

## 藥訊

發行人: 曾碧榮

總編輯: 曾淑鈺

編輯: 葉明欽

發行日期: 97年6月



## 本期內容

## I 藥物安全藥品異動訊息

I.1 醫療人員須注意mycophenolate mofetil 與漸進性多病灶腦白質病 ( Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML ) 之可能相關性

I.2 Olanzapine、quetiapine、clozapine、loxapine、amoxapine、aripiprazole、ziprasidone 等第二代抗精神病藥物可能致使血糖升高

## 2 Q&amp;A:

Q. 請問化學治療藥物paclitaxel之製備為何不建議加在250 mL 0.9% 氯化鈉注射液中?

## 3 藥物相關專題介紹

3.1 本院penicillin 皮膚測試 (penicillin skin test, PST) 之臨床指引

3.2 化學治療用藥建議

## I. 藥物安全藥品異動訊息

### I.1 醫療人員須注意mycophenolate mofetil 與漸進性多病灶腦白質病 ( Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML ) 之可能相關性

Mycophenolate 成分藥品是一種免疫抑制劑，做為預防器官移植排斥現象，基於國外上市後曾有病患疑似使用含此成分藥品產生漸進性多病灶腦白質病 (PML) 之不良反應通報案例；衛生署呼籲醫師為病患處方該藥品時，應小心注意病患是否懷孕，並審慎評估其產生PML 之風險。

本部因應措施：於該藥品基本檔案加註警語提醒。

### I.2 Olanzapine、quetiapine、clozapine、loxapine、amoxapine、aripiprazole、ziprasidone 等第二代抗精神病藥物可能致使血糖升高

使用非典型抗精神病藥物治療的病人，曾有些出現高血糖、葡萄糖耐受不良或糖尿病，亦曾有少數病例出現酮酸中毒(ketoacidosis)或高滲透性昏迷(hyperosmolar coma)或死亡相關之高血糖的不良反應報告；衛生署除公告仿單須加註可能引起高血糖外，亦呼籲醫療人員於處方時須謹慎評估及監測使用此類藥物患者血糖狀況，患者若於使用本類藥品發生類似糖尿病症狀時（如多食、劇渴、多尿）須儘快與醫師連絡。

本部因應措施：於該藥品基本檔案加註警語提醒。

## 2. Q&A:

---

Q：請問化學治療藥物paclitaxel之製備為何不建議加在250 mL 0.9% 氯化鈉注射液中？

A：Paclitaxel在靜脈輸注前須先稀釋，通常是以0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液稀釋，達到0.3~1.2 mg/mL的最終濃度。聚氯乙稀 (polyvinyl chloride, PVC) 容器含塑化劑鄰苯二甲酸二酯 (di-(2-ethylhexyl)phthalate, DEHP)，資料顯示DEHP這類環境荷爾蒙對人體的不良影響尚未完全排除；在聚氯乙稀容器中製備稀釋液時，DEHP的含量會隨著時間和濃度而增加，因此不建議使用PVC塑膠容器及給藥器具。Paclitaxel溶液應製備及儲存在玻璃、聚丙烯或聚烯 (polyolefins) 容器內，且應使用不含PVC的給藥器具，例如有聚乙烯襯裡的給藥器具。本院0.9 % 氯化鈉注射液或5 % 葡萄糖注射液為玻璃容器者，包括：500 mL 0.9% 氯化鈉、250 mL及500 mL 5% 葡萄糖注射液，而250 mL 0.9% 氯化鈉注射液並無玻璃製容器，因此不建議加在PVC容器之250 mL 0.9% 氯化鈉注射液內。(黃書鈴同學、陳儷佳藥師)

