



# 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3月  
第26卷第3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、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

版權所有  
翻印必究

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

## 疑似Rituximab引起之輸注不良反應

陳宜芝

案例：A先生，62歲，因為慢性淋巴性白血病 (chronic lymphoblastic leukemia, CLL) 入院，當時白血球為59,200/CUMM，計劃接受第一個療程的FCR組套化學治療 [fludarabine (Fludara<sup>®</sup>)、cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>) 和rituximab (Mabthera<sup>®</sup>)]。施打rituximab前，給予acetaminophen 500 mg 1# po、chlorpheniramine 5 mg和hydrocortisone 100 mg iva st預防過敏反應，靜脈滴注rituximab 700 mg (375 mg/m<sup>2</sup>) 4小時，開始滴注約20分鐘後病人出現暈眩、冒冷汗、低血壓 (62/37 mmHg) 及間歇性發燒 (38°C) 的症狀，懷疑是rituximab引起的過敏或輸注反應 (infusion reaction)，立刻停止rituximab輸注並給予大量生理食鹽水、類固醇 (dexamethasone 20 mg iva st) 和抗組織胺 (chlorpheniramine 5 mg iva st) 治療，之後血壓慢慢回升至102/62 mmHg，體溫也下降至36.3°C。待症狀緩解後將剩餘rituximab重新開始緩慢滴注，延長滴注時間至24小時，病人無任何不適，兩天後出院。此案例經評估後Naranjo Scale得分為6分，屬「可能」案例。

討論：單株抗體 (monoclonal antibodies, MoAbs) 藥品已廣泛地使用於許多癌症及免疫相關疾病的治療，這類藥品常在第一次給藥時發生輸注反應，一般在給藥後30分鐘至2小時內發生，但也有10-30%的病人

在第二次治療後才產生輸注反應，其發生率會隨著施打次數增加而遞減。最常於第一次給藥發生輸注反應的單株抗體是rituximab (>50%)、alemtuzumab (Campath<sup>®</sup>) (>50%)、trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) (40%) 和cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) (20%)，常見症狀為發燒、顫抖、潮紅、發癢、血壓心跳改變、胸悶、喘、背痛、腹痛、噁心、嘔吐、腹瀉或皮疹等。大部份病人發生的輸注反應是輕微的，但嚴重者可能因支氣管痙攣、喉頭水腫或低血壓休克而致命。

Rituximab是人和鼠嵌合單株抗體 (chimeric MoAb)，作用在淋巴球上的CD20抗原，造成淋巴球內的細胞激素 (cytokine) 釋放而導致輸注反應。因為此藥有較高的輸注反應發生率，建議於給藥前給予預防性用藥包括解熱止痛劑 (如acetaminophen) 和抗組織胺 (如diphenhydramine) 或加上H<sub>2</sub>-blocker (如ranitidine)；若給予rituximab未合併使用含類固醇化學治療時，可考慮再加上glucocorticoid預防輸注反應。另外，第一次給予rituximab時，降低起始給藥速率再慢慢地增加，可預防輸注反應的發生，建議第一次給藥的起始輸注速率為50 mg/hr，若無不適，之後每30分鐘增加50 mg/hr 至最大速率400 mg/hr；後續輸注則以100 mg/hr為起始給藥速率，若無不適，之後每30分鐘增加100 mg/hr 至最大速率400 mg/hr。當病人血液中的白血球數太高也可能會增加輸注反應的發生率，尤其是CLL與被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma) 且白血球數大於25,000/CUMM時，可考慮將劑量分成兩天投予

以預防輸注反應的發生。

病人若發生輕到中度的輸注反應時，先暫停rituximab輸注，待症狀緩解後，重新給予更慢的輸注速率（發生輸注反應時的給藥速率減半），若無不適再以50 mg/hr速率增加至400 mg/hr。但若發生嚴重輸注反應需介入性治療時，如生理食鹽水、支氣管擴張劑、氧氣、epinephrine或hydrocortisone等，立刻停止rituximab輸注且避免當日再次給藥，再次投藥的前一天晚上和給藥前1小時可給予hydrocortisone 100 mg或dexamethasone 12 mg加上H<sub>1</sub>和H<sub>2</sub> blocker，並且將劑量分成兩天投予（如第一天給予50 mg/m<sup>2</sup>，第三天給剩餘劑量）以預防輸注反應的發生。

本案例A先生懷疑為rituximab引起的輸注反應，停用該藥品並給予生理食鹽水、dexametha-

sone 20 mg iva st和chlorpheniramine 5 mg iva st等介入性治療，待症狀緩解後將剩餘rituximab重新開始緩慢滴注，延長滴注時間至24小時，病人無任何不適。此藥物不良反應可能與起始給藥速率過快或高腫瘤負擔（發病時白血球數大於25,000 /CUMM）有關。建議臨床醫師在病人第一次使用rituximab時應給予預防性用藥並注意輸注速率，若為CLL或被套細胞淋巴瘤且白血球數大於25,000 /CUMM，可考慮將劑量分成兩天給予以預防輸注反應的發生。

#### 參考資料：

1. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-9.
2. Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. *Drugs* 1999;58:79-88.

