



本期內容：

- 抗磷脂質症候群的診斷與治療 / 林奕瑱藥師
- 創傷後壓力症候群 / 張一筑 藥師
- 淺談嬰兒點頭痙攣症 / 林明萱 藥師
- 治療 HER2 陽性轉移性乳癌 PERJETA<sup>®</sup>(Pertuzumab)新藥介紹 / 陳維雯藥師
- 藥劑部 102 年 10 月-102 年 12 月藥品異動



## 抗磷脂質症候群的診斷與治療

林奕瑱 藥師

### 前言

抗磷脂質症候群(antiphospholipid syndrome)，又稱為 antiphospholipid antibody syndrome (APS)，是一種自體免疫疾病，在臨床上常以反覆性血栓及流產來表現。此症候群最早在 1983 年由英國 Graham Hughes 教授所提出，近年來隨著檢驗方法的進步及對治病機轉的研究，無論在診斷及治療方面都有顯著的進步，進而改變了此症候群的預後。

### 病理機轉

抗磷脂質症候群好發於年輕人且以女性居多。沒有伴隨自體免疫疾病或其他疾病者，稱之為「原發性抗磷脂症候群」；而併發於其他疾病者，稱之為

「繼發性抗磷脂症候群」。伴隨的疾病以自體免疫疾病如全身性紅斑狼瘡為主。研究指出許多(~50%)患有紅斑性狼瘡的病人帶有 antiphospholipid antibodies。

在抗磷脂質症候群病人的血液中可以測得不同的 antiphospholipid antibodies，其分別有三種： anticardiolipin antibodies、anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein-I antibodies 及 lupus anticoagulants。這些 antiphospholipid antibodies 會與單核球及血管內皮細胞結合，造成單核球加強表現組織因子(tissue factor)以及內皮細胞的 procoagulant activity 增加；另外 antiphospholipid antibodies 可造成血小板的活化並且抑制 protein C、antithrombin 等抗凝血因子的活性。這些反應進而影響凝血功能，使得病人容易發生血栓，造成器官局部缺血及壞死病變。

此外，antiphospholipid antibodies 會作用在胎盤並且活化補體系統，進而激活嗜中性白血球及單核球並釋出發炎因子，造成胎兒損傷及流產。

## 臨床表徵

1. 血栓：動脈或靜脈血栓常見於抗磷脂質症候群的病人(約 30%)，尤其靜脈血栓更為常見(約 2/3 的血栓案例為靜脈血栓)。血栓的發生可以是自發性或是誘發性(例如感染症、創傷、手術、口服避孕藥等)。血栓的性質及大小決定組織器官損傷的程度。例如若在腎臟內的大血管發生栓塞，病人則可能會有高血壓、急性或慢性腎衰竭、蛋白尿、血尿、nephrotic syndrome 等症狀。血栓亦可在腸胃道及眼睛(例如視網膜)中形成。
2. 神經學上的表現：中風或短暫性腦缺血可見於患有抗磷脂質症候群且無傳統中風危險因子的年輕病人。其它症狀如偏頭痛、癲癇、腦靜脈栓塞等，都可見於抗磷脂質症候群的病人。
3. 心血管：冠狀動脈疾病可見於年輕、無典型心血管疾病危險因子的病人。換句話說，若病人有心血管疾病，但沒有冠狀動脈栓塞或是動脈粥狀硬化的證據，此時可懷疑病人患有抗磷脂質症候群。

4. 產科方面：反覆性流產為抗磷脂質症候群重要的臨床表徵之一。其他併發症包括胎兒成長緩慢、HELLP syndrome、妊娠毒血症等。
5. 血液學：抗磷脂質症候群的病人容易有血小板中度低下( $>50000/\text{mm}^3$ )或是 hemolytic anemia 的情形。
6. 皮膚：皮膚的網狀青斑可見於 11-22%的抗磷脂質症候群病人。其它症狀包括周邊壞疽(gangrene)、necrotizing purpura 等。

## 診斷

抗磷脂質症候群的診斷原則為病人必須有臨床上的表現以及檢驗學上的證據(見表一)。若臨床上病人過去有發生一次或多次動靜脈血栓，器官壞死或缺血症狀，或者是產科相關的併發症，在排除其他原因後則可合理懷疑病人臨床上的症狀為抗磷脂質症候群所造成。抗磷脂質症候群的確定診斷必須有至少一項檢驗數據的異常。檢驗項目主要以檢測抗體為主，其分為三大類：anticardiolipin antibody，anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein I antibody，以及 lupus anticoagulant。這些抗體必須持續存在體內達 12 週以上，因此同一抗體項目至少要有兩次異常的數值並且兩次須間隔 12 週以確定診斷。若病人在確定診斷之前已經在使用抗凝血藥物(例如 therapeutic dose unfractionated heparin 和 low molecular weight heparin)，lupus anticoagulant 較容易受干擾，因此建議使用 anticardiolipin antibodies 或 anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein I 做為診斷的依據。

