



淺談慢性腎臟病礦物質與骨病變(CKD-MBD)

陳宛儀¹ 蔡易訓^{1,2} 陳政圻¹

嘉義長庚紀念醫院藥劑科¹ 長庚科技大學護理系²

前言

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 將慢性腎臟病礦物質與骨病變 (chronic kidney disease-mineral and bone disorders, CKD-MBD) 定義為因慢性腎臟病所引起之全身系統礦物質與骨骼異常。該疾病有三個特點，包括：1. 鈣、磷、副甲狀腺素或維生素 D 等代謝異常；2. 骨骼轉換率、骨骼礦物化、骨質生長或是骨硬度異常；3. 骨外鈣化，例如：血管或是其他軟組織的鈣化¹。

腎臟排除磷酸鹽的功能隨著疾病進展而逐漸下降，進而引發高血磷並代償性使副甲狀腺素上升。副甲狀腺素可刺激骨質分泌纖維細胞生長因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23) 進而抑制近端腎小管上的鈉/磷酸共轉運蛋白 (Na-Pi cotransporter) 以減少磷的再吸收，亦可促進腎臟經由尿液將磷酸鹽排出體外使血磷下降。除此之外，隨著腎功能的逐漸喪失，calcitriol 分泌減少，進而減少腸胃道對於鈣質的吸收，導致血鈣降低。當血鈣下降的同時，會代償性刺激副甲狀腺素的釋放，副甲狀腺素在腎臟又可以增加 1 α -hydroxylase 活性與 calcitriol 合成，可使身體鈣磷維持平衡。但隨著腎功能更進一步惡化時，當這些代償機制逐漸失效，將導致鈣磷失衡。高血磷會刺激血管平滑肌細胞分化為造骨細胞，並直接導致血管鈣化。副甲狀腺在副甲狀腺素持續刺激之下，會進一步肥大或增生，進而造成續發性副甲狀腺增生 (secondary hyperparathyroidism) 和腎性骨病變的發生。

診斷與骨病變之分類

骨切片檢查是決定腎性骨病變分類最準確的方法，但臨床上大部分的狀況不需要骨切片檢查，多數病人採用非侵入式的檢驗方式來評估骨骼代謝轉換率。骨骼代謝轉換率可以看作是骨形成和骨吸收之間的比率，因此是副甲狀腺功能亢進程度的一個參考數值。一般會採用多個副甲狀腺素的檢驗數值和隨時間變化的趨勢，而非單一次的檢驗數值來做評估。除了副甲狀腺素之外，骨質特異性鹼性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, b-ALP) 也可以用來評估骨頭相關的疾病。b-ALP 是一種存在於骨細胞的醣蛋白酵素，在骨質形成過程會釋出於血液循環中，因此偵測血液中 b-ALP 可代表骨質生成速率的生物指標。當檢驗數值較高時，代表骨質更換快速，容易發生骨折及酸痛，可能為骨質疏鬆症、Paget's disease、軟骨症等疾病。

除了骨骼的轉換率 (turnover) 之外，KDIGO 也建議用礦物質化 (mineralization) 程度、和骨體積 (volume) 來描述骨骼變化量¹。這三個參數合稱為 TMV (turnover, mineralization, volume) system，依照 TMV system 來做分類，骨病變又可分為低周轉性骨病變與高周轉性骨病變。在低周轉性骨病變的部分，骨軟化病 (osteomalacia) 成因較可能是維生素 D 缺乏或鋁中毒所導致的。這類病人的類骨質形成會增加，但骨頭礦化的過程卻不完全，造成過量未礦化類骨質的堆積。無動力性骨病變 (adynamic bone) 的成因則可能是副甲狀腺功能被活性維生素 D 過度抑制所造成的，副甲狀腺切除的病人也常有無動力性骨病變的發生。無動力性骨病變的病人，骨骼的轉換率很慢，骨體積較小，骨表面較少看到造骨細胞或噬骨細胞。造成高周轉性骨病變

的原因包括：活性維生素 D 減少、低血鈣以及高血磷。當副甲狀腺素過高，骨骼轉換率加快，會使造骨細胞和噬骨細胞的數量增加，雖然骨體積增加很多，骨質吸收異常和造骨活性不良，沒有鈣化的骨骼也會增加，骨髓間質細胞逐漸轉化成纖維組織，增加類骨質的數量，骨質就越來越差。嚴重的高周轉性骨病變會合併造骨異常，骨質的緻密度和強度都不佳，造成纖維囊狀骨炎(osteitis fibrosa cystica)，發生骨折的機率也會增加²。

治療

慢性腎臟病礦物質與骨病變治療目標為降血磷與維持血中鈣濃度以及對於異常上升的副甲狀腺素數值的處置¹。以下主要就磷結合劑、維生素 D 的衍生物以及擬鈣劑來做介紹。至於骨質疏鬆的部分是當病人有相關的危險因子及共病時才會納入治療的考量；生長激素則是針對孩童患有 CKD-MBD 身高不足時才會考慮使用。

根據 KDIGO 的建議，血鈣及血磷的治療目標都是維持在接近正常範圍即可，副甲狀腺素則是維持在正常值的 2-9 倍¹。而 KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 則明確規範血鈣的治療目標為 8.4-9.5 mg/dL，血磷為 3.5-5.5mg/dL，副甲狀腺素為 150-300pg/mL³。針對降血磷與維持血中鈣的治療，KDIGO 建議，在血磷持續上升的病人，其治療包括：飲食控制與磷結合劑的使用，而在磷結合劑的選擇上，若選用含鈣的磷結合劑，要考量鈣元素的限制，避免高血鈣的發生，以及避免長期使用含鋁的磷結合劑¹。

一、高血磷的治療

在一篇 Meta-analysis 研究中，可見血清磷酸鹽濃度上升與透析病人死亡率增加有關。當血清磷大於 5.5mg/dL 時會增加其死亡率⁴。在未透析的病人族群，建議限制飲食中的磷酸鹽攝取量，當血清磷無法藉由飲食得到良好控制且持續上升至大於 5.5mg/dL 時，可考慮使用磷結合劑；當血清磷大於 6mg/dL 時，可直接考慮合併飲食控制與磷結合劑做治療。在透析病人族群，則建議在血清磷大於 5.5mg/dL 時，直接合併飲食控制與磷結合劑做起始治療，治療目標是維持血清磷在 3.5-5.5mg/dL 的範圍內。

(一) 含鈣之磷結合劑

常用的含鈣之磷結合劑為 calcium carbonate 及 calcium acetate。鈣片的主要副作用為腸胃道症狀，如便秘、腹脹等，這兩種鈣片在腸胃道副作用並沒有顯著的差異性。但兩者同樣都會因腸胃道吸收鈣而導致高血鈣症、無活動性骨病變並增加心臟血管及軟組織鈣化等併發症的風險。含鈣之磷結合劑建議隨餐服用，一方面可防止食物中的磷自腸胃道吸收，另一方面可減少腸胃道對於游離鈣的吸收和高血鈣的風險。

(二) 不含鈣之磷結合劑

Sevelamer 為不含金屬的大分子樹脂結構，能吸附飲食中的磷酸鹽，並形成不溶性磷酸鹽複合物以降低其吸收，藉此達到降血磷之效果。Sevelamer 有錠劑與懸液劑兩種劑型，一天三次隨餐服用，根據血清磷的數值決定使用的劑量，劑量調整的間隔為兩週一次，維持血清磷在 3.5-5.5 mg/dL 的區間。不良反應包括：腹痛、便秘、腹瀉、消化不良、腸胃脹氣、噁心、嘔吐以及少見的腸閉塞 (ileus)、腸阻塞 (intestinal obstruction) 和腸穿孔。曾有使用 sevelamer 錠劑而發生藥品卡於食道的案例，因此有吞服困難病史之病人，可以考慮使用懸液劑。吞嚥困難、嚴重的胃腸蠕動障礙包括嚴重便秘、或較大的胃腸道手術之患者，在臨床使用上仍須小心⁵。

Lanthanum carbonate 為不含鈣與鋁的磷結合劑。起始劑量為 500mg 口服隨餐服用，lanthanum carbonate 有多種規格，以每日所需劑量 1,500-3,000 mg 而言，處方之藥物顆粒數 (pill burden) 較其他口服降磷劑減少許多。常見副作用包括：噁心、嘔吐、腹痛。腸阻塞的病人禁止使用。目前已有一些與 lanthanum 有關的胃腸道阻塞、腸阻塞、下腸阻塞和胃腸道穿孔的案例報告，部份案例需要手術或住院。在使用 lanthanum carbonate 期間，應衛教病人若出現嚴重便秘、腹痛、和腹脹時，可能為腸阻塞或下腸阻塞 (bowel obstruction, ileus or subileus) 之臨床表徵。當有這些情況發生時，應重新評估 lanthanum carbonate 的使用。另外，lanthanum carbonate 對於兒童及青少年的安全性及效力尚未被確立，因此不建議使用於兒童及青少年族群⁶。

(三) 磷結合劑藥物之選擇

不含鈣的磷結合劑比起含鈣的磷結合劑，在慢性腎臟病族群上可以降低死亡率⁷。含鈣的磷結合劑和高血鈣、無動力性骨病變、以及血管鈣化有關。因此在藥物的選擇上，若經濟許可，建議優先選擇不含鈣的磷結合劑；若選擇

含鈣的磷結合劑時，需注意磷結合劑中鈣元素劑量不得超過每日 1.5 g。若加上飲食中的元素鈣，則總量不應超過每日 2 g³。常用的磷結合劑之比較如（表一）。

表一：常見磷結合劑之比較⁸⁻¹⁰

	Calcium carbonate	Calcium acetate	Sevelamer	Lanthanum
礦物質含量	Ca: 400mg/g (40%)	Ca: 250mg/g (25%)	無	La: 500-1000mg/tab
蓄積程度	鈣 +++	鈣 ++	-	鏽 +
建議劑量	<1.5 g 元素鈣/天	<1.5 g 元素鈣/天	3-6 顆/天	1,500-3,000 mg/d Max dose: 4,500 mg/d
單用顆粒數	多	多	多	少
優點	磷結合力好、價格便宜	磷結合力好、效用較不受 pH 值影響、價格便宜	磷結合力好、可降 LDL、降低血管鈣化有益	磷結合力好、效用較不受 pH 值影響
缺點	效用受 pH 影響、高血鈣、無動力性骨病變、血管鈣化	高血鈣、無動力性骨病變、血管鈣化	效用受 pH 影響、腸胃道副作用、價格昂貴	易蓄積於骨骼、腸胃道副作用、長期使用安全性未知、價格昂貴
每日藥費	4-16 元(自費)	12-30 元 (健保)	105-300 元(自費)	200-600 元(自費)

