μ g，給藥間隔至少2小時，且每日不可使用超過4次。

2015年Cahill等人分析美國fentanyl常見處方錯誤樣態如下：頻次高於一天四次 (50.2%)、用於尚未達鴉片耐受性劑量 (44%)、用於非癌症病人 (30%)。分析本院107年9月份所有曾被開立Painkyl[®]處方之病人，根據病歷號逐筆查詢每位病人常規性止痛藥、第一次使用Painkyl[®]前類鴉片類藥品累積用量評估處方合理性。納入38位病人共60筆處方，其分析結果如下：總開立量2288片、整體處方正確率 (n=9, 23.7%)、第一次開立前未達鴉片耐受性劑量 (n=16, 42.1%)、頻次高於一天四次(n=12, 31.6%)、開立Painkyl[®]時未同時併用常規性類鴉片止痛藥 (n=2, 5.3%)、開成常規性使用 (n=2, 5.3%)、提高Painkyl[®]用量卻未調高常規性止痛藥 (n=1, 2.6%)，整體處方錯誤型態與國外相近。

本例病人於門診時醫師開立fentanyl buccal films 200 mcg (Painkyl[®]) 1 tap qd使用，開立前病人類鴉片藥品僅用過tramadol 37.5 mg/acetaminophen 325 mg (Ultracet[®]) 1 tab q6h，未達口服嗎啡60 mg/day之鴉片耐受劑量，且誤開為常規性

使用。經藥師評估此例病人嗎啡類藥品僅用過弱效之Ultracet[®]，若疼痛控制不良，建議先從短效型口服嗎啡開始使用，根據臨床疼痛控制情況逐漸調高劑量，當達到穩定止痛劑量後再依比例轉換為長效型鴉片類藥品規律使用，另合併全日嗎啡類藥品總用量50%-100%等效劑量之Painkyl[®]口頰溶片或其他短效型鴉片類藥品需要時使用，作為緩解BTcP為較適當之用法。醫師考量病人疼痛控制不良，將fentanyl貼片劑量調高且規律使用fentanyl D-trans patch 50ug/hr 1 pack q3d、再將fentanyl口頰溶片改為1 tap qdprn使用以控制突發性癌痛，後續追蹤病人表示疼痛控制略為改善，每日產生突發性癌痛之次數也明顯下降。

參考資料：

1. Fallon M, Giusti R, Aielli P, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018; 166–91.
2. Geneva. World Health Organization. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537486/>

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似Rituximab引起之B型肝炎病毒再活化

楊子涵

案例：S女士，58歲，體重38.3 kg，因類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 規律就診已10餘年，原使用傳統型疾病調節抗風濕藥物 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 治療，自2007年9月起加上生物製劑etanercept (Enbrel[®])。自2010年2月起生物製劑換成rituximab (Mabthera[®]) 合併methotrexate，並無使用類固醇。2013年11月接受肝炎篩檢，發現B型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B型肝炎表面抗體 (anti-HBs) 及C型肝炎病毒抗體 (anti-HCV) 皆為陰性，而B肝核心抗體 (anti-HBc) 為陽性。2014年4月total bilirubin為

0.14 mg/dL，2017年4月再驗肝炎指標anti-HBc為陽性，HBsAg、anti-HBs及anti-HCV仍陰性，此時肝功能為ALT 15 U/L (參考值 0-40)。同年7/7入院前ALT 50 U/L，接受rituximab第16次療程第1個劑量1000 mg；8/4原預計施打rituximab第2劑，但因肝功能指數升高 (ALT 145 U/L，AST 45 U/L) 而暫停；8/10 門診追蹤發現肝功能指數持續上升 (ALT 131 U/L，AST 67 U/L) 及total bilirubin 0.61 mg/dL，故收入院檢查；8/14 肝炎檢查發現HBsAg及HBeAg皆為陽性，而anti-HBe為陰性，ALT 102 U/L、AST 59 U/L；8/15 會診腸胃科，懷疑為rituximab引起之逆向HBsAg血清轉化 (reverse HBsAg seroconversion) 及B型肝炎病

毒 (hepatitis B virus, HBV) 再活化，病人開始服用entecavir (baraclude®) 1 mg 0.5# QD；8/16 HBV DNA量> 170,000,000 IU/ML。本例Naranjo scale 4分，屬「稍有可能」案例。