表一：抗磷脂質症候群的診斷準則

---

Clinical criteria

---

*Vascular thrombosis*

One or more clinical episodes of

- a) Arterial thrombosis<sup>b</sup>
- b) Venous thrombosis<sup>b</sup>
- c) Small vessel thrombosis<sup>b</sup>

*Pregnancy morbidity*

- a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology (demonstrated by ultrasound or direct examination of the fetus).
- b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of eclampsia or severe preeclampsia, or features of placental insufficiency (abnormal or non-reassuring fetal surveillance test(s), e.g. a non-reactive, non-stress test, suggestive of fetal hypoxemia, abnormal doppler flow velocimetry waveform analysis suggestive of fetal hypoxemia, oligo hydramnios or a postnatal birth weight less than the 10th percentile for the gestational age).
- c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

Laboratory criteria

---

- a) A minimum of two positive tests for LA present in plasma at least 12 weeks apart.<sup>c</sup>
- b) aCL antibody (IgG and/or IgM isotype) in serum or plasma that is present in medium or high titer in 2 or more tests at least 12 weeks apart.<sup>d</sup>
- c) Anti- $\beta$ 2GPI antibody (IgG and/or IgM isotype) in serum or plasma (in titer > the 99th percentile) which is present on two or more occasions at least 12 weeks apart as measured by a standardized ELISA.<sup>d</sup>

---

<sup>a</sup> APS is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria are met.

<sup>b</sup> Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria.

<sup>c</sup> Detected according the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

<sup>d</sup> Measured by the standardized Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

## 治療

由於血栓的形成是造成器官損傷最重要的病理機轉，因此關於抗磷脂質症候群的藥物治療是以抗凝血藥物為主。無論是原發性或繼發性抗磷脂症候群其治療方式類似。抗凝血藥治療的長短目前仍無定論；一般而言，若病人發生血栓時有明確的誘發因子(precipitating factors)，則可考慮治療三到六個月。若無明確的誘發因子，則可能要考慮終身使用抗凝血藥物。

1. Heparin：當病人發生血栓時，unfractionated heparin 和 low molecular weight heparin 為起始治療之首選，並且與 warfarin 併用直到 INR 到達 2-3 之間。Heparin 在懷孕婦女之治療更為重要，因為 warfarin 在這類病人中屬於禁忌用藥，且 heparin 證實有減少流產的機率。若病人有腎功能不全的情況(creatinine clearance<30 ml/min)，則須調整劑量。然而，在抗磷脂質症候群的病人身上使用 unfractionated heparin 有一缺點，因為 lupus anticoagulant 會干擾 aPTT (activated partial thromboplastin time) 以及 ACT (activated clotting time) test，使其數值看起來較實際為大；因此 low molecular weight heparin 在治療監測這點而言較 unfractionated heparin 為優。文獻中有提出幾個監測 unfractionated heparin 的策略：使用 anti-factor Xa levels, 使用對 lupus anticoagulant 不敏感的 aPTT reagent, 或是將 aPTT 的監測目標依病人 baseline aPTT 作調整(e.g. 2 times of baseline aPTT)。
2. Warfarin：當病人病情趨於穩定之後，此時可考慮將 heparin 轉換成 warfarin 作為長期治療的抗凝血藥物。INR 應控制在 2-3 之間以降低再栓塞的機率。值得一提的是，某些抗磷脂質症候群病人的 PT/INR 可能會受 lupus anticoagulant 影響，因此在這類病人應使用其他方式監測 warfarin 的療效，例如 chromogenic factor X 或是 factor II 的濃度。
3. 抗血小板藥物：對於有栓塞病史的抗磷脂質症候群病人，aspirin 和 clopidogrel 並無顯著預防再栓塞的效果。對於無栓塞病史的病人，則須根據病人的心血管疾病風險來評估是否需要抗血小板藥物。

