



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：李發耀 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

109年8月
第30卷第8期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Venetoclax用於慢性淋巴性白血病

吳汶儒

慢性淋巴性白血病 (chronic lymphoid leukemia, CLL) 是成人中常見的白血病類型，也是西方國家常見的白血病之一。根據美國國家癌症研究所數據顯示，美國每年約診斷出15,000例新病例。CLL是一種淋巴樣腫瘤，其特徵是無功能的淋巴細胞逐漸積累，絕大多數病人在診斷時無症狀，通常根據常規血細胞計數發現異常進而引起臨床醫生的注意。然而，CLL具有高度異質性，在進行治療決策時，應考慮到免疫球蛋白重鏈可變區 (immunoglobulin heavy chain variable, IGHV) 的突變狀態、染色體突變如del (17p) 和del (11q)、體細胞突變如TP53、病人年齡和共病症等因素，CLL病人的中位生存期約為10年，若病人有特定的基因異常，會導致對化學治療無反應機率增加或相較於無基因異常的病人有較高治療後復發的風險。

針對具有IGHV突變且沒有17p缺失或TP53突變的病人，傳統的化學治療為fludarabine、cyclophosphamide及rituximab (FCR) 的合併治療；至於具有17p缺失或TP53突變的病人，處於對化學治療無反應或復發高風險的族群，首選標靶藥物為tyrosine kinase inhibitors (如ibrutinib, idelalisib)、抗CD20抗體 (如obinutuzumab, ofatumumab, rituximab) 等藥品。近年來研究發現，抗細胞凋亡蛋白 (B-cell lymphoma 2, BCL2) 在CLL細胞中會過度表現，口服高選擇性的強效BCL2抑制劑venetoclax (Venclexta®)，可直接結合BCL2的BH3結構區域，並誘導粒線體外膜通透性增加並釋放cytochrome c促使細胞凋亡。臺

灣衛生福利部亦於2019年9月1日核准使用於具有17p缺失且先前曾接受至少一種包括alkylating agent與anti-CD20的治療二個療程以上仍惡化或復發的CLL病人。

美國FDA根據一項第三期開放多中心隨機試驗結果 (MURANO NCT02005471)，於2018年核准venetoclax合併rituximab用於先前已治療的慢性淋巴細胞白血病病人。該研究納入了389例CLL病人，這些病人先前曾接受過至少一種療法的治療，評估venetoclax併用rituximab (VR) 與bendamustine併用rituximab (BR) 的療效和安全性。按照venetoclax的五週劑量遞增方案，從每日一次20 mg，逐週調增為50 mg、100 mg、200 mg，最後達到每日400 mg，給予共六個週期，每個週期28天的治療。結果顯示，兩年無惡化存活率VR組明顯高於BR組 (84.9 vs. 36.3%, 95% CI 0.11-0.25, $p < 0.001$)。此外，VR組中17p染色體缺失病人兩年疾病無惡化存活率為81.5%，而BR組為27.8% (hazard ratio [HR] 0.13, 95% CI 0.05-0.29, $p < 0.001$)，而沒有染色體17p缺失者的兩年率為85.9%及41.0% (HR 0.19, 95% CI 0.12-0.32, $p < 0.001$)，顯示針對患有復發性或難治性慢性淋巴細胞性白血病的病人，VR組的無惡化存活率明顯更高於BR組。

另一項第二期多中心、開放標記、單一組別的臨床試驗 (M13-9825) 共收錄106位曾接受至少一次治療並帶有17p缺失的CLL病人，接受venetoclax治療，並使用五週劑量遞增方案。病人繼續接受口服venetoclax每日一次400 mg，直

到疾病惡化或無法耐受毒性為止。結果顯示，客觀緩解率 (objective response rate, ORR) 為77% (158位病人中的122位；20%完全緩解)，估計24個月無惡化存活率54% (ORR 77%, 95% CI 45-62%)。對於先前接受tyrosine kinase抑制劑的16位病人，客觀緩解率為63% (16位病人中的10位)，而24個月無惡化存活率估計為50% (ORR 63%, 95% CI 25-71%)。

