

藥物治療

## Ipilimumab (YERVOY®) 用於治療 Metastatic Melanoma

林宜慧<sup>1</sup> 吳佳哲<sup>2</sup>

<sup>1</sup>高雄長庚紀念醫院藥劑部 <sup>2</sup>高雄長庚紀念醫院血液腫瘤科

### 前言

黑色素細胞瘤在台灣是一種罕見疾病，每十萬人中有 0.8 人會罹患此疾病，常好發的位置是肢體末端，也就是肢端黑色素細胞瘤，多半長在手指或腳趾，但是其他部位也都可能發生。<sup>(1)</sup>台灣黑色素細胞瘤病患 5 年存活率為 45.63%，各分期的五年存活率分別為第一期 84.39%、第二期 56.03%、第三期 34.7%、第四期 0%。<sup>(1)</sup>新的免疫治療藥物 Ipilimumab (YERVOY®) 可以藉由誘發免疫反應達到抗腫瘤作用。

### Melanoma 的分期及治療

根據最新的 AJCC 系統(2009)，Melanoma 的分期依據原發腫瘤的厚度、潰瘍的有無、是否擴散到淋巴結、是否有全身性轉移的發生。治療目標包括將腫瘤縮小、減緩症狀、延遲疾病惡化、延長存活時間及治療。<sup>(1)</sup>

### Melanoma 的治療

#### (1) 手術

手術切除腫瘤是最有機會根除黑色素細胞瘤的治療方式。主要是切除腫瘤本身及其周圍的一些正常組織及淋巴結。有些病患除了手術切除黑色素細胞瘤，可能在手術之後還需要搭配輔助性治療，確保能殺死所有的癌細胞。<sup>(2)(3)</sup>

#### (2) 放射線治療

放射線治療是利用高能量的放射線來殺死癌細胞或抑制癌細胞的生長。現在放射線治療主要用兩大類，一是體外放射線治療，另外則是注射或利用導管將放射性物質注入腫瘤位置以達到治療；然而黑色素細胞瘤主要還是以體外放射線的方式治療。<sup>(2)(3)</sup>

#### (3) 化學治療

化學療法是由口服或注射化學藥物來殺死癌細胞或抑制癌細胞生長。化學治療可分為全身性及局部性，依照藥物是經由血液到達全身或是藥物直接輸注到腫瘤附近而有所不同。常用於治療黑色素瘤的化學藥物為注射型 Decarbazine(DTIC) 或口服劑型 Temozolomide。Paclitaxel、Cisplatin、Vinblastine 也能用於治療黑色素細胞瘤。<sup>(2)(3)</sup>

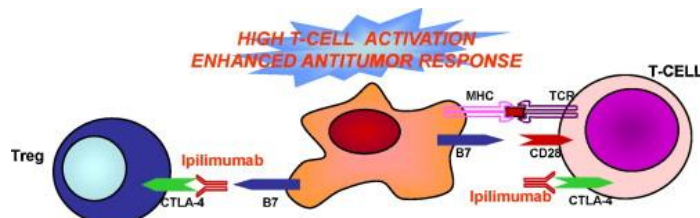
#### (4) 免疫療法

免疫療法是利用病患本身的免疫系統來對抗癌細胞，目前核准用於治療晚期或復發的黑色素細胞瘤。過去傳統的免疫療法包括干擾素(Interferon) 及介白素 2 號(Interleukin-2, IL-2)，但是因為全身性毒性明顯，副作用極多，故現在比較少用。(reference) 而新的免疫療法為單株抗體療法，Ipilimumab (YERVOY®) 是藉由結合至 T 細胞上的抗原 CTLA-4(cytotoxic T- lymphocyte antigen-4) 並且阻斷 CTLA-4 的交互作用，幫助 T 細胞的活化及增生進而殺死腫瘤細胞。<sup>(4)</sup>

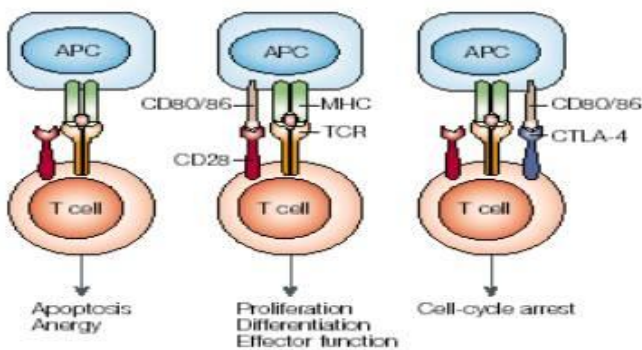
### Ipilimumab (YERVOY®) 作用機轉

Ipilimumab (YERVOY®) 在 2011 年 FDA 核准用於無法手術切除或轉移性黑色素細胞瘤，可以延長病患整體存活時間。Ipilimumab (YERVOY®) 是一種單株抗體，能與具有細胞毒性的 T 淋巴球上抗原-4 cytotoxic T- lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) 結合，CTLA-4 是一種 T 細胞活化的負向調節劑，Ipilimumab 結合至 CTLA-4 並且阻斷 CTLA-4 的交互作用，進而誘發免疫的抗腫瘤反應。當抗原呈現細胞 (APC, antigen presenting cell) 利用 MHC(Major histocompatibility complex, 主要組織