4. Hydroxychloroquine：一些回溯性的研究發現 hydroxychloroquine 可以預防血栓的發生，但研究的對象大多是有全身性紅斑性狼瘡的病人。但目前仍無隨機控制試驗證明其療效。

## 結論

抗磷脂質症候群有各種不同的臨床表現並且包含多個身體組織器官的病變或功能障礙，在診斷上仍具有一定的挑戰。其治療以抗凝血藥物如 heparin 及 warfarin 為主，但在藥物監測方面因 antiphospholipid antibodies 會干擾多種凝血相關檢驗而使得在治療上更增添困難度。新型口服抗凝血藥如 dabigatran 和 rivaroxaban 一般而言不需要監測，與 warfarin 相較之下實為一大優勢；目前在英國有一臨床試驗正在評估 rivaroxaban 用於治療抗磷脂質症候群引起之血栓，因此在未來新型口服抗凝血藥可能成為抗磷脂質症候群的治療選擇之一。

## 參考資料

1. 謝松洲.抗磷脂質症候群.*內科學誌* 2012; 23: 324-329.
2. 楊登和,陳政宏.災難性抗磷脂症候群.*內科學誌* 2009; 20: 335-343.
3. Palomo I, Segovia F, Orterga C, *et al.* Antiphospholipid syndrome: a comprehensive review of a complex and multisystemic disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 668-677.
4. Keeling D, Mackie I, Moore GW, *et al.* Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology* 2012; 157: 47-58.
5. Bermas BL, Schur PH, Kaplan AA. Treatment of the antiphospholipid syndrome. In: UpToDate, Ramirez MP (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
6. Mehta TP, Smythe MA, Mattson JC. Strategies for managing heparin therapy in patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Pharmacotherapy*. 2011 Dec; 31(12): 1221-31.



## 創傷後壓力症候群(Posttraumatic Stress Disorder)

張一筑 藥師

### 前言

創傷後壓力症是經歷創傷事件後的一種深層心理反應，而所謂創傷事件，包括戰爭，個人受暴力攻擊，被綁架，天然或人為的災難，嚴重的車禍，性侵害，近親相姦，童年遭受性虐待，診斷出重大疾病，肢體傷殘，住進 ICU 的經驗等等。雖然在經歷了這樣的事件後，正常人也都會產生諸多心理反應，例如焦慮，緊張，精神無法集中，失眠等等，但在 PTSD 中，個體可能在短期內、長時間或是一段時間後，當時創傷事件中的想法或情緒持續地出現、過去創傷畫面不自主在腦海中重現、產生睡眠障礙、恍神、失憶、易怒、情感麻痺、極度警覺、易受驚嚇、或是刻意迴避會引發創傷回憶的人事物等等症狀。這樣的否認或逃避短期來說對個體是好的，但長期來說卻會使恐懼、焦慮的狀況變得更為嚴重。

在美國，PTSD 盛行率約為 6.8~12.3%。危險因子包括低社經地位，從小缺乏關愛，家族病史，以及創傷事件後反應較為劇烈者。總體來說，女性得到 PTSD 的機率為男性的 4 倍。值得注意的是，女性遭性侵犯的機率為男性十倍但因此得到 PTSD 的機率卻比男性來的低。

表一、兩性 PTSD 發生率比較

	男性	女性
意外	6.3%	8.8%
天然災害	3.7%	5.4%
至親好友去世	12.6%	16.2%
性侵犯	65%	46%
性騷擾	12.2%	26.5%
遭受攻擊	1.8%	21.3%

**創傷後症候群診斷標準：DSM-V(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)**

- A. 病人以以下四種方式其中一種經歷過創傷性事件，且事件引起自己或他人實際上或威脅性的死亡、嚴重受傷、性侵害：
1. 親身經歷
  2. 親眼目睹
  3. 從他人經驗中得知創傷性事件
  4. 因職業上或某些不可抗力之因素而無法避免碰觸創傷性事件。
- B. 此創傷性事件以一種以上下列方式持續再度被體驗
1. 反覆且強制性地痛苦地回憶此事件，包括影像，思考或感覺。(注意：在幼童可能反覆扮演與此創傷相關方面的主題)
  2. 反覆痛苦地夢見此事件(注意：在幼童可能做與創傷事件不相關的惡夢)
  3. 解離行爲，彷彿此創傷性事件再度發生時的行爲或感覺，包括感覺經驗再現、錯覺、幻覺。(注意: 在幼童可能出現與創傷有關的特異行爲)
  4. 暴露於與創傷性事件相似或有象徵性之情境時產生強烈的心理痛苦。
  5. 暴露於與創傷性事件相似或有象徵性之情境時產生生理反應。
- C. 持續避免與創傷性事件相關的刺激，具有以下一種以上之情形
1. 努力避免與創傷性事件有關的思考、感覺或對話。
  2. 努力避免會回憶起創傷性事件的活動、地點或人物。
- D. 對病患心理狀態有負面影響，具有以下兩種以上之情形
1. 無法回憶起創傷性事件的重要部分
  2. 對自己本身或社會有負面想法
  3. 將創傷事件歸咎於自己或他人
  4. 對創傷事件感到恐懼、不滿或羞恥
  5. 失去原有興趣
  6. 感覺與他人分離或疏遠



