



# 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10月  
第34卷第10期

主編：周千瀝 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

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

## MET抑制劑引發間質性肺病/肺炎

施立于

案例：T先生，88歲，從未抽菸，有高血壓及慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 病史。2022年1月診斷為第三A期肺腺癌，接受手術切除及術後輔助性化療合併放射線治療，2022年4月正子攝影發現有新的骨轉移及淋巴轉移，改以pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>) 合併pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) 治療，接受三個週期治療後，胸部電腦斷層發現有右側肋膜積水及雙側肺炎，懷疑是免疫相關不良反應 (immune related adverse events, irAEs)，故停止抗癌治療並給予類固醇。待肺炎緩解後，因病人的癌細胞經次世代基因檢測具MET外顯子14跳讀式突變 (MET exon 14 skipping)，自2022年7月開始口服MET抑制劑capmatinib (Tabrecta<sup>®</sup>) 400 mg bid，後續追蹤腫瘤控制穩定。2023年3月胸部電腦斷層發現有組織化肺炎 (organizing pneumonia)，疑似capmatinib引起的間質性肺病/肺炎 (interstitial lung disease, ILD/ pneumonitis)，故停用capmatinib並給予類固醇，待肺炎緩解後，再改服用另一個MET抑制劑tepotinib (Tepmetko<sup>®</sup>) 450 mg qd。2023年5月因呼吸喘加劇，故至本院急診就醫，胸部電腦斷層顯示先前肺炎已緩解，但有新的發炎情形，懷疑是tepotinib引起的ILD/肺炎，故停用tepotinib，並給予類固醇及經驗性抗生素，隨後病人肺炎緩解，於6月8日辦理出院並持續服用類固醇，且於門診後續追蹤。

討論：肺腺癌 (adenocarcinoma) 為非小細胞肺

癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中最常見的病理型態，病人常存在基因突變，如間質表皮轉化因子受體 (mesenchymal-epithelial transition factor, MET) 突變就是其中之一。MET為酪胺酸激酶受體 (tyrosine kinase receptor)，與其配體結合後，引起細胞內多種酪胺酸殘基的磷酸化，進而激活一系列下游信息傳遞，包括Ras-MAPK、PI3K-Akt等，導致細胞生長、轉移及血管新生等反應。當MET外顯子14發生跳讀式突變，會使下游信號持續活化，導致癌細胞不斷增生。此基因突變不會與其他致癌驅動突變共存，約佔NSCLC病人的3-4%，通常此類病人預後較差，常好發於女性、老年人和有抽菸史的病人。Capmatinib及tepotinib皆為MET酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)，針對MET有高度選擇性，透過抑制MET的活性進而阻止下游相關激酶的磷酸化，以調控腫瘤細胞的增殖、轉移及血管新生。這兩種MET-TKI皆於2021年取得臺灣FDA核准用於具MET外顯子14跳讀式突變的轉移性NSCLC病人，且tepotinib已納入健保給付。

Capmatinib於第二期臨床試驗GEOMETRY mono-1中有4.5%接受此藥發生ILD/肺炎，1.8%病人達第3級ILD/肺炎及1位病人死亡 (0.3%)。8位病人 (2.4%) 因此停用capmatinib。第3級以上之ILD/肺炎的發生時間中位數為1.4個月 (範圍：0.2-1.2年)。另研究指出接受tepotinib治療的病人有2.2%曾發生ILD/肺炎，4名病人 (0.9%) 因而停藥，其中1名病人為第3級以上事件並導致死亡。相較於capmatinib，tepotinib似乎較不容易發生ILD。

TKI引發ILD/肺炎的風險因子包含男性、抽

菸、肺纖維化或COPD、體能狀態較差、同時接受/接受過胸部放射線治療及用過免疫治療等。其引起的ILD的臨床表現不具特異性，包括咳嗽、發燒、呼吸困難和低氧血症。其發病可能無症狀或是急性，且可能危及生命。為了排除ILD的其他潛在原因，須評估病人的病史和詳細的臨床檢查，包括實驗室檢查、胸部X光、高解析度電腦斷層掃描和血液氣體分析等。