相容複合體)呈現抗原給 T 細胞藉以產生免疫反應時,同時也需要其他共同刺激因子(co-stimulatory molecules)的幫忙來完成 T 細胞的活化,其中以 CD28 和 B7 (CD80、CD86)的作用最為重要。CD80/86 是存在於 B 細胞或是單核球上的蛋白質,是一種共同刺激因子使 T 細胞活化。當然免疫細胞不能一直呈現活化的狀態,所以當 T 細胞活化後,CD28 活化的訊號會調節 CTLA-4 的表現,CTLA-4 活化將使 T 細胞呈現抑制。Ipilimumab (YERVOY<sup>®</sup>)則是藉由與 CTLA-4 結合,使 T 細胞呈現持續活化誘發免疫的抗腫瘤反應。請見圖一、二。(5)(6)



圖一. Ipilimumab 誘發免疫反應之作用機轉

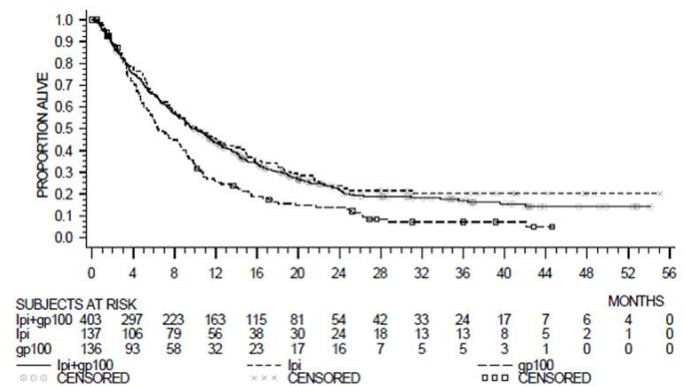


圖二. 抗原呈現細胞(APC)與 T 細胞結合進而增生分化

### 臨床試驗

根據發表在 NEJM 的第三期臨床試驗研究,以雙盲、隨機分配,共納入 676 位無法切除或出現轉移之黑色素細胞瘤患者,評估 Ipilimumab 的安全性及療效。這些病人先前都曾接受下列其中一種或多種藥物的治療: interleukin-2、dacarbazine、temozolomide、fotemustine 或 carboplatin。將 676 位病人隨機分配為三組,其中 403 人接受 YERVOY 合併 gp100 研究用勝肽疫苗的治療, 137 人接受單一 YERVOY 治療, 136 人接受單一 gp100 治療。使用 Ipilimumab(或安慰劑)的投藥方式為每隔 3 週靜脈輸注 3 毫克/公斤,共投予 4 劑。Gp100(或安慰劑)的投藥方式為每隔 3 週深層皮下注射 2 毫克的勝肽,共投予 4 劑。

此研究的主要療效結果評估指標為 YERVOY+gp100 組與 gp100 組相比較之整體存活率。中位數整體存活期 YERVOY+gp100 組與 YERVOY 組與 gp100 組分別為 10 個月、10.1 個月、6.4 個月。根據此研究之結果,接受合併 Ipilimumab (YERVOY<sup>®</sup>)與研究用勝肽 gp100 治療的黑色素瘤病患中,一年存活率為 43.6%,兩年存活率為 21.6%;接受單方 Ipilimumab (YERVOY<sup>®</sup>)之病患,一年存活率為 45.6%,兩年存活率為 23.5%,兩者比較並無顯著差異。相較之下,接受單方研究用勝肽 gp100 治療之病患,一年存活率只有 25.3%,兩年存活率為 13.7%,與實驗組相比有明顯差異。請見圖三。(7)



圖三. NEJM 第三期臨床試驗研究評估 Ipilimumab 的安全性及療效

### 用法用量

Ipilimumab (YERVOY<sup>®</sup>)的建議劑量是每隔三週透過靜脈注射的方式投予 3 毫克/公斤,每次輸注 90 分鐘,總共投予 4 劑。一個療程約為 10 週,之後於第 12 週、第 24 週及每三個月進行腫瘤評估,一般需要接受 3-4 個療程,並定期追蹤。請見圖四(8)(9)



圖四. Ipilimumab (YERVOY)的建議劑量及後續腫瘤評估追蹤

### 副作用

Ipilimumab 常見的副作用是因為 T 細胞活化

與增生所導致的，嚴重甚至會致死，大部份的免疫相關反應混在治療期間出現，然而少部份在停止治療的時候才會出現。對於嚴重的免疫反應副作用需要停止使用 Ipilimumab 並且給予高劑量類固醇治療，所以在使用 Ipilimumab 要特別注意可能發生的免疫相關副作用以及常規的監控肝功能、甲狀腺功能。(10)(11)

- (一) 皮膚相關副作用：搔癢(24%-31%)、紅疹(19%-29%)、皮炎(12%)、嚴重皮疹(2%-3%)
- (二) 代謝及內分泌方面副作用：腦下垂體功能低下(嚴重約4%)、腎上腺功能不全( $\leq 2\%$ )、甲狀腺機能低下( $\leq 2\%$ )。
- (三) 胃腸方面副作用：噁心(35%)、腹瀉(33%)、食慾減退(27%)、嘔吐(24%)、便秘(21%)、腹痛(15%)、結腸炎(8%)。
- (四) 血液方面副作用：貧血(12%)、嗜酸性白血球升高(1%)。
- (五) 肝臟副作用：肝指數升高(2%)。
- (六) 腎臟功能副作用：腎炎(1%)
- (七) 呼吸系統副作用：咳嗽(16%)、呼吸困難(15%)。
- (八) 眼睛系統副作用：視力模糊(2%)