Venetoclax用於慢性淋巴白血病，單一藥物治療建議劑量皆應由為期5週的劑量調整期開始，隨週數逐漸升高劑量，在5週內達到每日400 mg，健保給付規定為每日最多4粒 (100 mg/粒)。當病人劑量調整期結束後，venetoclax的建議劑量為每日400 mg。Venetoclax用於合併rituximab治療之建議劑量為病人完成5週的venetoclax劑量調整期，並且接續venetoclax 400 mg劑量持續7天之後，開始rituximab給藥。腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome) 為開始venetoclax治療時已知的重要風險，故所有病人在投藥前都應先評估給藥前的血液生化值 (如: 鉀、尿酸、磷、鈣、肌酸酐)，並且在下一劑量開始前，評估第一次用藥後24小時的血液生化值，方可給予後續治療。在治療期間可能造成腫瘤快速縮減，並於第一劑治療前，預防性補充水份及使用降尿酸藥物 (如allopurinol及rasburicase) 以降低腫

瘤溶解症候群的風險。CYP3A4抑制劑可能會增加venetoclax的血清濃度，因此venetoclax治療或劑量調整期間，禁止併用強效CYP3A抑制劑 (如fluconazole, clarithromycin, erythromycin等)，此外venetoclax錠劑應整顆吞服，不可咀嚼、咬碎或剝開。在不良反應方面，試驗中常見 ($\geq 10\%$) 的副作用包括嗜中性白血球減少症、貧血、血小板減少症、淋巴細胞減少症等。

近期針對復發高風險/難治性del (17p) CLL標靶藥品的出現，改變現今治療的前景，本院現有治療CLL的標靶藥物有抗CD20抗體obinutuzumab、bruton's tyrosine kinase抑制劑ibrutinib及venetoclax (如表)，其中venetoclax不論單一療法或合併rituximab治療均可延長病人的無惡化存活率，且相較於其他標靶藥物，venetoclax價格相對便宜且為口服劑型，但唯需經過五週的劑量調整，且使用時需給予預防性措施及密切監測，以預防出現腫瘤溶解症候群，可提供CLL病人另一種治療新選擇。

參考資料：

1. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:1107-20.
2. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:1973-80.

表、比較本院現有治療CLL的標靶藥品:

學名	Venetoclax	Obinutuzumab	Ibrutinib
英文商品名	Venclexta [®]	Gazyva [®]	Imbruvica [®]
中文商品名	唯可來	癌即瓦	億珂
規格含量	tab, 100 mg	vial, 1000 mg/40 ml	cap, 140 mg
藥理作用	BCL2抑制劑	抗CD20抗體	Bruton's tyrosine kinase抑制劑
適應症	曾接受至少一線治療之具有或不具有17p缺失的慢性淋巴球性白血病病人	先前未經治療的CD20+慢性淋巴細胞白血病 (與chlorambucil用)	慢性淋巴細胞白血病，Mantle細胞淋巴瘤，Waldenstrom巨球蛋白血症
用法用量	PO, 400 mg qd	IV	PO, 420 mg tid
副作用	嗜中性白血球減少、貧血、血小板減少、淋巴細胞減少、腫瘤溶解症候群等	嗜中性白血球減少、血小板減少、貧血、發燒、輸注反應、咳嗽、噁心與腹瀉等	嗜中性白血球減少、貧血、疲勞、頭暈、頭痛、週邊水腫、高血壓等
健保價	1,676元/tab	105,170元/vial	2,260元/tab
療程健保價	2,227,404元/年	946,530元/六個療程	2,474,700元/年

