



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局
許可證
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

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2月
第29卷第2期

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

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

低劑量Aspirin用於 高風險孕婦預防子癩前症

林聖凰

子癩前症 (preeclampsia) 是懷孕20週後才出現高血壓並伴有蛋白尿或水腫，發生率約為2-8%，為台灣產婦死亡的主因之一，致病機轉可能為胎盤及母體的血管功能障礙，導致高血壓及其他器官病變。子癩前症的危險因子包括：曾有子癩前症病史或家族史、孕前糖尿病、慢性高血壓、自體免疫疾病 (如全身性紅斑狼瘡、抗磷脂質症候群等)、BMI>30 kg/m²、慢性腎臟病、多胞胎懷孕、第一次懷孕、高齡孕婦等。患者多數在懷孕34週以後出現高血壓或蛋白尿，約25%的病人疾病進展較嚴重會出現持續或嚴重的頭痛、視覺異常 (盲點、畏光、視力模糊、暫時性失明)、上腹部疼痛、意識改變、呼吸困難、胸痛等症狀，需要緊急評估處置。若診斷為嚴重型子癩前症或懷孕34週以上子癩前症患者，孕婦可能胎盤剝落、急性腎損傷、腦出血、肝衰竭或破裂、肺水腫、中風、心衰竭或進展為子癩症 (eclampsia)，胎兒則可能生長受限或早產，建議引產以避免危及孕婦及胎兒生命。

低劑量aspirin (60-150 mg/day) 用於子癩前症高風險的孕婦，可以降低10-20%的發生率，研究發現子癩前症與血小板周轉率增加及產生的thromboxane增加有關，低劑量aspirin可以降低thromboxane合成，同時可維持血管壁prostacyclin生成，恢復血管內皮細胞收縮與舒張平衡，促進胎盤正常形成和功能，預防子癩前症。2014年Henderson等人所發表的系統性文獻回顧，收錄23篇低劑量aspirin用於子癩前症對於產婦和胎兒影響的研究，其中21篇為隨機對照試驗，2篇為觀察性研究，研究結果顯示低劑量aspirin可降低24%子癩前症的發生風險 (RR: 0.76, 95% CI 0.62-0.95; I² =40.5%)；子宮內胎兒生長受限風險降低20% (RR: 0.80, 95% CI 0.65 - 0.99; I² =36.9%)；懷孕<37週早產風險降低14% (RR: 0.86, 95% CI 0.76 - 0.98; I² =33.2%)。副作用方面，增加產期前後胎兒死亡率、胎兒顱內出血或胎盤早期剝落風險，均未達統計上

顯著差異。另一項大規模之多中心、雙盲、安慰劑對照、意向分析試驗，收錄1776名單胎懷孕且具有高風險子癩前症早產的孕婦，隨機分派給予aspirin 每日150 mg及安慰劑，從懷孕第11-14週持續給藥至第36週，主要試驗目標為懷孕37週以前子癩前症早產，結果顯示aspirin組早產發生率顯著較安慰劑組低 (OR: 0.38, 95% CI 0.20-0.74; p=0.004)，不良事件如死胎或胎兒發育不良等二組則無顯著差異。

綜合前述研究結果顯示，對於子癩前症高風險孕婦，低劑量aspirin確可降低風險。根據2014年試驗結果，美國預防醫學工作小組 (U.S. Preventive Services Task Force) 建議具有子癩前症高風險且懷孕12週以上之孕婦應使用低劑量aspirin (81 mg/day) 作為預防性藥物。2018年ADA (American Diabetes Association) 治療指引新增建議：患有第一或第二型糖尿病之孕婦應於第一孕期結束時開始服用低劑量aspirin 60-150 mg/day (常用劑量81 mg/day)直到生產，以降低發生子癩前症的風險。整體而言，高風險孕婦每日服用低劑量aspirin來降低發生子癩前症、早產和子宮內胎兒生長受限的風險具有明顯的效益，雖然前述一項研究顯示，在嬰兒18個月大以前沒有發現發育上的危害，但罕見或長期的危害無法被排除，故對於亞洲族群、不同程度風險病人、低劑量aspirin對嬰兒的長期影響，仍需累積更大規模研究實證，以全面性評估用藥利弊。

參考資料：

1. Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, et al. Low dose aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:695-703.
2. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22.