7. 情感麻木(如無法有愛的感覺)
- E. 持續警覺性增加的症狀(創傷前無此情形)，有以下二種以上之情形
1. 急躁或攻擊行爲
  2. 自毀或魯莽行爲
  3. 過分警覺
  4. 驚嚇反應更強烈
  5. 睡眠障礙
  6. 無法集中注意力
- F. 以上 B、C、D、E 之症狀持續一個月以上
- G. 症狀造成明顯不適於社會, 職業及其他重要功能層面。
- H. 排除藥物副作用、藥物濫用或疾病之影響。

## 治療

PTSD 的治療方式，以減輕症狀、防止社會無能化及職業無能化及爲主。一般而言可以藥物及心理諮詢方式來治療。藥物治療方面，抗憂鬱劑對於創傷事件相關惡夢、恐慌發作、焦慮復發者有減緩症狀的效果。抗精神病劑，對嚴重的衝動，類似精神病症狀及懷疑心有效。抗焦慮劑可緩和不安、焦慮的症狀。心理治療則是透過與心理師一對一的晤談，增加病人對過去事件的領悟，包含患者對事實的揭露、對事件所賦予的個人意義與解釋。治療者的工作即是與患者建立良好的同盟關係，使患者感到安全並足以抵抗治療過程中所揭露出與創傷事件相關的暗示，進而漸漸消除這些身心徵狀對日常生活的影響。

## 藥物治療

SSRIs(selective serotonin reuptake inhibitors)是治療 PTSD 的第一線用藥，作用為抑制血清素的再吸收。不同的 SSRI 其治療劑量範圍不同(表二)，從低劑量開始使用，在病患可接受的前提下增加使用劑量。SSRI 在使用數週後漸進出現療效，但至少給予 6-8 週才可確認效果。

SSRI 治療效果不佳的病患可換成另一種 SSRI 或使用 SNRIs 類抗憂鬱劑。SNRIs 可以抑制血清素與正腎上腺素的再吸收。在一個雙盲隨機試驗中，病患使用 venlafaxine ER 可顯著降低 PTSD 症狀發生機率。

表二、SSRI/SNRI

藥名	起始劑量(mg)	每日治療劑量(mg)
paroxetine	20	20~60
setraline Zoloft 樂復得	50	50~200
fluvoxamine Genbou 健復	50	100~300
fluoxetine	20	20~60
citalopram	20	20~40
escitalopram Lexapro 立普能	10	20~30
venlafaxine ER Easyfor 悅康	37.5	37.5~300

研究顯示抗精神病用藥對閃回(flashback)、過度反應有良好的效果，可併用於對 SSRI/SNRI 敏感性不佳的病患。Risperidone(Risperdal 理思必妥)起始劑量 0.5 mg，5 至 7 天後若反應不佳調高劑量至最高 4 mg/day。體重增加、暈眩、嗜睡、唾液過度分泌為常見的副作用。

在一個為期八週的臨床試驗中 olanzapine(Zyprexa 津普速)顯示對 PTSD 症狀有明顯改善。但體重增加是其惱人的副作用。

最新研究顯示 prazosin 可改善 PTSD 患者睡眠品質及減少和創傷相關噩夢的發生率。在一個 15 週的臨床試驗中，使用 prazosin 和 placebo 的病患在睡眠品質上出現顯著的差異(64% vs 27%)。Prazosin 是一種 alpha-blocker，用來治療高血壓，因此若用在有低血壓或容易姿勢性低血壓的病患身上要特別注意。起始劑量為 1 mg 睡前使用，可逐漸增加至 3~10 mg。一般仍然建議和 SSRI 合併使用。

Benzodiazepines 常用於治療 PTSD 患者的焦慮和過度緊繃(hyperarousal)等症狀。用於短期治療焦慮症狀，並不建議長期使用。

## 心理治療

在心理治療上，CBT(Cognitive Behavioral Therapy)為針對 PTSD 的主要治療方式，其中包含了認知治療(cognitive therapy)和呈現治療(exposure therapy)。

