



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 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：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

103年2月
第24卷第2期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千濤、李婉詩、王苾如

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

腫瘤溶解症候群不建議使用

Sodium Bicarbonate 促進尿酸排除

吳建興

案例：A先生，55歲，為急性淋巴性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 併發腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome, TLS)病人，入院時尿酸15.9 mg/dl (參考值2.5-7.2)、鉀離子5.2 mEq/L (參考值3.4-4.7)、鈣離子8.2 mg/dl (參考值8.4-10.6)、磷離子7.2 mg/dl (參考值2.1-4.7)、SCr 1.81 mg/dl (參考值0.7-1.5)，醫囑大量補充水份並進行電解質校正，另使用rasburicase (Fasturtec[®])、sodium bicarbonate促進尿酸排除，經臨床藥師評估病人用藥後，建議停止使用sodium bicarbonate，病患治療數日後，腫瘤溶解症候群獲得改善。

討論：腫瘤溶解症候群是由於化學治療或腫瘤自發性引起癌細胞大量快速分解，造成高尿酸、高血鉀、高血磷及低血鈣，進而可能造成嚴重的併發症，如急性腎臟衰竭、心律不整、癲癇，甚至死亡，常發生在化療後數小時到數天內。主要危險因子包括快速生長分化及對化療藥品具有高度敏感性之腫瘤 (如急性淋巴性白血病、非何杰金氏淋巴瘤等)、巨大腫瘤 (大於10公分)、白血球大於50,000/mm³、LDH大於2倍正常值上

限；此外，若病患年紀大、缺水、低血鈉、低血壓、寡尿、酸性尿液、腎臟衰竭、高尿酸血症、高磷酸血症等也會增加腫瘤溶解症候群的危險性。

目前腫瘤溶解症候群之治療方式，首要為補充水份，由於大量的水份可降低血漿中尿酸、鉀離子、磷離子的濃度，並藉由改善血管內容積、腎臟血流和腎絲球過濾率而促進尿酸和磷離子的排除，減少尿酸或鈣磷結晶沉積於腎小管；利尿劑可維持適當的排尿量，但對於尿道阻塞或低血容 (hypovolemia) 患者則不建議使用，使用時亦需注意進行電解質校正治療。治療高尿酸血症藥品可使用allopurinol (Allopurinol[®]，安樂普利諾，100 mg/tab)，常於化療前1-2天開始使用，且持續治療至化療後3-7天，劑量為10 mg/kg/day分三次使用，最大劑量可至每天800 mg。Allopurinol為黃嘌呤氧化酶抑制劑 (xanthine oxidase inhibitor)，可阻斷黃嘌呤 (xanthine) 代謝成尿酸，抑制尿酸生成，不過阻斷此一過程卻易造成xanthine蓄積於腎小管。而rasburicase為基因重組之尿酸氧化酶 (urate oxidase)，可促進尿酸轉化成尿囊素 (allantoin)，加速尿酸的排除。值得注意的是使用allopurinol僅可抑制尿酸的形成並無法減少已生成之尿酸，因此病患尿酸值7.5 mg/dl (含) 以上時，則建議改用rasburicase來加速尿酸排

除，對於上述治療仍無效的病人則需進一步接受洗腎治療。由於尿酸在尿液中溶解度很低，過去常以sodium bicarbonate鹼化尿液來增加尿酸溶解度而促進排除，但會降低xanthine的溶解度，若同時併用allopurinol可能會增加xanthine蓄積，增加xanthine結晶沉積於腎小管進而造成急性腎臟衰竭風險，且sodium bicarbonate鹼化尿液亦可能引發代謝性鹼中毒和增加鈣磷結晶沉積的風險，因此目前臨床治療指引並不建議以sodium bicarbonate鹼化尿液治療腫瘤溶解症候群之高尿酸情況。

本例為急性淋巴性白血病病人，入院時診

斷為腫瘤溶解症候群，已造成急性腎臟衰竭，醫師原有使用sodium bicarbonate鹼化尿液促進尿酸排除，經臨床藥師評估後，為避免xanthine及鈣磷結晶沉積於腎小管持續惡化腎功能，建議停止使用sodium bicarbonate，僅保留rasburicase促進尿酸排除，病患治療數日後，腎臟功能獲得改善。

參考資料：

1. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.
2. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-78.