## 結論

以往對於轉移性黑色素細胞瘤並沒有有效的治療方法，癒後也較差。在 2011 年美國食品和藥物管理局 FDA 已批准 Ipilimumab (YERVOY<sup>®</sup>) 可以用於治療轉移性黑色素細胞瘤的患者，這對轉移或是無法切除之黑色素細胞瘤之患者而言是一大福音。Ipilimumab 的安全性和有效性也在跨國際臨床研究中被證實，在接受完整的療程之後可以有效延

長病患的壽命。Ipilimumab 對於早期的黑色素瘤患者會有更高比例的治療效應。Ipilimumab 一次治療療程所費不貲，為期三個月的療程大約需花費十二萬美元，而這樣的價位對大部分病人而言是一筆龐大負擔，但是在黑色素細胞瘤醫藥界當中，也是一個有意義的重大醫藥突破。

## 參考資料

1. A.D. Singh, L. Bergman, et al. Uveal melanoma: epidemiological aspects. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005; 18:75.
2. Balch CM, Gershenwald JE, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36):6199-206.
3. Akhil Kapoor, Vimla Beniwal, et al. Management of uveal tract melanoma: A comprehensive review. *Egyptian Nat Cancer Inst.* 2016; 10:1016
4. Finger E.B, Bluestone J.A. When ligand becomes receptor—tolerance via B7 signaling on DCs. *Nat Immunol.* 2002; 3(11):1056-7.
5. Grohmann, U. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nat Immunol.* 2002; 3(11):1097-101.
6. Graziani G, Tentori L, et al. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. *Pharmacol Res.* 2012; 65(1):9-22.
7. Marko Lens, Alessandro Testori, et al. Ipilimumab Targeting CD28-CTLA-4 Axis: New Hope in the Treatment of Melanoma. *Current Top Med Chem.* 2012; 12(1):61-6.
8. Weber JS, Kähler KC, et al. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012; 30:2691-2697.
9. Beck KE, Blansfield JA, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol.* 2006; 24(15):2283-9
10. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. 2011; 17(22):6958-62.

## 藥物治療

# 乳癌荷爾蒙治療突破性新藥 Palbociclib (Ibrance<sup>®</sup>)

蔡依蓓 鄭吉元 陳琦華  
林口長庚紀念醫院 臨床藥學科

## 前言

根據衛福部國民健康署最新公告民國 103 年死因統計，國人的十大死因仍以惡性腫瘤居於首位，其中乳癌是女性癌症死亡率第四位<sup>1</sup>。由於乳癌和女性荷爾蒙息息相關，因此乳癌治療策略中荷爾蒙治療是相當重要的一環。其中轉移性乳癌患者使用荷爾蒙治療固然有效，但往往治療約一年後疾病會惡化，因此如何有效延長疾病不要進展導致惡化的時間是當務之急。本文將介紹乳癌荷爾蒙治療

突破性新藥 palbociclib。

## Palbociclib (Ibrance<sup>®</sup>)

Palbociclib 具有嶄新的作用機轉，它是 cyclin 依賴性激酶 (cyclin-dependent kinase; CDK) 4 及 6 的抑制劑。當 CDK4 或 CDK6 受到抑制後會導致 Rb (retinoblastoma) 蛋白質的磷酸化受阻，因 Rb 蛋白質在細胞週期之 G1 期扮演重要角色，所以會導致 G1 期無法進入 S 期，如此可抑制癌細胞增生

2。研究發現乳癌患者使用荷爾蒙治療失敗導致疾病惡化的主因和 CDK4、CDK6 的活化有著密切關係<sup>3</sup>，而 palbociclib 可以專一性抑制 CDK4 & CDK6 的活性。2015 年 1 月 Finn 發表 PALOMA-1/TRIO-18 試驗結果，此為多國多中心、隨機但非雙盲之第二期臨床試驗，試驗對象共收錄 165 位 estrogen receptor (ER) 陽性、human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 陰性且先前未接受任何治療的停經後晚期乳癌病人，當中 162 位是轉移性乳癌、3 位為局部晚期乳癌。試驗設計將受試者分成兩組，實驗組 palbociclib 與 letrozole 合併使用，對照組只使用 letrozole。試驗結果，無惡化存活期 (progress-free survival; PFS) 實驗組是 20.2 個月比對照組 10.2 個月明顯延長 10 個月之久 (hazard ratio 為 0.4888; 95% 信賴區間為 0.319-0.748;  $p=0.0004$ )<sup>4</sup>。因併用 palbociclib 的治療效果顯著，美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration; FDA) 於 2015 年 2 月快速通過核准 palbociclib，併用 letrozole 作為第一線治療 ER 陽性、HER2 陰性之停經後轉移性乳癌患者<sup>5</sup>。隨後 7 月 Turner 也陸續發表 PALOMA3 研究結果，此為隨機且雙盲之第三期臨床試驗，試驗對象則是收錄 521 名 ER 陽性、HER2 陰性之晚期乳癌且已接受過荷爾蒙治療 (例如 letrozole、tamoxifen) 但仍復發或疾病惡化者病人，其中 442 位為轉移性乳癌。此研究分成兩組，實驗組是合併使用 palbociclib 與 fulvestrant，對照組則是合併使用安慰劑與 fulvestrant。試驗結果，實驗組之 PFS 是 9.2 個月比對照組 3.8 個月延長兩倍以上 (hazard ratio 為 0.42; 95% 信賴區間為 0.32-0.56;  $p<0.001$ )<sup>6</sup>。由 PALOMA3 的結果顯示 palbociclib 用在後線治療也有其角色，故美國 FDA 於 2016 年 2 月又新通過核准 palbociclib 合併 fulvestrant 使用於治療女性 ER 陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌且接受荷爾蒙療法後疾病再次惡化者<sup>7</sup>。以下我們將詳細介紹 palbociclib。