### 3. 藥物相關專題介紹

#### 3.1 本院penicillin 皮膚測試(penicillin skin test , PST ) 之臨床指引

林佩津藥師

##### 【前言】

根據國外的研究，因使用penicillin產生任何過敏反應之機率為0.7-10%，而產生Ig-E相關之嚴重過敏反應(如anaphylaxis或anaphylactic shock等)之機率為0.004-0.015%(1)，而此種IgE相關之過敏反應一般於使用penicillin後一小時內發生，但也可能是8-12小時出現之後期或持續至32小時之兩相反應，但此類過敏反應常會造成休克等致命反應，因此如何能提早預測病人之過敏反應並避免之是臨床醫師所急需的。臨床上有兩種方式可以用來增進正確預測病人之敏感性，一是仔細詢問病人過去病史，二是使用penicillin皮膚測試(penicillin skin test，簡稱PST)。

##### 【實證醫學分析】

以實證醫學角度來分析詢問病人之過敏史及Penicillin皮膚測試之預測結果顯示，宣稱有過敏史的病人，執行皮膚測試為陽性之機率為14-72%，產生過敏反應之機率為50-70%；執行皮膚測試為陰性而產生過敏反應之機率為1-3%。病人宣稱沒有過敏史，執行皮膚測試為陽性之機率為0.9%，產生過敏反應之機率為9%；執行皮膚測試為陰性而產生過敏反應之機率為0.5%(2)。而近期之研究也顯示宣稱有過敏史的病人，penicillin皮膚測試之陽性相似比為1.9，宣稱沒有過敏史的病人，penicillin皮膚測試之陰性相似比為0.5(3)。因此仔細的詢問病史並同時執行penicillin皮膚測試是能使錯失診斷的機率降至最低的方法。

##### 【 Penicillin皮膚測試】

Penicillin皮膚測試試劑包括主要決定因素(major determinants)及次要決定因素(minor determinants)。主要決定因素包括Benzylpenicilloyl poly-L-lysine (BPL)、Penicilloyl-poly-L-lysine (PPL)或Benzylpenicilloyl component (BPO)；次要決定因素包括Penicilloate、Penilloate或Penicillin G本身。IgE相關之過敏反應有75-90%是由主要決定因素所引起(3)，15-16%是由次要決定因素所引起(4)，一般認為嚴重的過敏反應與次要決定因素較為相關。因此完整的

penicillin皮膚測試劑必須同時包括主要與次要之決定因素，且目前所發表之研究結果也大多同時包含主要與次要之決定因素。

之前市場上所採用之penicillin皮膚測試劑(如Pre-Pen®)多只包括主要決定因素，且此類測試劑於2004年停產後就再無類似產品上市。在美國，目前多數臨床醫師並不特別執行PST，一來是因為沒有適當之測試劑，二來是因為詳細的詢問病史也是一個重要的診斷工具。而目前國內多所醫學中心所採用之penicillin皮膚測試劑乃是以penicillin G 新鮮配製使用，因此此測試劑也是僅包括一個次要決定因素而無主要決定因素，臨床上使用此測試劑之預測性相對上又更降低。

### 【本院penicillin皮膚測試之建議臨床指引】

雖然以實證醫學之角度來評估目前院內使用之PST測試劑並無法準確且有效的預測病人使用penicillin類抗生素產生之嚴重或IgE相關過敏反應，且要避免因此類過敏反應所造成之傷害最重要之原則仍在於過敏史之詢問、謹慎觀察給藥時之病人反應及發生過敏時之急救處理，但基於保護病人權益及醫療人員之前提下，本院藥劑部、感染科及過敏免疫風濕科共同制定以下PST之臨床指引並修訂青黴素等藥物過敏的急救處理，期能提供醫療人員臨床使用並確保更完善之病人用藥安全。