### 藥品交互作用

#### Drug Interaction

## Statin類併用Fibrate類降血脂藥品 增加肌肉病變風險

許櫻寶

案例：39歲男性，身高174公分，體重67公斤，因快速進行性腎炎（rapid progressive glomerulonephritis, RPGN）合併惡性高血壓進展至末期腎病（end-stage renal disease, ESRD），於2004年接受腎臟移植，為預防器官排斥，長期規律服用Sirolimus（Rapamune<sup>®</sup>）3 mg qd與Tacrolimus（Prograf<sup>®</sup>）0.5 mg q12h，且因高膽固醇血症與高三酸甘油酯血症，同時併用ezetimibe（Ezetrol<sup>®</sup>）10 mg qd與gemfibrozil（Gemd<sup>®</sup>）600 mg bid長達兩年，去年3月因高膽固醇血症仍控制不佳，total cholesterol為241 mg/dL（參考值125-240），TG為248 mg/dL（參考值20-200），將ezetimibe轉換成rosuvastatin（Crestor<sup>®</sup>）10 mg qd，血脂控制情況改善。然去年11月患者因血尿及creatinine

上升等問題入院診治，經常規生化檢查發現，CK（creatinine kinase）上升至9457 U/L（參考值24-168），且患者主訴有肌肉痠痛情形，懷疑為降血脂藥品造成的橫紋肌溶解症（rhabdomyolysis），立即將rosuvastatin與gemfibrozil停藥後給予大量輸液，兩週後CK及creatinine逐漸回復至正常值範圍。

機轉：Statins類降血脂藥物是目前用來降低高膽固醇血症，以預防冠狀動脈疾病的主要治療用藥，許多大型臨床試驗皆已證實其可有效降低心血管疾病的罹病率及死亡率。Statins類降血脂藥物雖屬相對安全的藥品，但普遍仍顧忌其肌肉方面的毒性，嚴重度從肌痛（myalgia）、肌炎（myositis）、肌壞死（myonecrosis）到橫紋肌溶解（rhabdomyolysis），嚴重者

若未及時適當處置，可能危及生命。肌肉病變的症狀通常發生於服用statins後數週到數月，但也可能發生在服藥後的任何時間內，平均大約為6.3個月（0.25-48個月之間），而停藥平均2.3個月後肌痛、無力感等肌肉症狀及CK就會回復正常。

不同的statins引起肌肉病變的發生率也略有不同，其中以fluvastatin (Lescol<sup>®</sup>)及pravastatin (Mevalotin<sup>®</sup>)的肌肉毒性較低。除statins本身的藥品特性之外，病人因素也會增加藥品不良反應發生率，包括年齡、性別、多重共病症及甲狀腺低下症等。當statins併用CYP3A4抑制劑、fibrates、glucocorticoids、cyclosporine、daptomycin及zidovudine等藥品時，將明顯增加肌肉不良反應的發生。所有的statins與併用藥物產生的交互作用機轉略有不同，其中simvastatin (Zocor<sup>®</sup>)、lovastatin (Mevacor<sup>®</sup>)及atorvastatin (Lipitor<sup>®</sup>)主要經由CYP3A4代謝路徑，fluvastatin主要經由CYP2C9代謝路徑，rosuvastatin、pitavastatin及pravastatin則經由非CYP450代謝途徑。因此，併用CYP3A4抑制劑包括cyclosporine、macrolides、azoles抗黴菌劑及protease inhibitors等，可能會增加simvastatin、lovastatin及atorvastatin的血中濃度而提高肌肉病變的風險；而因pravastatin、fluvastatin及pitavastatin主要非經由CYP3A4代謝路徑，較少與併用藥品產生交互作用而增加肌肉病變的風險。

Fibrates本身即可能引起肌肉病變，當fibrates併用某些statins（例如lovastatin及atorvastatin）時會增加statins血中濃度，提高肌肉毒性的風險，兩者產生交互作用的機轉未知，gemfibrozil會造成rosuvastatin的AUC增加1.9倍，Cmax增加2.2倍；然而fenofibrate (Lipanthyl<sup>®</sup>)卻不會增加statins血中濃度。美國FDA Adverse Event Reporting System (AERS)資料顯示與gemfibrozil併用時，statins引起橫紋肌溶解的風險提高10倍，但併用fenofibrate時，風險僅為與gemfibrozil併用時的1/15。臨床上需併用statins與fibrate治療混合型高脂血症時，應適當調降statins劑量並優先選擇交互作用較小的fenofibrate。