### 適應症

目前美國 FDA 核准之適應症有二，一是合併使用 letrozole 用於停經後婦女 ER 陽性、HER2 陰性之轉移性乳癌的第一線用藥<sup>5</sup>；二是合併 fulvestrant 使用於治療女性 ER 陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌且接受荷爾蒙療法後疾病再次惡化者<sup>7</sup>。目前國內則還未核准上市。

### 一、劑量與用法<sup>8,9,10,11</sup>

Palbociclib 併用 letrozole 作為第一線治療 ER

陽性、HER2 陰性之停經後轉移性乳癌：建議劑量為口服 palbociclib 125 mg 每日一次與食物併服，連續 21 日，接著停藥 7 日，以 28 日為一個療程。其併用的 letrozole 則是口服 2.5 mg 每日一次，連續 28 日。

Palbociclib 合併 fulvestrant 使用於治療女性 ER 陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌且接受荷爾蒙療法後疾病再次惡化：建議劑量為口服 palbociclib 125 mg 每日一次與食物併服，連續 21 日，接著停藥 7 日，以 28 日為一個療程。其併用的 fulvestrant 則是肌肉注射 (intramuscularly; IM) 500mg 於療程第 1、15、29 天注射，之後每個月施打一次。依據臨床試驗若病人為停經前 (premenopausal/perimenopausal) 者還須併用 luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist (如 goserelin)，每個月使用一次。

老年人的使用劑量同成人。對於輕至中度腎功能不良者 [肌酸酐清除率 (creatinine clearance; Clcr) 30-90 mL/minute] 不需調整劑量，而重度腎功能不良者 (Clcr < 30 mL/minute)，無研究資料故無劑量調整之建議。對於輕度肝功能不良者 [總膽紅素 (total bilirubin) ≤ 正常上限值 (upper limit of normal; ULN) 且 aspartate aminotransferase (AST) > ULN 或 total bilirubin 在 ULN 1-1.5 倍內且不論 AST 值] 不需調整劑量，而中至重度肝功能不良者 (total bilirubin > ULN 1.5 倍且不論 AST 值)，無研究資料故無劑量調整之建議。

### 二、副作用

PALOMA-1/TRIO-18 和 PALOMA3 試驗結果皆顯示併用 palbociclib 會造成相當高比例之嚴重嗜中性白血球減少 (grade 3 or 4)：palbociclib-letrozole vs letrozole 為 54% (其中 grade 4 佔 6%) vs 1%<sup>4</sup>；palbociclib-fulvestrant vs 安慰劑-fulvestrant 為 62% (其中 grade 4 佔 8.7%) vs 0.6%<sup>6</sup>，然而嗜中性球低下症合併發燒 (febrile neutropenia) 事件在兩個臨床試驗僅在 PALOMA3 中被觀察到<sup>4,6</sup>，palbociclib-fulvestrant 有 2 位 (0.6%)、安慰劑-fulvestrant 有 1 位 (0.6%)<sup>6</sup>。此外使用 palbociclib 也要特別小心肺栓塞之嚴重副作用，發生比率約 4-5%<sup>10,11</sup>。

其他常見 (>10%) 但通常並不嚴重的副作用有貧血、血小板減少、掉髮、食慾降低、腹瀉、噁心、嘔吐、口腔炎、周邊神經病變、上呼吸道感染、疲倦等<sup>10,11</sup>。

### 三、注意事項及警語<sup>8,10,11</sup>

使用 palbociclib 須注意發生嚴重嗜中性白血球減少，通常在服藥後 13-117 天發生第一次任何嚴重度的嗜中性白血球減少，平均天數是第 15 天，且嚴重度 grade 3 以上者平均持續期間約 7 天。有鑑於此嚴重副作用，所有病人必須在每個療程(28 天為一療程)前以及第 14 天監測嗜中性白血球數目，一旦發生嚴重嗜中性白血球減少，則應視情況予以中斷、延後或降低劑量治療。除此之外，也要隨時注意感染和肺栓塞發生之臨床症狀。

#### 四、懷孕及哺乳<sup>10,11</sup>

動物試驗顯示 palbociclib 對生殖系統有害。育齡婦女在本品服藥期間及使用最後一個劑量後至少三周要做好有效地避孕；若為男性患者，在本品服藥期間及使用最後一個劑量後至少三個月要做好有效地避孕。由於資料有限，因此使用本品不建議哺餵母乳。

