



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：李發耀 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

105年2月
第26卷第2期

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

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

鉑金類化療藥品過敏之處置

林晉弘

鉑金類化療藥品如 cisplatin、carboplatin 及 oxaliplatin 等，臨床上廣泛應用於治療多種癌症，包括頭頸癌、肺癌、胃癌、大腸直腸癌、膀胱癌及卵巢癌等。經過數十年臨床使用經驗發現，少部份病人可能對鉑金類化療藥品產生過敏反應，推測與藥品成份中的鉑有關，而早在1945年起就陸續發現工業用的鉑鹽可能會導致煉油廠工人發生過敏反應及氣喘。

根據文獻顯示，鉑金類化療藥品引起的過敏反應通常在接受數次療程後才會發生，不同文獻間發生率差異甚大。Cisplatin 引起的過敏發生率約 5-20%，若是合併放射線治療會增加發生風險，最常發生於第 4-8 次療程間，通常於開始輸注藥品後的數分鐘內發生；carboplatin 引起的過敏反應則鮮少發生於前 5 次療程，第 7 次療程後的發生率約 27%，通常發生於開始輸注藥品後的數分鐘或數天內；oxaliplatin 引起的過敏反應發生率約 10-25%，最常發生於第 6-10 個療程間，且大多數都發生於藥品剛開始輸注後的 10-20 分鐘內，若輸注時間延長至 2 小時以上，亦可能發生於 oxaliplatin 輸注完畢不久後。這類藥品的過敏反應從輕微症狀如潮紅、盜汗、流淚及搔癢等，至較嚴重的反應如大範圍皮疹、背痛、發燒、舌頭腫脹、喉

部痙攣、胸部不適、氣喘、呼吸困難、低血壓及休克等都可能發生。

鉑金類化療藥品過敏反應的確切病生理機轉尚未完全明瞭，但幾乎所有病人都是在接受多次藥品輸注後才發生過敏反應，這表示過敏反應需要接觸多次過敏原才能被活化，且過敏反應大多在輸注藥品後不久即快速產生，顯示鉑金類化療藥品引起的過敏反應可能是 IgE 誘導的第一型過敏反應。有研究發現，若對曾發生過敏反應的病人再次進行皮膚測試，多數病人皆會出現陽性反應，這個結果亦支持 IgE 誘導的第一型過敏反應可能是潛在的致病機轉之一。

當鉑金類化療藥品的過敏反應發生時，必須立即停止輸注藥品並視情況決定是否給予急救緩解藥品。在多數情況下，必須給予靜脈注射抗組織胺及類固醇等藥品，而類固醇使用的劑量則取決於過敏反應的嚴重程度。多數案例在給予治療藥品後，過敏反應會在數分鐘內迅速緩解。當過敏反應完全緩解後，是否該繼續輸注藥品則取決於病人的臨床狀況及醫師的判斷。一般來說，若病人屬於輕微過敏反應或醫師認為病人繼續接受治療利大於弊時，則應將剩餘的藥品輸注完畢，但若屬於嚴重過敏反



應，則不建議繼續給藥。

目前 cisplatin 與 carboplatin 仍缺乏降低過敏反應再次發生的有效措施，因此若屬於嚴重過敏反應者，應優先考慮改用其他治療方式替代，若已無其他替代治療方式，可考慮使用減敏療法 (desensitization protocol)，但必須非常小心謹慎地進行。而 oxaliplatin 則可藉由一些預防措施來防止過敏反應再次發生，若發生輕微過敏的病人，可於化療給藥前使用類固醇 (如 dexamethasone inj 5-10 mg st iva 或 hydrocortisone inj 100 mg st iva)、抗組織胺 (如 chlorpheniramine inj 5 mg st iva) 及 H₂-blockers (如 ranitidine inj 50 mg st iva) 等藥品來預防 oxaliplatin 過敏反應再度發生。有研究指出對於曾發生 oxaliplatin 過敏反應的病人，在下一次療程前事先給予類固醇、抗組織胺及 H₂-blockers 等預防藥品，可防止 71.6% 病人再次發生過敏反應。此外，將藥品輸注時間延長至 6 小時亦可能降低 oxaliplatin 過敏的風險，有研究發現在 100 位接受 oxaliplatin 輸注 6 小時的病人中，過敏反應的發生率約 1%，較標準輸注 2 小時的發生率 10-25% 低許多。另外的研究亦指出對 5

位使用 oxaliplatin 輸注 2 小時且發生過敏反應的病人，在下一個療程將 oxaliplatin 輸注時間延長至 6 小時，結果這 5 個病人皆未再次發生過敏反應，顯示將藥品輸注時間延長可能有部份潛在的好處。而對於嚴重過敏反應的病人，則不建議再次給予 oxaliplatin，因為這類病人即使使用預防性藥品並延長輸注時間，仍可能發生嚴重甚至致死性過敏反應。

鉑金類化療藥品過敏反應為臨床藥品使用的一大風險，過去由於缺乏經驗，導致這類事件可能被忽略，相關醫療人員對接受鉑金類化療藥品的病人應提高注意力，並於開始治療前提醒病人可能發生過敏反應的風險及症狀，以便病人於接受治療過程中提高警覺。

參考資料：

1. Makrillia N, Syriqou E, Kaklamanos I, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010;2010:207084.
2. Hewitt MR, Sun W. Oxaliplatin-associated hypersensitivity reactions: clinical presentation and management. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:114-7.

