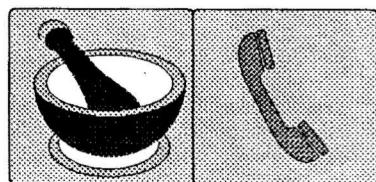


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：雷永耀 總編輯：陳本源

(04)23592539

編輯：湯念湖、劉媖媚、廖怡茹、董侑淳、梁元俊

地址：台中市中港路三段 160 號 藥劑部

網址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>

第三期

電子信箱：phar@vghtc.gov.tw

創刊日期：八十三年一月二十日

新藥介紹

Tenofovir

廖怡茹 藥師

前言

B型肝炎是國人最主要的慢性肝炎病因之一，對慢性B型肝炎的臨床治療上是希望能達到減緩肝細胞發炎及慢性肝病的病程進展，降低傳染率，進而減少長期肝炎衍生的肝硬化或肝癌發生。

近年來陸續發展出的抗B型肝炎病毒藥物包括干擾素（interferon）及抑制肝炎病毒複製的核苷類藥物如：lamivudine(干安能，1998年)、adeofovir(干適能，2000年)、entecavir (貝樂克，2005年)、及telbivudine(喜必福，2006年)；而tenofovir(惠立妥，2008年)是與 adeofovir 相似屬於核苷酸(nucleotides)類的最新抗B型肝炎病毒藥物，本文將介紹tenofovir於B型肝炎治療的應用。

作用機轉與藥物動力學

Tenofovir disoproxil fumarate 為tenofovir 的前驅物，在體內水解為

tenofovir，然後磷酸化為具活性的 tenofovir diphosphate，tenofovir diphosphate 為核苷酸類似物，與核苷酸競爭結合至病毒的脫氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic acid, DNA) 中，藉由終止 DNA 鏈作用達到抑制人類免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 及 B 型肝炎病毒(HBV)反轉錄酶的效果。

Tenofovir 於空腹患者的口服生體可用率約為 25 %，與高脂肪食物(定義為含 40-50 %脂肪)併服會提高 tenofovir 生體可用率，與輕食併服則不會產生明顯影響，但進食會延遲 tenofovir 達到最高血中濃度 (C_{max})的時間約 1 小時。給藥 72 小時內約有 70-80 %的藥物以原型經尿液排出，單次服用的排除半衰期約為 17 小時，多次口服後約有 32 %的藥量在 24 小時內由尿液排出，tenofovir 經由腎小球過濾及腎小管主動分泌排除，因此與其他透過腎排除藥物可能存在競爭情形。

在肝功能不良的病患不需調整劑量；但肌酸酐清除率小於 50 ml/min 或接受血液透析之病患，tenofovir 的 Cmax 與 AUC(曲線下面積)會升高，而且 tenofovir 可經由血液透析洗出，正常 4 小時的透析療程約有 10 % 的 tenofovir 會被洗出，因此這類病患使用 tenofovir 時應調整給藥劑量。

臨床應用

Tenofovir 原先被核准做為 HIV 治療藥物，經臨床試驗證實能有效控制 HBV 感染，美國食品藥物管理局於 2008 年核准用於 B 型肝炎治療，台灣於 2011 年經衛生署核准用於治療具有病毒複製及活動性肝臟發炎證據的成人慢性 B 型肝炎患者。

在各臨床試驗中，Tenofovir 用於不曾使用藥物治療之 HBeAg 陽性慢性 B 型肝炎患者，與 adefovir 10 mg 相比，使用 tenofovir 的患者有較多人的病毒量(HBV DNA) 達到小於 400 copy/ml (76% vs. 13%)或血清轉胺酶 (ALT)恢復正常(68% vs. 54%)的目標，但在 HBeAg 轉為陰性與組織學的改善兩者並無顯著差異。在不曾使用藥物治療之 HBeAg 陰性之慢性 B 型肝炎患者，tenofovir 降低病毒量的效果優於 adefovir，但 ALT 與組織學檢查改善情形兩者則無差異。

曾經接受 lamivudine 或 adefovir 治療的 e 抗原陰性之慢性 B 型肝炎患者，若產生 lamivudine 抗藥性轉而使用 adefovir 却仍無法控制病毒量者，單獨使用 tenofovir 替換是有效的；對於 adefovir 產生抗藥性的病患，體外試驗顯示 tenofovir 只對部分抗藥性病毒有抑制效果，因此這兩種藥物可能存在交互抗藥性(cross-resistance)，雖然某些研究也指出 tenofovir 可以有效使用於對 adefovir 產生抗藥性的病患，但此療效仍需更多的臨床試驗證實。

