



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 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：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

113年7月
第34卷第7期

主編：周千溼 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

Liposomal Amphotericin B 單次高劑量用於隱球菌腦膜炎

張立人

隱球菌腦膜炎主要是由新型隱球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 和格特隱球菌 (*Cryptococcus gattii*) 感染所引起的腦膜炎疾病。這兩種黴菌分別常見於乾燥的禽鳥糞便，尤其是高氮環境的鴿糞，以及桉樹科植物如尤加利樹中，隨著粉塵顆粒經呼吸道吸入人體。正常人吸入後會被巨噬細胞吞噬而分解，通常無症狀；但免疫功能低下者如愛滋病、器官移植病人等，無法破壞其厚重的夾膜，而較容易出現肺部感染或穿過血腦屏障造成腦膜炎。本疾病的盛行率與愛滋病盛行率具相關性，以非洲地區國家最為常見。根據中央健康保險局資料顯示，臺灣從2007年到2011年，每年病例數約100-140人，其中愛滋病病人主要受新型隱球菌感染為主。

隱球菌腦膜炎的標準診斷為腰椎穿刺抽出腦脊髓液，培養出黴菌。其次是檢驗血中或腦脊髓液的隱球菌抗原、基因片段，並可搭配腦脊髓液內組成分析。疾病症狀主要源自於黴菌使腦膜炎，以及阻塞腦脊髓液的排出，並分泌甘露醇製造滲透壓差而使腦壓升高。病人會出現頭痛、畏光、嘔吐、頸僵、癲癇發作、視神經壓迫等，嚴重時腦壓會升高甚至可能導致腦疝 (brain herniation)、昏迷或死亡。因此積極控制腦壓，以及給予抗黴菌藥物是影響預後的兩大重要因素。其中控制腦壓以腦脊髓液引流為主要手段，因為黴菌物理性阻塞腦脊髓液回流靜脈系統，所以注射mannitol、sorbitol靠增加血液滲透壓來降腦壓，或服用acetazolamide 都無

濟於事。而藥物治療主要以抗黴菌藥物為主，分成：誘導 (induction) 期、鞏固 (consolidation) 期以及維持 (maintenance) 期三個階段。誘導期有許多不同的處方，在醫療資源豐沛處，會給予每天注射liposomal amphotericin B (L-AmB) 3-4 mg/kg搭配一天四次口服flucytosine 25 mg/kg，共二到四週療程，或直到腦脊髓液無菌為止。但L-AmB價格不斐，健保限制用於腎功能不全者，若要自費一劑(50mg)約5700元，一個60公斤病人兩週治療需約32萬元，且較為偏鄉的醫療機構也不一定有藥品庫存。另一個處方選擇為每天注射傳統製劑amphotericin B deoxycholate (AmBD) 0.7-1 mg/kg及搭配一天四次口服flucytosine 25 mg/kg共七天，接著每日單用口服fluconazole 1200 mg至少七天。雖然價錢便宜，傳統製劑七天約3500元，療效也與L-AmB的處方相似，但傳統製劑有較高腎毒性、輸注反應(寒顫、噁心、嘔吐)、低血鉀、低血鎂、貧血等副作用而容易使治療失敗。

Jarvis等人於2022年3月發表在NEJM的Ambition trial隨機分配開放性試驗，分析非洲844位隱球菌腦膜炎病人，分成首日注射單次高劑量L-AmB 10 mg/kg搭配一天四次口服flucytosine 25 mg/kg加上每日口服fluconazole 1200 mg共14天，與傳統製劑處方，排除後兩組各407人。完成兩週誘導期治療後，兩組皆繼續八週鞏固期治療，每日給予口服fluconazole 800 mg，再改成維持期治療，每日口服fluconazole 200 mg。結果