雖然病人使用capmatinib引發ILD/肺炎，或許仍能從另一個MET-TKI獲得療效，但安全性尚未可知。目前有三例具MET外顯子14跳讀式突變的NSCLC病人使用capmatinib引發肺炎，停用capmatinib後成功轉換成tepotinib的案例報告。三名皆為亞洲人，其中兩名為男性，一名有抽菸史；兩名病人接受過免疫治療，三名都未接受過胸腔的放射線治療。三者分別在接受capmatinib治療後的第6天、一個月及兩個月引發第2-3級的ILD/肺炎，症狀包含進展性的喘咳，以及胸部X光有肺部浸潤、胸部電腦斷層顯示肺部有廣泛毛玻璃樣病變的情形。三名病人停用capmatinib並給予類固醇後，皆於兩周內ILD/肺炎症狀改善，並於停用capmatinib後一到兩個月內改用tepotinib且後續追蹤都未有ILD/肺炎復發。

本案例為具MET外顯子14跳讀式基因突變之晚期NSCLC病人，使用capmatinib引發ILD/肺炎後停藥並給予類固醇，待症狀緩解後，改用tepotinib但仍引發ILD/肺炎。推測本例轉換失敗的原因可能與病人本身有多項TKI誘發ILD/肺炎的風險因子有關，包括COPD、曾接受免疫治療、胸部接受過放射線治療等，屬於高風險族群。由於具MET基因突變NSCLC病人的治療選擇有限，因此對於使用capmatinib引發ILD/肺炎的病人，於症狀改善之後改用tepotinib可以是一種治療選擇，但須評估病人本身是否為TKI誘發ILD/肺炎的高風險族群。無論使用何種MET-TKI，醫療人員應監測是否發生如呼吸困難、咳嗽、發燒等症狀，必要時應進行影像學確認是否為ILD/肺炎。針對疑似為ILD/肺炎的病人，應立即中斷MET-TKI治療；若無其他ILD/肺炎的潛在原因，應永久停用藥物並且給予類固醇治療。

#### 參考文獻：

1. Mathieu LN, Larkins E, Akinboro O, et al. FDA Approval Summary: Capmatinib and Tepotinib for the Treatment of Metastatic NSCLC Harboring MET Exon 14 Skipping Mutations or Alterations. Clin Cancer Res. 2022;28:249-54.
2. Lee BJ, Chang CY. Capmatinib-associated interstitial lung disease in a patient with lung adenocarcinoma harboring a skipping mutation of mesenchymal-epithelial transition exon 14: A case report. Oncol Lett. 2023;26:455.

## 藥品新知

### Drug Update

# Ceftolozane/Tazobactam 用於多重抗藥性革蘭氏陰性菌

盧志嘉

抗生素抗藥性是全球關注的重要公共衛生議題，世界衛生組織在2019年已將抗生素抗藥性列為全球十大健康威脅之一。美國疾病管制與預防中心在2019年抗生素抗藥性威脅報告中，將多重抗藥性綠膿桿菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDRPA) 等細菌列為「嚴重」威脅等級。綠膿桿菌為院內感染重要致病菌之一，尤其在罹患嚴重疾病的住院病人更容易遭受此菌的感染。傳統上可有效治療綠膿桿菌的抗生素包括 aminoglycosides、antipseudomonal carbapenems

(如imipenem、meropenem、doripenem)、antipseudomonal cephalosporins (如ceftazidime、cefepime)、antipseudomonal fluoroquinolones (如ciprofloxacin、levofloxacin)、antipseudomonal penicillins +  $\beta$ -lactamase inhibitors (piperacillin-tazobactam)、monobactams (aztreonam)、phosphonic acids (fosfomicin) 及 polymyxins (如colistin、polymyxin B)。過去將對於前述可有效治療的抗生素中至少有三種藥物類別具抗藥性的綠膿桿菌定義為MDRPA；2018年有學者提出另一種定義抗藥性綠膿桿菌，

將對piperacillin-tazobactam、ceftazidime、cefepime、aztreonam、meropenem、imipenem、ciprofloxacin及levofloxacin具抗藥性的綠膿桿菌定義為難以治療型綠膿桿菌 (difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa*, DTRPA)。根據2023年美國感染症醫學會及2022年台灣感染症醫學會針對多重抗藥性細菌之治療指引，建議可用於治療MDRPA或DTRPA之 $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor (BLBLI)藥物包括ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa<sup>®</sup>)、ceftazidime/avibactam (Zavicefta<sup>®</sup>)及imipenem-cilastatin-relebactam (Recarbrio<sup>®</sup>)，本院現有品項比較如表一。其中Zerbaxa<sup>®</sup>為本院新進品項，本文將針對此藥進行介紹。