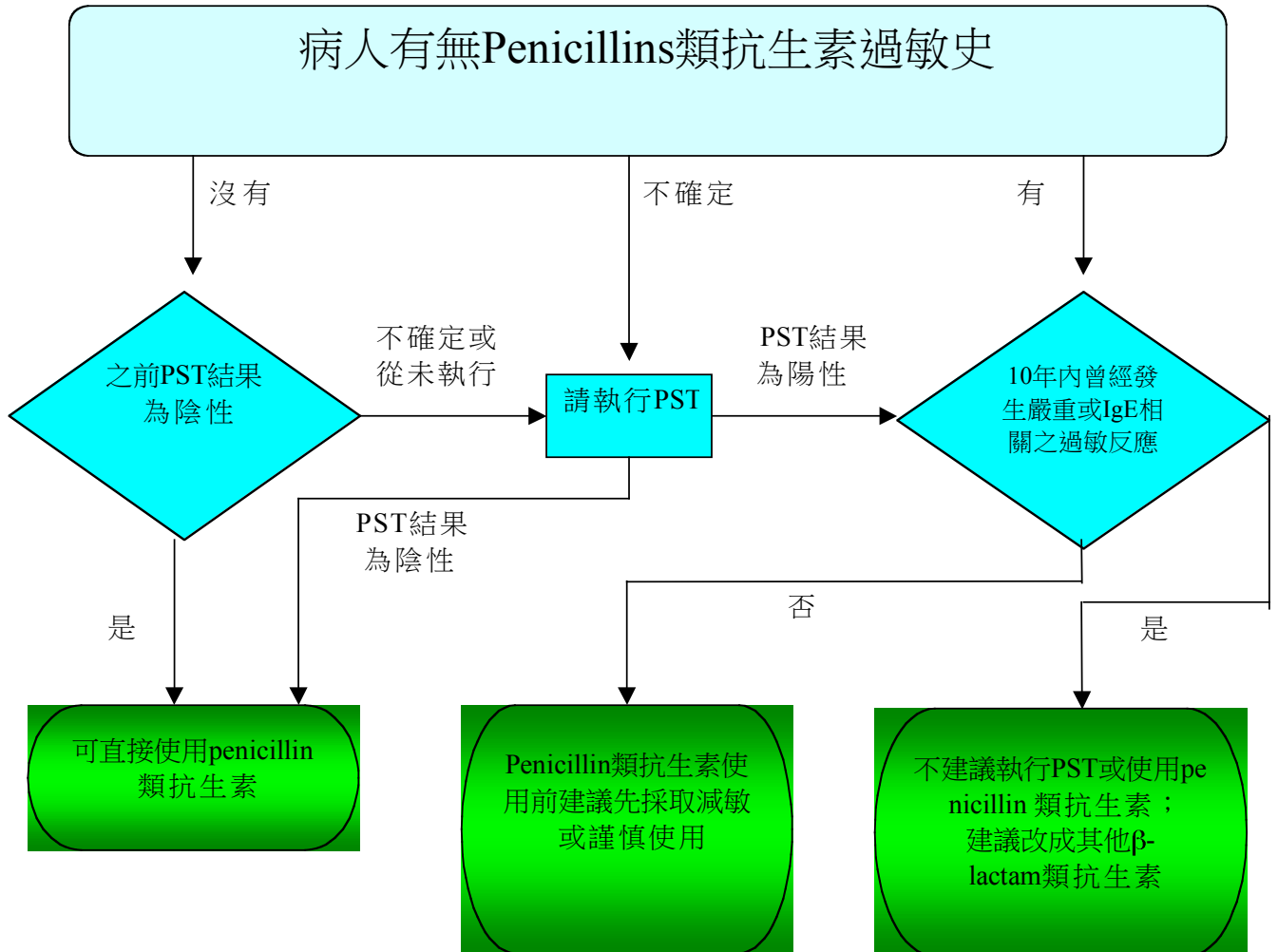
一、詳細詢問病人藥物過敏史：使用 $\beta$ -lactam類抗生素前須確定病人是否有相關過敏史，對於產生過敏之藥物及所發生之過敏反應須確時了解，若無法確定病人之過敏史，則建議遵照以下之流程進行PST。