#### 五、藥物交互作用<sup>10,11</sup>

Palbociclib 在體內主要經由肝臟 cytochrome P450(CYP)3A4 和 sulfotransferase(SULT)代謝，是一個弱效 CYP3A4 抑制劑。服用 palbociclib 應避免併用強效 CYP3A4 抑制劑，如azole類抗黴菌藥、clarithromycin、telithromycin、nefazodone、治療愛滋病之蛋白酶(protease)抑制劑、verapamil、葡萄柚或葡萄柚汁等。若無法避免併用強效 CYP3A4 抑制劑，則併用期間建議降低 palbociclib 劑量至每日 75 mg，待停用強效 CYP3A4 抑制劑 3-5 個半衰期後，palbociclib 應再調回原先的劑量。此外也應避免併用中或強效 CYP3A4 誘導劑，如 rifampin、phenytoin、carbamazepine、St John's Wort 等，因為與此類藥品併用會降低 palbociclib 的血中濃度，目前並無資料建議應如何調整其劑量。

#### 六、藥物動力學<sup>10,11</sup>

高脂、高熱量食物會增加 palbociclib 的吸收，口服吸收 6 至 12 小時後可達到藥物血中最高濃度。血漿蛋白結合率為 85%。本品主要在肝臟經由 CYP3A4 和 SULT 進行廣泛性代謝，由糞便及尿液排除之比率各約為 74%及 18%，主要都是以代謝物型式排除，本品排除半衰期則約為 29 小時。

#### 結論

Palbociclib 併用 letrozole、或併用 fulvestrant 用於停經後婦女 ER 陽性、HER2 陰性轉移性乳癌之治療確實有明顯的療效(palbociclib-letrozole vs

letrozole alone 的 PFS 是 20.2 個月 vs 10.2 個月；palbociclib-fulvestrant vs placebo-fulvestrant 的 PFS 是 9.2 個月 vs 3.8 個月)，然而要小心其相關副作用，尤其是嗜中性白血球減少以及感染，期待此藥未來可在台灣取得藥證，使國人也能受惠。

#### 參考資料

1. 民國 103 年死因統計結果分析。衛生福利部統計處網站。[http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f\\_list\\_no=312&fod\\_list\\_no=5488](http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5488). Accessed Mar 19, 2016.
2. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(2):130-46.
3. Thangavel C, Dean JL, Ertel A, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2011; 18(3): 333-45.
4. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25-35.
5. FDA/Drugs resources page. U.S. Food and Drug Administration Web Site. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrug/s/ucm432886.htm>. Accessed Mar 19, 2016.
6. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(3):209-19.
7. FDA/Drugs resources page. U.S. Food and Drug Administration Web Site. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrug/s/ucm487080.htm>. Accessed Mar 19, 2016.
8. Ibrance (palbociclib) [prescribing information]. New York, NY: Pfizer Labs; February 2015.
9. Ibrance (palbociclib) [package insert]. Pfizer Laboratories Div. Pfizer Inc., NY; Feb 2016. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=2191>. Accessed Mar 19, 2016.
10. Micromedex Solutions [database online] Truven Health Analytics Inc.; 2016. [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/7FDCA7/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/632568/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=palbociclib&UserSearchTerm=palbociclib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/7FDCA7/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/632568/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=palbociclib&UserSearchTerm=palbociclib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#). Accessed Mar 19, 2016.
11. UpToDate [database online] Wolters Kluwer; 2016. [http://www.uptodate.com/contents/palbociclib-drug-information?source=search\\_results&search=palbociclib\\$selectedTitle=1%7E10](http://www.uptodate.com/contents/palbociclib-drug-information?source=search_results&search=palbociclib$selectedTitle=1%7E10). Accessed Mar 19, 2016.

## 藥物安全簡訊

## 疑似顯影劑造成急性腎損傷之案例報告

劉雅沁

基隆長庚紀念醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.10(11)

## 前言

有關顯影劑造成腎毒性的報告最早大約在1960年代被提出。近年來，隨著臨床上各種醫學影像檢查的大量應用，使用顯影劑之機會也大為增加。顯影劑所引起的腎病變(contrast-induced nephropathy, CIN)也成為醫源性急性腎衰竭致病原因的第三位(11%)，僅次於腎臟灌注受損(39%)及腎毒性藥品的使用(16%)<sup>1</sup>。就一般大眾而言，注射顯影劑造成腎功能受損的比例介於0.6-2.3%，但在高危險族群卻可高達20%以上<sup>2</sup>。CIN會直接增加住院天數、醫療成本以及長期罹病率，雖然大約不到1%病人會因此需要透析治療，但這些需要透析治療的病人預期有30%的院內死亡率以及80%的兩年死亡率<sup>3</sup>。本文探討一位67歲男性懷疑是因緊急進行電腦斷層血管攝影(Computed-Tomographic Angiography, CTA)使用顯影劑後造成腎功能受損之藥物不良反應案例。