Zerbaxa<sup>®</sup>為複方注射劑，每瓶內含ceftolozane sulfate 1 g及tazobactam sodium 0.5 g。Ceftolozane為ceftazidime衍生物，屬於第五代cephalosporins類抗生素，可與細菌周質空間 (periplasmic space) 的penicillin 結合蛋白 (penicillin binding proteins, PBPs) 結合，相較於ceftazidime對於PBPs 1b、1c、2及3的親和力至少大2倍以上；其結構中的第三個碳位置的側鏈為pyrazole環，可形成立體障礙阻止ceftolozane與 $\beta$ -lactamase結合，相對於ceftazidime較可避免被綠膿桿菌產生的AmpC  $\beta$ -lactamase水解。Tazobactam則可與細菌 $\beta$ -lactamase形成共價鍵結合，減少ceftolozane被 $\beta$ -lactamase代謝，可協助對抗包括廣效性乙內醯胺酶 (extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, ESBLs) 及部分厭氧菌。Zerbaxa<sup>®</sup>抗菌譜涵蓋Streptococcus spp.、Enterobacterales、H. influenzae、M. catarrhalis、P. aeruginosa及B. fragilis等，主要可針對MDRPA及產生ESBLs的Enterobacterales菌株感染，但對於會產生carbapenemase (包括KPC、MBL、OXA-48) 的菌株不具抗菌活性。

根據三項針對成人住院病人的隨機、雙盲、對照第三期臨床試驗，分別為ASPECT-cUTI (complicated urinary tract infection, 複雜性泌尿道感染)、ASPECT-cIAI (complicated intra-abdominal infection, 複雜性腹腔內感染)及ASPECT-NP (nosocomial pneumonia, 院內感染性肺炎)，結果顯示Zerbaxa<sup>®</sup>治療效果皆不劣於對照藥品 (分別為meropenem、levofloxacin及meropenem)，兩組副作用發生率亦相當，以腸胃道相關副作用如噁心、腹瀉較常見 (如表二)。衛生福利部根據以上臨床試驗結果，於2017年

6月核准適應症為治療18歲 (含)以上成人，患有對ceftolozane與tazobactam具感受性的致病菌所引起的以下感染症：複雜性腹腔內感染，需與metronidazole併用；複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎；院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎。

Zerbaxa<sup>®</sup>用法依不同適應症而有所差異，針對複雜性腹腔內感染及複雜性泌尿道感染建議用法皆為每日三次，每次1.5 g，療程分別為4至14天及7天；院內感染性肺炎則為每日三次，每次3 g，療程為8至14天，治療期間應依據病情嚴重度或臨床反應來決定療程長短。此藥靜脈輸注時間建議為1小時，另2023年美國感染症醫學會之多重抗藥性細菌治療指引，建議當給藥劑量為3 g時，輸注時間可延長為3小時，有助於提升血中藥物濃度大於最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 時間以增加療效。Ceftolozane及tazobactam主要以原型藥 (>80%) 經腎臟排除，故需依腎功能調整劑量 (頻次不變)，當CrCl 30-50 ml/min時，原1.5 g與3 g之劑量需分別調降為750 mg、1.5 g；CrCl 15-29 ml/min時，則分別調降為375 mg、750 mg；對於接受血液透析的病人，需先分別給予單劑負載劑量750 mg、2.25 g，維持劑量則分別調降為150 mg、450 mg，給藥時間遇血液透析時應改於透析結束後立即給予藥物。由於動物生殖研究並不一定能預測人類的反應，且目前並無用於懷孕婦女之適當且控制良好試驗，故只有當潛在效益大於可能風險的情況下，才考量於懷孕期間使用此藥。此藥常見副作用包括腹瀉、噁心、嘔吐、頭痛、皮疹、肝指數異常等。此外，在接受 $\beta$ -lactam類抗菌藥物治療的病人中，曾有嚴重且具致命性之全身過敏性反應的報告，故接受此藥治療前，應詢問病人是否有藥物過敏史，在曾經對cephalosporins、penicillins或其他 $\beta$ -lactam類抗菌藥物過敏的病人投予本藥時，應謹慎使用並監測病人臨床反應，若發生全身過敏性反應，應立即停藥並給予適當處置。