使用 tenofovir 治療 B 型肝炎患者前須

先確認病患是否同時感染 HIV，同時感染 HIV 及 HBV 病患必須合併使用其他抗病毒藥物以避免抗藥性的發生。

健保給付規定參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」的慢性病毒性 B 型肝炎患者中，若 HBsAg 陽性且已發生肝代償不全者，接受器官移植後或癌症化學療法中 B 型肝炎發作，與肝硬化之病患皆可使用 tenofovir 作為治療藥物，tenofovir 亦可預防性使用於接受肝臟移植病患，以上病患可使用 12 至 36 個月療程，治療療程 36 個月內有 e 抗原陽轉陰者，則可再延長給付最多 12 個月治療。

抗藥性

過去的試驗追蹤使用 tenofovir 的 HIV 患者，曾發現抗藥性產生，但此抗藥性的病毒基因突變與 HBV 基因並無相關性。追蹤用藥四年的 B 型肝炎病患尚未發現單獨使用 tenofovir 產生抗藥性基因突變，因此長期單一使用 tenofovir 的抗藥性機制目前尚無法得知。

劑量與用法

Tenofovir 的常用劑量為一天一次，每次 300 mg，飯後或空腹服用皆可。對於腎功能不全患者須調整給藥間隔，調整方式如下：血清肌酸酐清除率為 30-49 ml/min 患者，建議每 48 小時服用一次；清除率為 10-29 ml/min 患者，建議每週服用兩次；接受血液透析患者則每週服用一次，於透析後服藥。

注意事項

1. 使用 tenofovir 常見之不良反應為紅疹、頭痛、無力感、腸胃道不適如腹瀉、脹氣、噁心嘔吐等。嚴重副作用為乳酸性酸中毒、骨質疏鬆、急性腎衰竭等。單獨使用 tenofovir 或合併其他抗反轉錄病

毒藥物使用，曾有乳酸性酸中毒和脂肪變性肝腫大的案例，肥胖、長期使用核甘類似物及本身為肝臟疾病高危險群為造成此不良反應的可能風險，若發生以上不良反應須立即停藥。

2. Tenofovir 用於 HIV 感染病患時，上市後曾有用藥相關的急性腎衰竭與嚴重低血磷案例，但於研究 HBV 感染治療的試驗中並無此類不良反應發生，案例中大多數的病例具潛在的系統性或腎臟疾病，因此對於具有風險的患者仍建議監測腎功能及血磷的變化。
3. 使用本藥需定期監測肝功能、腎功能及血中離子濃度，尤其本身有肝臟疾病的患者使用此藥須特別小心，若發生乳酸性酸中毒或明顯肝毒性須立即暫停用藥，另外曾有停用 tenofovir 後的急性肝炎案例發生，所以停藥後數個月仍需密切注意肝功能，若發生急性肝炎可能須考慮重新使用抗病毒藥物；而對於具系統性或腎臟疾病的患者須監測腎功能及血磷的變化。
4. Tenofovir 與 didanosine 併用時會增加 didanosine 血中濃度，因而增加不良反應事件，當 didanosine 與 tenofovir 併用時，建議體重大於 60kg 的患者減少 didanosine 劑量至 250mg；而體重小於 60kg 的患者建議減少 didanosine 劑量至 200mg，但由於此併用經臨床試驗發現容易造成抗藥性，因此較不建議合併使用。
5. 在臨床試驗中可見腰椎與臀部骨密度降低的病例，大部分的骨密度降低出現在

試驗開始的 24-48 週，對於有骨折病史或骨質減少風險的患者建議進行骨骼密度監測。

6. Tenofovir 不得與 adefovir 並用於 B 型肝炎治療。

結語

B 型肝炎仍是影響國人健康的一大問題，而 B 型肝炎的治療又以產生抗藥性為目前臨床治療上常面臨的考驗，因此在開始治療時須全盤考量治療效果及抗藥性問題。相較於 adefovir，tenofovir 有較強的抗病毒效果，目前可做為未接受過抗病毒藥物治療病患的首選藥物，亦可作為接受 lamivudine、telbivudine 或 entecavir 治療後產生抗藥性病患的合併治療藥物，但用於對 adefovir 產生抗藥性的 B 型肝炎病患其效果仍需再確認。