## 案例

67歲，男性，身高171公分，體重69公斤。過去有高血壓、中風及良性攝護腺肥大曾進行經尿道前列腺切除術之病史，因間歇性跛行入院治療。於2013年11月26日進行雙腿外髂骨動脈氣球擴張及右外髂骨動脈支架植入手術及右內髂骨動脈栓塞術。術後(14:39)轉至外科加護病房，16:20因血壓下降，腹內壓達29cmH<sub>2</sub>O，疑似腹內出血，緊急安排CTA檢查(注射顯影劑Iohexol 350mg Iodine/ml 約70-75ml(流速2.5ml/sec))。之後並緊急進行右內髂骨動脈支架植入手術。因病人於術後16小時內尿液排出量僅450cc，血清肌酸酐(SCr)上升至2.29mg/dL，醫師懷疑是顯影劑造成之急性腎損傷。經過連續性靜脈血液過濾術CVVH一天及兩次血液透析後，腎功能恢復。於12月3日轉至普通病房，12月12日病況穩定出院。檢驗數據如表一，併用藥品如表二。

## 討論

顯影劑腎病變目前廣為接受的定義是：在沒有其他可能造成急性腎衰竭的原因下，接受顯影

劑靜脈注射後的48小時內，病人的SCr值比注射顯影劑前上升0.5 mg/dL或增加25%以上。大部份的病人SCr在注射顯影劑2-5天內達最高點，約14天內回到正常值<sup>4</sup>。目前被認為是造成CIN的危險因子包括：潛在的腎功能受損、糖尿病腎病變合併腎功能不全、高血壓、心衰竭、高齡、體液不足、血液動力學不穩定、短時間內反覆投予顯影劑、合併使用腎毒性藥品(如：NSAIDs, aminoglycosides, amphotericin B, 高劑量的loop diuretics)、使用高劑量或第一代高滲透壓離子性顯影劑、進行經皮冠狀動脈介入治療(percutaneous coronary interventions)...等，其中以腎功能不全的程度為最重要的危險因子<sup>5,6</sup>。CIN並無有效的治療方式，目前還是以預防為主。預防方法包括：顯影劑種類及劑量的選擇、輸液的補充、口服acetylcysteine...等。根據2012KDIGO急性腎損傷指引<sup>5</sup>：對於所有即將接受含碘顯影劑者，要評估顯影劑造成急性腎損傷(CI-AKI)的風險及篩檢出潛在的腎功能受損者，對於有風險者，顯影劑請使用最小之劑量。對於高風險者，考慮使用其它影像學檢查(Not Graded)，若一定要使用顯影劑，建議選用等滲透壓(如：iodixanol)或低滲透壓(如：iohexol)之含碘顯影劑，而不是高滲透壓(如：diatrizoate)含碘顯影劑(1B)。建議靜脈注射等張氯化鈉溶液或碳酸氫鈉溶液來補充體液(1A)，而不要只用口服方式補充體液(1C)。推薦可用口服acetylcysteine合併靜脈注射等張溶液(2D)，不要預防性使用血液透析(intermittent hemodialysis, IHD)或血液過濾(hemofiltration, HF)來排除顯影劑(2C)。倘若併發顯影劑腎病變，應給予支持性治療、密切追蹤病人的腎功能及電解質，以及必要時之透析。

回顧病歷，病人手術前之SCr值正常，並無潛在的腎功能受損，也無合併使用腎毒性藥品，在1個月前曾做過CTA檢查，沒有腎功能受損的情形。此次因緊急進行CTA，無法事先給予口服acetylcysteine或靜脈輸液來預防。除了顯影劑外，術後右內髂骨動脈再出血造成出血性休克可能是加重此不良反應之危險因子。根據Naranjo量表<sup>7</sup>評估，此藥物不良反應嚴重度為重度，

Naranjo 量表為 5 分(表三)，可疑藥物與不良反應間的相關性屬「極有可能」，因此將本案例通報至全國藥物不良反應中心。

CIN 會直接增加病人住院天數、醫療成本以及長期罹病率和死亡率，因此在安排使用顯影劑之檢查或治療前，應審慎評估其必要性及是否有替代方式、病人的過去病史、目前的腎功能與危險因子...等，做好預防措施，以降低 CIN 之發生。

結語

表一：檢驗數據

	11/26 14:49	11/27 04:29	11/28 03:58	12/04 05:20
BUN(mg/dL)	12	18	21	20
Creatinine (mg/dL)	1.02	2.29	1.82	0.91
Estimated GFR(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	73	29	37	83

	11/26			11/27			11/28			11/29			11/30		
時間	7-15	15-23	23-7	7-15	15-23	23-7	7-15	15-23	23-7	7-15	15-23	23-7	7-15	15-23	23-7
urine		350	100	240	300	300	630	850	1050	1250	850	750	850	800	700

	12/1			12/2			12/3		
時間	7-15	15-23	23-7	7-15	15-23	23-7	7-15	15-23	23-7
urine	1000	700	600	650	600	750	680	600	550

表二：併用藥品(~12/3 轉出 ICU)