二、病人欲使用penicillins類抗生素(表一)，建議遵照圖一之流程進行PST。

<表一> 本院目前現有之penicillins類針劑抗生素

學名	商品名
Ampicillin Inj	Ampolin
Oxacillin Sodium Inj	Prostaphlin; Oxacillin "Union"
Penicillin G Sodium Inj	Cryst. Penicillin
Penicillin G Benzathine Inj	Retarpen
Amoxicillin/Clavulanic Acid Inj.	Augcin; Augmentin; Anbicyc
Ampicillin/Sulbactam Inj	Unasyn
Piperacillin Sod Inj 2gm	Pitamycin
Ticarcillin/Clavulanic acid Inj	Timentin
Piperacillin + Tazobactam Inj	Pisutam; Tazocin; Tapimycin
Amoxicillin/Clavulanic Acid 1.2gm	Anbicyc

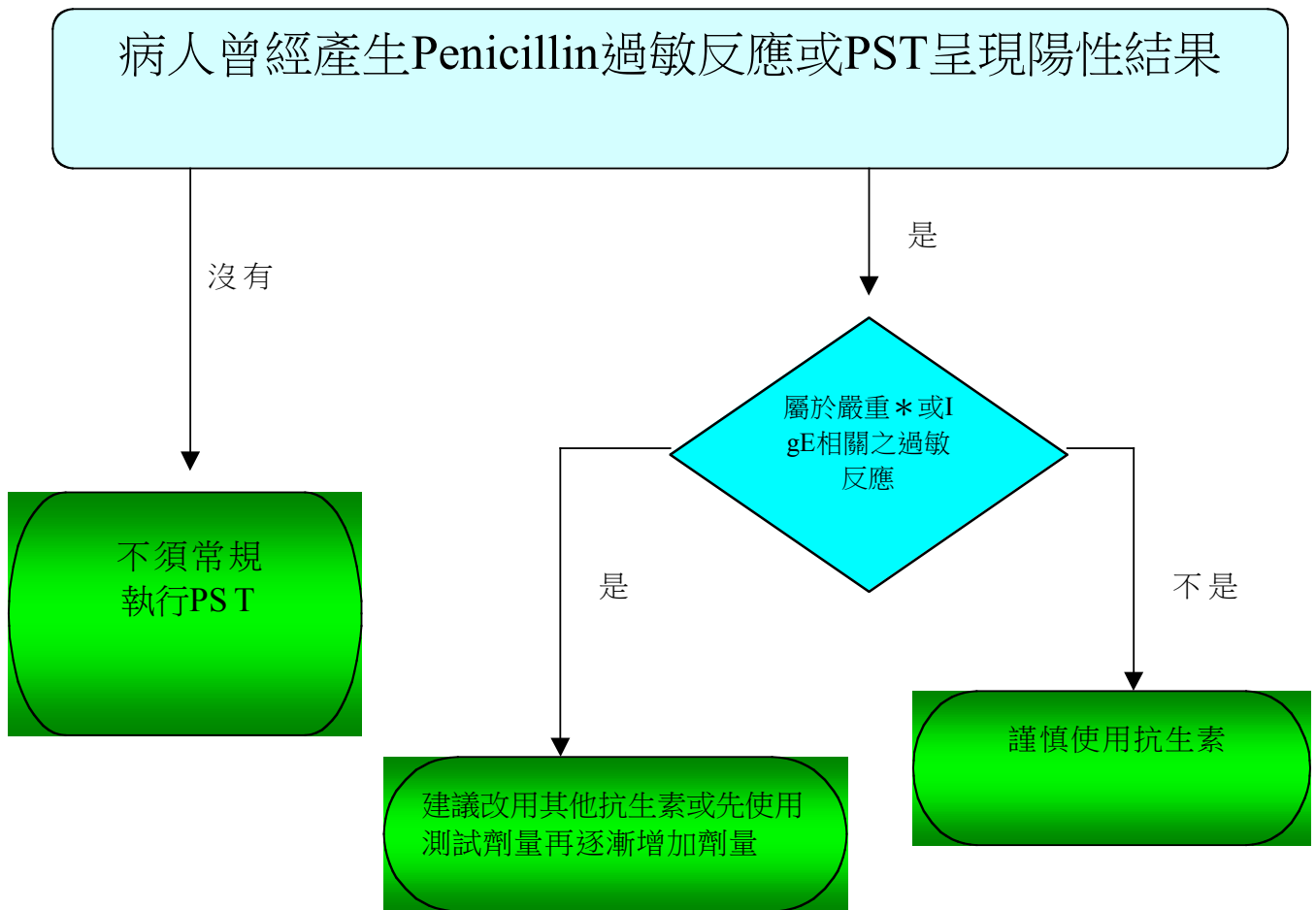
<圖一> Penicillin皮膚測試臨床指引-流程一



\*嚴重或IgE相關知過敏反應指Stevens-Johnson syndrome或toxic epidermal necrolysis

三、病人欲使用cephalosporins或carbapenems類抗生素時，是否須執行PST，建議遵照圖二之流程。

<圖二> Penicillin皮膚測試臨床指引-流程二



\*嚴重或IgE相關知過敏反應指Stevens-Johnson syndrome或toxic epidermal necrolysis

四、病人若發生急性嚴重過敏反應(anaphylaxis或anaphylactic shock)，建議遵照表二進行急救相關事宜。

<表二> 青黴素等藥物發生過敏性休克的藥物急救處理(5-7)

青黴素等藥物發生過敏性休克的藥物急救處理	970407第三版
藥劑部、感染科及過敏免疫風濕科 共同修定	