參考資料：

1. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of adults with chronic HBV infection who do not have HIV infection, 2011 UpToDate
2. Overview of the management of hepatitis B and case examples, 2011 UpToDate
3. Tenofovir, DRUGDEX, MICROMEDEX Volume-149.
4. 行政院衛生署中央健康保險局藥品給付規定

專題報導

腫瘤溶解症候群－高尿酸血症之治療

董侑淳 藥師

一、前言

腫瘤溶解症候群 (Tumor lysis syndrome, TLS) 是一種腫瘤疾病的急症，其特徵是出現代謝方面的異常包括高尿酸血症、高血鉀、高磷酸鹽血症、以及低血鈣；若未及時治療可能造成嚴重後果例如急性腎衰竭、心律不整、癲癇發作甚至死亡。TLS 最常發生於腫瘤範圍大，生長快速、對於治療敏感度高的腫瘤；另外使用細胞毒性之化療藥物，放射線治療，類固醇治療及免疫療法也可能產生；近年來隨著標靶藥物的使用日漸增加，許多酪胺酸激酶抑制劑 (Tyrosine kinase inhibitors) 亦有發生 TLS 的報告。

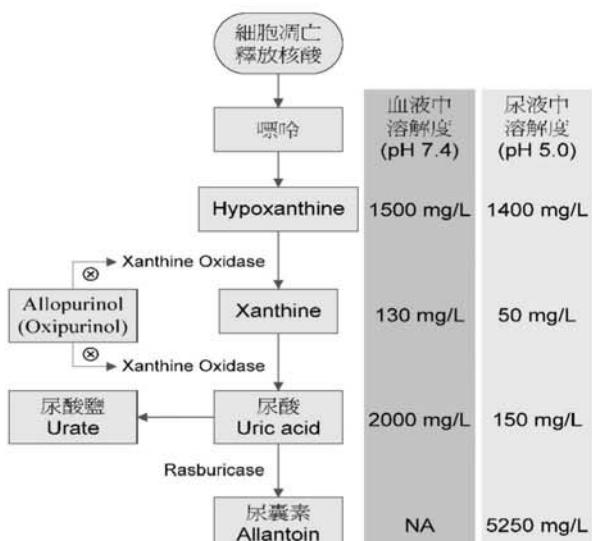
由於 20 幾年來對腫瘤溶解症候群病理機轉研究的進步，對病人發病時疾病風險分級的評估及研發出更有效的促進尿酸排出藥物，使得 TLS 的臨床處置大為改善。本篇將針對 TLS 引起的高尿酸血症之預防與藥物治療進行討論。

二、腫瘤溶解症候群的病理機轉

TLS 為惡性腫瘤細胞快速凋亡時，大量的細胞內容物（鉀、磷酸鹽、核酸）釋出進入血液循環，當超過生理緩衝及腎臟排泄之負荷時，即產生代謝上不平衡：血中尿酸、鉀離子、磷酸鹽濃度升高；而鈣離子濃度降低。

高尿酸血症是由於腫瘤細胞分解後，釋出的大量核酸快速分解成 hypoxanthine 及 xanthine，再進一步代謝為尿酸所引起。尿酸的 pK_a 值為 5.4，由血漿 (pH 值約 7.4) 運送至腎小管及集尿管時 (pH 值約 5.0) 溶解度會下降，所以當血漿中尿酸濃度大幅上升時，尿酸鹽會在腎小管結晶出來