認知治療(cognitive therapy)的基礎是「情緒反應來自於對創傷事件的錯誤認知」，因此治療者的目的在改變認知從而改善病人的症狀。在要求病人回想創傷事件的過程中，治療者透過問答汲取資訊並改變病人的認知狀態。

呈現治療(exposure therapy)：PTSD 患者傾向於逃避使其回憶起創傷事件的物件或活動。因此心理師建立一個安全的環境讓患者面對恐懼，從而減輕其害怕或逃避的心理狀態。研究指出呈現治療對 PTSD 患者是有效果的。依據與創傷源接觸的直接與否可分為 in vivo exposure、imaginal 和 virtual reality exposure。In vivo exposure 藉由直接接觸創傷源引導患者回想起創傷性事件，例如重回車禍現場或駕駛同一部車。可藉由口頭或文字引導患者進入情境。在 Imaginal exposure 中心理師要求患者去回想、描述創傷性事件，並和患者討論歷程中所引發的情緒反應。Virtual exposure 則是藉由器材的輔助模擬創傷性事件的影像、聲音或氣味。

### 圖一、Virtual exposure

#### Virtual Iraq Humvee scenario from two user perspectives



(圖片來源：UpToDate)

另外，近幾年來所發展出的眼動治療法(EMDR，eye movement desensitization and reprocessing)，結合 CBT 與神經語言學，能夠在短時間內修復創傷所造成的記憶與想法。PTSD 的患者回想創傷性事件的情境並將思緒放在隨之而來的情緒反應當中，此時心理師會以手指引導病患的視線，使病患目光追蹤心理師手指的軌跡，直至焦慮狀態解除。EMDR 的療效被許多科學研究所支持，因此美國精神醫學協會(American Psychiatric Association)強烈推薦以 EMDR 治療 PTSD。

### 結語

世界各地不斷發生的天災人禍，使得人們更加重視有關災後餘生人們心理健康的問題。對 PTSD 最好的預防，就是在創傷後對受創者早期介入，積極治療。家人和朋友首先要了解的是，痛苦不會很快消失，提供他們協助，隨時陪在身邊並準備好需要的物品，並且注意不要提供過多的酒類或藥物，以免併發焦慮症，憂鬱症，酒癮，以及身體化疾病。目前對 PTSD 的致病原因仍不是非常清楚，我們希望將來對 PTSD 的神經生物學有更深入的瞭解後，能發展出一套更完整的治療方法，使得人們能安全的走出災難的陰影，活出全新的自我。

## 參考文獻

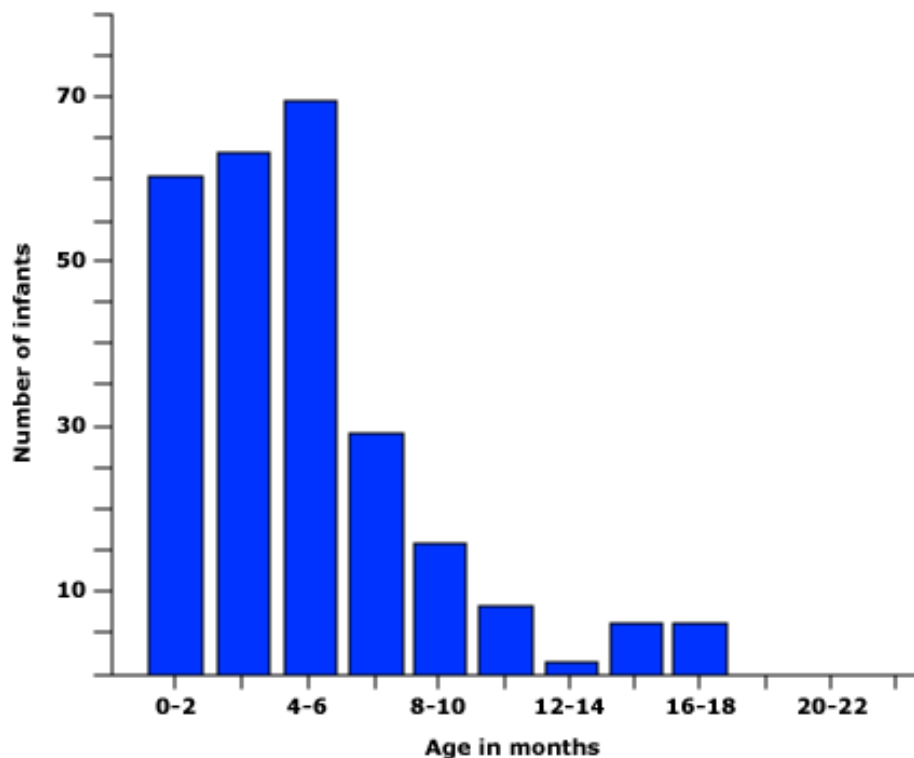
1. Murray B Stein, MD. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder.  
UpToDate, 2013.
2. Barbara O Rothbaum, PhD. Psychotherapy for posttraumatic stress disorder.  
UpToDate, 2013.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5): Diagnostic  
criteria for PTSD.
4. 台灣精神醫學會 <http://www.sop.org.tw>