藥品新知

Drug Update

低劑量Colchicine可降低 近期心肌梗塞的缺血性心血管事件

陳柏璋

心肌梗塞 (myocardial infarction) 是冠狀動脈阻塞導致心肌無法獲得足夠的氧氣及養份，會造成心肌壞死甚至導致病人死亡。阻塞主因為冠狀動脈產生冠狀動脈粥狀硬化 (atherosclerosis)，隨著斑塊堆積導致狹窄，斑塊破裂可能活化血液凝集機轉而產生血栓發生阻塞。冠狀動脈粥狀硬化是一種慢性發炎，當血管內皮細胞死亡或分裂增生時，內皮細胞接合處 (cell junction) 會變寬易漏 (leaky)，使大分子物質如低密度脂肪蛋白進入管壁堆積，導致許多趨化物質釋放，促使發炎相關基因表現，進而引起細胞激素 (TNF- α , IL-1 β 等)、細胞黏著分子 (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin等)、化學趨化物質 (MCP-1) 和發炎相關蛋白等產生，導致動脈粥狀硬化的生成與惡化。故科學家欲尋找抗氧化及抗發炎藥物來保護心血管，以防止冠狀動脈粥狀硬化持續產生。

抗發炎藥物如canakinumab、colchicine等在心血管事件的研究陸續發表，2017年Ridker等人發表CANTOS試驗是一篇canakinumab對於atherosclerotic disease的影響。Canakinumab是IL-1 β 的單株抗體，可抑制發炎反應。此試驗主要試驗終點為發生非致命性心肌梗塞、非致命性中風及心因性死亡，結果顯示主要試驗終點canakinumab皆優於placebo。CANTOS試驗發現抗發炎可有效降低心血管事件。Colchicine是一種植物鹼，具有強力的抗發炎作用，透過與微管蛋白 (tubulin) 結合，引起解聚合作用，減少微管蛋白的移動，並會與有絲分裂紡錘體結合而阻斷細胞分裂，主要用於痛風之急性治療及慢性預防，常見的副作用包括引起噁心、嘔吐、腹痛及腹瀉。急性痛風劑量為第一劑1 mg，1小時後再服用0.5 mg，第二天後每天

服用0.5mg一天一次或兩次直到症狀緩解；慢性預防劑量為每日0.5 mg一天一次或兩次。除了治療痛風，其強力抗發炎作用也用於心包膜炎 (pericarditis) 及心包膜切開術後症候群 (post-pericardiotomy syndrome)。2013年Nidorf等人發表LoDoCo試驗，發現穩定型冠心症 (stable coronary artery disease) 病人服用低劑量colchicine (0.5mg/day)，發生急性冠心症、心臟驟停等事件為5.3%，未服用者則為16.0% (HR 0.33, 95% CI 0.18-0.59, $p < 0.001$)。2016年Solomon等人發表世代研究 (cohort study) 探討因痛風給予colchicine是否影響心血管事件及死亡率，結果顯示有使用colchicine組相較未使用組可降低心血管事件49% (HR 0.51, 95% CI 0.30-0.88, $p = 0.016$) 及死亡率73% (HR 0.55, 95% CI 0.35-0.85, $p = 0.007$)。但2016年由Hemkens等人發表的考科藍文獻回顧 (cochrane review)，針對colchicine用於預防心血管事件探討發現，colchicine對降低心血管死亡率的效果尚有著不確定性 (RR 0.34, 95% CI 0.09-1.21, $I^2 = 9\%$)，對死亡率沒有影響 (RR 0.94, 95% CI 0.82-1.09, $I^2 = 27\%$)，但可降低心肌梗塞風險 (RR 0.20, 95% CI 0.07-0.57)。因為cochrane review結果的異質性，有鑒於此，科學家欲確認colchicine對於心肌梗塞病人是否真有益處。

由於colchicine在心血管事件影響仍未定論，可能與試驗人數少、非前瞻性研究有關。2019年Tardif等人發表COLCOT試驗為一隨機分派、雙盲的研究，共收錄4,745位心肌梗塞後30天內的受試者，2,366名病人給予colchicine 0.5 mg qd，2379名病人給予安慰劑，平均追蹤22.6個月，其主要試驗終點為心因性死亡、心跳停止、再次心肌梗塞、中風及因心絞痛需緊急接受心導管。此試驗收錄病患的時間點平均