藥品新知

Drug Update

Lenalidomide 治療多發性骨髓瘤的新選擇

盧志嘉

多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 為骨髓漿細胞 (plasma cell) 的惡性增生病變，傳統以melphalan併用prednisolone為主要治療，直到1990年以高劑量化療合併自體幹細胞移植才將存活期再延長約12個月，但幾乎所有病患仍會復發，因而促使研發新藥如bortezomib (Velcade[®], 萬科)、thalidomide (Thado[®], 賽得, 50 mg/cap) 及lenalidomide (Revlimid[®], 瑞復美, 25 mg/cap) 之免疫調節劑(immunomodulatory drugs, IMiDs)(如表)，大幅提升對復發型MM之治療反應率。Lenalidomide為thalidomide的胺基取代衍生物，具有抗血管新生、抗腫瘤作用及較強的免疫調節作用，台灣衛生福利部於2010年6月核准與dexamethasone合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之MM患者。

Lenalidomide以口服給藥，由於本藥具致畸胎性，故需整顆服用，不應打開或嚼碎膠囊；因藥物吸收不受食物影響，故可與食物併

服或空腹服用。Lenalidomide使用劑量為每日25 mg，於28天為一次療程的第1至21天服用，同時併用dexamethasone 40 mg qd，於前4次療程的第1至4天、9至12天及17至20天服用，之後則只需在每次療程的第1至4天服用。Lenalidomide不經肝臟細胞色素P450酵素代謝，主要經由腎臟排除，建議中度腎功能不全 (Ccr 30-60 mL/min) 者減量為每日口服10 mg，重度腎功能不全 (Ccr<30 mL/min) 則為隔日口服10 mg，透析患者為每日口服5 mg且透析當日應在透析後給藥。

此藥可能會引起嗜中性白血球低下、血小板低下、貧血等副作用，建議初始用藥的12週，應每2週檢查1次全血球計數，之後則每月檢查1次，治療過程中若有血小板或嗜中性白血球低下情形需調降lenalidomide劑量，當血小板低於30,000/mm³時，需暫停用藥，當回復高於30,000/mm³時，每日劑量改為15 mg，爾後每次低於30,000/mm³且又回復高於30,000/

表、治療MM之新藥比較

學名	Bortezomib	Thalidomide	Lenalidomide
英文商品名	Velcade®	Thado®	Revlimid®
中文商品名	萬科	賽得	瑞復美
藥理分類	蛋白酶體抑制劑	免疫調節劑	免疫調節劑
規格含量	Vial, 3.5 mg	Cap, 50 mg	Cap, 25 mg
健保價	36914元	271元	8922元
每次療程費用 (總劑量, 天數)	147656 (4 vials, 21 days)	30352 (112 caps, 28 days)	187362 (21 caps, 28 days)
用法用量	靜脈灌注, 復發型MM: 1.3 mg/m ² /dose at day 1, 4, 8, 11/course	口服, 200 mg/day, 28 days/ course	口服, 25 mg/day, 21 days/course
主要代謝	Hepatic, CYP 2C19, 3A4	Plasma, nonenzymatic hydrolysis	無
肝功能不全	輕度: 不需調整 中、重度: 首次療程 0.7 mg/m ² 依耐受度調整 (0.5-1 mg/ m ²)	N/A	不需調整
腎功能不全	不需調整	N/A	Ccr 30-60 ml/min: 10 mg qd Ccr <30 ml/min, (未透析): 15 mg qod Clcr <30 ml/min, (透析): 5 mg qd
FDA懷孕分級	D	X	X
主要副作用	血小板低下、神經病變、腹瀉	神經病變、便秘、嗜 睡、血栓	嗜中性白血球低下、血小板低 下、血栓

N/A: 沒有資料。

mm³時, 每日劑量就必需比前次減少5 mg, 直至每日劑量為5 mg為止; 當嗜中性白血球低於1,000/mm³時, 需暫停用藥, 當回復高於1,000/mm³且為唯一副作用時, 每日劑量維持25 mg, 但若合併其它副作用, 每日劑量改為15 mg, 爾後每次低於1,000/mm³且又回復高於1,000/mm³時, 每日劑量就必需比前次減少5 mg, 直至每日劑量為5 mg為止。此藥亦可能增加深層靜脈栓塞及肺血栓風險, 故應密切觀察病患是否發生血栓症狀, 例如呼吸急促、手臂或腿部腫脹等。此外, 美國FDA於2012年5月發佈此藥可能增加發生次發性腫瘤如急性骨髓性白血病、骨髓造血不良症候群及何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma) 的風險, 建議醫療人員治療時應將此風險納入考量並監測之。

根據一項針對354位、18歲以上且曾接受過至少一種治療失敗之MM患者的雙盲性研究, 隨機分派接受lenalidomide合併dexameth-

asone (Rev-Dex組)或dexamethasone (Dex組)治療, 主要試驗目標以延緩疾病惡化時間 (time to progression, TTP) 評估療效, 結果顯示Rev-Dex組之TTP較Dex組延長28週 (48.1週 vs. 20.1週, $p<0.01$), 整體治療反應率 (overall response rate, ORR) 亦較Dex組高 (61% vs. 19.9%, $p<0.001$), 整體存活期亦顯著較Dex組長 (29.6個月 vs. 20.2個月, $p<0.001$), 結果顯示lenalidomide合併dexamethasone能讓至少1種治療失敗的多發性骨髓瘤患者的TTP與整體存活期獲得顯著改善。Lenalidomide為thalidomide衍生物, 具有較強的免疫調節作用, 與thalidomide皆會增加血栓發生的風險, 但無嗜睡、神經病變的副作用。目前健保給付規範thalidomide可治療不論是否適合骨髓移植之新診斷MM, bortezomib則可用於適合骨髓移植患者之移植前治療、移植後復發或不適合骨髓移植且曾接受至少一種治療後復發, lenalidomide

則需與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之MM患者，可做為thalidomide或bortezomib治療無效之替代用藥，提供MM患者新治療選擇。

參考資料

1. Rao KV. Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. Am J Health-Syst Pharm 2007;64:1799-807.
2. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357:2133-42.