建議：當懷疑statins引起肌肉病變時，特別是CK大於正常值10倍以上，應立刻考慮停藥，且需同時攝入大量液體以促進腎臟排除myoglobin。倘若患者嚴重程度尚未達到橫紋肌溶解，且仍須使用statins控制高膽固醇血症時，應待肌肉病變症狀緩解且CK檢驗值已回復正常值，採取以下措施：（1）評估是否存在藥物交互作用，應適當調整併用藥品以降低之間的影响，例如若需併用CYP3A4抑制劑，選擇交互作用較少的pravastatin、fluvastatin、rosuvastatin或pitavastatin；若需併用fibrate時，選擇對statins濃度影響較低的fenofibrate。（2）評估是否存在增加肌肉毒性的共病症並加以治療，例如低血鈣及甲狀腺低下（3）選用本身肌肉毒性較低的pravastatin或fluvastatin（4）Statins從低劑量開始或是採取兩天投予一次的給藥方式，例如simvastatin 80 mg/day會提高肌肉病變的發生率，臨床上不應使用超過40 mg/day的劑量。倘若為發生橫紋肌溶解的患者，則應避免再次使用statins類降血脂藥品，除非已排除促進此次不良反應發生的原因，包括甲狀腺低下、急性腎衰竭或藥物交互作用等，更應在嚴密監控臨床反應情況下謹慎重新使用。

本例選用rosuvastatin，雖其與會影響CYP450代謝的藥品有較少的交互作用，但與gemfibrozil併用時，仍會增加rosuvastatin血中濃度而增加肌肉毒性風險，臨床上應避免併用兩者。應鼓勵病人改變飲食習慣以控制血脂，若血脂仍無法有效控制，用藥時應優先選用肌肉毒性較低及低劑量的statins；若需併用fibrate治療混合型高脂血症，則選用對statins濃度影響較低的fenofibrate。

#### 參考資料：

1. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
2. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68.

用藥新警訊

Medication Watch

# 2016年1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
01/04	美國FDA提醒醫療人員，posaconazole (Noxafil <sup>®</sup> )有口服懸液劑和緩釋錠兩種口服劑型，兩種劑型生體可用率不同，因此建議劑量不同，不能以相同劑量直接轉換使用。Merck藥廠已變更仿單標示，以避免劑量疏失。	Posaconazole為azole類抗黴菌藥。Posaconazole (Noxafil <sup>®</sup> )口服懸液劑2006年於美國上市，自2013年緩釋錠上市以來，美國FDA已接獲11例因處方或調劑錯誤劑型，進而造成劑量錯誤導致病人住院和死亡。Posaconazole緩釋錠較懸液劑有較高之生體可用率，用於預防 <i>Aspergillus</i> 和 <i>Candida</i> 感染時，口服懸液劑之劑量則為每日投予3次，每次200 mg，且應隨餐服用以增加口服吸收；而緩釋錠劑量為第1天早晚各投予300 mg，第2天起每日投予1次300 mg維持劑量，可不隨餐服用。經查目前衛福部核准之posaconazole 包含Posanol <sup>®</sup> 40 mg/ml口服懸液劑和Posanol <sup>®</sup> 錠劑100 mg兩種。本院現有Posanol <sup>®</sup> 40 mg/ml口服懸液劑，目前正在辦理Posanol <sup>®</sup> 錠劑100 mg採購，待錠劑進用後將取代Posanol <sup>®</sup> 口服懸液劑。
01/06	因藥品軟袋上之條碼標示錯誤，Hospira公司主動回收一批Magnesium Sulfate in water for Injection (0.325 mEq Mg <sup>2+</sup> /mL) 40 mg/mL 2g total, 50 mL (批號：53-113-JT)。該品項僅流通於美國。	本次回收肇因於顧客反應藥品軟袋上之條碼不正確。經確認該藥品外包裝紙箱標示之條碼正確無誤，而個別藥品軟袋則誤標為Heparin Sodium 2000 USP units/1000 mL in 0.9% Sodium Chloride Injection之條碼；外包裝紙箱和個別藥品上黏貼之標籤藥名均正確無誤。經查該品項未取得台灣許可證。
01/27	因容器滲漏和有可見微粒，Baxter 主動回收0.9% Sodium Chloride Injection, USP, 100 mL in Mini-Bag Plus Container (批號：P337857、P328997)、Metronidazole Injection, USP 500 mg/100 mL (批號：P339135)、Clinimix E 5/15 (5% AA w/Electrolytes in 15% Dextrose w/Calcium) (批號：P333930)，相關品項僅流通於美國境內。	本次回收肇因於Baxter接獲客戶反應。批號P337857之0.9% Sodium Chloride Injection容器滲漏，經確認為生產線之機械問題所致，並已修復；可見微粒經確認後，批號P328997之0.9% Sodium Chloride Injection所含為紙板片段，Metronidazole Injection所含為織品纖維，Clinimix E 5/15 所含為乾燥皮膚片段。經查上述品項均未取得台灣許可證。