藥品新知

Drug Update

第二代ALK-TKI Ceritinib及Alectinib

施立于

根據衛福部國健署癌症登記資料顯示，肺癌發生率逐年攀升，其中又以NSCLC (non-small cell lung cancer) 比率較多。約3-7%的NSCLC病人具有致癌基因間變性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 重組，最常見之重組方式為ALK基因倒置後與EML4 (echinoderm microtubule associated protein like 4) 基因結合產生融合基因，改變細胞訊息傳遞，促使癌細胞增生。因此發展出抑制ALK的TKI (tyrosine kinase inhibitor) crizotinib，於2011年核准用於治療具ALK突變之晚期NSCLC。

使用crizotinib治療後約8-11個月會產生抗藥性，由於血腦障蔽的p-glycoprotein會將crizotinib自腦部排出，導致進入CNS的藥品濃度有限，使多數病人使用crizotinib後仍發現腦部腫瘤轉移復發。其餘產生crizotinib抗藥性的機制可歸納為：1. 標靶改變，如ALK基因放大和/或ALK-TK的多種二次突變；2. 活化旁系途徑 (bypass pathway)，包括其他TK受體或細胞內訊息傳遞途徑；3. 其他未知機制。因此發展出第二代ALK-TKI：ceritinib及alectinib，以抑制產生crizotinib抗藥性的ALK二次突變，如L1196M、G1269A等，並增加抑制腦部轉移的效果，兩者除抑制ALK外，亦可抑制其他多種標靶，本院ALK-TKI比較如表。

Ceritinib亦是p-glycoprotein受質，但抑制ALK強度為crizotinib的20倍。在第三期臨床試驗ASCEND-5中，具ALK突變的晚期NSCLC接受過化療及crizotinib仍惡化之病人，使用ceritinib與化療相比，有較佳的無惡化存活期 (progression free survival, PFS) (5.4個月vs. 1.6個月, hazard ratio, HR 0.49; $p < 0.0001$) 及客觀反應率 (objective response rate, ORR) (39% vs. 7%)。另一項具ALK突變的晚期NSCLC病人第一線治療的第三期臨床試驗ASCEND-4中，亦是ceritinib優於化療，有較佳的PFS (16.6個月vs. 8.1個月, HR 0.55; $p < 0.001$) 及ORR (72% vs. 27%)，其中具腦轉移但穩定的病人，ceritinib仍有72.7%具顱內反應，可見ceritinib作為一線、後線治療及用於腦轉移病人具有一定療效。

在alectinib的第二期臨床試驗的合併分析 (pooled analysis) 中，對於具ALK突變、無論是否接受過化療但使用過crizotinib後惡化的晚期NSCLC病人，使用alectinib治療後ORR仍可達50%，反應持續時間為11.2個月，PFS為8.9個月。而在具ALK突變的晚期NSCLC病人第一線治療的第三期臨床試驗ALEX中，alectinib的PFS中位數顯著高於crizotinib (25.7個月vs. 10.4個月, HR 0.47, $p < 0.0001$)，由於alectinib並非p-glycoprotein受質，因此可在腦脊髓液中維持有效濃度，試驗期間alectinib組只有12%病人CNS轉移惡化，crizotinib組則是45% (HR 0.16, $p < 0.001$)，alectinib組的CNS反應率亦較佳 (59% vs. 26%)，可見alectinib對腦轉移的病人有良好的治療效果。安全性評估中，3-4級的不良反應發生率、因不良反應調整劑量或停止使用之發生率，alectinib皆低於crizotinib。

Alectinib建議劑量為600 mg，一天兩次隨餐服用，直到疾病惡化或無法耐受副作用。Ceritinib原建議劑量為空腹服用750 mg一天一次，但ASCEND-8試驗發現隨餐服用ceritinib 450 mg與空腹服用750 mg，兩組全身暴露量沒有差異，因此2017年更新建議劑量為一天一次隨餐服用450 mg，亦可減少胃腸道的藥物不良反應。Ceritinib主要經由CYP3A4代謝，建議避免併用強效CYP3A4抑制劑或誘導劑。若無法避免併用CYP3A4強效抑制劑，應將ceritinib劑量降低三分之一後取最接近150的倍數作為使用劑量，例如原使用劑量為750 mg，減1/3 (=250 mg) 後為500 mg，取最接近的450 mg (150的3倍) 作為使用劑量，停用CYP3A4抑制劑後，再將ceritinib恢復至併用前的劑量。Alectinib也經由CYP3A4代謝，但目前未發現具臨床意義之交互作用。與alectinib相比，ceritinib較易產生腸胃相關副作用、肝功能異常、胰臟指數異常及3級以上不良反應，而alectinib則可能引起光敏感及水腫等，詳如附表。Alectinib及ceritinib皆可能造成肝指數異常，建議定期監測肝功能，此外二藥皆可能造成心搏過緩或QT延長，須避免併用可能引起心搏過緩之用藥，若發生心