## 前言

嬰兒點頭痙攣症(Infantile spasms)，又稱韋氏症候群(West syndrome)。是一種特殊的癲癇症候群，由於其獨特的點頭樣表現方式與好發年齡，使其有別於其他的癲癇症候群。百分之九十的病童於一歲之前發病，其中百分之五十到七十七的嬰兒發生於三到七個月，但實際的統計年齡可能更小，因為發病的開始很可能被忽視或者被認為是點頭性痙攣以外的其他情況，比方說誇張的驚嚇反應。

**Ages at onset of infantile spasms for 257 infants studied during the period 1963-1980**



Parents and physicians often do not recognize infantile spasms as seizures, particularly when they first occur, and it is probable that the age distribution should be shifted somewhat to the left.

出處：uptodate

## 病因

發生的原因，最爲常見爲結節硬化症(Tuberous Sclerosis)、腦部發育異常(Brain Dysgenesis)和後天腦部傷害等。但大約 40%的病人找不出任何原因。

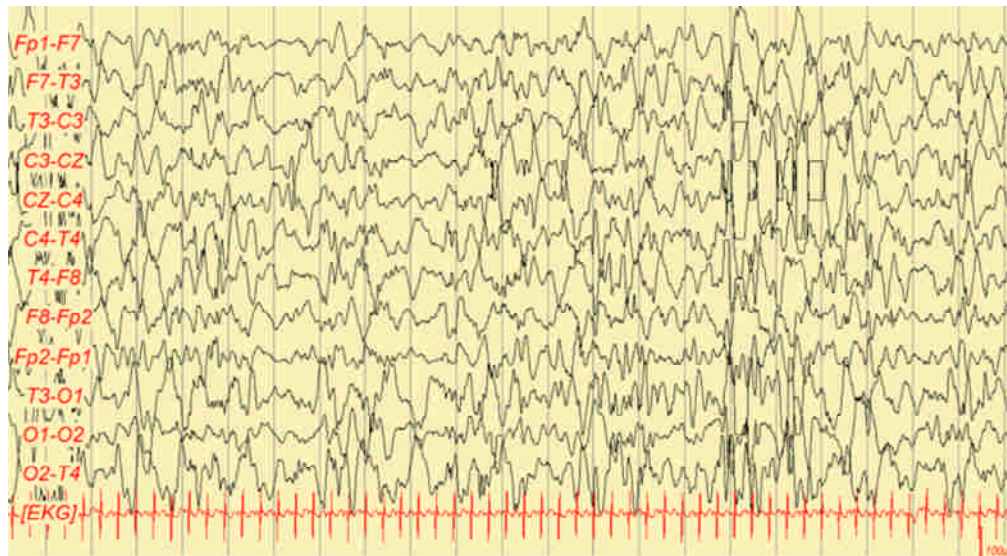
## 臨床表徵及診斷

痙攣的臨床表徵主要可區分爲屈肌痙攣(Flexor spasms)、伸肌痙攣(Extensor spasms)、以及混合式(Mixed flexor-extensor spasms)三種。在一份記錄年齡爲 1-43 的月大的 24 名嬰兒，總數 5042 次發作的報告中[1]，三種痙攣的發生率分別爲 33.9%，22.5%以及 42.0%。大多數嬰兒同時包含多於單一種類的痙攣類型。

點頭式痙攣在發作時，頭部會突然的往下點，肩膀部份往上聳，身體向前屈或者手向內彎曲，屬於屈肌式的痙攣。大約百分之八十的嬰兒會以每分鐘 13 次的速率發生 2-125 次的點頭式痙攣。每次痙攣發生後，強度和頻率會逐步上升至最大值，然後下降，直到停止；爲一種漸強-漸弱的模式(a crescendo-decrescendo pattern)。發生的時間大部分在清醒時，快睡著或者剛睡醒時，睡眠時則很少發生。