阻塞腎小管，導致腎功能受損並增加發生急性腎衰竭之風險（圖一）。高尿酸血症最常發生於開始化療後的 2 至 3 天。

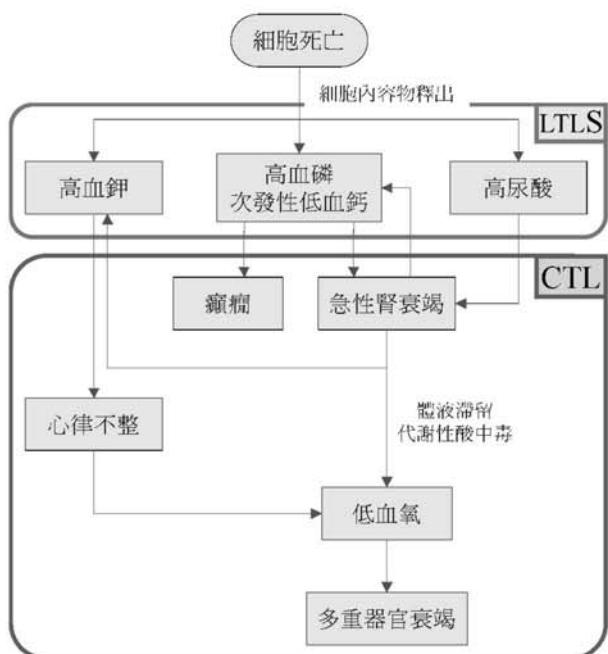


圖一：核酸的代謝途徑及降尿酸藥物作用位置

與正常細胞相比，腫瘤細胞內含有超量的磷酸鹽，有時高達四倍之多。因此當腫瘤細胞迅速分解後常造成高磷酸鹽血症，之後引起續發性的低血鈣。當血中鈣與磷的濃度乘積超過 $60\text{mg}^2/\text{dl}^2$ 時，即會增加磷酸鈣沉積於腎小管的風險，進而引起急性腎衰竭；若沉積於心臟，則可能引發心律不整。很明顯的高磷酸鹽血症通常出現於開始化療後的 1 至 2 天。

高血鉀通常最早出現而且可能是最嚴重的 TLS 併發症，甚至在開始化療後 6 小時發生。若病人的腎功能不全更會使血中鉀離子升高，因此在化療期間應避免給予添加鉀離子的靜脈輸注液。一旦發生腎衰竭可能使得病情更加惡化，寡尿性的體液滯留會導致肺水腫及低血氧；另外也會引起代謝性酸中毒，而這又會使得高血鉀

更加嚴重及促使尿酸鹽沉積於腎小管，若未加以有效治療最後則導致多重器官衰竭。(圖二)



圖二：腫瘤溶解症候群(TLS)病理機轉

三、腫瘤溶解症候群的定義

由於 TLS 包括代謝失衡及後續併發症，Cairo 與 Bishop 兩位學者於 2004 年提出對 TLS 的定義，分成實驗室與臨床方面：實驗室方面 TLS (Laboratory TLS, LTLS) 定義為開始化學治療前 3 天內或治療後 7 天，血液中尿酸、鉀、磷、鈣的生化值有 2 個以上高於或低於正常值 25% (如表一)。臨床方面 TLS(Clinical TLS, CTLS)，是指已出現實驗室的 TLS 同時合併有腎衰竭、心律不整/猝死、或癲癇其中一項，而 CTLS 通常是造成病人死亡的主要原因。

四、高尿酸血症的預防與治療

為避免化學治療引起致死性的 TLS，應在治療前評估病人是否有臨床上的症狀 (CTLS)、腫瘤型態相關之危險分級及病人的腎功能狀況，並選擇適當之預防策略以減少 TLS 的發生。

1.補充靜脈輸液

積極補充靜脈輸液為預防及治療 TLS 的根本，大量補充水分可增加尿流量，改善血管內水份容積、腎臟血流及腎絲球過

濾率，促進尿酸和磷的排除，但若患者心臟或腎臟功能不良則不適用此療法。

對於中度或高度 TLS 風險的病人，補充靜脈輸液一般建議每天給予 $2-3 \text{ L/m}^2$ 體表面積，以維持每小時的尿量至少有 $80-100 \text{ ml/m}^2$ ：在體重小於 10 公斤的小孩則每天給予 200 ml/kg ，並維持尿量 $4-6 \text{ ml/kg/hour}$ 。

2. Allopurinol

Allopurinol 為 xanthine oxidase 抑制劑，可防止嘌呤代謝成尿酸。成人建議劑量為 100 mg/m^2 體表面積，每 8 小時服用一次，最大劑量 800 mg/day 。兒童建議劑量為 $50-100 \text{ mg/m}^2$ ，每 8 小時服用一次，最大劑量 $300 \text{ mg/m}^2 / \text{day}$ 或 10 mg/kg/day 分次服用，在腎功能不全病人須調降劑量。