搏過慢，輕微者停藥待恢復後降低劑量重新開始使用，嚴重者則須永久停藥。

原核准為具ALK突變晚期NSCLC病人使用過crizotinib二治療的ceritinib及alectinib，基於更新的臨床試驗結果，NCCN治療準則已於2017年將alectinib及ceritinib作為具ALK突變晚期NSCLC病人的第一線治療。二項藥品皆已納入健保給付，須經事前審查核准後使用，但目前僅給付使用

crizotinib治療中惡化或無法耐受之具ALK突變的晚期NSCLC患者。

參考資料：

1. Katayama R. Therapeutic strategies and mechanisms of drug resistance in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged lung cancer. *Pharmacol Ther* 2017;177:1-8.
2. Rothenstein JM, Chooback N. ALK inhibitors, resistance development, clinical trials. *Curr Oncol* 2018;25(Suppl 1):S59-67.

表、本院現有ALK-TKI比較

學名	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib
英文商品名	Xalkori [®]	Zykadia [®]	Alecensa [®]
中文商品名	截剋瘤	立克癩	安立適
	第一代	第二代	第二代
規格含量	250 mg/cap	150 mg/cap	150 mg/cap
作用標靶	ALK、c-MET、ROS1和RON	ALK、IGF-1R、InsR和ROS1	ALK和RET
適應症	ALK或ROS-1陽性的晚期NSCLC	ALK陽性的晚期NSCLC	ALK陽性的晚期NSCLC
健保給付	ALK陽性之晚期NSCLC	Crizotinib治療中惡化或無法耐受之ALK陽性晚期NSCLC	Crizotinib治療中惡化或無法耐受之ALK陽性晚期NSCLC
用法用量	250 mg bid	450 mg qd (隨餐) 750 mg qd (空腹)	600 mg bid (隨餐)
肝代謝酵素	CYP3A4/5	CYP3A(主要)	CYP3A4
肝功能不良	總膽紅素 1.5-3倍UNL: 200 mg bid 總膽紅素>3倍UNL: 250 mg qd	Child-Pugh C: 降低近1/3劑量後取150 mg的倍數	Child-Pugh C: 450 mg bid
腎功能不良	CCr < 30 ml/min : 250 mg qd	CCr < 30 ml/min : 尚未研究	CCr < 30 ml/min或HD : 尚未研究
副作用	噁心、腹瀉、肝指數異常、嗜中性白血球減少、視覺障礙、QT延長等	噁心、腹瀉、肝指數異常、貧血、高血糖、澱粉酶增加、脂肪酶增加、QT延長等	噁心、腹瀉、肝指數異常、貧血、高血糖、水腫、心搏過緩、光敏感等
健保價(元/顆)	2703元	955元	596元

註：c-MET=HGFR; Hepatocyte growth factor receptor ; ROS1: c-Ros oncogene 1; RON: Recepteur d'origine nantais ; IGF-1R: Insulin-like growth factor 1 receptor ; InsR: Insulin receptor ; RET: Rearranged during transfection; UNL: upper normal limit

藥品諮詢

Question & Answer

Erlotinib

可能受胃酸抑制劑或制酸劑影響吸收

張齡方

問：我目前正在服用erlotinib (Tarceva[®], 150 mg/tab)，最近回診醫師開立cimetidine (Defence[®], 300 mg/tab) 治療我的胃食道逆流，請問兩者

可以併服嗎？

答：Erlotinib為人類表皮細胞生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的酪胺酸

激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKI)，為非小細胞肺癌的標靶用藥，目前核准用於具EGFR-TK突變之局部侵犯性或轉移性非小細胞肺癌病患的第一線及維持治療，以及已接受過化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌之第二線用藥。Erlotinib口服生體可用率約為60%，可因食物大幅提升至幾近100%，故建議於進食前至少1小時或進食後2小時服用。Erlotinib本身為弱鹼性，口服後會根據胃內pH值呈現不同的離子態 (ionized form) 與非離子態 (non-ionized form) 比例。弱鹼藥品在酸性環境下以溶解度高的離子態分佈比例較多，較易被腸胃道吸收。因其溶解度具pH值依賴性，pH值為2時具最大溶解度 (0.4 mg/ml)，隨著胃中pH值上升，非離子態之erlotinib占比會逐漸提高，吸收率隨之下降。