數在心肌梗塞後13.5天，大部份病人皆有服用 aspirin (98.8%)、P2Y12抑制劑 (97.9%)、statins (99.0%) 及 β -blockers (88.9%)。根據試驗結果顯示，在心血管事件主要試驗終點 colchicine 組為5.5%、placebo組為7.1% (HR 0.77, 95% CI 0.61-0.96, $p=0.02$)，次分析心因性死亡 colchicine 組為0.8%、placebo組為1.0% (HR 0.84, 95% CI 0.46-1.52)，再次心肌梗塞 colchicine 組為3.8%、placebo組為4.1% (HR 0.91, 95% CI 0.68-1.21)，中風 colchicine 組為0.2%、placebo組為0.8% (HR 0.26, 95% CI 0.10-0.70)，colchicine 組皆優於 placebo 組。而在副作用方面，所有副作用事件總和 colchicine 組為16.0%、placebo組為15.8% ($p=0.89$)，沒有顯著差異。腹瀉發生率 colchicine 組為9.7%、placebo組為8.9% ($p=0.35$)，無顯著差異，在感染方面 colchicine 組為2.2%、placebo組為1.6% ($p=0.15$)，肺炎方面 colchicine 組為0.9%、placebo組為0.4% ($p=0.03$)，敗血症方面 colchicine 組為0.1%、placebo組為0.1% ($p=0.99$)，colchicine 組在感染事件數量較高，但在敗血症方面並未與 placebo 組有差異，colchicine 組事件數較

高可能為免疫反應改變或偶然機會造成的。

心臟疾病位居國人十大死因第二，其中心肌梗塞更是猝死的主因之一，曾發生過心肌梗塞的病患需預防再發生心血管相關事件，除給予 statins、 β -blockers 及 ACEIs 有助於降低死亡率或減少急性心肌梗塞再復發，減少發炎反應及 atherosclerosis 產生，亦可有效降低心血管事件。從 CANTOS 試驗及 COLCOT 試驗皆可發現抗發炎可顯著降低心血管事件，使用低劑量 colchicine 的費用較 canakinumab 低，常見腸胃不適、感染相關的副作用和對照組亦無顯著差異；再者從 LoDoCo 試驗及 COLOT 試驗推論出無論是穩定型冠心症或近期心肌梗塞病患可能可考慮服用低劑量 colchicine，以減少心血管事件發生，唯仍應留意副作用發生。

參考資料：

1. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
2. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505.

用藥新警訊

Medication Watch

2020年7月藥物安全警訊

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

許櫻寶、周千澆

日期	摘要	說明
07/23	美國FDA提出有關naloxone的使用建議，醫師應考慮處方naloxone給使用類鴉片藥品治療藥癮 (opioid use disorder) 及具有服藥過量高風險的類鴉片止痛劑使用者，FDA要求藥品仿單新增相關建議。	類鴉片藥品 (opioid) 通常用於當非類鴉片藥品或其它方式無法有效緩解疼痛時的疼痛控制，部份類鴉片藥品亦用於治療藥癮 (opioid use disorder)，但此類藥品具有誤用、濫用、成癮、過量，以及致死的風險。Naloxone為類鴉片藥品拮抗劑，可預防或逆轉類鴉片藥品的作用，包括呼吸抑制、鎮靜及低血壓，作為麻醉藥品過量之解毒劑，可安全用於任何疑似類鴉片藥品中毒者，且適用於嬰兒或老人。倘若投與者未使用類鴉片藥品或其他類鴉片拮抗劑，naloxone不具有藥理活性，並不會對其造成傷害；用於已產生類鴉片生理依賴性者可能有緊張、不安或亢奮、身體疼痛、頭暈或無力、腹瀉、噁心或嘔吐、發熱、豎毛、打噴嚏、流鼻水等戒斷症狀。為降低類鴉片藥品過量致死率，美國FDA提出有關naloxone的使用建議，醫師應考慮處方naloxone給使用類鴉片藥品治療藥癮 (opioid use disorder) 者，另可考慮處方給具有用藥過量高風險的類鴉片止痛劑使用者，如同時併用 benzodiazepines 或抑制抑制中樞神經系統 (CNS) 藥品，或者過去曾有藥癮或用藥過量病史；家中若有幼兒或接觸者可能造成誤食，亦可考慮處方naloxone。本院進用品項為Naloxone inj 0.4 mg/1 ml。