討論：由過去生物製劑的臨床試驗與資料庫研究中得知，RA病人使用TNF- α 抑制劑時，須注意感染的情形，如結核病、HBV再活化、伺機性感染等。使用TNF- α 抑制劑之RA病人發生結核病之機率比未使用者高2-90倍。2013年一篇收錄122名RA病人的研究發現，使用DMARDs或TNF- α 抑制劑的HBsAg陽性病人發生HBV病毒再活化的比率为12.3%。此外，生物製劑中的rituximab亦會引起HBV病毒再活化，以下將就本案例使用之rituximab進行討論。

Rituximab是人鼠嵌合單株抗體，作用在淋巴球上的CD20抗原，而CD20主要表現於B淋巴球細胞表面，因此rituximab可用來治療B淋巴球過多所造成的疾病，包括RA、肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎等自體免疫疾病。Rituximab用於RA是以靜脈注射500-1000毫克，兩週後以相同劑量再注射一次，每個療程共注射兩次，療程結束後6個月可再評估是否進行下次療程。可能的常見副作用 (>10%) 包含感染、頭痛、週邊水腫、噁心、腹瀉等；少見 (<1%) 但嚴重之副作用包含低血壓、嚴重貧血、白血球低下發燒、全血球低下、肺部症狀包括肺浸潤等以及本案例所發生的HBV病毒再活化。HBV病毒再活化的定義為病毒加速複製，使得病人的HBV DNA量快速增加 (即至少增加1 log IU/mL) 或原先anti-HBc為陽性且HBsAg為陰性的病人，其HBsAg突然轉為陽性。HBV病毒再活化之後常引發肝炎，即ALT、AST值增加 (較給藥前上升三倍或>100 U/L)，嚴重時可能導致膽紅素酶增加、肝衰竭或死亡。

過去亦有學者發表有關rituximab引起之HBV病毒再活化的案例報告。2012

年Ghrénassiaa等人觀察到1名80歲HBsAg陰性且anti-HBc陽性的男性，於第一次rituximab注射後27個月發生HBV病毒再活化。Gigi等人於2013年觀察到1名64歲HBsAg陰性且anti-HBc陽性的女性，自第一劑rituximab注射後24個月發生HBV病毒再活化。Salman-Monte等人於2014年觀察到1名77歲HBsAg陰性且anti-HBc陽性的男性，自第一次rituximab注射後17個月發生HBV病毒再活化。而2017年Tien等人於臺灣進行的回溯性研究發現，44位HBsAg陰性且anti-HBc陽性的RA病人經過rituximab治療後，有4位發生HBV病毒再活化 (9.1%)，平均第一次rituximab注射後到發生HBV病毒再活化的時間為25.4±4.6個月。2018年AASLD指引中提到，HBsAg陽性合併anti-HBc陽性患者使用抗風濕治療 (antirheumatic therapies)，發生HBV病毒再活化的比例為12.3%，而HBsAg陰性合併anti-HBc陽性的患者則為1.7%。統整而言，HBV再活化是發生於HBsAg陽性或HBsAg陰性但anti-HBc陽性的病人，因此HBsAg與anti-HBc為用藥前必要篩檢項目。目前仍不清楚rituximab造成此不良反應之機轉，推測可能與影響B細胞及T細胞的功能、進而加速HBV的複製有關。

本病例連續使用rituximab約7年後發生HBV病毒再活化事件，Naranjo scale為4分，屬「稍有可能」案例。病人若接受rituximab治療可能發生HBV病毒再活化，在某些案例會導致爆性肝炎、肝衰竭及死亡。FDA建議所有病人接受rituximab治療前皆應接受HBV感染之篩檢，包含HBsAg及anti-HBc，若HBsAg為陽性，應加測HBV DNA量，並於治療期間及治療結束後持續監測。根據2018 AASLD指引，HBsAg陰性與anti-HBc陽性的病人如欲使用rituximab，應於治療一週前投予抗病毒藥物預防HBV病毒再活化，直至rituximab療程結束後至少6-12個月。根據仿單黑框標示警語，當發生HBV病毒再活化時，應停止使用rituximab及任何併用的化學療法。有關HBV病毒再活化病人重新使用rituximab的安全性，目前尚未有充足的數據。若病人欲重新使用rituximab，應與消化系專科醫師討論且使用抗病毒藥物預防，唯目前健保給付抗病毒藥物於HBsAg陽性病人的規定如下：(1) 長期使用：接受非肝臟之器官移植後HBV發作者、接受癌