處方討論

Rx Focus

Rifampin 治療葡萄球菌感染之角色

王瑜瑄

案例：L 先生，47 歲，體重 59.1 公斤，Scr 0.9 mg/dl (參考值：0.5-1.5)，為海洛因靜脈毒品者，曾因感染性心內膜炎置換人工瓣膜，此次又因感染性心內膜炎入院，使用經驗性抗生素 oxacillin 2000 mg q4h iv 和 gentamicin 60 mg q8h iv，在血液培養確定為表皮葡萄球菌 (*Staphylococcal epidermidis*) 感染後，加上口服 rifampin 300 mg 1# tidac 輔以治療。

討論：Rifampin 於 1971 年美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准用於結核菌和奈瑟氏腦膜炎球菌

(*Neisseria meningitides*) 治療，然而早在 1960 年代晚期，就發現 rifampin 具有對抗 *S. aureus*、*S. epidermidis*、*streptococcal organisms*、*Clostridium welchii*、*Neisseria meningitidis* 和 *Pasteurella multocida* 等多種細菌的效果，但因容易產生抗藥性，加上後續發明出有效且不易產生抗藥性的抗生素逐漸取代其治療角色，使得迄今其治療仍以結核菌感染為主。

Rifampin 藉由作用於細菌細胞核內 DNA 依賴型 RNA 聚合酶 (DNA-dependent RNA polymerase)，阻斷細菌 RNA 的合成，屬廣效殺菌性抗生素，其口服生體可用率高 (70-90%)，空腹

能增加吸收，並廣泛穿透至細胞、組織，甚至進到一般抗生素難以到達的部位，如骨頭、腦脊髓液，對於絕對細胞內生長的細菌 (obligate intracellular bacteria)，如分枝桿菌(*Mycobacteria*)、奈瑟氏腦膜炎球菌和李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 等，皆有良好殺菌效果。

近年來由於抗藥性的增加、研發抗生素有限的情況下，合併使用抗生素以達加成或協同作用的治療方式廣被討論。在動物實驗與體外試驗中發現，rifampin 與作用於細胞壁的抗生素併用，對革蘭氏陽性菌具有加強的殺菌效果，其中葡萄球菌 (*Staphylococcus*) 是 rifampin 最早也是最常用於治療的感染症之一。葡萄球菌因具有調控基因生長的機制，有助於延長在不利的環境及靜止期的存活時間，此外，細菌細胞壁上的多醣體、膜蛋白等，有助於細菌吸附在受損組織或人造輔助性醫療器材 (prosthetic devices) 上，當細菌彼此聚集、不可逆附著，形成穩定的生物膜 (biofilm) 結構，可抵禦人體免疫防禦機制，同時阻礙藥物穿透作用，造成持續性感染。Rifampin 是少數對於非生長期的細菌保有殺菌力的抗生素，且可藉由簡單擴散直接進入細菌聚集型成之生物膜內，同時減少細菌附著在外來物上，有利於其他抗生素的作用，以達更有效且更快速的控制感染。根據2010年 Forrest 等人的一篇回顧文獻，探究是否支持合併 rifampin 作為嚴重非結核菌感染之治療，雖然所得出的結論很不一致，但認為對菌量少的生物膜可能有效。

實際 rifampin 合併治療的臨床效果可能受抗生素的藥物動力學或宿主體內的菌量影響，但由於發生率、疾病嚴重度、病人族群差異和感染型態等，至今仍缺乏隨機控制試驗 (randomized controlled trial, RCT) 來證實其療效。依據目前現有的研究，美國及英國只建議以 rifampin 輔助治療嚴重的葡萄球菌感染，例如感染性心內膜炎、骨關節感染或因人工植入物造成之感染，而美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 治療指引中提及，人工瓣膜之感染性心內膜炎建議輔以 rifampin 300 mg 每 8 小時口服或靜脈注射使

用；骨髓炎、醫療裝置相關之骨關節感染、腦膜炎、腦膿瘍、硬腦膜下積膿、脊椎硬膜外膿瘍、感染性海綿竇及硬腦膜靜脈血栓等，建議使用 rifampin 600 mg 每日一次或 300-450 mg 每日兩次。由於一般皮膚軟組織感染無文獻證明其輔助治療的角色，而菌血症 (bacteremia) 或自體瓣膜 (native valve) 之感染性心內膜炎，併用 rifampin 並未顯示有助提升存活率或減少菌血症時間，反而出現副作用、交互作用及抗藥性，因此不建議併用 rifampin 做治療。