其他臨床表徵爲神經發育遲緩，可能會伴隨運動或認知上的退化也可能只是神經發育遲緩。

診斷上除了藉由觀察上述臨床表徵做爲判別以外，亦可透過 24 小時的腦電波檢查(Electroencephalography,EEG)診斷。大多數 Infantile spasms 患者會被觀察到一種稱爲 Hypsarrhythmia 的腦波圖，其特稱爲高振幅且波峰混亂無一定規則的波型。簡單來說 Hypsarrhythmia 是一種非常混亂而且無序的大腦活動，並沒有可鑑別的模組；而正常的腦波圖上所顯示的每個訊號應該是清晰分明的。



Awake EEG showing hypsarrhythmia in a 4-month old girl with cryptogenic West syndrome. High amplitude waves and spikes are present, randomly appearing and with no topographical distribution identified; also, there is no frequency nor amplitude gradient, indicating a highly disorganized brain activity. Although having this seemingly chaotic EEG, the patient doesn't show any clinical seizures when recorded. (Wikipedia)

## 治療

治療方面可使用一般的抗癲癇藥物，但此類型病患對於癲癇藥物的效應通常較差，且需要經過數個月後才有顯著效果。若服藥後仍然有反覆發作的情況，通常會考慮促腎上腺皮質激素(Adrenocorticotrophic hormone；ACTH)的賀爾蒙療法，療程為 8 週。

### Adrenocorticotrophic hormone

ACTH 及 corticosteroid 用於治療癲癇的作用機轉不明，可能是因為 ACTH 的分泌主要是經由下視丘的促腎上腺皮質釋放激素(corticotropin releasing hormone；CRH)的調控，且目前已有研究證實 CRH 在人類幼年癲癇或幼鼠痙攣的發生上具有相當重要的角色。因而也學者提出「CRH 的過量產生導致 IS 發生」之假說，換言之，ACTH 的治療方式便是經由過量的 ACTH 負回饋抑制 CRH 的分



泌，進而減少 IS 的發生。

一般常使用的 ACTH 治療劑量為 10-40 units/day，但一般而言建議使用低劑量 (20 units/day) 來減少副作用的發生。ACTH 的常見副作用包括食欲增加、血壓上升、情緒浮動、嗜睡，特別需要多加留意的是 ACTH 可能會造成免疫力的低下，再加上病童年紀幼小，所以在第一次治療的時候通常會建議住院觀察。如果治療期間病童感冒或者感染的情況，則會將療程暫停。

此外，ACTH 對於隱陰性的點頭癲癇患者效果不錯，但對於兩歲以上並無特別顯著的效果；大多數患者在療程結束後也仍需服用抗癲癇藥品控制病情。

### Antiepileptic drugs

抗癲癇藥品的部份，由於療效不佳通常不作為治療 IS 之第一線使用。

#### Vigabatrin

是一種 GABA 轉氨酶的不可逆抑製劑，用以增加中樞系統的 GABA 濃度；在 IS 的初始治療上具有好的效果。Vigabatrin 已於 2009 年經由 FDA 核准用於 IS 的治療，一份前瞻性研究[2]指出從發病給予 Vigabatrin 到病情受到控制大概需要 12-35 天。起始劑量為 50mg/kg/day，根據臨床反應可能將劑量增加 100-150 mg/kg/day，劑量改變同常需要兩星期時間方可作治療評估。

副作用方面，成人可能發生不可逆的視網膜功能障礙及視野狹小，但是此症狀在嬰幼兒的發生率是無法得知的，除了有評估視野喪失的難度，另一方面研究的樣本個數也太小。輕微的副作用則有嗜睡、煩躁不安、肌張力低下、睡眠障礙以及體重增加等情況，發生率很低，通常並不需要停藥。在三個隨機對照試驗中[2]，鎮靜的發生為 9-24%，煩躁為 4-9%，失眠有 9%，而肌張力低下則是 9%。

## Valproic acid

對於 ACTH 治療無效的病童當中，大概有 40-70%的病人對 Valproic acid 的治療反應是良好的；然而，這樣可能不能算是一種真正的治療，而只是對於 IS 病情的反應。此外 Valproic acid 具有血小板減少的副作用。

在一個前瞻性的 open-label 研究中 [3]，22 名病童在投藥後的 6 個月分別可以發現痙攣和 hypsarrhythmia 的情況均停止再發生(兩者停止的機率分別為 77%和 91%)。但是就在病情顯著改善的後兩週，有 23%的病童會復發，且有三分之一可能發生血小板減少的情況。