症化學療法中HBV發作者、肝硬化或確診為肝癌並接受根除性治療且HBV DNA \geq 2000 IU/mL者；(2) 預防使用：接受癌症化學療法且經消化系專科醫師同意者、接受肝臟移植者、欲捐贈或接受異體造血幹細胞移植者，或異體造血幹細胞捐贈來源之HBsAg為陽性且經消化系專科醫師同意者、血清HBV DNA \geq 106 IU/mL之懷孕者。盼將來健保給付抗病毒藥物可再放寬至HBsAg陽性且需使用免疫抑制劑或生物製劑的

風濕病人，以保障病人安全。

參考資料：

1. Tien YC, Yen HH, Chiu YM. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2017;35:831-36.
2. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018;67:1560-99.

用藥新警訊

Medication Watch

2019年4月藥物安全警訊

許櫻寶、周千滢、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
4/9	美國FDA發佈警訊，對類鴉片止痛劑有生理依賴 (physical dependence) 患者，若驟然停藥或減藥過速，恐會導致戒斷症狀、難以承受的疼痛、心理壓力及自殺念頭等。FDA要求藥品仿單及病人安全指引更新增加此項風險之警語。	類鴉片止痛劑 (opioids) 屬強效止痛劑，用於當其他藥品及非藥品治療無效時的疼痛緩解，具有成癮、濫用、過量及不當使用導致死亡的風險。對類鴉片止痛劑有生理依賴 (physical dependence) 患者，若驟然停藥或減藥過速，恐會導致戒斷症狀、難以承受的疼痛、心理壓力及自殺念頭等，可能迫使患者的尋藥行為或改以非法藥物緩解疼痛。FDA提醒醫療人員，當與病患達成共識後進行減藥計畫時，應依患者過去服用的止痛劑類型、劑量、服用時間，以及患者的身心狀態，逐步遞減劑量並持續嚴密監控病患情形，以避免發生不良反應。FDA提醒病人，長期服用類鴉片止痛劑時，若無醫師指示，切勿擅自斷然停藥；即使遵醫囑逐步減量，仍須留意戒斷症狀，若出現身體不適或異常情況，應儘速就醫。
4/30	美國FDA發佈警訊，服用eszopiclone、zaleplon及zolpidem可能會發生罕見但嚴重的複雜睡眠行為，恐導致受傷或死亡等嚴重後果，過去服用上述藥品曾發生過睡眠複雜行為的患者應避免使用。FDA要求藥品仿單新增加框警語 (Boxed Warning) 警示上述風險。	Eszopiclone、zaleplon及zolpidem為安眠鎮靜劑，適用於入睡困難或睡眠無法長久之失眠症。美國FDA回顧不良事件通報系統 (FAERS) 及醫學文獻，整理1992年12月至2018年2月的資料，發現共有66件使用Eszopiclone、zaleplon或zolpidem發生複雜睡眠行為 (complex sleep behaviors) 的案例，如睡眠狀態開車、烹煮、飲食等，其中20件致死案件。睡眠複雜行為是指處於未完全清醒狀態下，發生夢遊伴隨其他行為，而且在醒來後幾乎沒有任何記憶，可能導致受傷或死亡等嚴重後果，致病機轉目前尚未清楚。即使過去服用安眠藥皆不曾發生相關副作用、使用最低建議劑量、僅首次服藥、未與酒精或其它中樞神經系統抑制劑併服的患者，仍可能會發生睡眠複雜行為。FDA提醒醫療人員，過去服用上述藥品發生過睡眠複雜行為的患者應避免使用，並主動提醒患者相關嚴重風險。FDA提醒病人，服藥期間若出現睡眠複雜行為為症狀，應立即停藥並儘速就醫。本院現有品項包括Onsleep cap 10 mg、Stilnox FC tab 10 mg、Stilnox CR tab 6.25 mg、Zolnox FC tab 10 mg。