二、次發性副甲狀腺機能亢進 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 的治療

SHPT 主要特徵有副甲狀腺細胞增生以及副甲狀腺素分泌增加，其症狀為持續性副甲狀腺素升高伴有高血鈣、高血磷或高周轉性骨病，並造成透析病人預後不佳。同時，合併慢性腎臟疾病、礦物質代謝異常等因素，促使病人更容易罹患心血管疾病且具高死亡率，因此成功治療 SHPT 能降低慢性腎臟病病人發生心血管疾病之風險。

(一) 尚未進入透析的慢性腎臟病患者之 SHPT 治療

在尚未開始透析的慢性腎臟病病人，SHPT 的起始治療會針對鈣、磷、副甲狀腺素以及維生素 D 等代謝異常做評估。首先會先以飲食控制或者磷結合劑治療高血磷，維持血鈣的部分則會根據低血鈣嚴重程度以及有無症狀來做評估。無症狀或輕度低血鈣(7.5-8.4mg/dL)，可透過治療高血磷及維生素 D 缺乏症而得到部分解決；但過程可能會發生高血鈣或正鈣平衡的風險，因此不會透過補充鈣或 calcitriol 做治療。上述這些因子都考慮過後，最後才會針對持續

性的副甲狀腺素功能亢進做治療。

1. 營養性維生素 D 補充

一般是測量 calcidiol 以判定是否缺乏營養性維生素 D。KDOQI 和 KDIGO 皆建議 CKD stage 2-5 期的病人，應每年測量一次 calcidiol^{1,3}，若數值小於 30 ng/mL，則建議補充 ergocalciferol 或 cholecalciferol，但血清鈣值若大於 10.2 mg/dL 應停用³。

2. 活性維生素 D 類似物

在尚未開始透析的慢性腎臟病病人，若已校正了營養上的維生素 D 缺乏，也適當控制血中鈣磷後，若仍無法有效降低副甲狀腺素，才需使用活性維生素 D 類似物。KDIGO guideline 也提到在 CKD stage 3-5 期的病人並不建議常規使用 calcitriol 或維生素 D 衍生物，而應該保留在 CKD stage 4-5 期，副甲狀腺數值持續上升的病人身上使用¹。因補充維生素 D 雖可有效抑制副甲狀腺素分泌及副甲狀腺細胞增生，然而維生素 D 也會加速腸道對鈣磷的吸收，加重身體的鈣磷負擔，也可能造成轉移性鈣化及血管鈣化。

(二) 透析患者之 SHPT 治療

透析病人若需要降副甲狀腺素時，可以考慮使用擬鈣劑（如 calcitriol）、維生素 D 衍生物或者合併上述藥物治療。當血清磷 < 5.5 mg/dL，血清鈣 < 9.5 mg/dL，建議選擇 calcitriol 做起始治療¹¹。對治療有反應的病人，通常在治療的前 3 至 6 個月內，副甲狀腺素濃度即可顯著降低，若病人無法以 calcitriol 單一治療控制副甲狀腺素的情況下，且血鈣在 8.4 mg/dL 以上，可加上 cinacalcet 做合併治療，合併治療能增加到達副甲狀腺素之目標值的機會；且可以減輕維生素 D 衍生物的使用劑量以降低高血鈣與高血磷的風險。

當血清磷 ≥ 5.5 mg/dL 或血清鈣 ≥ 9.5 mg/dL，建議選擇以擬鈣劑做起始治療¹¹。治療期間，鈣必須維持在 8.4-9.5 mg/dL，因擬鈣劑會降低血鈣，當血鈣掉到 8.4 mg/dL 以下時即不應繼續使用擬鈣劑，而須轉而使用 calcitriol 做治療。若病人無法以擬鈣劑單一治療的情況下控制副甲狀腺素，當血清磷 < 5.5 mg/dL 及血清鈣 < 9.5 mg/dL 的前提之下，可以加上 calcitriol 或活性維生素 D 衍生物做治療。若對上述這些藥物治療都沒有反應的嚴重副甲狀腺功能亢進的患者，最終的手段則需考慮副甲狀腺的切除手術。

結論

隨著慢性腎臟病的進展，鈣、磷、維生素 D 及副甲狀腺素之平衡將逐漸不受控制。若控制不當則會造成副甲狀腺增生、血管或其他軟組織的鈣化及骨病變，最終會導致心血管相關疾病及增加骨折風險。在慢性腎臟病患者的礦物質與骨病變，治療目標為維持體內血鈣與血磷的平衡與對於副甲狀腺素的控制，而當藥物治療無法控制嚴重的副甲狀腺功能亢進時，最終則要考慮手術治療。

參考文獻

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59.

2. 徐煜能，游棟閔，吳明儒：慢性腎臟病與骨病變。慢性腎臟病及其合併症治療與照護手冊 2018;206-216。
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
4. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(11):1119-1127.
5. Product Information: RENVELA(R) oral tablets, oral suspension, sevelamer carbonate oral tablets, oral suspension. Genzyme Corporation (per FDA), Cambridge, MA, 2020.
6. Product Information: FOSRENOL(R) oral chewable tablets, oral powder, lanthanum carbonate oral chewable tablets, oral powder. Shire US Inc (per FDA), Lexington, MA, 2020.
7. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, Lok CE, Fitchett D, Tsuyuki RT. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013 Oct 12;382(9900):1268-77.
8. National Health Research Institutes. (2015) Taiwan chronic kidney disease clinical guidelines. Miaoli County: Author.
9. 黃文德，朱柏齡，許育瑞：磷結合劑在慢性腎臟疾病病人運用的新進展。內科學誌 2014;25:184-194。
10. 陳冠韜，彭姿蓉：慢性腎臟病導致次發性副甲狀腺機能亢進的治療。北市醫學雜誌 2019;16(3):200-209。
11. L Darryl Quarles, Michael Berkoben. Management of secondary hyperparathyroidism in adult dialysis patients. UpToDate, 2021.



難治型抗藥性之革蘭氏陰性菌導致複雜性泌尿道感染的治療

陳秋如 劉淑貞

長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院藥劑部

摘要

膀胱炎、腎盂腎炎及攝護腺炎是最常被診斷且使用抗生素治療的泌尿道感染，然而，因革蘭氏陰性菌產生多重藥物抗藥性且困難治療而復發。最近，在藥物治療學和微生物學上，對泌尿道感染的治療有最新發展，新型抗生素的開發和核准於此適應症，如 ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam, ceftolozane/tazobactam, cefiderocol 和 plazomicin，對於傳統抗生素（例如氨基糖苷類 aminoglycosides）也重新審視其角色。在微生物學的最新發展上，針對表現型（phenotype）和分子機轉進行抗藥性測試，抗生素可以根據感染病原體的抗藥機轉來進行調整。

前言

常見引起泌尿道感染的革蘭氏陰性細菌如 *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp. 等，已對常用的抗生素具有抗藥性¹。依據2019年美國疾病控制與防治中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）所提供的資料，從2012至2017年，抗藥性菌株導致的感染已有280萬件，且超過3,500人死亡²。抗生素產生抗藥性的問題，導致臨床療效不佳的結果及增加醫療成本；一旦革蘭氏陰性菌可能會對所有的一線抗生素產生抗藥性，這種表現型被稱為困難治療的抗藥性（difficult-to-treat resistance, DTR）³。因此，DTR定義為革蘭氏陰性菌對所有的碳青黴烯（carbapenem）、 β -內酰胺類（beta-lactam）、氟喹諾酮類（fluoroquinolone）加上 nitrofurantoin、和 trimethoprim/sulfamethoxazole 均產生抗藥性。為了對抗抗藥性的上升，新的治療方法和診斷被不斷的研究開發，目前已有商業產品能夠檢測特定基因及藉著分子和表現型方法檢測DTR革蘭氏陰性菌的抗藥性機轉（表1）⁴。但在臨床治療上，仍

需注意此類的菌種的產生與警覺抗生素的活性問題。

本篇文章統整了治療 DTR 革蘭氏陰性菌引起泌尿道感染的抗生素選擇，並討論以下幾類抗生素的使用的特性：beta-lactam/beta-lactamase inhibitors; siderophore cephalosporin 及 aminoglycosides。

Ceftazidime/Avibactam

Ceftazidime/Avibactam 於 2015 年由美國食品藥品監督管理局（Food and Drug Administration, FDA）核准用於治療複雜性泌尿道感染，包含腎盂腎炎，其抗菌範圍涵蓋 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *Proteus* spp., 及 *P. aeruginosa* 等⁵，2016 年經歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）核准用於治療嚴重的革蘭氏陰性菌感染。Ceftazidime 是第三代頭孢菌素，可以廣泛的對抗需氧的革蘭氏陰性桿菌，包括綠膿桿菌（*P. aeruginosa*），但對 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), AmpC beta-lactamases, 及 carbapenemase enzymes 則易失去活性。Avibactam 是 diazabicyclooctane-derivative beta-lactamase 抑制劑，抑制範圍包括 class A beta-lactamases (e.g., ESBLs, carbapenemases)、class C enzymes (e.g., AmpC enzymes) 及 class D oxacillinase (OXA) enzymes (e.g., OXA-48-like carbapenemases) (表1)⁴。

Avibactam 無法抑制 metallo-beta-lactamases (M β LS), 如 NDM (New Delhi MBL)。Ceftazidime 加上 avibactam 只能適度對易感性細菌有效，無法對抗鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*)，因此，Ceftazidime/Avibactam 對於很多 carbapenem-resistant 的 Enterobacterales 有效，也可以對抗 *P. aeruginosa*，但對 *A. baumannii* 及 ceftazidime-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* 無效⁶。

Ceftazidime/avibactam 之成人劑量為 ceftazidime 2 g 和 avibactam 0.5 g，靜脈輸注每 8

小時一次，每次輸注須超過 2 小時，需要根據肌酸酐清除率 (creatinine clearance, CLcr) 進行劑量調整。此藥具有良好的藥物動力學 (pharmacokinetics, PK) 和藥效學 (pharmacodynamics, PD) 特徵。Ceftazidime 及 avibactam 由腎臟原型排出的比例分別為 80-90% 及 85%。

Enterobacterales 藉由 AmpC or KPC (*K. pneumoniae* carbapenemase) beta-lactamases 的突變及孔流失，導致對 ceftazidime/avibactam 產生抗藥性，而孔突變或打出胞外的幫浦 (efflux pump) 過度表現，會導致對 *P. aeruginosa* 產生

抗藥性。臨床上 ceftazidime/avibactam 大部分用於治療 *bla*_{KPC} 或 *bla*_{OXA-48} 的 carbapenem-resistant *K. pneumoniae* 引起的碳青黴烯抗藥性腸道菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)，雖然 ceftazidime/avibactam 證實在體外可以對抗 carbapenem-resistant *P. aeruginosa*，但會考慮保留 ceftazidime/avibactam 用於治療 CRE 或 KPC，且可能更傾向使用 ceftolozane/tazobactam 治療 DTR *P. aeruginosa*，ceftazidime/avibactam 也可用於治療 ESBL-positive Enterobacterales 的複雜性泌尿道感染⁷。

