



# 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

107年10月  
第28卷第10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、陳奇良、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

藥品諮詢

Question & Answer

## Ciprofloxacin 用於腎臟移植病人之多瘤病毒感染

黃瑩瑀

問：我是腎臟移植病人，醫師告知檢驗發現感染多瘤病毒 (polyomavirus)，故處方口服抗生素ciprofloxacin 500 mg bid共28天，但為何藥袋載明此藥用途是抗細菌而不是抗病毒？

答：根據國外統計，多瘤病毒相關腎病變 (polyomavirus-associated nephropathy, PVN) 於腎臟移植病人之盛行率約1-10%，為腎臟移植病人術後腎病變的常見原因之一，多發生於移植術後兩年內。多瘤病毒感染可能造成腎小管間質腎炎 (tubulointerstitial nephritis)、輸尿管狹窄，甚至導致移植腎臟衰竭，但因初期症狀不明確，故2009年KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 腎臟移植治療指引建議：腎臟移植術後初期應密集進行病毒篩檢，以利早期發現、早期治療。目前尚無快速有效之抗病毒藥品可應用於多瘤病毒感染之治療，主要策略為降低免疫抑制劑的使用，搭配具抑制多瘤病毒作用之藥品輔助性治療。然而降低免疫抑制劑可能提升移植器官排斥風險，故臨床上能調降免疫抑制劑的程度有限。研究發現某些藥品具有抑制多瘤病毒的效果，包括leflunomide、fluoroquinolone類抗生素、免疫球蛋白 (intravenous immune globulin, IVIG) 及cidofovir，其中fluoroquinolone類抗生素副作用較少，有

口服劑型方便使用，藥價相對便宜，成為臨床上最廣泛使用的抗多瘤病毒輔助性治療藥品。

Fluoroquinolone類藥品為廣效性抗生素，常用於呼吸道感染、腹部感染、皮膚及軟組織感染等，近年研究發現此類藥品可降低polyomavirus病毒量而被應用於多瘤病毒感染之輔助性治療，其機轉可能是透過抑制polyomavirus DNA topoisomerase及大型T-antigen helicase進而抑制病毒的複製。Fluoroquinolone類藥品包括ciprofloxacin、levofloxacin及moxifloxacin，其中ciprofloxacin已有回溯性研究證實其在造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 病人及腎臟移植病人多瘤病毒感染之預防與治療的效果；levofloxacin則有兩篇多中心隨機分派研究結果指出其無法有效預防或治療多瘤病毒感染，而moxifloxacin目前尚無相關研究支持其療效，因此目前臨床上以ciprofloxacin為優先選擇。

Ciprofloxacin於2005年首次被證實能預防HSCT後多瘤病毒感染，此研究將病人分為三組自接受骨髓移植前之調理療法 (conditioning regimen) 起分別使用ciprofloxacin 500 mg bid po、ciprofloxacin 200 mg bid iv及ceftibuten 400 mg qd po至移植後50天，結果發現使用ciprofloxacin的兩組之多瘤病毒感染率較ceftibuten組低 ( $p < 0.013$ )。Arroyo等學者於2014年發表一篇回溯性研究，對象為多瘤病毒感染之腎臟移植患

者，在降低免疫抑制劑及使用cidofovir或leflunomide等輔助性治療後，仍持續有多瘤病毒感染者，分析使用ciprofloxacin tab 250 mg bid po共30天之療效。結果顯示用藥後polyomavirus病毒量平均可降低58.8%，而病人腎功能仍能保持穩定 ( $p=0.84$ )。安全性方面，並無肌腱炎、肌腱斷裂、偽膜性腸炎或對ciprofloxacin產生抗藥性之感染發生。

腎臟移植病人之多瘤病毒感染目前仍缺乏快速有效的抗病毒藥品治療，因此當腎臟移植病人發現多瘤病毒感染時，醫師會酌量調降免疫抑制劑的使用，並處方ciprofloxacin 250-500 mg bid po作為輔助性治療。Ciprofloxacin應用

於此疾病可能需治療長達一個月以上，臨床醫療人員應提醒病人需遵醫囑規律服藥，並配合定期回診檢測病毒量，以期達到良好的治療效果。

#### 參考資料：

1. Arroyo D, Chandran S, Vagefi PA, et al. Adjuvant ciprofloxacin for persistent BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients. *J Transplant* 2014;2014:107459.
2. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;40:528-37.