<p>一、立即皮下或<b>肌肉</b>注射1：1000之鹽酸腎上腺素（即本院目前之Epinephrine Inj 1mg/cc）0.3-0.5ml（成人最大劑量：0.5ml/次；小孩：0.01ml/kg，最大劑量：0.3ml/次）。肌肉注射吸收較快，若同時合併有全身性蕁麻疹或血壓不穩定之情形，建議以肌肉注射投與；視實際情況須要，可每5-15分鐘注射一次，重複給與3-4次。</p>	
<p>二、如皮下或肌肉注射效果不佳或危及生命時，可採取靜脈注射，將1：10000(取1ml之1:10000原液以生理食鹽水稀釋為10ml)之鹽酸腎上腺素3-5ml（小孩：0.1ml/kg，最大劑量3ml)注入較大之靜脈內，視實際情況須要，可每5分鐘重複給與，或經由氣管插管內給予(最大劑量：5ml/次)。</p>	
<p>三、保持呼吸道通暢，如有必要時，作心肺甦醒術。</p>	
<p>四、儘速完成一、二條靜脈輸液通道，按病人情況酌情加入昇壓劑等藥品(如Norepinephrine或Dopamine等)；另外視情形給與液體輸注(Crystalloid或Colloid fluid)。</p>	
<p>五、如支氣管末梢痙攣且對epinephrine無效，可給與吸入性的β2-agonists(如salbutamol 2.5-5mg/2-4.5ml生理食鹽水)。</p>	
<p>六、若有持續性(4-6小時後)嚴重支氣管痙攣，可靜脈注射Methylprednisolone IV 1-2mg/kg q6-8hrs（小孩1-2mg/kg,最大劑量125mg, q6h,）；若情況較不危急可給與prednisone 0.5mg/kg。</p>	
<p>七、如伴有皮膚過敏(搔癢或蕁麻疹)可投與抗組織氨(如靜脈給與Chlorpheniramine 5-10mg)。</p>	

## 【相關之Q&A】

問題一、 距離上次執行PST已超過7天，此次要再使用penicillin類抗生素，是否須再執行一次PST？

回覆：病人若曾經執行過PST為陰性且已使用過penicillins類抗生素並無過敏反應發生，則再次使用penicillins類抗生素時，引起過敏反應之機率相對非常低，因此建議可直接使用，不須再執行PST；但使用時仍應隨時觀察病人給藥後之反應。