表 1. β -lactamases 的類別與特徵⁴

Resistance enzyme (gene)	Molecular class	Carbapenemases	Functional class	Active site moiety	Characteristic
Carbapenemases (KPC, GES, SME, IMI/NMC-A, SHV-38, SFC-1)	A ^{Ia}	V	2f ^{IIb}	Serine	Variable to CA, TZB
Extended-spectrum β -lactamases (CTX-M, TEM, SHV)	A ^{Ia}	X	2be ^{IIb}	Serine	Inhibited by CA, TZB
Metallo- β -lactamases (IMP, VIM, SPM, GIM, NDM, FIM)	B ^{Ib}	V	3abc ^{IIc}	Zinc	Resistance to CA, SB and TZB Inhibited by monobactams
AmpC	C ^{Ia}	X	1 ^{IIa}	Serine	Resistance to CA and TZB
Extended-spectrum AmpC (CMY, PDC)	C ^{Ia}	V	1e ^{IIa}	Serine	Resistance to CA and TZB Reduced sensitivity to carbapenems
Extended-spectrum β -lactamases (OXA-10, OXA-11, OXA-15)	D ^{Ia}	X	2de ^{IIb}	Serine	Variable to CA, TZB
Carbapenem hydrolyzing class D β -lactamases (OXA-23, OXA-48)	D ^{Ia}	V	2df ^{IIb}	Serine	Variable to CA, TZB

I. Molecular structure classification using the Ambler method.

β -lactamases are grouped into four classes A, B, C, and D by motifs composed of primary sequences constituting the protein molecules.

- a. β -lactamases of classes A, C, and D use a serine at the enzyme active center
- b. β -lactamases of class B use metal zinc ions.

II. The functional classification using the Bush-Jacobi-Medeiros method

β -lactamases are classified into groups 1 to 3 depending on the degradation of β -lactam substrates and the effect of the inhibitor.

- a. Group 1 : Cephalosporinase (Molecular class C)
- b. Group 2 : serine- β -lactamases (Molecular class A and D)
- c. Group 3 : metallo- β -lactamases (Molecular class B)

GES (Guiana extended spectrum β -lactamase), SME (Serratia marcescens enzyme), SHV (sulfhydryl variable lactamase), KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), IMI/NMC-A (imipenemase/non-metallo-carbapenemase-A), and SFC (Serratia fonticola carbapenemase), TEM (Temoniera), IMP (imipenemase), VIM (Verona integrated-encoded MBL), SPM (Sao Paulo MBL), GIM (Germany imipenemase), NDM (New Delhi MBL), FIM (Florence imipenemase), OXA (oxacillinases), CA (clavulanic acid), SB (sulbactam), TZB (tazobactam)

Meropenem/Vaborbactam

Vaborbactam 是一個以 boronic acid 為主的 beta-lactamase 抑制劑，可以活性對抗 class A (例如 CTX-M、TEM (Temoniera)、SHV (sulfhydryl variable lactamase)、KPC) 和 class C (例如，AmpC) beta-lactamases，但對 class B 或 class D 類 beta-lactamase 活性較差。此外，Vaborbactam 是一個非 beta-lactam beta-lactamase 抑制劑，不

會被 carbapenemases 水解。Meropenem/vaborbactam 在體外可以活性對抗 KPC-producing CRE，但與單用 meropenem 相比，對抗 *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. 及 *Stenotrophomonas maltophilia* 仍有限⁸。有體外研究證實 meropenem 加上 vaborbactam 可改善對抗 *bla*_{OXA-48}-harboring Enterobacterales 的活性，然而，vaborbactam 並沒有證實可對抗其他

bla_{OXA} 的活性。

Meropenem 和 vaborbactam 都是主要由腎臟排泄，且在尿液中達到高濃度，分別以 47-64 % 和 75-95 % 由尿液原型排出。與其他 β -lactams 類藥物一樣，meropenem 的 PK/PD 目標，須是 meropenem 游離濃度高於 MIC 的時間百分比 (% *f* T>MIC)。因此，為了使 meropenem/vaborbactam 可以達到最大的 PK/PD，meropenem/vaborbactam 必須延長 3 小時輸液給藥。而第 III 期臨床試驗也證實每 8 小時靜脈內給予 meropenem 2 g /vaborbactam 2 g，並延長 3 小時輸液給藥，可達到 $\geq 90\%$ 的預測目標，且對抗 Enterobacterales 和 *P. aeruginosa* 的 MIC ≤ 8 mcg/mL⁹。

Meropenem/vaborbactam 被核准用於治療複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎、院內感染型肺炎，包括呼吸器相關肺炎。儘管臨床數據對於 meropenem/vaborbactam 治療 *bla_{KPC}* 引起的 CRE 有限，但也許對非 Enterobacterales 是有效的，特別是對 carbapenem 抗藥的菌種 (表 1)⁴。

Imipenem/Relebactam

Relebactam 是一種非 beta-lactam diazabicyclooctane beta-lactamase 抑制劑，其結構與 avibactam 相似，Relebactam 對 class A (如 CTX-M、KPC) 和 class C (如 AmpC) beta-lactamases 具有活性，但對 class B 和 class D beta-lactamases 不具活性。Relebactam 合併 imipenem 可活性對抗 Enterobacterales 產生的 KPC-carbapenemase，因而作為 KPC 的強效抑制劑。此外，還可以活性對抗 carbapenem-resistant *P. aeruginosa*，包括細胞外膜蛋白 D (outer membrane protein D, OprD) 孔蛋白消失的菌株及 AmpC 過度表現的菌株。*Morganellaceae* 的成員 (如 *Providencia*、*Proteus*、*Morganella* spp.) 本質上對 imipenem 不敏感，且因 imipenem/relebactam 與青黴素結合 (penicillin-binding) 蛋白的結合較差，所以 imipenem/relebactam 對 *Morganellaceae* 無效¹⁰。

Imipenem/cilastatin/relebactam 為一個複方抗生素，成分為(imipenem 500 mg, cilastatin 500 mg, relebactam 250 mg)，以每 6 小時靜脈輸注 30 分鐘以上給藥，並須依據 CLcr 進行劑量調整。Cilastatin 能抑制 imipenem 被腎臟脫氫肽酶

(dehydropeptidase) 代謝而增加 imipenem 在體內的濃度。Imipenem、cilastatin 和 relebactam 均由腎臟排泄，而在尿中以原型排出的百分比分別為 70 %、70-80 % 和 94-100 %。Imipenem 與其他 beta-lactam 抗生素一樣，為時間依賴性殺菌作用，其 PK/PD 之目標是游離濃度須高於 MIC 的時間百分比 (% *f* T>MIC)。從第 I 至 III 期臨床試驗證實當 imipenem/relebactam 的 MIC ≤ 4 mcg/mL，可達到 $> 90\%$ 的預測目標¹¹。

臨床資料建議 imipenem/relebactam 可用於治療 DTR 革蘭氏陰性菌之複雜性泌尿道感染，包括急性腎盂腎炎。Imipenem 比 ceftazidime 有更好的抗 *P. aeruginosa* 活性，此外，relebactam 抗 class C beta-lactamases 活性優於 vaborbactam，但 imipenem/relebactam 的臨床效果是否較 ceftazidime/avibactam 或 meropenem/vaborbactam 更佳，仍需更多的臨床數據證實。

Ceftolozane/Tazobactam

Ceftolozane 是一種廣效性的 cephalosporins，因對 AmpC 酶和打出胞外的幫浦親和力低 (如 MexAB-OprM)，也不依賴 OprD 進行細胞滲透，因此可加強對抗 *Pseudomonas* spp 及其他革蘭氏陰性菌。Tazobactam 是 class A beta-lactamases 的抑制劑，抑制範圍包括常見的 ESBL 類型 (如 CTX-M、TEM、SHV) 和 class C beta-lactamases (如 CMY、PDC)¹²，但無法抑制 carbapenemases、部分不常見的 class A 類 beta-lactamases 和新一代的 class D beta-lactamases。Ceftolozane/tazobactam 已被證實具有活性可對抗 carbapenems、cephalosporins、fluoroquinolones 及 aminoglycosides 產生抗藥性的 *P. aeruginosa*；然而，體外試驗未證實 ceftolozane/tazobactam 對 *A. baumannii* 或 *S. maltophilia* 有效。

P. aeruginosa 對 ceftolozane/tazobactam 產生抗藥性，會發生在多種基因的突變，包括 PDC beta-lactamases 及其調節成分、OprD 孔蛋白和多種藥物打出胞外的幫浦 MexAB-OprM 和 MexXY-OprM。PDC omega-loop 是 ceftolozane/tazobactam 產生抗藥性的結合部位和突變的區域，無論是單一還是多重聯合突變，都可導致抗藥性，也可能造成與其他新型 cephalosporins 抗生素 (如 ceftazidime/avibactam、cefiderocol) 產生交叉抗藥性。但是，矛盾的是，PDC omega-loop

突變也可能會降低某些非 cephalosporins 抗生素 (如 piperacillin/tazobactam、imipenem) 的 MIC¹³。不過,單獨只有孔蛋白流失或多種藥物打出胞外幫浦的過度表現,並不足以引起 ceftolozane/tazobactam 產生抗藥性,需同時發生上述條件,才會導致抗藥性的發生。

Ceftolozane/tazobactam 用於治療複雜性泌尿道感染的劑量為 1.5 g (ceftolozane 1 g 和 tazobactam 0.5 g),每 8 小時靜脈輸注 1 小時以上,並須依據 CLcr 進行劑量調整。Ceftolozane 及 tazobactam 經腎原型排出的比例分別為 > 95% 及 80%。另外,ceftolozane/tazobactam 達到尿液濃度約為 50–500 mg/L。Ceftolozane 不經由肝臟代謝,tazobactam 經代謝為無活性產物,隨後由尿液中排除;Ceftolozane 及 tazobactam 的平均排除半衰期分別為 3–4 小時和 2–3 小時;兩種藥物的半衰期在腎功能不全時都會延長,因此,腎功能損害的病人須減少 ceftolozane/tazobactam 的劑量。

目前 ceftolozane/tazobactam 可用於治療 DTR 革蘭氏陰性菌之複雜性泌尿道感染,包括腎盂腎炎。Ceftolozane/tazobactam 可對抗 carbapenem-resistant *P. aeruginosa*, 且具有對 class A 及 class C carbapenemases 更廣效的抑制活性,因此也可作為 carbapenem 的替代劑 (carbapenem-sparing), 治療 ESBL 陽性之 Enterobacterales 感染的複雜性泌尿道感染。