因 Allopurinol 起始作用較慢(2-3 天)，應該在化學治療前 24-48 小時內開始使用，並治療持續到尿酸值恢復正常或危險等級降低。對於已形成之高尿酸血症，或是在使用 allopurinol 進行預防治療之後若仍然無法改善高尿酸血症時，應使用 rasburicase 做為替代藥物。

3. Rasburicase

Rasburicase 為基因重組之尿酸氧化酵素(Urate oxidase)，能將尿酸氧化成高水溶性之尿囊素(allantoin)，尿囊素在尿液中的溶解度為尿酸的 5-10 倍，能有效經腎臟排除而避免尿酸結晶沉澱於腎小管。因藥物起始作用較快(4 小時)，使用時機為即將實施化學治療之前或實施化學治療期間使用：治療多久必須根據血漿中尿酸濃度及臨床判斷來決定，但治療期限最多 7 天，並僅使用一個療程。建議劑量為 0.2 mg/kg/day ，每天靜脈輸注一次、每次輸注三十分鐘以上，肝腎功能不全無須調整劑量。

使用 Rasburicase 時須注意：(1).葡萄糖-6-磷酸脫氫酵素(G6PD)缺乏症或其他已知會造成溶血性貧血之患者禁用本藥，因為過氧化氫是尿酸轉換成尿囊素過程中的副產物，有引起溶血性貧血的可能性。(2).Rasburicase 如同其它的蛋白質一樣，可能會引起人體的過敏反應，使用時必須密切觀察病人是否發生過敏性不良反應，

尤其是有特異性過敏病史的病人必須謹慎使用。若患者發生任何嚴重的不良反應，包括過敏性休克、變性血紅素血症、溶血；必須立刻停止使用並且永久停藥，同時給予適當的治療。(3).在接受 rasburicase 治療之病人及健康受試者身上曾檢測到抗 rasburicase 的抗體，因此不建議採用多次的治療療程。

Rasburicase 的健保給付規定：1. 限用於血液腫瘤（急性白血病和 high grade 淋巴瘤）患者之下列情形：(1)治療前或療程開始後，血清尿酸值成高於 10 mg/dl：兒童高於 8 mg/dl 者。(2)有心臟或腎臟衰竭，無法忍受大量靜脈輸液者。(3)對 allopurinol 過敏者。2. 使用以每日一至二劑並以三日為限。

4. 鹼化尿液

傳統上使用 sodium bicarbonate 鹼化尿液可以促進尿酸排除，但目前並無明確資料證明它的療效；唯一可信的實驗性研究認為單獨給予生理食鹽水靜脈輸注的療效如同 sodium bicarbonate，可以將尿酸的沉積降至最低。

另外，鹼化尿液可能有害，包括當使用 allopurinol 治療時，可能造成 xanthine 結晶在腎小管引起腎臟損傷；或在嚴重高磷酸鹽血症病人易造成磷酸鈣沉積於心臟、腎臟、及其他器官；因此專家建議 sodium bicarbonate 只適用於有代謝性酸中毒的病人。而使用 Rasburicase 則不需

表一、腫瘤溶解症候群(TLS) 的定義

Laboratory TLS(LTLS)	
Uric acid	≥ 8 mg/dL or 25% increase from baseline
Potassium	≥ 6 mEq/L or 25% increase from baseline
Phosphorous	≥ 6.5 mg/dL for children or ≥ 4.5 mg/dL for adults or 25% increase from baseline
Calcium	≤ 7 mg/dL or 25% decrease from baseline
此評估是假設病人已接受適當的靜脈輸液及降尿酸藥物情況下出現的異常	
Clinical TLS(CTLS)	
Creatinine*	≥ 1.5 倍正常值上限
Cardiac arrhythmias/sudden death*	
Seisure*	
*非治療藥物引起的異常	
Clinical TLS 定義為已出現 Laboratory TLS 同時合併有一個以上的上述狀況	

要合併鹼化尿液治療。

五、結論

目前對於腫瘤溶解症候群引起之高尿酸血症的標準療法，低風險病人應每天口服或靜脈補充水分 $3\text{L}/\text{m}^2$ 體表面積及給予 Allopurinol，中風險應每天靜脈補充水分 $3\text{L}/\text{m}^2$ 及給予 Allopurinol，高風險應每天靜脈補充水分 $3\text{L}/\text{m}^2$ 及給予 rasburicase，而鹼化尿液目前僅建議用於有代謝性酸中毒的病人。