藥品名	劑量頻率			起迄時間
Indapamide S.R 1.5mg/tab	1PC	QD	PO	外院門診長期用藥~11/25
Dipyridamole 25mg/tab	1PC	BID	PO	外院門診長期用藥~11/25
Piracetam 1200mg/f.c tab	1PC	QD	PO	外院門診長期用藥~11/25, 11/29~12/3
Amlodipine 5mg+Valsartan 160mg/tab	1PC	QD	PO	外院門診長期用藥~11/25, 11/29~12/3
Bisoprolol 5mg/tab (Concor,MSD)	1PC	QD	PO	外院門診長期用藥~11/25, 11/29~12/3
Magnesium oxide 250mg/tab	1PC	BID	PO	外院門診長期用藥~11/25
Cilostazol 50mg/tab (Pletaal,Otsuka)	1PC	BID	PO	外院門診長期用藥~11/25, 11/29~12/3
Cefazolin sodium 1GM/vial	1PC	STAT (劃刀前給藥)	IV	11/26~11/26

表三：不良反應與藥物相關性之評估

	是	否	不知
1.以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	■+1	□0	□0
2.此種不良反應是否發生於服藥之後？	■+2	□-1	□0
3.當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	■+1	□0	□0
4.停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	□+2	□-1	■0
5.有沒有其他原因（此藥物以外）可以引起同樣之不良反應？	□-1	□+2	■0
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	□-1	□+1	■0
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	□+1	□0	■0
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	□+1	□0	■0
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	□+1	■0	□0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的	■+1	□0	□0

總分 5；判斷屬於下列何者：

□ ≤ 0 分，存疑    □ 1-4 分，可能    ■ 5-8 分，極有可能    □ ≥ 9 分，確定

參考文獻: Naranjo CA, Sellers EM, Sandor P et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45

## 參考資料

1. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 2004;350:1013-22.
2. Baranchuk A, Simpson CS, Methot M, Gibson K, Strum D. Corrected QT interval prolongation after an overdose of escitalopram, morphine, oxycodone, zopiclone and benzodiazepines. Can J Cardiol 2008;24: e38-40.
3. Yuksel FV, Tuzer V, Goka E. Escitalopram intoxication. Eur Psychiatry 2005;20:82.
4. Mohammed R, Norton J, Geraci SA, Newman DB, Koch CA. Prolonged QTc interval due to escitalopram overdose. J Miss State Med Assoc 2010;51:350-3.
5. Beyenburg S, Schonegger K. Severe bradycardia in a stroke patient caused by a single low dose of escitalopram. Eur Neurol 2007;57:50-1.
6. Tarabar AF, Hoffman RS, Nelson L. Citalopram overdose: late presentation of torsades de pointes (TdP) with cardiac arrest. J Med Toxicol 2008;4:101-5.
7. Engebretsen KM, Harris CR, Wood JE. Cardiotoxicity and late onset seizures with citalopram overdose. J Emerg Med 2003;25:163-6.
8. Digby G, Machaalany J, Malik P, et al. Multifactorial QT interval prolongation. Cardiol J 2010;17:184-8. 210.e15
9. Kanjanathai S, Kanluen T, Chareonthaitawee P. Citalopram induced torsade de pointes, a rare life threatening side effect. Int J Cardiol 2008;131:e33-4.
10. Venkatraman N, O'Neil D, Hall AP. Life-threatening overdose with lamotrigine, citalopram, and chlorpheniramine. J Postgrad Med 2008;54:316-7.
11. Catalano G, Catalano MC, Epstein MA, Tsambiras PE. QTc interval prolongation associated with citalopram overdose: a case report and literature review. Clin Neuropharmacol 2001;24:158-62.
12. Grundemar L, Wohlfart B, Lagerstedt C, Bengtsson F, Eklundh G. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. Lancet 1997;349:1602.
13. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Clark RF, Muller AA, Miloradovich JE. Comparison of toxicity of acute overdoses with citalopram and escitalopram. J Emerg Med 2010;39:44-8.
14. Ping-Tao Tseng, Yu Lee, Ya-En Lin, Pao-Yen Lin. Low-dose escitalopram for 2 days associated with corrected QT interval prolongation in a middle-aged woman: a case report and literature review. Gen Hosp Psychiatry. 2012;34 : 210.e13-210.e15

## 藥物安全簡訊

## 急性廣泛性發疹性膿疱症

## (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)介紹

黃雅蓮

林口長庚醫院臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.11(2)

## 前言

急性廣泛性發疹性膿疱症 (AGEP) 是一種急性全身非感染、非毛囊性的膿疱皮膚病。其盛行率每年有百萬分之一至五，男女發生比率相當。AGEP 約有 90% 為藥物引起的，其中藥物(表一、表二)包括：抗生素(aminopenicillins, macrolides)、鈣離子阻斷劑(diltiazem)、抗癩藥；其他如病毒感染(犬細小病毒 B19、巨細胞病毒、克沙奇病毒 B4)、細菌感染(黴漿菌)、蜘蛛咬、重金屬汞暴露等原因導致。

## 臨床表徵

急性廣泛性發疹性膿疱症與膿疱性乾癬(pustular psoriasis)、角質層下膿疱皮膚病(subcorneal pustular dermatosis)、毛囊炎等疾病相似，臨床上需依臨床表徵與病理切片作區分，也可使用急性廣泛性發疹性膿疱症評估表作為評估的參考(表三) 1。AGEP 一般發生於藥物使用後數小時至數日，在發紅的皮膚上佈滿細小的膿疱(<5mm)，皮膚症狀通常由臉或皺摺處開始迅速往軀幹與下肢蔓延，並伴隨有發燒