臨床上 rifampin 輔助用於葡萄球菌治療受限於許多因素，除了容易造成肝毒性外，rifampin 為強效 cytochrome P450 (CYP) 的誘導劑，恐因藥物交互作用造成併用藥物血中濃度降低，因此在使用 rifampin 時，需評估併用藥物如抗黴菌藥物、免疫抑制劑或 warfarin 等之療效及是否應調整劑量，以免治療失敗。另外，當細菌 RNA 聚合酶的結構因突變而改變，會導致 rifampin 抗藥性的產生，故若菌量較多且沒有輔以適當的手術，單獨使用 rifampin 容易產生抗藥性，造成治療失敗，故使用 rifampin 時，必須同時合併至少一種對此感染有效的藥物。

由於至今仍然缺乏大型研究明確證實使用 rifampin 作為葡萄球菌輔助治療的角色，且 rifampin 所使用的劑量和時間也依文獻不同而有所差異，綜合目前文獻之現有研究，rifampin 具有深入組織穿透力及對葡萄球菌殺菌特性，但因 rifampin 為結核菌治療之一線用藥，建議必須在排除結核菌感染，且考量感染部位為一般抗生素不易穿透的情況下，才會考慮併用 rifampin，以免產生抗藥性及發生不必要的副作用。

參考資料：

1. Forrest GN and Tamura K. Rifampin Combination Therapy for Nonmycobacterial Infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 14-34.
2. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-55.

用藥新警訊

Medication Watch

2015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
12/04	美國FDA新增SGLT2 inhibitors (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) 可能導致酮酸中毒(ketoacidosis)及嚴重尿路感染之警語。	SGLT2 inhibitors包括canagliflozin、dapagliflozin和empagliflozin，核准用於治療第2型糖尿病。根據FDA不良反應通報系統(FAERS)，自2013年5月至2015年5月共有73例第1型或第2型糖尿病患者服用SGLT2 inhibitors發生酮酸中毒；自2013年5月至2014年10月共有19例發生危及生命之urosepsis和腎盂腎炎，所有個案均須住院治療，部份個案則因腎衰竭需進行透析治療。FDA遂更新仿單警語，同時要求藥廠針對酮酸中毒進行為期5年之上市後研究。衛福部目前核准之SGLT2 inhibitors 包括 Forxiga [®] (dapagliflozin)和 Jardiance [®] (empagliflozin)，本院均尚未進用。
12/16	繼2013年11月25日美國FDA宣佈取消rosiglitazone只能用於其他糖尿病用藥皆無效時之處方限制後，美國FDA宣佈解除執行含rosiglitazone藥品之風險評估暨管控計畫(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)。	Rosiglitazone為thiazolidinediones (TZDs)類降血糖藥品，因可能增加發生心血管事件(如心肌梗塞)風險，2010年美國FDA宣佈限縮rosiglitazone之使用，同時要求藥商(GSK)提交該藥品REMS，以降低用藥風險。後因評估資料顯示，rosiglitazone與metformin、sulfonylurea相較並未增加心臟病發風險，於2013年11月25日取消相關處方限制，且醫療人員及病患使用該藥時亦不必再參與REMS。衛福部自2010年10月公告限縮rosiglitazone使用，其後於2015年1月公告其仿單修訂，適應症恢復為「適用於與飲食控制及運動配合治療，以改善第二型糖尿病成人患者的血糖控制」，最高風險警示刪除「不建議用於缺血性心臟病之病人」，禁忌新增「禁止心臟衰竭第三級或第四級病人使用」；而REMS僅維持執行「病人用藥須知」，刪除執行其他部份。本院目前已無此品項。
12/09	因有污染風險，美國FDA警告勿使用中國浙江省台州市信友醫藥化工有限公司產製的baclofen原料藥 (active pharmaceutical ingredient, API)。	美國FDA將持續追蹤此安全事件。經查該公司產製之baclofen原料藥，並未取得衛福部之許可證。
12/31	因藥品變色，PharMEDium Services公司主動回收其調製之29批Norepinephrine bitartrate 4 mg added to 0.9% Sodium Chloride in 250 mL Viaflex Bag (16 mcg/mL)、3批Norepinephrine bitartrate 8 mg added to 0.9% Sodium Chloride in 250 mL Viaflex Bag (32 mcg/mL)。	本次回收肇因於PharMEDium Services接獲數起客戶反應藥品變色之案例。溶液變色表示藥品降解，可能是Norepinephrine bitartrate氧化造成。經查該公司配製品項皆未輸入台灣。