#### 藥物不良反應

#### Adverse Drug Reaction

## 疑似Fluoroquinolone類抗生素引起重症肌無力危象

盧孟穗

案例：L先生，77歲，因重症肌無力 (myasthenia gravis, MG)，接受胸腺切除術後規律服用pyridostigmine (Mestinon<sup>®</sup>) tab 60 mg 2# qid及prednisolone tab 5 mg 6# qd 治療。此次因下肢無力及呼吸困難至本院急診，醫師懷疑為重症肌無力危象 (myasthenic crisis)，住院後先暫停pyridostigmine並將prednisolone tab 5 mg劑量調高為12# qd，之後進行5次血漿置換 (plasmapheresis)，因急性呼吸衰竭插管轉至加護病房接受治療，呼吸狀況改善，後因血液培養出*citrobacter koseri*，醫師遂開立levofloxacin (Cravit<sup>®</sup>) inj 750 mg qd治療，病人肺炎狀況逐漸改善。然三日後病人又突然再度出現呼吸困難現象，根據文獻及用藥時序性，醫師懷疑為cravit引起的重症肌無力危象，於是立即暫停cravit，將抗生素換為cefepime (Maxipime<sup>®</sup>) inj 2000 mg q8h 並給予靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous

immune globulin, IVIG) 8 bt qd連續使用5天，病情穩定拔管後轉入普通病房進行後續治療。

討論：MG為一種常見的神經肌肉傳遞異常疾病，好發於40歲以下女性及60歲以上的男性。全球發生率為百萬分之7-23，盛行率為百萬分之70-230。正常情況下，動作電位傳遞至軸突末梢會使胞外鈣離子流入，並促使軸突末梢釋放乙醯膽鹼 (acetylcholine, ACh) 至神經肌肉間隙 (neuromuscular junction, NMJ)，使ACh與突觸後受體結合產生肌肉收縮。MG病人因產生ACh受體之自體免疫抗體，使得體內ACh無法有效被利用，進而導致骨骼肌無法收縮、疲乏無力、複視、眼瞼下垂、吞嚥困難、步履蹣跚等臨床症狀。

臨床上MG之治療主要分為症狀治療、慢性免疫療法、急性免疫療法及手術等四大類，治療策略因人而異，多數

病人皆可從症狀治療開始，再根據病人年齡及疾病嚴重度各別調整治療方針。MG第一線治療建議可選用acetylcholinesterase (AChE) 抑制劑，包括：pyridostigmine及neostigmine等。此類藥品藉由抑制AChE來阻止ACh被水解，進而延長其在NMJ作用時間，改善病人肌肉無力的症狀。相較於其他MG療法，症狀治療安全性高、副作用較小且作用迅速。在MG症狀較嚴重病人，除給予症狀控制藥品外，可考慮合併慢性免疫治療，常見的藥品為糖皮質類固醇或其他免疫抑制劑azathioprine、cyclosporine、mycophenolate mofetil等。

重症肌無力危象係指MG病人肌肉無力症狀突發性加劇，導致呼吸衰竭需插管治療之危及生命情況。根據統計，約15-20%的MG病人曾發生過重症肌無力危象，女性發生率約為男性2倍，因重症肌無力危象而住院的平均年齡為59歲，死亡率約4%；常見的誘發因素為病毒感染、甲狀腺異常、手術、分娩或免疫抑制劑減量等。此外，臨床上需特別注意有許多藥品因可能阻斷神經肌肉傳導功能，而惡化MG病人肌肉無力的症狀，包括：抗生素 (aminoglycosides, fluoroquinolones, glycopeptides, macrolides)、神經肌肉阻斷劑、乙型受體阻斷劑 (beta-blockers)、含鎂製劑、PD-1受體抑制劑等 (如表一)。

2011年Jones等人分析FDA藥物不良反應通報系統 (FDA adverse event reporting system, AERS)，曾被通報因使用fluoroquinolone類藥品而發生MG急性發作的個案，其中約70%病人有MG病史，發生不良反應的時間為給藥後1至10天，不良反應症狀則包含：全身性肌肉無力 (54%)、呼吸困難 (51%)、重症肌無力危象而需插管治療 (30%)、吞嚥困難 (24%)、複視 (16%) 及眼瞼下垂 (16%) 等，所有個案在停用fluoroquinolone類藥品並給予適當症狀治療藥品後症狀皆有改善。

藥品誘發重症肌無力危象的機轉主要與阻斷ACh在NMJ傳導有關，研究發現fluoroquinolone類藥品會阻斷電壓依賴型鈉離子通道 (voltage dependent sodium channels) 來抑制突觸前ACh釋放，並增加突觸後膜電位的去極化現象，因

此原先無NMJ疾病的人，使用fluoroquinolone類藥品亦可能誘發類似MG之肌肉無力症狀。Deng及Sieb等人之體外研究亦發現，不同種類的fluoroquinolone藥品結構類似，皆能螯合游離鈣離子，抑制突觸前ACh釋放，並增加ACh抗體濃度因而導致神經肌肉傳導受阻，且為一劑量相關性之阻斷作用。部分病人在使用fluoroquinolone類藥品後，體內可測量到抗ACh抗體、anti-DNA及抗細胞核抗體 (anti-nuclear antibodies) 且從單纖維肌電圖 (single fiber EMG) 也證實這類病人會產生異常的神經傳導現象，但停藥後隨即恢復正常。若病人發生重症肌無力危象，建議使用血漿置換 (plasmapheresis) 及靜脈注射免疫球蛋白IVIG等快速免疫治療以達迅速改善病人症狀之目的。血漿置換可直接清除病人體內AChR抗體、黏附因子及細胞激素，標準療程為7-14天內進行5次血漿置換，在治療後數日內即可見效，但療效僅維持3-6週，長期使用可能併發靜脈血管感染、血栓、低血壓或檸檬酸中毒等。而IVIG雖作用機轉不明，但與血漿置換術同樣可達到快速緩解MG症狀之療效，通常用於治療重症肌無力危象，標準劑量為2 g/kg，分為2-5天投予，在腎功能不佳、老年人或心衰竭族群則建議分更多次投予。