Cefiderocol

Cefiderocol 是一種新型 cephalosporin 抗生素,作為螯鐵蛋白(siderophore)可與細胞外游離(三價鐵)鐵結合,透過此機制穿過細菌的外細胞膜進入周質空間(periplasmic space),並與青黴素結合蛋白結合抑制細胞壁生物合成發揮殺菌作用。2019 年 FDA 已核准用於治療複雜性泌尿道感染。Cefiderocol 在體外證實可對抗具多重抗藥性的革蘭氏陰性菌,包括具有多種 carbapenemase 編碼基因的細菌。Cefiderocol 的抗藥機轉與 AmpC R2 環、PBP3 (penicillin-binding protein 3) 或 siderophore 受體的改變有關;目前尚不清楚不同菌屬和基因之間對 cefiderocol 的抗藥機轉是否不同。

Cefiderocol 在給藥後 48 小時,約 98.5% 的 cefiderocol 會從尿中排出。根據 FDA 核准仿單

¹⁴,當 cefiderocol 的 MIC ≤ 4 mcg/mL,其游離濃度高於 MIC 的時間百分比可超過 90% (% f T > MIC)。此藥品因為腎清除率增加,致使游離濃度高於 MIC 的時間百分比只達到 > 85%。因此,Cefiderocol 須依據腎功能調整劑量;若在腎臟清除率增加的患者,由 Cockcroft-Gault 公式,定義為 CLcr > 120 mL/min,cefiderocol 的給藥頻率為每 6 小時一次,靜脈輸注 2 克超過 3 小時;CLcr 60–119 mL/min 者,不需調整劑量;CLcr 30–59 mL/min 者,劑量調整為每 8 小時靜脈輸注 1.5 克超過 3 小時;CLcr 15–29 mL/min 者,劑量調整為每 8 小時靜脈輸注 1 克超過 3 小時;CLcr < 15 mL/min 或血液透析者,劑量調整為每 12 小時靜脈輸注 0.75 克超過 3 小時;連續性腎臟替代治療 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 者,可以根據 CRRT 流速調整劑量,亦可根據病人殘餘腎功能和臨床狀態調整給藥劑量。

Cefiderocol 是少數可單獨用於 MBL (metallo-β-lactamase) 陽性菌種感染的抗生素。目前沒有臨床研究比較單獨使用 cefiderocol 與 aztreonam 合併 ceftazidime/avibactam 用於 MBL 陽性菌種的療效。綜上所述,考量感染的嚴重程度,cefiderocol 可單獨使用於治療因 MBL 陽性菌種之未有感染性休克的複雜性泌尿道感染;而若是因 MBL 陽性菌種之伴隨感染性休克的複雜性泌尿道感染,可考慮 aztreonam 及 ceftazidime/avibactam 合併治療或是以 aminoglycosides 替代治療 (表 2)¹⁵。根據真實世界的早期臨床報告,cefiderocol 也可做為 carbapenem-resistant *A. baumannii* 的一種治療選擇¹⁶。

Plazomicin

Plazomicin 為新一代的氨基糖苷類抗生素,2018 年獲得 FDA 核准用於治療包含腎盂腎炎之複雜性泌尿道感染。通常,氨基糖苷類抗生素 (Aminoglycosides) 是與 16S rRNA (ribosomal ribonucleic acid) 的 aminoacyl-tRNA (transfer ribonucleic acid) 結合而減少核糖體校正,從而增加 mRNA (messenger ribonucleic acid) 錯誤翻譯和肽序列過早終止而產生抗菌作用,一般對於厭氧菌無效,因氨基糖苷類抗生素的吸收依賴於氧-氮依賴性電子傳遞鏈有關。

表 2. 依抗藥性機轉和細菌屬/種的抗生素選擇¹⁵

Mechanism of resistance	Enterobacterales	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^a
KPC	Preferred: Ceftazidime/avibactam Meropenem/vaborbactam Imipenem/relebactam ^b	Preferred: Imipenem/relebactam Ceftazidime/avibactam	Preferred: Minocycline	
	Alternative: Cefiderocol Aminoglycosides ^c Tigecycline ^{b,c}	Alternative: Cefiderocol Aminoglycosides ^c	Alternative: Cefiderocol ^c Tigecyclin ^c Colistin	
CTX-M (ESBL)	Preferred: Carbapenems ^b	Preferred: Carbapenems	Preferred: Carbapenems	
	Alternative: Ceftazidime/avibactam Meropenem/vaborbactam Imipenem/relebactam ^b Ceftolozane/tazobactam Aminoglycosides ^c	Alternative: Ceftolozane/tazobactam Imipenem/relebactam Ceftazidime/avibactam Aminoglycosides ^c	Alternative: Cefiderocol ^c Colistin	
Metallo-β-lactamases : NDM, IMP, VIM	Preferred: Aztreonam with Ceftazidime/avibactam Cefiderocol	Preferred: Aztreonam with Ceftazidime/avibactam Cefiderocol	Preferred: Aztreonam with Ceftazidime/avibactam Cefiderocol ^c	
	Alternative: Aminoglycosides ^c Tigecycline ^{b,c} Colistin ^c	Alternative: Aminoglycosides ^c Tigecycline ^c Colistin ^c	Alternative: Colistin Tigecycline ^c	
OXA-48	Preferred: Ceftazidime/avibactam	Preferred: Ceftazidime/avibactam	Preferred: Minocycline	
	Alternative: Cefiderocol Aminoglycosides ^c Tigecycline ^{b,c}	Alternative: Cefiderocol Aminoglycosides ^c	Alternative: Colistin Cefiderocol ^c Tigecycline ^c	
No beta-lactamase gene detected	Preferred: Ceftazidime Cefepime Oral antibiotics ^d	Preferred: Ceftazidime Cefepime Carbapenems	Preferred: Ceftazidime Carbapenems Ampicillin/sulbactam	Preferred: Trimethoprim/ sulfamethoxazole Levofloxacin Ceftazidime
	Alternative: Carbapenems Ceftazidime/avibactam Meropenem/vaborbactam Imipenem/relebactam ^b Ceftolozane/tazobactam	Alternative: Ceftolozane/tazobactam Imipenem/relebactam	Alternative: Colistin	Alternative: Aztreonam with Ceftazidime/ avibactam Cefiderocol Tigecycline ^c

ESBL (extended-spectrum beta-lactamase);DTR (difficult-to-treat resistance);FDA (Food and Drug Administration);UTI (urinary tract infections)

a. *Stenotrophomonas maltophilia* may carry metallo-beta-lactamase gene L1, which is not detected by commercially available molecular tests.

Treatment options are listed for isolates resistant to all standard agents (e.g., trimethoprim/sulfamethoxazole, fluoroquinolones, ceftazidime)

b. Members of the family *Morganellaceae* (e.g., *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* spp.) are frequently non-susceptible to imipenem and tetracyclines

c. Consider combination therapy for severe infections

d. Oral antibiotics are reasonable if the organism is susceptible, the patient is clinically stable/improved, has stable vital signs, and can tolerate

Plazomicin 是經由 sisomicin 結構修飾，新一代的氨基糖苷類抗生素。Plazomicin 對大多數 Enterobacterales 菌種具有抗菌活性，包括對 carbapenems 和其他氨基糖苷類抗生素產生抗藥

性的 Enterobacterales¹⁷。

Plazomicin 已證實不劣於 meropenem 用於治療 Enterobacteriaceae 引起的複雜性泌尿道感染，如急性腎盂腎炎和菌血症。另一個開放式隨機試

驗，比較 plazomicin 與 colistin，兩者併用 meropenem 或 tigecycline 7 至 14 天，對疑似或確診 CRE 感染的患者進行試驗。雖然在死亡率和引起疾病相關併發症，plazomicin 組低於 colistin 組，但因此項研究規模較小，故需更多的研究來證實 plazomicin 的安全性和有效性。此外，plazomicin 尚未與其他 β -lactam 的新型抗生素針對 CRE 感染作比較。而且，plazomicin 如同其他氨基糖苷類，可能會引起腎毒性，也須列入考量。

根據國際尿路感染治療指南¹⁸及美國傳染病學會指南¹⁹，以每日一次(once-daily dose)投與氨基糖苷類抗生素治療非嚴重的泌尿道感染(如，未伴隨膿毒症休克)，包括急性腎盂腎炎和菌血症，是一種安全且有效的選擇，建議療程約 5-7 天。

表3. 新型抗生素對多重抗藥性革蘭氏陰性菌的有效性²⁰

	multidrug-resistant strains							
	ESBL	KPC	M β L	AmpC	OXA	MDR-PA	MDR-Ab	
ceftazidime/avibactam	+	+		+	+			
meropenem/vaborbactam	+	+		+				
imipenem/relebactam	+	+		+		+		
ceftolozane/tazobactam	+	+				+		
cefiderocol	+	+	+	+	+	+	+	+

ESBL (extended-spectrum β -lactamase); KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase); M β L (metallo- β -lactamase); OXA (oxacillinase); MDR-PA (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*); MDR-Ab (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex)

DTR 的革蘭氏陰性菌泌尿道感染，須依據感染病原體的抗藥機轉來進行調整，當抗藥機轉為 KPC 的 Enterobacterales 或 *P. aeruginosa* 感染時，建議使用 Ceftazidime/avibactam 或 Imipenem/relebactam，替代藥品為 Cefiderocol；若為 CTX-M (ESBL) 的 Enterobacterales 或 *P. aeruginosa* 感染時，建議首選藥品為 Carbapenems，若療效不佳可用 Ceftolozane/tazobactam、Imipenem/relebactam 或 Ceftazidime/avibactam 替代；當抗藥機轉為 CTX-M (ESBL) 的 *A. baumannii* 感染時，建議首選藥品為 Carbapenems，可替代藥品為 Cefiderocol 或 Colistin；當抗藥機轉為 Metallo- β -lactamases 的 Enterobacterales、*P. aeruginosa* 或 *A. baumannii* 感染時，首選藥品建議併用 Aztreonam 及

Ceftazidime/avibactam，替代藥品為 Colistin 或 Tigecycline；當抗藥機轉為 OXA-48 的 Enterobacterales 或 *P. aeruginosa* 感染時，建議首選為 Ceftazidime/avibactam，替代藥品為 Cefiderocol；若為 OXA-48 或 KPC 的 *A. baumannii* 感染時，建議首選藥品為 Minocycline，替代藥品為 Cefiderocol·Colistin 或 Tigecycline；若抗藥機轉為非 beta-lactamase 基因的 Enterobacterales 或 *P. aeruginosa* 感染時，建議首選為 Ceftazidime 或 Carbapenems；若是 *S. maltophilia* 感染時，建議首選為 Trimethoprim/sulfamethoxazole、Levofloxacin 或 Ceftazidime 治療，替代藥品為 Aztreonam 併用 Ceftazidime/Avibactam 或 Cefiderocol 或 Tigecycline；另外，視感染的嚴重程度及抗藥菌種，可合併使用 aminoglycosides (表2)¹⁵。