當erlotinib與制酸劑或胃酸抑制劑如PPI (proton pump inhibitor) 及H2 blocker (histamine type 2 receptor blocker) 併服時，易導致erlotinib生體可用率降低。過去曾有研究探討胃酸抑制劑對erlotinib吸收影響的程度，發現若erlotinib與omeprazole 40 mg QD併服，健康受試者的藥物曲線下面積 (area under curve, AUC) 及最高血中藥物濃度 (C_{max}) 平均下降46%及61%；與ranitidine 300 mg QD併服，分別下降33%及54%；若與ranitidine 150 mg 併服，則平均下降15%及17%。增加erlotinib的劑量不一定能消弭此交互作用，因為增加的劑量未必能完全溶解並吸收。至於此交互作用是否影響erlotinib臨床治療成效，目前研究結果分歧，2013年Hilton等人研究發現是否使用胃酸抑制劑對於erlotinib使用者的疾病無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 與整體存活期 (overall survival, OS) 無顯著影響，2016年Kumarakulasinghe等人的研究結果亦是如此。而2015年Chu等人的研究則發現，

使用erlotinib合併胃酸抑制劑者有較差的中位PFS (1.4個月 vs. 2.3個月, $p < 0.001$) 及中位OS (12.9個月 vs. 16.8個月, $p = 0.003$)。制酸劑同樣可能因提升胃酸pH值影響erlotinib吸收，但因藥效不若H2 blocker及PPI顯著，一般認為影響不大。

PPI及H2 blocker一般建議服藥時間為餐前1小時，制酸劑則為餐後1小時，由於erlotinib可能具腸胃不適的副作用，臨床上確有併用胃酸抑制劑或制酸劑的可能性。針對上述交互作用，統整仿單與2014年van Leeuwen等人發表的文獻回顧建議：當服用erlotinib時，避免服用PPI，考慮以制酸劑或H2 blockers替代。若需使用H2 blockers，建議於服用erlotinib後2小時再使用；或於服用H2 blockers 10小時後，再使用erlotinib。若選擇使用制酸劑，應於服用erlotinib前4小時使用，或於服用erlotinib 2小時後，再使用制酸劑。除了erlotinib，同為弱鹼性的TKI包括ceritinib (Zykaid[®])、dasatinib (Sprycel[®])、gefitinib (Iressa[®])、lapatinib (Tykerb[®])、nilotinib (Tasigna[®]) 與pazopanib (Votrient[®])，同樣具此交互作用，交互作用處理方式請參考下表；其餘TKI因溶解度受pH值影響不大，故無相關限制。本案例病人因病情需要，需同時使用erlotinib與cimetidine，依以上建議可提醒病人，cimetidine應於服用erlotinib後2小時使用，或於服用cimetidine 10小時後，再使用erlotinib。

參考資料：

1. van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RH, et al. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol* 2014;15:e315-26.
2. Kumarakulasinghe NB, Syn N, Soon YY, et al. EGFR kinase inhibitors and gastric acid suppressants in EGFR-mutant NSCLC: a retrospective database analysis of potential drug interaction. *Oncotarget* 2016;7:85542-50.

表、本院現有TKI與胃藥之交互作用及處理方式

TKI	PPI	H2 blockers	制酸劑
Ceritinib (Zykaid [®])	具輕微交互作用，併用不影響療效	具輕微交互作用，併用不影響療效	具輕微交互作用，併用不影響療效
Dasatinib (Sprycel [®])	避免併用	避免併用	兩藥間隔2小時使用
Erlotinib (Tarceva [®])	避免併用	Erlotinib服用前10小時或後2小時使用	Erlotinib服用前4小時或後2小時使用
Gefitinib (Iressa [®])	兩藥間隔12小時使用	兩藥間隔6小時使用	兩藥間隔6小時使用
Lapatinib (Tykerb [®])	具輕微交互作用，併用不影響療效	具輕微交互作用，併用不影響療效	具輕微交互作用，併用不影響療效
Nilotinib (Tasigna [®])	具交互作用，但目前無明確給藥間隔建議	Nilotinib服用前10小時或後2小時使用	兩藥間隔2小時使用
Pazopanib (Votrient [®])	避免併用	避免併用	具交互作用，但目前無明確給藥間隔建議