Zerbaxa<sup>®</sup> (內含ceftolozane及tazobactam) 為靜脈注射之複方藥品，主要可針對MDRPA及產生ESBLs的Enterobacterales菌株感染，已被美國感染症醫學會及臺灣感染症醫學會列為治療抗藥性綠膿桿菌之建議用藥。目前健保給付限用於成人 (18歲以上) 及對ceftolozane與tazobactam具感受性的致病菌，且需經會診感染科醫師同

意後使用，故本院將此藥列為後線抗生素，非感染科醫師開立處方後需經感染科醫師審核，以利於管控。

### 參考文獻：

1. Cluck D, Lewis P, Stayer B, et al. Ceftolozane-tazobactam: A new-generation cephalosporin. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:2135-46.
2. Lizza BD, Betthausen KD, Ritchie DJ, et al. New perspectives on antimicrobial agents: Ceftolozane-tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e0231820.

表一、本院現有治療多重抗藥性綠膿桿菌之  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase 抑制劑比較

學名	Ceftolozane/tazobactam	Ceftazidime/avibactam
英文商品名	Zerbaxa <sup>®</sup>	Zavicefta <sup>®</sup>
中文商品名	諾倍適注射劑	贊飛得注射劑
含量	1 g/0.5 g	2 g/0.5 g
劑量用法 (靜脈注射)	複雜性泌尿道感染：1.5 g q8h 複雜性腹腔內感染：1.5 g q8h + metronidazole 500 mg q8h 院內感染性肺炎：3 g q8h	複雜性泌尿道感染：2.5 g q8h 複雜性腹腔內感染：2.5 g q8h + metronidazole 500 mg q8h 院內感染性肺炎：2.5 g q8h
FDA懷孕分級	B	<sup>a</sup>
主要副作用	腹瀉、噁心、嘔吐、頭痛、皮疹、肝指數異常等	腹瀉、噁心、嘔吐、皮疹、注射部位靜脈炎等
特點	可用於治療ESBL、MDRPA感染 對厭氧菌有效 無法抑制帶有KPC <sup>b</sup> 、MBL <sup>b</sup> 、OXA-48 <sup>b</sup> 之 $\beta$ -lactamase 菌株	可用於治療ESBL、MDRPA感染 對厭氧菌無效 可抑制帶有KPC <sup>b</sup> 、OXA-48 <sup>b</sup> 之 $\beta$ -lactamase 菌株；無法抑制帶有MBL <sup>b</sup> 之 $\beta$ -lactamase 菌株
健保價	1,335元/vial	3,058元/vial
每日費用 (以正常劑量計)	4,005-8,010元	9,174元

a Avibactam的動物試驗顯示具有生殖毒性，但無致畸胎的證據。僅應在可能利益超過可能風險時，才可將ceftazidime/avibactam使用於懷孕期間。

b KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL: Metallo- $\beta$ -lactamase; OXA-48: oxacillinase-48

表二、ASPECT-cUTI、ASPECT-cIAI及ASPECT-NP臨床試驗結果

臨床試驗	ASPECT-cUTI	ASPECT-cIAI	ASPECT-NP
試驗設計	皆為隨機、雙盲、跨國多中心之非劣性試驗		
納入條件	≥18歲、複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎之住院病人	≥18歲、複雜性腹腔內感染之住院病人	≥18歲、院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎病人
納入人數	1,083	993	726
實驗組用藥	Ceftolozane-tazobactam 1.5 g q8h	Ceftolozane-tazobactam 1.5 g q8h + metronidazole 500 mg q8h	Ceftolozane-tazobactam 3 g q8h
對照組用藥	Levofloxacin 750 mg qd	Meropenem 1 g q8h	Meropenem 1 g q8h
療程	7天	4-14天	8-14天
主要療效指標	複合式臨床治癒率：76.9% vs. 68.4%，治癒率差值為8.5 (95% CI 2.3-14.6)	臨床治癒率：83.0% vs. 87.3%，治癒率加權差值為-4.2 (95% CI -8.91-0.54)	28天全死因死亡率：24.0% vs. 25.3%，死亡率加權差值為1.1% (95% CI -5.1-7.4)