結論

過去的二十年中，為了對抗細菌抗藥性，開發了多種對 DTR 革蘭氏陰性菌有效的抗生素，以及用於檢測抗藥性機轉的新型微生物診斷測試，因而提供更多對於 DTR 革蘭氏陰性菌引起之泌尿道感染的治療選擇。目前多數是根據小型研究結果，預測上述新型抗生素的抗菌活性及臨床療效。對於這些新型抗生素之間的療效比較、單獨或合併療法或療程比較，仍有賴於未來進行大型隨機對照研究探討，以提供 DTR 革蘭氏陰性菌引起之泌尿道感染的最佳治療方式。

整體而言，這些新型抗生素的發展，為以前無法治癒的 DTR 革蘭氏陰性菌泌尿道感染，提供了新的治療選擇。在這些新型抗生素中，選擇是一個新的挑戰，開處方者需要仔細考慮為特定的 DTR 細菌選擇合適的藥物。

參考文獻

1. Manseck AS, Otto W, Schnabel M, et al. Geriatric Patients and Symptomatic Urinary Tract Infections: Analysis of Bacterial Range and Resistance Rates at a 3rd Level of Care Hospital in Germany. *Urol Int.* 2022;106(3):298-303. doi: 10.1159/000516677. Epub 2021 Jun 25.
2. Pranita DT, Samuel LA, Robert AB, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2022; 75: 187-212. doi:

- 10.1093/cid/ciac268.
- Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, et al. Difficult-to-treat resistance in Gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis*. 2018; 67: 1803–14. doi: 10.1093/cid/ciy378.
 - Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 969–76. doi: 10.1128/AAC.01009-09.
 - Teiji S, Kunihiro K, Kiyoshi M. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care*. 2020; 8: 13. doi: 10.1186/s40560-020-0429-6. eCollection 2020.
 - Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, et al. Antimicrobial activities of ceftazidime-avibactam and comparator agents against Gram-negative organisms isolated from patients with urinary tract infections in U.S. medical centers, 2012 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60: 4355–60. doi: 10.1128/AAC.00405-16.
 - Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, et al. The revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo- β -lactamase-producing Gram-negatives: a systematic review of in vitro studies and clinical cases. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10: 1012. doi: 10.3390/antibiotics10081012.
 - Pfaller MA, Huband MD, Mendes RE, et al. In vitro activity of meropenem/vaborbactam and characterisation of carbapenem resistance mechanisms among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from the 2015 meropenem/vaborbactam surveillance programme. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 52: 144–50. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.02.021.
 - Bhavnani SM, Trang M, Griffith DC, et al. Meropenem-vaborbactam pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) target attainment analyses as support for dose selection in patients with normal renal function and varying degrees of renal impairment. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4: S530–1. doi.org/10.1093/ofid/ofx163.1382.
 - Humphries R, Bobenchik AM, Hindler JA, et al. Overview of changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100, 31. *J Clin Microbiol*. 2021; JCM0021321.
 - Bhagunde P, Patel P, Lala M, et al. Population pharmacokinetic analysis for imipenem-relebactam in healthy volunteers and patients with bacterial infections. *CPT Pharmacometr Syst Pharmacol*. 2019; 8: 748–58. doi: 10.1002/psp4.12462.
 - Papp-Wallace KM, Mack AR, Taracila MA, et al. Resistance to novel beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations: the “price of progress.” *Infect Dis Clin North Am*. 2020; 34: 773–819. doi: 10.1016/j.idc.2020.05.001.
 - Cabot G, Bruchmann S, Mulet X, et al. Pseudomonas aeruginosa ceftolozane-tazobactam resistance development requires multiple mutations leading to overexpression and structural modification of AmpC. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 3091–9.
 - Shionogi, Inc. Fetroja (cefiderocol) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209445s0001b1.pdf. Revised November 2019. Accessed 1 Oct 2021.
 - Timsit JF, Paul M, Shields RK, et al. Cefiderocol for the Treatment of Infections Due To Metallo-Beta-Lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR And APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies. *Clin Infect Dis*. 2022 Feb 11:ciac078. doi: 10.1093/cid/ciac078. Online ahead of print. PMID: 35148378.
 - Ong’uti S, Czech M, Robilotti E, et al. Cefiderocol: A New Cephalosporin Stratagem Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2022 Apr 9;74(7):1303-1312. doi: 10.1093/cid/ciab757.
 - Gur D, Hasdemir U, Cakar A, et al. Comparative in vitro activity of plazomicin and older aminoglycosides against Enterobacteriales isolates; prevalence of aminoglycoside modifying enzymes and 16S rRNA methyltransferases. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020; 97: 115092. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115092.
 - Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: e103–20. doi: 10.1093/cid/ciq257.
 - Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aerug). *Clin Infect Dis*. 2022; 19: ciac268. doi: 10.1093/cid/ciac268.
 - Jean SS, Gould IM, Lee WS, et al. New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship. *Drugs*. 2019; 79: 705-14. doi: 10.1007/s40265-019-01112-1.



藥物不良反應通報分析

2022年第二季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

蘇建豪

高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

2022 年第二季 (04-06 月) 全體系各院區藥物不良反應共接獲件 340 通報, 排除 21 件非藥物不良反應、19 件重複通報、10 件無法評估案例、4 件資料不全, 進行評估案例為 286 件。通報來源及通報案件基本資料, 如表一所示, 通報來源以門診病患最多, 佔 47.90%; 通報端以醫師最多, 佔 49.30%; 通報個案平均年齡約 57.04 歲 (分布範圍: 0-97), 另年齡大於 65 歲者佔 44.06%。

評估結果分析, 如表二所示, 通報案件通報藥品分類統計, 如表三所示, 通報最多之前三類藥品依序為抗感染 (不含 J06 及 J07) (68 件, 佔 24.64%)、免疫 (51 件, 佔 18.48%)、抗腫瘤與免疫刺激劑 (39 件, 佔 14.13%)。

通報案件發生之部位, 如表四所示, 以發生在皮膚之比例最高 (佔 44.61%), 其次為神經系統 (佔 7.78%); 另發生症狀, 如表五所示, 以發生 rash/eruption 最多有 98 件 (佔 25.32%), 其次為 itching (佔 14.99%), 第三為 dyspnea (佔 2.84%), 未歸類有 62 件。通報案件中有 71 件 (佔 24.83%) 需通報至全國藥物不良反應中心, 連結至病患病歷首頁以提供系統警示功能有 246 件 (佔 86.01%)。

第二季共通報 32 件重度藥物不良反應 (如表六)。第二季通報總案件數最多為公費 COVID-19 Vaccine 共 49 件, 其次為 iohexol 的 20 件與 oxaliplatin 的 16 件 (如表七)。

表一 2022 年第二季通報個案 (進行評估案例) 基本資料表

變項名稱	個案數 (n=286)		
通報院區			
土城	13	4.55	%
台北	5	1.75	%
林口	105	36.71	%
桃園	8	2.80	%
高雄	77	26.92	%
基隆	7	2.45	%
情人湖	21	7.34	%
雲林	1	0.35	%
嘉義	44	15.38	%
鳳山	5	1.75	%
通報來源			
門診	137	47.90	%
住院	134	46.85	%
急診	15	5.24	%
通報者			
醫師	141	49.30	%
藥師	90	31.47	%
護師	55	19.23	%
年齡 (歲)			
年齡層			
<17	24	8.39	%
18-30	16	5.59	%
30-39	16	5.59	%
40-49	35	12.24	%
50-59	40	13.99	%
60-64	29	10.14	%
65-69	36	12.59	%
70-79	50	17.48	%
>=80	40	13.99	%
平均年齡	57.04(±21.70)		
性別			
男性	151	41.36	%
女性	214	58.63	%

表二 2022年第二季評估結果分析

變項名稱	個案數	%	
不良反應嚴重度			
輕度	76	26.57	%
中度	169	59.09	%
重度	41	14.34	%
相關性			
極有可能	36	12.59	%
可能	243	84.97	%
存疑	5	1.75	%
其他	2	0.70	%
造成原因			
過敏	141	49.30	%
不希望之藥理反應	92	32.17	%
特異體質	32	11.19	%
其他	21	7.34	%
處理方式			
停藥並投與解藥	92	32.17	%
停藥	43	15.03	%
未停藥但投與解藥	39	13.64	%
投與解藥並改變藥物治療	36	12.59	%
停藥，改變藥物治療	30	10.49	%
未停藥僅密切觀察	17	5.94	%
減低藥物劑量	3	1.05	%
其他	26	9.09	%

表四 通報案件藥品不良反應發生部位分析

部位分類	通報件數	%	
皮膚	149	44.61	%
神經系統	26	7.78	%
心臟血管	23	6.89	%
呼吸系統	22	6.59	%
腸胃系統	18	5.39	%
血液	17	5.09	%
眼耳口鼻	17	5.09	%
代謝、內分泌	11	3.29	%
骨骼肌肉關節	11	3.29	%
肝臟系統	9	2.69	%
泌尿生殖系統	5	1.50	%
精神系統	4	1.20	%
其他	22	6.59	%

註：每件通報案件可能發生在兩種以上部位

表三 通報案件通報藥品分類統計*

藥品分類	通報件數	%	
抗感染(不含 J06,J07)	68	24.64	%
免疫	51	18.48	%
抗腫瘤與免疫刺激劑	39	14.13	%
診斷用藥	23	8.33	%
Analgesics 止痛	20	7.25	%
心臟血管系統	11	3.99	%
Psycholeptics 精神	8	2.90	%
肌肉骨骼系統(不含 NSAIDs:M01A)	8	2.90	%
代謝	6	2.17	%
血液製品與造血系統相關用藥	6	2.17	%
泌尿道與性荷爾蒙製劑	6	2.17	%
Nervous 神經	5	1.81	%
胃腸道	5	1.81	%
呼吸系統	3	1.09	%
荷爾蒙製劑(不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	2	0.72	%
Anesthetics 麻醉	1	0.36	%
皮膚製劑	1	0.36	%
解毒劑	1	0.36	%
營養、電解質	1	0.36	%
其他	11	3.99	%

註：每件通報案件可能通報兩種以上藥品

表五 通報案件藥品不良反應發生症狀分析

症狀分類	通報件數	%	
rash/ eruption	98	25.32	%
itching	58	14.99	%
dyspnea	11	2.84	%
thrombocytopenia	8	2.07	%
dizziness	7	1.81	%
urticaria	7	1.81	%
seizure	6	1.55	%
nausea	6	1.55	%
others	62	16.02	%