問題二、 給vancomycin前要不要執行PST？

回覆：PST是針對與penicillins類抗生素有相同 $\beta$ -lactam且其支鏈相似之抗生素，有可能與penicillin產生交叉過敏反應，因此認為完整的PST試劑可以預測其他非penicillins之 $\beta$ -lactam抗生素(如cephalosporins或carbapenems等)之IgE相關之過敏反應，vancomycin並非 $\beta$ -lactam結構之抗生素，因此並未建議使用vancomycin常規進行PST。

問題三、 1：1,000或1：10,000之鹽酸腎上腺素如何配製？

回覆：本院之epinephrine即為1:1,000之濃度，取此濃度1毫升加生理食鹽水至10毫升即為1：10,000之鹽酸腎上腺素。

## 【參考文獻】

1. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, *et al*: Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38:159-188
2. Weiss ME, Adkinson NF: Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18:515-540
3. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW: The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *Jama* 2001; 285:2498-2505
4. Sogn DD, Evans R, 3rd, Shepherd GM, *et al*: Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992; 152:1025-1032
5. Ellis AK, Day JH: Diagnosis and management of anaphylaxis. *Cmaj* 2003; 169:307-311
6. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, *et al*: The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *Allergy Clin Immunol* 2005; 115:suppl:s483-s523
7. MICROMEDEX® Healthcare Series



## 3.2. 化學治療用藥建議

陳儷佳藥師

藥師接到化學治療處方時，除需核對病患的基本資料和藥物名稱外，藥物的穩定性、給藥途徑、藥物輸注時間、藥物相容性、藥物組合、給藥劑量、給藥天數、給藥順序、前置處方 (premedication) 和健保給付規範等，亦是藥師接到化學治療處方時必需審核的重點。因此，我們整理97年1~4月共167件高雄榮總化學治療用藥建議記錄單，並分析化學治療疑義處方類型，以供醫療人員參考。

因『療程不當』而建議「改變治療天數」共44件，其中化學治療藥物占27件，稀釋液則占17件。化學治療藥物和稀釋液的藥物基本資料檔，期限訂為7天或14天，頻次一般訂為QD，因此在開立化學治療處方時，若未視實際使用情況更改使用期限或頻次，則會出現治療天數不當的情況。(如：範例一 & 二)

範例一：

診斷：Malignant neoplasm of bronchus and lung, unspecified				
化學治療原始處方：				
Cisplatin Inj	110 mg	IV	QD	14天
NaCl 0.9% Inj	500 CC	IV	STAT	14天 (for cisplatin)
化學治療更改後處方：				
Cisplatin Inj	110 mg	IV	STAT	14天
NaCl 0.9% Inj	500 CC	IV	STAT	14天 (for cisplatin)

範例二：

診斷：Malignant neoplasm of biliary tract, part unspecified				
化學治療原始處方：				
Oxaliplatin Inj	143 mg	IV	STAT	7天 (自購)
D5W Inj	250 CC	IV	QD	14天 (for oxaliplatin)
化學治療更改後處方：				
Oxaliplatin Inj	143 mg	IV	STAT	7天 (自購)
D5W Inj	250 CC	IV	STAT	14天 (for oxaliplatin)

因『劑量過低』而建議「改變劑量」共7件，『劑量過高』而建議「改變劑量」共3件。化學治療藥物的藥物基本資料檔，一般使用劑量訂為每一發藥單位之量(如：Mesna Inj 400mg/4cc/amp，每次使用數量訂為1amp)，因此在開立化學治療處方時，若未視實際使用情況更改使用劑量，則會出現劑量過低的情況；另外，在開立化學治療處方時，使用劑量之輸入多了一個零，則會出現劑量過高的情況。(如：範例三 & 四)