發現兩組於第十週全因性死亡率分別為24.8%與28.7%無顯著差異，兩週後腦脊髓液黴菌清除率分別為0.40 log CFU/ml/day與0.42 log CFU/ml/day亦無顯著差異，且在治療期間前三週，所有三到四級不良反應(如貧血、低血鉀、血栓靜脈炎等)發生率分別為50.0%與62.3%，單次高劑量組顯著低於傳統製劑處方。本實驗結論認為單次高劑量L-AmB處方可做為醫療資源較缺乏地區折衷的治療選擇，副作用比AmBD低，不至於增加太多花費，又因為只需注射治療一天，病人能提早改成口服藥物出院，將有限病床資源留給其他人，具有良好成本效益，因此也隨即被寫入2022年6月WHO隱球菌腦膜炎治療指引，並被列為治療首選。因為WHO指引主要需考量多數國家經濟狀況並制定較可行的用藥方法，而本疾病盛行率最高處正是醫療資源較缺乏的非

表、隱球菌腦膜炎兩週誘導期治療推薦處方比較

| | Single dose Liposomal amphotericin B | Daily Liposomal amphotericin B | Daily amphotericin B deoxycholate |
|-----------------|--|--|---|
| 商品名 | AmBisome® 50 mg/vial | AmBisome® 50 mg/vial | Fungizone® 50 mg/vial |
| 誘導期處方 | L-AmB 10 mg/kg IV ONCE + flucytosine 25 mg/kg PO QID + fluconazole 1200 mg PO QD | L-AmB 3-4 mg/kg IV QD + flucytosine 25 mg/kg PO QID | AmBD 0.7-1 mg/kg IV QD + flucytosine 25 mg/kg PO QID x7天 then fluconazole 1200 mg PO QD x7天 |
| 天數 | 14 | 14 | 14 |
| 優點 | 副作用比傳統製劑少、 價格比Daily L-AmB低 | 副作用較少 | 便宜、健保有給付較易取得 |
| 缺點 | 臨床研究較少 | 健保給付有限制、價格高 | 副作用較多 |
| 價格 (以60kg為例) | 一劑高劑量L-AmB自費約6萬8千元 | 14天L-AmB自費約32萬元 | 7天AmBD約3500元，健保給付 |

註: Liposomal amphotericin B (L-AmB)、Amphotericin B deoxycholate (AmBD)

藥品新知

Drug Update

Kremezin® 用於慢性腎臟病

吳建興

慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD) 為一種尿毒素排除功能逐漸喪失的疾病，隨著病程的進展，最後損傷的腎臟無法排出尿毒素，導致腎臟功能不可逆損害且可能進展至末期腎臟疾病 (end-stage renal disease, ESRD) 而須接受長期透析。在眾多尿毒素中，硫酸吡喹

洲國家，與早已將每日注射L-AmB列入主要建議的美國感染症醫學會指引考量點不同。

總結來說，amphotericin B是隱球菌腦膜炎重要的治療藥物，L-AmB的劑型可以顯著降低副作用，但價格昂貴，在臺灣若因健保給付限制用於侵入性黴菌感染且腎功能不全者、價錢成本、藥品庫存等因素而無法每日使用L-AmB時，可根據本研究結果，使用單次高劑量L-AmB，療效可比擬傳統製劑處方，且副作用發生率較低。

參考文獻：

1. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al. Single-dose liposomal amphotericin b treatment for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2022; 386:1109.
2. 隱球菌之感染與流行病學. 衛生福利部疾病管制署, 2014. (accessed at <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/1Ojh7OcBToSEObXyd0aK4g>)

酚 (indoxyl sulfate, IS) 及對硫甲酚 (p-cresol或p-cresyl sulfate, pCS) 會加重腎臟惡化、傷害內皮細胞、導致心臟血管系統損害及骨骼異常等。因此，除了控制導致CKD其它病因 (高血壓、糖尿病等) 外，目前主要治療原則是延緩腎功能惡化為首要目標，故應及早診斷與治療，積極

控制合併症並定期追蹤。

活性碳的治療機轉為非選擇性吸附尿毒素，但也會將正常新陳代謝的物質(如澱粉、脂肪等)一起吸附，進而影響到體內物質平衡。新一類治療藥品球形吸附碳(spherical absorptive carbon) Kremezin[®](克裏美淨500 mg/tab，每包4錠)為選擇性尿毒素吸附劑，在腸胃道內經由特殊碳化結構的奈米孔徑吸附IS及pCS尿毒素，使其不進入血液，直接由糞便排除，不會影響正常新陳代謝物質，可延緩腎功能惡化、改善尿毒症候群(食慾不振、噁心、口臭及搔癢等)並延緩須開始接受透析的時間。