( $>38^{\circ}\text{C}$ )與嗜中性白血球增加( $>7000/\text{mm}^3$ ) 3-4，AGEP 較不會侵犯器官與黏膜，少數老年人或免疫力低下的病人，可能發生肝指數或肌酐酸輕微上升的現象，黏膜症狀也不常見，僅侷限於嘴唇破損。症狀於藥物停藥後一至二週內自行改善，疹子消失後伴隨有皮膚脫屑的情形。

## 生理機轉

急性廣泛性發疹性膿疱症造成的機轉仍不清楚，可能與藥物引起相關 T 細胞活化產生了激化素 CXCL8 (chemokine) 與巨細胞集落刺激因子(GM-CSF)誘發嗜中性白血球蓄積於皮膚所導致的發炎反應 5。組織切片可看到角質下或表皮內海綿狀膿疱，明顯乳突水腫，嗜中性白血球浸潤於血管周隙以及部份嗜酸性白血球出現。

## 處置

急性廣泛性發疹性膿疱症於停藥後就會自行痊癒，臨床上僅需要症狀治療即可。由於皮膚的症狀緩解迅速，一般不會使用系統性類固醇治療，可考慮使用局部性類固醇來緩解症狀，另外



在膿皰期可使用溼敷或殺菌液減少細菌感染，於脫屑期可以使用乳液滋潤皮膚。

### 結論

急性廣泛性發疹性膿皰症大部分與藥物相

關，症狀為非毛囊性膿皰伴隨有發燒、嗜中性白血球增加，臨床上若懷疑為藥物引起的，於停藥後症狀就會緩解。由於與許多疾病類似，若症狀超過 15 天，需考慮是否為其他相關疾病。

表一 引起急性廣泛性發疹性膿皰症之相關抗生素

Antibiotics	Antimycotics
Aminopenicillins	Amphotericin B
Macrolides	Fluconazole
Cephalosporins	Griseofulvin
Quinolones	Itraconazole
Tetracyclines	Ketoconazole
Chloramphenicol	Nystatin
Clindamycin	Terbinafine
Gentamicin	<b>Other antimicrobials</b>
Isoniazid	(Hydroxy-)chloroquine
Lincomycin	Diaphenylsulfone
Metronidazole	Nifuroxazide
Trimethoprim/sulfamethoxazole	Pyrimethamine
Telavancin	Protease inhibitors
Vancomycin	

表二 引起急性廣泛性發疹性膿皰症之相關藥物

Acarbose	Enalapril	Nadoxolol
Acetylsalicylic acid	Epoetin alpha	Nifedipine
Allopurinol	Eprazinon	Omeprazole
Azathioprine	Etoricoxib	acetaminophen
Bleomycin	Etodolac	Pemetrexed
Calcium channel blockers	Fenoterol	Phenytoin
Carbamazepine	Furosemide	Piperazine ethionamate
Carbimazole	Gefitinib	Propaphenone
Celecoxib	Herbal medications	Prostaglandin E1
Chemotherapy (high dose)	Hydrochlorothiazide	Pseudoephedrine
Cimetidine	Ibuprofen	Quinidine
Clobazam	Icodextrin	Senenoside
Clopidogrel	Illicit street drugs	Sertraline
Clozapine	Imatinib	Simvastatin
Contrast media	Isotretinoin	Sulfasalazine
Corticosteroids	Mercury	Teicoplanin
Cytarabine	Metamizole	Terazosin hydrochloride
Dalteparin	Methylphenidate	Thalidomide
Disulfiram	Milk Thistle Tea	Thallium
Docetaxel	Morphine	Vaccines

表三 急性廣泛性發疹性膿皰症評估表

形態學		
膿皰	典型	+2
	相關	+1
	不清楚	0
紅斑	典型	+2
	相關	+1
	不清楚	0
分佈	典型	+2
	相關	+1
	不清楚	0
膿皰後脫屑	有	+1
	無/不清楚	0
病程		
黏膜侵犯	有	-2
	無	0
急性發生 (≤10 天)	有	0
	無	-2
緩解 (≤15 天)	有	0
	無	-4
發燒 (≥38°C)	有	+1
	無	0
嗜中性白血球 (≥7000mm <sup>3</sup> )	有	+1
	無	0
組織學		
其他疾病		-10
無組織報告		0
嗜中性白血球胞吐作用		+1
角質下或表皮內膿皰或		+2
膿皰及乳突水腫或		
角質下或表皮內海綿狀膿皰，無乳突水腫		
角質下或表皮內海綿狀膿皰，明顯乳突水腫		+3
分數≤0：無，1~4：可能，5~7：極有可能，8~12：確認		
典型：符合臨床表徵（非毛囊膿皰、發燒、嗜中性白血球增加、病理切片）		
相關：不典型，但不像其他疾病		
不清楚：無法判斷		

參考資料

1. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)— A clinical reaction

pattern. J Cutan Pathol 2001; 28: 113–119  
2. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. analysis of 63 cases. Arch Dermatol 1991; 127:1333.

3. Thomas Harr, Lars E. Severe cutaneous adverse reactions: Acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Med Clin N Am* 2010; 94:727-742
4. Speeckaert MM, Speeckaert R, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol* 2010; 20(4):425-433
5. Britschgi M, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:325-331