本例L先生懷疑為levofloxacin引起的MG危象，停用該藥品並給予靜脈注射IVIG 2 g/kg連續5天，並將抗生素更換為cefepime，病人呼吸困難情況改善。Fluoroquinolone類抗生素因其抗菌範圍廣、同時具有口服及注射劑型，臨床應用十分普遍，但此類藥品可能誘發致命性的重症肌無力危象。因此建議臨床醫師對於MG病人欲開立抗生素時，應選用較不會惡化MG之藥品，並密切監測病人感染控制及MG臨床症狀。

#### 參考資料：

1. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Saf* 2011;34:839-47.
2. Sieb JP. Fluoroquinolone antibiotics block neuromuscular transmission. *Neurology* 1998;50:804-7.



表、可能惡化重症肌無力症狀之藥物

Class	Drug
Antibiotics	Aminoglycosides, clindamycin, fluoroquinolones, macrolides, metronidazole, tetracyclines, vancomycin
Cardiovascular	Antiarrhythmics (C1), beta-blockers, CCB, statins
Anesthetic	Lidocaine, procaine
Psychiatric	Lithium, haloperidol, TCAs
Anti-epileptics	Carbamazepine, gabapentin, phenytoin, phenobarbital
Musculoskeletal agents	Botulinum toxin type A
Others	Anti-PD-1 monoclonal antibodies, anticholinergics, diuretics, interferon $\alpha$ , oxytocin, ritonavir

註：CCB (calcium channel blocker); TCAs (tricyclic antidepressants)

### 用藥新警訊

### Medication Watch

## 2018年8月藥物安全警訊

王苾如、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
8/03	美國FDA發佈警訊，接受異體骨髓移植之病人長期使用azithromycin可能增加癌症復發及死亡風險。	於法國進行的ALLOZITHRO臨床試驗，評估接受過異體骨髓移植之血癌病人，長期使用azithromycin預防bronchiolitis obliterans syndrome之療效。該研究於試驗開始後13個月中止，因發現azithromycin治療組之癌症復發率遠高於安慰劑組 (32.9% vs. 20.8%)，兩年存活率azithromycin組亦低於安慰劑組 (56.6% vs. 70.1%)。因此FDA警告，接受過異體骨髓移植之血癌病人，不得使用azithromycin預防bronchiolitis obliterans syndrome。本院現有品項包括Zithromax <sup>®</sup> tab 250 mg及Zithromax <sup>®</sup> susp 200 mg/5 ml 15 ml/bot。
8/29	美國FDA發佈警訊，使用SGLT2抑制劑類藥品治療糖尿病，發生生殖器區域出現罕見但嚴重之感染案例。	SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 抑制劑，藉由抑制SGLT2降低腎臟對過濾後之葡萄糖的再吸收作用，增加葡萄糖經由尿液的排泄量，核准用於第二型糖尿病。美國FDA發現於2013年3月至2018年5月期間，有12例Fournier's gangrene案例是使用SGLT2抑制劑的病人。Fournier's gangrene為一種極罕見但嚴重可能危及生命的生殖器區域細菌感染 (又稱necrotizing fasciitis of the perineum)，糖尿病雖為發生Fournier's gangrene的危險因子，然於糖尿病病人中仍屬罕見。過去文獻報告中多數Fournier's gangrene之案例為男性，但美國FDA接獲的12例案例報告中包含7位男性與5位女性，發生於使用SGLT2抑制劑後數個月，12位病人均需住院且需接受手術治療，1位病人死亡。美國FDA要求所有含SGLT2抑制劑藥品仿單中加註相關風險。FDA提醒服用SGLT2抑制劑的病人若生殖器或會陰部出現壓痛、發紅、腫脹，伴隨發燒、無力，且有明顯的疼痛時應立即就醫治療，醫師應評估病人是否發生Fournier's gangrene，若懷疑發生Fournier's gangrene，應立即使用廣效性抗生素治療，必要時應進行外科清創手術且應停用SGLT2抑制劑類藥品，密切監測血糖值並提供合適的替代療法來控制血糖。經查目前TFDA核准之SGLT2抑制劑，包含canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin及ertugliflozin 4種成分，共22張證。仿單均已於「警語及注意事項」刊載「生殖器黴菌感染的風險」；於「不良反應」與「臨床試驗經驗」刊載「生殖器黴菌感染」與「生殖器感染」，惟未完全涵蓋上述安全資訊內容。截至目前為止我國未有使用SGLT2抑制劑發生會陰壞死性筋膜炎或Fournier gangrene之不良反應通報案例，針對是否更新SGLT2抑制劑藥品仿單以包含上述安全資訊，TFDA現正評估中。本院現有品項包括: Forxiga <sup>®</sup> FC # tab 10 mg (dapagliflozin) 和Jardiance <sup>®</sup> FC # tab 25 mg (empagliflozin)。