用藥新警訊

Medication Watch

2013年12月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
12/3	美國FDA發出警告：使用clobazam可能引起罕見但嚴重可能致命的皮膚反應，包括史蒂芬強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和毒性表皮壞死溶解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)，並核准加註此警語於藥品說明書中。	Clobazam為benzodiazepine類藥物，美國FDA核准用於Lennox-Gastaut syndrome相關之癲癇輔助治療。SJS/TEN可能發生於服藥期間內任何時間，但多數發生於治療前8週和停藥後再度用藥時，服藥期間應嚴密監測是否出現相關症狀(如紅疹、皮膚脫屑或起水泡、口瘡、蕁麻疹)，出現紅疹應立即停藥；若為SJS/TEN則應改採其他藥物治療，不得再度投與clobazam。其他benzodiazepine藥物與嚴重之皮膚反應通常不具相關性。本院品項為clobazam (Frisium® tab 10 mg)。
12/17	美國FDA發出警告：使用methylphenidate可能引起罕見但嚴重之陰莖異常勃起(priapism)，病人會有伴隨疼痛的持續勃起，若未立即治療可能導致陰莖永久性傷害。	Methylphenidate為中樞刺激劑，核准用於治療過動症 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)。陰莖異常勃起可能發生於任何年齡的男性，包括青春期前，醫療人員應提醒男性病人及其照護者留意相關症狀，若症狀持續4小時以上應立即就醫。另一治療ADHD的atomoxetine (Strattera®) 亦可能造成陰莖異常勃起，且較methylphenidate常見。本院品項為methylphenidate (Retalin® tab 10 mg; Concerta® ER Tab 18 mg; Concerta® ER Tab 27 mg)。
12/20	美國FDA要求ARIAD藥廠針對ponatinib (Iclusing®) 可能造成之致命血栓風險，提出新的安全性措施，完成後ponatinib可望重新上市。主要措施包括：限縮適應症為成人T315I陽性之CML (chronic myeloid leukemia)、T315I陽性之Ph+ ALL (Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia)，或不適用其他tyrosine kinase inhibitor (TKI) 治療之CML或Ph+ ALL。	Ponatinib為pan-BCR-ABL TKI，原核准用於對其他治療無效之成人CML或其他治療無效之Ph+ ALL。因上市後血栓事件持續增加，美國FDA於103年10月31日要求ARIAD藥廠暫停銷售ponatinib。Ponatinib所導致之血管栓塞率高於其他同類藥品(如imatinib、dasatinib、nilotinib和bosutinib)。新措施尚包括，於藥品說明書警語及注意事項加註血栓風險高於27%，說明適當劑量尚未建立，建議起始劑量為每日口服45 mg，並同步更新病人用藥指南。FDA要求廠商提出風險評估暨管控計畫(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)並進行上市後調查，進一步評估藥品之適當劑量和使用安全性。目前ponatinib尚未取得台灣許可證。
12/16	因有可見顆粒物質，Alexion Pharmaceutical公司主動回收2批流通於美國境內之Soliris® (eculizumab) Concentrated Solution for Intravenous Infusion (批號10010A, 10001-1)。	Eculizumab為人類單株抗體，美國FDA核准用於陣發性夜間血紅素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)及非典型尿毒溶血症候群(atypical hemolytic uremic syndrome)。Alexion公司表示，此瑕疵肇因於藥品充填步驟，並已進行改善。該藥品於國內尚未領有藥品許可證，但為台灣FDA公告之專案進口罕見疾病用藥。
12/24	因發現紅橘色顆粒物質，Hospira公司主動回收一批Lidocaine HCl Injection, USP, 2%, 5 mL Single-Dose Vial (批號32-135-DD)，相關品項均流通於美國境內。	Hospira公司表示，此瑕疵肇因於玻璃供應商端。經查該品項未取得台灣許可證。
12/27	因發現顆粒物質，Baxter公司主動回收一批5% Dextrose Injection, USP (批號P285288)；四批0.9% Sodium Chloride Injection, USP (批號P297283, P292326, P293993, P293514)。	該批藥品運送至沙烏地阿拉伯、新加坡、阿拉伯聯合酋長國、波多黎各及美國境內。