若患者血漿尿酸濃度 $>10 \text{ mg/dl}$ 、有高腫瘤負擔、腎功能不良時，使用 allopurinol 之效果會減低並可能產生藥物相關副作用，故此類病人可以建議於化療前及化療期間使用 rasburicase 以預防 TLS 之發生，但亦須注意是否過敏反應及溶血等相關副作用的發生。

六、參考資料

- Will A, et al. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. Br J Haematol. 2011 Jul;154(1):3-13.
- UpToDate 19.2: Tumor lysis syndrome 2011
- MICROMEDEX® 2.0: Rasburicase
- Rasburicase (Fasturtec®)藥品仿單

藥品異動

100 年 4-6 月新上線藥品

梁元俊/劉媖媚 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	100.4.22	Sprycel tab 50mg (Dasatinib)	必治妥 施貴寶	BD240	1614.0	治療新診斷的費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病的成人。本品有效性是基於細胞染色體反應與主要分子反應率。試驗仍在進行中，長期結果仍需進一步資料決定。治療患有慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病，且對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。亦適用於患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。
2	100.4.27	Fasturtec inj 1.5mg (Rasburicase)	賽諾菲 安萬特	AR440	2683.0	治療及預防具有腫瘤負擔和在開始化學治療時可能會引發快速腫瘤溶解或萎縮之危險的血癌患者之急性高尿酸血症。
3	100.5.06	UFO powder inj 2g (Fosfomycin Sod.)	聯邦化學	AF900	247.0	綠膿菌、變形菌、沙雷氏菌、葡萄球菌、大腸桿菌等具有感受性細菌所引起下列感染症（敗血症、支氣管炎、細支氣管炎、支氣管擴張症、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、腎盂炎、膀胱炎）。
4	100.5.11	Epicin inj 20mg (Epirubicin)	臺灣東洋	AE680	1276.0	乳腺癌、惡性淋巴瘤、軟組織肉瘤、胃癌、肺癌、卵巢癌。
5	100.5.11	Prevenar inj-13 (Pneumococcal 13-Valent Vaccine)	美商惠氏	BP470	自費 (3300.0)	可用於出生 2 個月至 5 歲大嬰幼兒的主動免疫接種，以預防血清型 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F 及 23F 等肺炎球菌(<i>Streptococcus</i>

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
						<i>pneumoniae</i>)所引起的侵入性疾病。沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗也可用於預防 2 歲以下嬰幼兒血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 及 23F 肺炎鏈球菌引起的中耳炎。
6	100.5.17	Gliolan sol'n 1.5g (5-Aminolevulinic acid)	Medac	BA740	自費 (185000.0)	用於成人患者進行惡性神經膠質瘤(WHO 分級 III 及 IV)手術期間的惡性組織顯影。
7	100.6.01	Viread tab 300mg (Tenofovir)	禾利行	XT510	165.0	Viread 適用於與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用於成人 HIV-1 感染之治療。用於治療具有病毒複製及活動性肝臟發炎證據的成人慢性 B 型肝炎患者。
8	100.6.15	Visudyne inj 15mg (Verteporfin)	臺灣諾華	AV520	42400.0	因年齡相關性黃斑部退化病變引起之主要典型或潛隱性視網膜下中央凹脈絡膜血管新生，或其他黃斑部疾病引起之視網膜下中央凹脈絡膜血管新生。
9	100.6.15	SynflorixTM inj 0.5ml (Synflorix -10)	葛蘭素史克	BS280	自費 (2700.0)	SynflorixTM 適用於 6 週至 2 歲大嬰兒與幼兒之主動免疫接種，預防由肺炎鏈球菌血清型 1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F 和 23F 引起的侵襲型肺炎鏈球菌感染。
10	100.6.25	Curam oral susp 312.5 mg/5 ml (Amoxicillin 50 mg +Clavulanate 12.5 mg/ml)	臺灣諾華	AA700	97.0	葡萄球菌、鏈球菌、腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。
11	100.6.30	Prezista tab 600mg (Darunavir)	嬌生	XD330	392.0	本品與 100 毫克 ritonavir 及其他反轉錄病毒藥物併用，適用於曾經接受三種主要類別的抗病毒藥物治療，血漿中仍可偵測到病毒複製，或對一個以上的蛋白(酶)抑制劑產生抗藥性之人類免疫缺乏病毒(HIV-1)感染成人患者