範例三：

診斷：Ovarian cancer, myxoid leiomyosarcoma, stage IIIC					
化學治療原始處方：					
Ifosfamide Inj	4 gm	IV	STAT	7天	
NaCl 0.9% Inj	500 CC	IV	STAT	14天	(for ifosfamide)
Taxol Inj	210 mg	IV	STAT	7天	
Carboplatin Inj	450 mg	IV	STAT	7天	
D5W Inj	1000 CC	IV	STAT	14天	
					(for taxol & carboplatin)
Mesna Inj	<b>1 amp</b>	IV	STAT	14天	
化學治療更改後處方：					
Ifosfamide Inj	4 gm	IV	STAT	7天	
NaCl 0.9% Inj	500 CC	IV	STAT	14天	(for ifosfamide)
Taxol Inj	210 mg	IV	STAT	7天	
Carboplatin Inj	450 mg	IV	STAT	7天	
D5W Inj	1000 CC	IV	STAT	14天	
					(for taxol & carboplatin)
Mesna Inj	<b>15 amp</b>	IV	STAT	14天	

範例四：

診斷：Malignant neoplasm of bronchus and lung, unspecified					
化學治療原始處方：					
Cisplatin Inj	130 mg	IV	STAT	14天	
NaCl 0.9% Inj	500 CC	IV	STAT	14天	(for cisplatin)
Etoposide Inj	<b>1100 mg</b>	IV	QD	3天	
NaCl 0.9% Inj	250 CC	IV	QD	3天	(for etoposide)
化學治療更改後處方：					
Cisplatin Inj	130 mg	IV	STAT	14天	
NaCl 0.9% Inj	500 CC	IV	STAT	14天	(for cisplatin)
Etoposide Inj	<b>110 mg</b>	IV	QD	3天	
NaCl 0.9% Inj	250 CC	IV	QD	3天	(for etoposide)

因『使用禁忌』而建議「換用其他稀釋液」共6件，化學治療藥物建議的靜脈注射指引已建檔於藥物資訊檔內，醫師在開立化學治療藥物時，於說明欄內會顯示建議的靜脈注射指引方式；另外，在藥劑部網頁之【處方集附錄】中亦有〈抗腫瘤藥物給藥指引〉以提供相關訊息。因此在開立化學治療處方時，若未選擇建議使用的稀釋液，則會出現稀釋液使用不當的情況。(如：範例五)

## 範例五：

診斷：Malignant neoplasm of female breast, unspecified				
化學治療原始處方：				
Endoxan Inj	730 mg	IV	STAT	14天
Fluorouracil Inj	730 mg	IV	STAT	7天
Lipo-Dox Inj	55 mg	IV	STAT	7天 (自購)
D5W Inj	250 CC	IV	STAT	14天 (for fluorouracil)
<b>NaCl 0.9% Inj</b>	250 CC	IV	STAT	14天 (for Lipo-Dox)
化學治療更改後處方：				
Endoxan Inj	730 mg	IV	STAT	14天
Fluorouracil Inj	730 mg	IV	STAT	7天
Lipo-Dox Inj	55 mg	IV	STAT	7天 (自購)
D5W Inj	250 CC	IV	STAT	14天 (for fluorouracil)
<b>D5W Inj</b>	250 CC	IV	STAT	14天 (for Lipo-Dox)

因『用藥建議』而建議「補開處方」共5件，癌症用藥常常為合併數種藥物的治療，醫師在開立化學治療藥物時，有時會出現處方漏開的情況。(如：範例六 & 七)

## 範例六：

診斷：Malignant neoplasm of female breast, nipple and areola				
化學治療原始處方：				
Endoxan Inj	650 mg	IV	STAT	14天
Lipo-Dox Inj	40 mg	IV	STAT	7天 (自購)
化學治療更改後處方：				
Endoxan Inj	650 mg	IV	STAT	14天
Lipo-Dox Inj	40 mg	IV	STAT	7天 (自購)
<b>Fluorouracil Inj</b>	<b>650 mg</b>	<b>IV</b>	<b>STAT</b>	<b>7天</b>

## 範例七：

診斷：Right breast invasive ductal carcinoma, with multiple liver metastasis

## 化學治療原始處方：

Fluorouracil Inj	960 mg	IV	QD	3天 (Day 1 ~ 3)
NaCl 0.9% Inj	250 CC	IV	QD	3天(for fluorouracil)
Leucovorin Inj	273 mg	IV	QD	3天 (Day 1 ~ 3)
Cisplatin Inj	96 mg	IV	STAT	14天 (Day 4)
NaCl 0.9% Inj	500 CC	IV	STAT	14天 (for cisplatin)