Hwang等學者評估spherical absorptive carbon在糖尿病腎病變病人延緩腎功能惡化臨床療效，該研究為前瞻性、單臂、開放、多中心臨床試驗，共納入76名 62.9 ± 9.0 歲糖尿病腎病變病人(肌酸酐 $1.5-3.0$ mg/dL，腎絲球過濾率eGFR 34.7 ± 8.6 ml/min/1.73 m²)，每天使用6 g spherical absorptive carbon治療共24週，研究結果顯示有61名病人腎功能惡化延緩(80.3%)。另外，Maeda等學者評估spherical absorptive carbon在CKD病人延緩接受透析時間，該研究為前瞻性臨床試驗，共納入167名CKD病人，分成治療組(n=100)和控制組(n=67)，研究結果顯示相較控制組，每天使用6 g spherical absorptive carbon治療1年以上，可延緩進入透析的時間達21.2個月($p < 0.001$)。總結來說，spherical absorptive carbon可延緩腎功能惡化及進入透析的時間。

Kremezin[®]治療劑量為每天3次，每次2 g，

兩餐間服用，放入口中以少量冷開水使其崩解後吞服。禁用於必須使用口服特殊解毒劑患者、有消化道輸送失調(transit disorder)可能造成排泄障礙者、腐蝕性物質引起中毒者。其他較常發生副作用包括便秘、厭食、噁心、嘔吐、腹瀉、胃脹、腹部膨脹感、腹痛，建議使用時仍需監測相關副作用。此藥於兒童使用經驗非常少故安全性尚未確立；對於孕婦、可能懷孕之婦女或哺乳婦，則因相關安全性尚未確立，應於治療上有效性優於危險性再開始治療。

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 及KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 治療指引目前並未列入本藥的角色，但日本2018年CKD臨床診療指引指出此藥為尿毒素治療對策用藥，基於抑制CKD進展的可能性，可考慮使用；2015年臺灣CKD臨床診療指引建議eGFR <60 ml/min/1.73 m²患者使用此藥可延緩腎功能衰退，2019年臺灣糖尿病腎臟疾病臨床照護指引則載明有腎功能保護效果。藥品尚未納入健保給付，售價每包自費160元，可望成為CKD病人新的用藥選擇。

參考文獻：

1. Hwang YC, Kim SW, Hur KY, et al. Predictive factors for efficacy of AST-120 treatment in diabetic nephropathy: a prospective single-arm, open-label, multi-center study. J Korean Med Sci 2019;34:e117.
2. Maeda K, Hamada C, Hayashi T, et al. Long-term effects of the oral adsorbent, AST-120, in patients with chronic renal failure. J Int Med Res 2009;37:205-13.

藥品諮詢

Question & Answer

轉移性乳癌使用Capecitabine 發生嚴重手足症候群如何處理？

林韋綺

問：請問capecitabine治療轉移性乳癌時發生嚴重手足症候群，如何處理？如何預防？

答：2021年臺灣癌症登記報告顯示，乳癌位居十大癌症發生率的首位，而死亡率則位居

第四名，總發生個案數高達15000名，即使發生率逐年攀升，但隨著醫藥科技的進步，現今乳癌病人只要早期發現、早期治療，皆有良好的治療成效，但依然有近8%的病人初診斷即為臨

床期別第四期。轉移性乳癌的治療需依據腫瘤分子型態作選擇，化學治療（簡稱化療）仍可治療各類型的乳癌，其中口服化療藥capecitabine (Xeloda®) 為目前乳癌治療中相當重要的藥品之一。