*僅列出通報症狀件數五件以上的案件

表六 2022 年第二季 ADR 重度案例

案件代號	藥品成分	重度案例之症狀	造成原因
重度 1	lansoprazole、sulfamethoxazole and trimethoprim	TEN	過敏
重度 2	Ceftriaxone、furosemide	Others	不希望之藥理反應
重度 3	cefoperazone and beta-lactamase inhibitor	SJS	過敏
重度 4	Meropenem	mucosa ulcer、skin ulcer、TEN	過敏
重度 5	Osimertinib	pneumonitis	不希望之藥理反應
重度 6	trastuzumab emtansine	dyspnea、others	過敏
重度 7	Nivolumab	TEN	過敏
重度 8	Pembrolizumab	hepatotoxicity、hyponatremia	不希望之藥理反應
重度 9	Diclofenac	SJS	過敏
重度 10	ibuprofen	angioedema	過敏
重度 11	carbamazepine	SJS	過敏
重度 12	Quetiapine	hypotension、SOB、others	不希望之藥理反應
重度 13	Protamine	anaphylactic shock、chills	過敏
重度 14	公費 COVID-19 Vaccine	chest tightness、others	特異體質
重度 15	公費 COVID-19 Vaccine	dyspnea	特異體質
重度 16	公費 COVID-19 Vaccine	arthritis、gout、edema	不希望之藥理反應
重度 17-18	公費 COVID-19 Vaccine	seizure	特異體質
重度 19	公費 COVID-19 Vaccine	drug fever	不希望之藥理反應
重度 20	公費 COVID-19 Vaccine	coagulation disorder	不希望之藥理反應
重度 21	公費 COVID-19 Vaccine	rash/ eruption	過敏
重度 22	公費 COVID-19 Vaccine	thrombocytopenia	不希望之藥理反應
重度 23-28	公費 COVID-19 Vaccine	others	特異體質
重度 29-31	公費 COVID-19 Vaccine	others	不希望之藥理反應
重度 32	公費 COVID-19 Vaccine	others、pain	特異體質

表七 2022 年第二季 ADR 通報前二十大藥品與中重度臨床反應

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
1	公費 COVID-19 Vaccine	49	中度	thrombocytopenia	1
				alopecia	2
				hypertension	1
				encephalopathy	1
				numbness	2
				neuropathy	1
				SOB	1
				myalgia	1
				blurred vision	1
				renal dysfunction	1
				muscle spasm	1
				rash/ eruption	8
				urticaria	1
				itching	4
			headache	1	
			hematuria	1	
			others	8	
			重度	rash/ eruption	1
				arthritis	1
				coagulation disorder	1
				pain	1
thrombocytopenia	1				
others	12				
dyspnea	1				
seizure	2				
chest tightness	1				
edema	1				
drug fever	1				
gout	1				
2	iohexol	20	中度	rash/ eruption	8
				nausea	2
				abdominal pain	1
				cold sweating	1
				itching	6
				urticaria	2
				others	2
				seizure	1
				dyspnea	2
				hypersensitivity	1
				red eyes	2
3	oxaliplatin	16	中度	itching	10
				cough	1
				rash/ eruption	12

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				dyspnea	1
				SOB	1
				hypersensitivity	1
4	ceftriaxone	11	中度	periorbital edema	1
				bleeding	1
				itching	3
				rash/ eruption	8
				thrombocytopenia	1
				hepatotoxicity	1
				others	2
				others	1
4	ibuprofen	11	中度	rash/ eruption	2
				urticaria	1
				angioedema	1
				others	2
			重度	angioedema	1
6	piperacillin and beta-lactamase inhibitor	9	中度	rash/ eruption	5
				thrombocytopenia	1
				leukopenia	1
				itching	2
				diarrhea	1
7	meropenem	8	中度	urticaria	1
				rash/ eruption	4
				itching	1
			重度	skin ulcer	1
				TEN	1
				mucosa ulcer	1
8	cisplatin	7	中度	abdominal pain	1
				nausea	1
				itching	5
				rash/ eruption	5
8	denosumab	7	中度	others	4
				bone destruction	3
10	Aspirin	4	中度	GI bleeding	2
				anemia	1
				hematuria	1
10	cefazolin	4	中度	periorbital edema	1
				itching	2
				rash/ eruption	1
				thrombocytopenia	1
10	levofloxacin	4	中度	rash/ eruption	2
10	teicoplanin	4	中度	rash/ eruption	2
				dyspnea	1
				itching	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				urticaria	1
10	paclitaxel	4	中度	rash/ eruption	1
				dyspnea	3
				hypotension	1
15	furosemide	3	中度	others	1
				electrolyte imbalance	1
			重度	others	1
15	cefoperazone and beta-lactamase inhibitor	3	中度	rash/ eruption	2
				others	1
			重度	SJS	1
15	docetaxel	3	中度	others	1
15	diclofenac	3	中度	others	1
				SJS	1
16	lansoprazole	2	中度	rash/ eruption	1
			重度	TEN	1
16	oxacillin	2	中度	rash/ eruption	2
				itching	1
16	amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	2	中度	rash/ eruption	1
				itching	2
16	cefuroxime	2	中度	rash/ eruption	1
				itching	1
16	Sulfamethoxazole-trimeth oprim	2	中度	rash/ eruption	1
			重度	TEN	1
16	Ciprofloxacin	2	中度	rash/ eruption	1
				itching	1
				others	1
16	vancomycin	2	中度	renal dysfunction	1
16	pembrolizumab	2	中度	rash/ eruption	1
			重度	hyponatremia	1
				hepatotoxicity	1
16	ketorolac	2	中度	rash/ eruption	1
				others	1
				itching	1
16	valproate	2	中度	thrombocytopenia	1
				others	1
16	quetiapine	2	重度	SOB	1
				others	1
				hypotension	1
16	zolpidem	2	中度	rash/ eruption	1
				others	1
				urticaria	1
				dysphagia	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
16	gadopentetic acid	2	中度	urticaria	1
			重度	dysphagia	1

註：1. 重度：導致死亡；危及生命；需加護病房治療或需7天以上才能恢復；造成永久性殘疾；中度：需治療；導致住院或延長住院時間一天



衛福部公告

2022年4-6月藥物安全警訊

衛福部公告 Alecensa® (alectinib) 藥品安全評估相關事宜 (摘自 111/04/01 衛福部食藥署公告)

2022/2/15 瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 發布轉知 Alecensa® (alectinib) 許可證持有商針對 alectinib 造成溶血性貧血提出警告及預防措施，並已於仿單中建議藉由調整劑量以改善發生溶血性貧血之風險。

在 Alecensa® (alectinib) 臨床試驗中曾有溶血性貧血的案例被通報，而上市後使用經驗中亦曾接獲相關案例，故溶血性貧血被認為是 alectinib 的風險之一。近期針對溶血性貧血案例的一份累計性資料分析結果顯示，多數通報的溶血性貧血事件結果可透過調整使用劑量獲得改善。若血紅素濃度 < 10 g/dL 並且懷疑溶血性貧血則應中斷 alectinib 治療，且開始適當的實驗室檢查。若確診溶血性貧血，應中斷 alectinib 治療，直到症狀消退並以較低劑量恢復治療或是永久停藥。另劑量調整的建議已刊載於仿單中之用法用量處。

食品藥物管理署經查，我國核准含 alectinib 成分藥品許可證共 1 張，由台灣中外製藥股份有限公司持有，惟其中文仿單未刊載溶血性貧血等相關安全資訊本署現正評估是否針對該藥品採取進一步風險管控措施。

本署提醒醫療人員注意：1. Alecensa® (alectinib) 於臨床試驗和上市後使用經驗中皆曾有溶血性貧血的案例被通報。2. 溶血性貧血為具臨床重要性之不良反應，並且可透過調整適當劑量來降低風險。3. 若病人的血紅素值低於 10 g/dL 且懷疑可能是溶血性貧血時，應停用 alectinib 並進行實驗室檢驗；若經確認為溶血性貧血，該藥品應停用至病人恢復，並以較低劑量重啟治療或永久停藥。4. 應告知病人該藥品具溶血性貧血風險，並指導病人若出現不明原因的頭暈、疲倦、

虛弱、臉色蒼白、易喘、呼吸困難、發燒、黃疸、深色尿液等症狀，應立即回診尋求醫療協助。

另也提醒病人注意：1. Alecensa® (alectinib) 於臨床試驗和上市後使用經驗中皆曾有溶血性貧血的案例被通報。2. 若您於使用該藥品後出現任何可能為溶血性貧血之相關徵候或症狀，例如頭暈、疲倦、虛弱、臉色蒼白、易喘、呼吸困難、發燒、黃疸、深色尿液等，請立即回診尋求醫療協助。3. 若您對用藥有任何疑問或疑慮，請諮詢醫療人員，切勿自行停用藥物。

衛福部公告含 anagrelide hydrochloride 成分藥品安全評估相關事宜 (摘自 111/04/19 衛福部食藥署公告)

2022/2/22 歐洲藥品管理局 (EMA) 發布致醫療人員函 (direct healthcare professional communication, DHPC)，提醒醫療人員有關突然停用 Xagrid® (anagrelide hydrochloride) 可能增加血栓性併發症 (包含腦梗塞) 之相關風險，並更新仿單以包含血栓、腦梗塞之相關風險資訊及用藥建議。

根據 Xagrid® 許可證持有商之累計性安全性資料庫顯示，截至 2021 年 8 月 6 日止，共接獲 15 件停藥後近期內發生血栓併發症 (包含腦梗塞) 之案例。經評估認為腦梗塞連同其他血栓併發症，儘管為個案本身既有的情況或疾病之一部分，但也可能因突然停止 anagrelide hydrochloride 治療、劑量不足或療效不佳的情形下發生。突然停用 anagrelide hydrochloride 後發生腦梗塞的機轉與血小板數量反彈性增加有關。血小板數量通常在停藥後 4 天內開始增加，並於 1 至 2 週回到基值 (baseline level)，甚至可能反彈超出基值。考量上述血栓相關併發症 (包含腦梗塞) 風險，應避免突然停止 anagrelide hydrochloride 治療。如有藥品劑量中斷或停止治療的情形時，應頻繁監測血小板數值。EMA 將更新 Xagrid® 仿單中「警

語及注意事項」和「不良反應」處以反映最新的風險資訊和用藥建議。

食品藥物管理署經查，我國核准含 anagrelide hydrochloride 成分藥品許可證共 5 張，其中文仿單皆未刊載突然停藥可能增加血栓性併發症(包含腦梗塞)等相關內容，刊載情形簡述如下：(一)於「用法用量」處刊載「臨床監測：當劑量中斷或停止治療時，血小板數目反彈的情況變化無常，但血小板數目通常會在 4 天內開始上升，在一到兩個星期內回到基線水準，甚至可能反彈到基線水準以上。應時常監測血小板數目」。(二)於「用於特定族群-懷孕」處刊載「血栓事件如中風、深層靜脈栓塞或心肌梗塞可能是血小板增多症的併發症」等相關安全資訊。本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