## 化學治療更改後處方：

<b>Mitoxantrone Inj</b>	<b>16 mg</b>	<b>IV</b>	<b>STAT</b>	<b>14天 (Day 1)</b>
Fluorouracil Inj	960 mg	IV	QD	3天 (Day 2 ~ 4)
NaCl 0.9% Inj	250 CC	IV	QD	3天(for fluorouracil)
Leucovorin Inj	273 mg	IV	QD	3天 (Day 2 ~ 4)
Cisplatin Inj	96 mg	IV	STAT	14天 (Day 5)
NaCl 0.9% Inj	500 CC	IV	STAT	14天 (for cisplatin)

其他102件則與高劑量methotrexate使用相關之用藥建議，包括：(1)『請開立相關檢驗』而建議「進行相關檢驗」、(2)『用藥建議』而建議「補開處方」、(3)『劑量/頻次過低或過高』而建議「改變劑量/頻次」。透過監測methotrexate 24、48、72小時血中濃度直至小於0.05-0.1 uM而適度調整leucovorin劑量 (如圖一) 以預防嚴重毒性的產生；亦建議監測尿液PH值，因methotrexate為弱酸、pKa值為5.4，在低PH值狀況下藥物的溶解度會有所限制，而可能在尿液中沉澱造成腎臟損害，因此使用高劑量methotrexate病患應接受輸液補充、鹼化尿液 (如：NaHCO<sub>3</sub>) 使其PH值維持7以上。進行methotrexate血中濃度監測的主要目標為確立所有使用高劑量methotrexate病患皆能投予適當葉酸救援以預防嚴重毒性產生。

圖一 相對於MTX血中濃度之leucovorin建議劑量與頻次

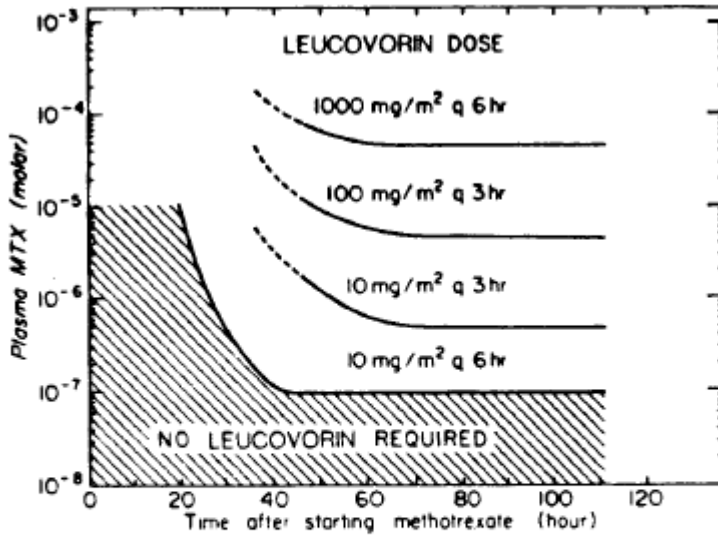


FIG. 14. Nomogram for leucovorin (LV) rescue of high-dose methotrexate (MTX) therapy. Note that the level for discontinuation of LV in this nomogram is  $1.0 \times 10^{-7}$  molar. The actual value recommended may be lower, depending on the MTX assay used, patient age, prior or concurrent therapy, whether or not the patient has had a bone marrow transplant, and other factors.

*New Vistas for Leucovorin in Cancer Chemotherapy. Cancer 63:995-1007,1989*

化學治療藥物具基因毒性、基因癌化、致畸胎性、損害生育力、器官或其他毒性，所以為提供病患適當而有效的藥物治療、降低因處方不當而影響療效或增加藥物毒性，調配化學治療藥物前之處方審核是不容輕忽的一環。