Capecitabine是一種fluorouracil的口服前驅藥，經肝臟及腫瘤細胞水解轉換成具有細胞毒性的fluorouracil，抑制thymidylate synthase而干擾DNA合成，常用於乳癌、大腸直腸癌、胃癌和子宮頸癌等，臺灣食藥署核准用於乳癌的適應症包括：(1) 單獨用於對紫杉醇(taxane)及anthracyclines化療無效，或無法使用anthracyclines治療之局部晚期或轉移性乳癌病患；(2) 與docetaxel併用於治療對anthracyclines化療無效之局部晚期或轉移性乳癌。Capecitabine傳統用法用量為每天口服兩次1250 mg/m²，於飯後30分鐘內與200 ml的水併服，不可壓碎或切割，連續使用14天再休息7天，21天為一個給藥循環。Capecitabine最常發生的副作用為手足症候群(hand-foot syndrome)，發生率約60%、嚴重程度第三級以上約11-24%，初期臨床表現通常為手掌及腳掌感覺遲鈍，三至四天後出現刺痛感、紅斑、脫屑或起水泡等發炎反應，發炎後手掌及腳掌則會色素沉澱，導致病人行走和抓握困難。手足症候群通常與劑量正相關，因fluorouracil需透過dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 分解後經尿液排除，當體內DPD不足時，導致fluorouracil沉積在皮膚上，嚴重者可暫時停藥二到四週待症狀緩解後重新給藥，或調降capecitabine劑量，但治療成效變差可能受調降劑量影響。亦可使用類固醇藥膏以減緩脫皮症狀，一天塗抹兩次超強效(super-high potency)外用皮質類固醇於患部，本院品項有clobetasol propionate乳膏(Clobesol® cream 0.05%)和diflucortolone valerate軟膏(Nerisone® fatty oint 0.1%)。

為預防capecitabine引起之手足症候群，可於用藥初期塗抹urea 10%乳膏或diclofenac凝膠於手掌和腳掌，另於ASCO (American Society of

Clinical Oncology) 2023年會議上口頭發表The X-7/7試驗成果，其收錄已使用過抗荷爾蒙治療或化療的轉移性乳癌病人共153位，以1:1隨機分派至capecitabine試驗組(固定劑量每天口服兩次1500 mg，吃7天休7天)和對照組(每天口服兩次1250 mg/m²，吃14天休7天)，結果顯示三個月的疾病無惡化存活期(progression-free survival, PFS)分別為76%與76%，風險比(hazard ratio, HR)為1.01 (95% CI 0.52-1.94, *p*=0.99)，試驗追蹤達36個月時試驗組與對照組的PFS為13.9個月和14.6個月(HR 1.31, 95% CI 0.56-1.15, *p*=0.24)，整體存活期(overall survival, OS)則為21.2個月比19.6個月(HR 0.80, 95% CI 0.55-1.81, *p*=0.27)。安全性結果方面，因治療而導致停藥的人數兩組達到顯著差異(*p*<0.0006)，試驗組共6位(7.5%)、對照組共21位(28.8%)；毒性嚴重程度為第二級到第四級的發生比例試驗組較對照組低，分別為25.0%及49.3% (*p*=0.0018)，其中手足症候群試驗組22位、對照組39位(27.5% vs. 53.4%, *p*=0.0033)，嚴重程度為第二級到第四級的有3位和11位(3.8% vs. 15.1%, *p*=0.0019)，依上述研究結果，capecitabine固定劑量每天兩次1500 mg且吃7天休7天的服用方式毒性反應較低，且與標準服用方式相比療效沒有顯著差異，2024年NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 已將此用法列入乳癌指引。綜上所述，當轉移性乳癌病人使用capecitabine發生嚴重的手足症候群時，可藉由停藥、減低劑量或塗抹超強效外用皮質類固醇緩解症狀，或於用藥初期塗抹urea乳膏或diclofenac凝膠以預防手足症候群發生，或調整capecitabine為固定劑量吃7天休7天也是另一種指引建議的用法。

參考文獻：

Qamar J. K, Colleen B., Taylor M., et al. Randomized trial of fixed dose capecitabine compared to standard dose capecitabine in metastatic breast cancer: The X-7/7 trial. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 16_suppl (June 01, 2023) 1007-1007.