本署提醒醫療人員注意：1. 由於可能發生血小板數量突然增加而發生潛在致死性血栓併發症(包含腦梗塞)之風險，應避免突然停止 anagrelide hydrochloride 治療。如有藥品劑量中斷或停止治療的情形時，應頻繁監測血小板數值。2. 應告知病人突然停用含 anagrelide hydrochloride 成分藥品可能增加血栓併發症(例如腦梗塞)之風險，並指導病人如何識別早期的癥候和症狀；若出現不明原因的頭痛、頭暈、說話含糊不清、嘴歪眼斜、單側虛弱無力、感覺異常、步態不穩、視覺障礙、意識不清等相關症狀時，應立即尋求醫療協助。

另提醒病人注意：1. 突然停用含 anagrelide hydrochloride 成分藥品治療可能增加血栓併發症(包含腦梗塞)風險。2. 若您於使用含 anagrelide hydrochloride 成分藥品期間或是停藥後出現任何可能為血栓相關併發症(包含腦梗塞)之癥候或症狀，例如：不明原因的頭痛、頭暈、說話含糊不清、嘴歪眼斜、單側虛弱無力、感覺異常、步態不穩、視覺障礙、意識不清等，請立即回診尋求醫療協助。3. 若您對用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員，請勿自行停用藥物。

衛福部公告含 infliximab 成分藥品安全評估相關事宜(摘自 111/05/04 衛福部食藥署公告)

2022/3/7 歐洲藥品管理局(EMA)發布 DHPC 提醒醫療人員於懷孕及產後哺乳期間曾使用 infliximab 之病人，其嬰兒應延遲接種活性疫苗(live vaccines)，並將修訂仿單中針對嬰兒暴露於

含 infliximab 成分藥品之風險資訊以及其接種活性疫苗之適當時間及施打建議。

一項前瞻性研究之結果顯示，infliximab 可穿透胎盤，並於出生後 12 個月大的嬰兒體內仍可檢測到該藥品濃度。曾暴露於 infliximab 的嬰兒可能增加感染的風險，包含可能致死的嚴重瀰漫性感染，例如曾接獲嬰兒於出生後接種活性疫苗卡介苗(Bacillus Calmette Guérin, BCG)後發生瀰漫性 BCG 感染的案例。EMA 建議，若嬰兒於胎兒時期曾暴露於 infliximab，則於出生後 12 個月內不應接種活性疫苗。如經醫師評估個別嬰兒接種活性疫苗之臨床效益顯著大於風險，且嬰兒血中已無檢測出 infliximab，抑或是該藥品暴露時間僅限於妊娠第一孕期，則可考量於較早的時間點接種。少數已發表的研究文獻顯示，母乳中可檢測到少量的 infliximab，其濃度可達母體血中藥品濃度之 5%；嬰兒經由母乳暴露於 infliximab 後也可於血中檢測到 infliximab。EMA 建議，除非於嬰兒血中無法檢測出 infliximab，否則不建議哺乳期間使用 infliximab 的母親讓其嬰兒接種活性疫苗。歐盟將更新 infliximab 之藥品仿單、用藥須知及病人提醒小卡內容，以包含目前針對嬰兒於子宮內或於母親哺乳期間具暴露於 infliximab 成分藥品的風險及接種活性疫苗之建議。

食品藥物管理署經查，我國核准含 infliximab 成分藥品許可證共 4 張，其中文仿單刊載與 EMA 所建議之不應給予 12 個月內嬰兒接種活性疫苗等相關敘述不一致，且未載明育齡女性使用該藥品時需考慮適當之避孕措施以及於最後一次 infliximab 治療後建議持續避孕至少 6 個月，刊載情形簡述如下：(一)於「警語及注意事項」處刊載「接種疫苗及活毒疫苗/治療用感染性藥物：對於懷孕期間接受 infliximab 治療的女性病人所生產的嬰兒，給予活毒疫苗時需謹慎小心(曾有這類嬰兒給予 BCG 疫苗而發生 BCG 感染致死個案)，因為 infliximab 已知可通過胎盤，且女性病人於孕期接受 infliximab 治療所生產之嬰兒，直到 6 個月大其血清中仍可測得 infliximab。於懷孕期間接受 infliximab 治療所生產之嬰兒，出生後建議至少六個月的等待期再給予任何活性減毒疫苗」。(二)於「使用於特定族群」處刊載「懷孕：infliximab 可通過胎盤，且女性病人於孕期接受 infliximab 治療所生產之嬰兒，直到 6 個月大其血清中仍可測得 infliximab。因此，這些嬰兒發生感染的風險可能增加，給予這些嬰兒活毒疫苗

時必須謹慎小心。這些嬰兒於出生後建議至少六個月的等待期，再給予任何的活性減毒疫苗(例如，卡介苗或輪狀病毒疫苗等其他活性減毒疫苗)」；「哺乳：已發表的文獻顯示，人類母乳中含有少量 infliximab。由於 infliximab 會在胃腸道中大量分解，預期受哺乳嬰兒的全身暴露量很低.....關於 infliximab 對泌乳的影響尚無資料。應連同母親對於 infliximab 的臨床需求，以及受哺乳幼童對 infliximab 或母體潛在狀態可能產生的不良反應，綜合考量哺乳對發育及健康的效益」。本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

本署提醒醫療人員注意：1. 曾於子宮中暴露於 infliximab 藥品的嬰兒可能增加具感染的風險。若嬰兒於胎兒時期曾暴露於 infliximab，於出生後 12 個月內不建議接種活性疫苗。如經醫師評估個別嬰兒接種活性疫苗之臨床效益顯著大於風險，且嬰兒血中已無檢測出 infliximab，抑或是該藥品暴露時間僅限於妊娠第一孕期，則可考量於較早的時間點接種。2. 接受母乳哺育期間暴露 infliximab 之嬰兒不建議接種活性疫苗，除非於嬰兒血中未檢測出 infliximab 藥品濃度。3. 醫療人員應衛教使用 infliximab 治療之女性病人，若曾於懷孕或哺乳期間用藥，應與兒科醫師討論嬰兒接種活性疫苗之適切性。

另提醒病人注意：1. 若您於懷孕、哺乳期間，或可能懷孕或有懷孕計畫，應於使用 infliximab 前主動諮詢醫師；若於懷孕期間使用 infliximab，嬰兒可能會有增加的感染風險。2. 若您曾於懷孕或哺乳期間使用 infliximab，請務必於您的嬰兒接種疫苗前告知兒科醫師有關 infliximab 的使用情形。除非經醫師評估後建議施打，否則您的嬰兒不建議於出生後 12 個月內或於接受母乳哺育期間接種活性疫苗(如卡介苗)。

衛福部公告含碘顯影劑以血管投予之注射劑型藥品安全評估相關事宜 (摘自 111/05/17 衛福部食藥署公告)

2022/3/30 美國食品藥物管理局(US FDA) 發布已更新含碘顯影劑(iodinated contrast media, ICM)注射劑型仿單中以血管投予之警語及注意事項，有關新生兒(尤其是早產兒)和 3 歲(含)以下嬰幼兒暴露於該藥品可能導致甲狀腺功能異常、其異常風險較高之情況為具潛在心臟問題並執行侵入性心臟相關臨床處置(如心導管)以及上述族

群接受 ICM 注射後 3 週內追蹤甲狀腺功能等相關安全監測建議。

美國 FDA 近期回顧 11 篇探討嬰幼兒(出生至 3 歲)暴露於含碘顯影劑(ICM)後甲狀腺功能異常風險之文獻，包含 6 篇前瞻性研究和 5 篇回溯性研究，總共涵蓋 3,481 位幼兒。大多數案例屬於暫時性的亞臨床甲狀腺機能低下(subclinical hypothyroidism)，並不需治療。根據這些文獻，通報率約介於 1~15%，但在新生兒有較高的傾向，尤其是早產者。具心臟相關問題的病人有最高的風險，因其在進行侵入性心臟相關臨床處置(如心導管)時通常需要高劑量的顯影劑。此外，從暴露於 ICM 後到診斷發生甲狀腺問題的時間約介於 8.5~138 天，但多數發生在 3 週內。美國 FDA 評估後認為發生甲狀腺機能低下或暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低的情形雖然不常見，但上述情況應被辨識並及早治療以避免可能的後續併發症。新生兒(尤其是早產兒)和 3 歲(含)以下潛在有臨床情況(如心臟問題)的幼兒可能導致較高的甲狀腺功能異常風險，美國 FDA 建議新生兒和 3 歲(含)以下的幼兒在接受 ICM 注射後的 3 週內追蹤甲狀腺功能。美國 FDA 已核准更新含碘顯影劑注射劑型仿單中以血管投予之警語及注意事項，針對旨揭類別藥品可能造成嬰幼兒的甲狀腺功能低下、暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低以及建議監測甲狀腺功能等相關風險資訊。

食品藥物管理署經查，我國核准含碘顯影劑以血管投予之注射劑型藥品許可證共 26 張，包括 Amidotrizoic acid、ioxitalamate、iobitridol、iodixanol、iohexol、iopamidol、iopromide、及 ioversol 等 8 種成分藥品，其部分中文仿單已提及新生兒(<1 個月)及嬰幼兒(1 個月到 2 歲)特殊族群之使用劑量，惟未提及 3 歲(含)以下嬰幼兒之使用風險及監測建議。本署現正評估是否針對該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

本署提醒醫療人員注意：1. 曾有單次或多次暴露於含碘顯影劑(ICM)後發生甲狀腺功能低下或暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低等甲狀腺功能障礙的案例被通報。2. 特定的嬰幼兒族群在使用 ICM 後可能有較高的甲狀腺功能障礙風險，包含新生兒、極低出生體重嬰兒、早產兒、具有心臟問題或其他臨床狀況的嬰幼兒(如需於新生兒或小兒加護病房進行照護者)；其中具心臟相關問題的病人有最高的風險，因為進行侵入性心臟相

關臨床處置時(如心導管)通常需高劑量的顯影劑。3. 建議在嬰幼兒病人(出生至3歲)接受 ICM 注射後3週內密切監測和評估是否有發生甲狀腺功能低下或暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低的可能性,尤其是足月或早產的新生兒,及潛在有臨床情況(如心臟問題)的幼兒。4. 若發現甲狀腺功能障礙,應視臨床需要給予治療和監測甲狀腺功能,並可能需要暫時性的四碘甲狀腺素(thyroxine Free, Free T4)補充治療,以避免幼年期的甲狀腺功能低下傷害運動、聽力和認知發展。5. 應告知嬰幼兒的父母和照護者關於幼兒在注射 ICM 後可能有發生甲狀腺功能低下或暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低的風險,並告知他們可能需進行甲狀腺功能監測。

也提醒病人注意:1. 嬰幼兒接受含碘顯影劑(ICM)注射後發生甲狀腺功能低下或暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低的情形並不常見,但新生兒(尤其是早產兒)和3歲以下潛在有臨床情況(如心臟問題)的幼兒可能具有較高的風險。2. 嬰幼兒若發生甲狀腺功能低下或暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低時通常不會出現明顯的癥候,因此在接受 ICM 注射後可能需要由醫療人員進行甲狀腺功能監測(如抽血檢驗)。若您的小孩或照護的孩童近期曾接受或即將接受 ICM 注射,就醫時請主動告知醫療人員。3. 若您對用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

衛福部公告含 dexmedetomidine 成分藥品安全評估相關事宜(摘自 111/05/20 衛福部食藥署公告)

2022/3/1 瑞士藥品管理局(Swissmedic)發布轉知含 dexmedetomidine(Dexdor[®])成分藥品許可證持有商依據一項臨床試驗(SPICE III study)研究發現,含 dexmedetomidine 成分藥品用於≤65歲之加護病房(ICU)重症需呼吸器輔助者進行深度鎮靜時,可能增加其死亡風險,進而提出警告,並已於該成分藥品之仿單加註相關警語。

依據一項臨床試驗(SPICE III study)結果顯示,相較於使用其他鎮靜藥品予加護病房(ICU)重症需呼吸器輔助者進行深度鎮靜時,使用含 dexmedetomidine 成分藥品於≤65歲之年齡層中可能具有較高之死亡風險(勝算比 odds ratio 1.26;95%信賴區間為 1.02~1.56),惟目前其作用機轉尚不清楚。此種年齡影響死亡率的異質性(heterogeneity)情形,於較早使用高劑量 dexmedetomidine 成分藥品於深度鎮靜之非術後

病人最為顯著;且隨 APACHE II 評分指標增加而上升。另含 dexmedetomidine 成分藥品用於輕度鎮靜或用於大於65歲之病人時,未發現對死亡風險有影響。含 dexmedetomidine(Dexdor[®])成分藥品許可證持有商已修訂其仿單,以包含上述風險。

食品藥物管理署經查,我國核准含 dexmedetomidine 成分藥品許可證共4張,其中文仿單未刊載用在≤65歲的年齡層中,相較於其他鎮靜藥物使用,dexmedetomidine 具更高之死亡風險等相關警語。本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

本署提醒醫療人員注意:1. 目前有研究顯示相較於使用其他鎮靜藥品進行深度鎮靜時,使用含 dexmedetomidine 成分藥品於≤65歲之加護病房(ICU)重症需呼吸器輔助年齡層中可能具有較高之死亡風險;然該藥品用於輕度鎮靜或用於大於65歲之病人時未發現對死亡風險有影響。2. 處方含 dexmedetomidine 成分藥品時,應審慎評估並衡量個別病人用藥之臨床效益及風險,特別是用於≤65歲之 ICU 病人,且用藥期間請注意並提醒病人及其照護者若出現不適症狀應立即尋求醫療協助。3. 用藥前請充分告知病人及其照護者該藥品之臨床效益及風險。

另外提醒病人注意:1. 若您或您的照護對象於用藥期間若有任何身體不適,請立即尋求醫療協助,勿自行停藥。2. 若您或您的照護對象對於用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

衛福部公告 Prolia[®](denosumab 60mg)藥品安全評估相關事宜(摘自 111/06/23 衛福部食藥署公告)

2022/5/17 英國醫藥品管理局(MHRA)發布使用 Prolia[®](denosumab 60mg)於兒童及青少年族群時,可能發生嚴重且危急生命之高血鈣風險,故不建議 Prolia[®]用於18歲以下病人之安全資訊。

曾於使用 Prolia[®](denosumab 60mg)治療18歲以下成骨不全症(osteogenesis imperfecta)病人的臨床試驗中,發生嚴重且危及生命之高血鈣合併急性腎損傷,並需住院治療之案例。截至2021年8月26日,全球共接獲20例疑似18歲以下兒童及青少年病人適應症外使用(off-label use) Prolia[®](denosumab 60mg)後發生高血鈣之通報案例;其中有部分案例為停藥後發生反彈性高血鈣(rebound hypercalcemia)。近期一項歐洲文獻經

回顧 Prolia® (denosumab 60mg) 之嚴重高血鈣案例後建議加強警示，不建議該藥品用於 18 歲以下兒童及青少年族群；英國 MHRA 考量上述建議及相關安全性數據後，決議更新英國 Prolia® 仿單，不建議 denosumab 60 mg 用於 18 歲以下之兒童及青少年，以警示嚴重高血鈣之安全疑慮。另有治療骨巨細胞瘤及預防腫瘤之骨轉移相關骨骼事件之 Xgeva® (denosumab 120 mg) 藥品，已知其在用於骨骼成熟之青少年及成人治療骨巨細胞瘤時，可能於停藥後發生具臨床意義之高血鈣症（反彈性高血鈣）。而骨骼正在生長的病人使用 Xgeva®，亦曾有於停藥後發生具臨床意義之高血鈣案例報告。

食品藥物管理署經查，我國核准 Prolia® (denosumab 60mg) 藥品許可證共 1 張，其中文仿單於「特殊族群之使用-兒童之使用」段落刊載「Prolia® 並不建議用於年齡小於 4 歲的小兒病人，因為其骨骼生長快速，且 Prolia® 可能會對齒列及長骨生長具有不良影響」、「Prolia® 在小兒病人中的安全性及有效性尚未確立。使用 Prolia® 治療可能會影響生長板尚未閉合之兒童的骨骼生長，也可能會抑制齒列生長」等安全資訊，惟未刊載 18 歲以下族群使用該藥品之高血鈣風險相關安全資訊。本署現正評估是否針對該藥品採取進一步風險管控措施。

本署提醒醫療人員注意：1. 在臨床試驗及適應症外使用經驗中，曾有接獲兒童及青少年病人使用 Prolia® (denosumab 60mg) 發生嚴重且危及

生命之高血鈣通報案例，這些案例發生在 Prolia® 治療期間或是最後一次給藥後的數週至數月。2. 嚴重高血鈣可能導致急性腎損傷、昏迷、心律異常及心跳停止。考量高血鈣風險之嚴重性，不建議 Prolia® (denosumab 60mg) 用於 18 歲以下兒童和青少年病人。3. 應告知病人 Prolia® (denosumab 60mg) 可能之高血鈣風險，並告知病人或其照護者，若出現多渴、多尿、嘔吐、昏昏欲睡、意識混亂、專注障礙、感覺身體不適、便秘、肌無力等症狀，應立即回診尋求醫療協助。4. 另 Xgeva® (denosumab 120 mg) 目前仍被核准用於骨骼發育成熟青少年治療其骨巨細胞瘤，於停藥後亦曾有發生反彈性高血鈣之通報案例。在停止 Xgeva® 治療後，應監測病人高血鈣病徵及症狀，並給予適當的處置。

另外提醒病人注意：1. 曾有兒童及青少年病人使用 Prolia® (denosumab 60mg) 發生嚴重且危及生命之高血鈣通報案例，這些案例可能發生在 Prolia® 治療期間或是最後一次給藥後的數週至數月。2. 嚴重高血鈣可能導致急性腎損傷、昏迷、心律異常及心跳停止。若於用藥期間或停藥後出現任何可能為高血鈣的相關徵候或症狀，例如多渴、多尿、嘔吐、昏昏欲睡、意識混亂、專注障礙、感覺身體不適、便秘、肌無力等症狀時，請立即尋求醫療協助。3. 若您對使用 denosumab 成分藥品有疑問或疑慮請諮詢醫療人員，醫師將進一步審慎評估您用藥的風險及效益。



藥局大小事

「藥」入職場新鮮人札記

郭曉儒

高雄長庚紀念醫院藥劑部

2021 年 5 月結束在高雄長庚的實習生活，6 月鳳凰花開，宅家迎來畢業，轉眼脫離大學生的身分，7 月國考落幕，馬不停蹄參加醫院的甄試，直到 9 月以社會新鮮人之姿邁入職場，延續與高雄長庚的緣分，一切是那麼地順風順水。

起初，憑藉曾經是這裡的實習生，想來之後在醫院的工作應該能輕易掌握，不料，短短四個月的時間裡，藥局內部早已潛移默化，變得既熟悉又陌生。從一開始沒有證書執照，無法執行藥師的業務，領著微薄的薪水，擔任打雜跑腿小妹，

每天做手工藝的時候，望著身穿藥師袍的學長姐們帥氣的身影，內心總期盼正式上工的日子快點到來。終於拿到藥師證書已是 10 月中旬，快速躋身藥局生力軍的行列，PGY 生涯就此拉開序幕，然而，初在調劑台的訓練就感到困難重重，一天四、五千的門診量，落在每個台主的業務量超乎意料地多，這時我才猛然意識到，實習生頂多是來體驗一把工作生活而已，不管做什麼都埋在學長姊的羽翼下被庇護著，深感作為學生能無懼無畏，真是最幸福無比的。

不過當用自己的名字獨立執行藥師職務的時候，就意味著要承擔藥師應有的責任，為自己與病人負責，現實的世界還是很骨感的。身為小菜鳥的我，花了很長一段時間努力適應這種對身體與精神極具考驗的生活，每天拖著疲憊的身軀回家，練就一身秒睡的技能，上班、學習、吃飯、睡覺周而復始，漸漸地，我驚覺自己始終像陀螺一樣繞著工作學習打轉，對於平常的休閒愛好提不起興致，也沒有精氣神去規劃業餘活動，彷彿漫無目的在海上漂著的小船，不知往何處走，還不停地繞著同一個島迴流。所幸在藥局遇到了很好的學長姐們，接收到了許多鼓勵與幫助，也逐漸在工作與學習中找到屬於自己的節奏，重新修築強大堅實的身心，慢慢在生活中達到一個平衡點，讓小船與島保有一定距離地連繫著，並得以於周圍挖掘更多未知的樂趣，開關恬然舒心的天地。

如今已在高長歷經九個多月的時日，這段期

間循序漸進在藥局裡輪訓了不同的業務，直到近來終於到了前置處方審核與發藥作業訓練，面臨跟醫護、病人溝通的考驗，也開始思考自己身為藥師的價值到底是什麼？審核處方、調劑、確認藥品、交付藥品，即使做到為病人用藥安全把關，但因著不同凡響的業務量，為了時效性，總覺得沒有多少時間可以與病人交流，繁忙的程度讓人有化身機器人的錯覺。直到一天早晨，時間尚早領藥的病人零星而至，我看見隔壁發藥的學姊在確認完病人藥品後，詢問老太太的睡眠狀況、平時是否會頭暈？三言兩語中關切病人情況並給予適當衛教，頓時就拉近了藥師與民眾的距離，從老太太被關心而散發出的笑容中，我明白學姊從中找到了自我價值。雖然我目前還有很多不足的地方，導致與病人溝通的過程中常常沒有自信與底氣，但實地透過學姊的言傳身教，收穫了不一樣的啟發，未來長路漫漫，我會持續學習與努力，期許能早日體現自我價值，成長躍升卓犖旗艦。