其他 BZD 像是 Nitrazepam, Clonazepam,以及 Diazepam 也都有用於 IS 的治療，然而，沒有證據證明這些藥品在治療上能有好的效用。

## 結論

由於 IS 的病童常伴隨有腦部病變，此為 IS 相關症狀需要及早治療以及了解病因最重要的理由之一。

除了可使用 CT 以及 MRI 協助做為腦部病變的診斷依據，IS 常常可能伴隨智能及學習發展上的遲緩，於是，若能及早發現並對症下藥，並透過多方面的復健、感覺統合，對於日後的學習發展都會有所幫助。由於六個月大之前，嬰兒的頸部通常尚未發育完全，若發現寶寶有過早出現點頭的現象；或者在寶寶已經學會坐或爬以後，仍然常常出現搖頭晃腦的現象，家長都須多加留意並就醫檢查。

## 參考資料

1. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol* 1979; 6:214.

2. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62:1668.
3. Siemes H, Spohr HL, Michael T, Nau H. Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study. *Epilepsia* 1988; 29:553

Uptodate

Wikipedia

多發兒癲癇社會福利協會



## 前言

在台灣依國民健康局的統計，民國 99 年發生率的排名於女性為第 1 位、男性為第 34 位；死亡率的排名於女性為第 4 位、男性為第 35 位。民國 99 年初次診斷為女性及男性乳房惡性腫瘤者分別為 9,655 人及 39 人；當年死因為女性及男性乳房惡性腫瘤者分別為 1,706 人及 12 人。

目前已知的乳癌危險因子有：

- 家族遺傳：以 BRCA1(breast cancer susceptibility gene 1)和 BRCA2(breast cancer susceptibility gene 2)兩者之基因突變比較著名，會合併卵巢癌的發生率，約佔全部家族遺傳乳癌 20%。
- 雌激素：暴露在雌激素下的時間愈長，越容易導致乳癌，也就是說停經越早或初經越晚時雌激素停止分泌，罹患乳癌的機率越小。
- 飲食或生活習慣：肥胖及抽菸會使乳癌發生率增加。
- 暴露於放射線

## 乳癌的症狀

乳癌是由乳房乳腺管細胞或是腺泡細胞不正常的分裂後，繁殖而形成的固態惡性腫瘤。這些惡性腫瘤除了侵犯乳房，更可能轉移到遠處器官，如骨骼、肺、肝、腦等，而破壞重要器官的功能，造成身體健康之損害，甚至危害生命。

早期乳癌通常不會引起疼痛；事實上，當乳癌開始形成時，可能完全沒有症狀，醫師觸診時也無法觸摸得到；但是隨著癌症的生長，它會造成異常例如無痛性乳房腫塊、乳頭凹陷、乳頭出現分泌物(尤其是帶血分泌物)、乳房外型改變、乳房局部凹陷或凸出、乳房皮膚有橘皮樣變化紅腫或潰爛、腋下淋巴腺腫

大。

若確定為乳癌，那麼進一步的檢查是必須的，包括它的期別(腫瘤的大小、淋巴腺的轉移)，腫瘤的病理特性，有否賀爾蒙接受器(Estrogen receptor 或 progesterone receptor)為陽性反應，您的年齡，是否停經，以及身體狀態，這些皆會影響以後將接受的治療計劃以及預後。

## 乳癌的分期

乳癌分期的主要目的在確立治療方式的選擇，評估預後及比較不同治療方式的結果。目前乳癌的分期是依據腫瘤大小T，腋下淋巴腺轉移與否N，遠處是否轉移M等 TNM 系統來分為：依據 UICC，AJCC2002 分期

- 零期乳癌：即原位癌，為最早期乳癌，癌細胞仍在乳腺管基底層或乳小葉內。
- 第一期乳癌：腫瘤小於兩公分以下的浸潤癌且腋下淋巴結無癌轉移。
- 第二期乳癌：腫瘤在兩公分至五公分之間的浸潤癌；或腫瘤小於兩公分但腋下淋巴結 1~3 顆有癌轉移。
- 第三期乳癌：局部廣泛性乳癌，腫瘤大於五公分的浸潤癌，且腋下淋巴結有任何癌轉移或有胸壁皮膚的浸潤乳癌。或鎖骨上淋巴結轉移，或腋下淋巴結 4 顆以上有轉移。
- 第四期乳癌：轉移性乳癌，已有遠處器官轉移(如肝、肺、骨)等。

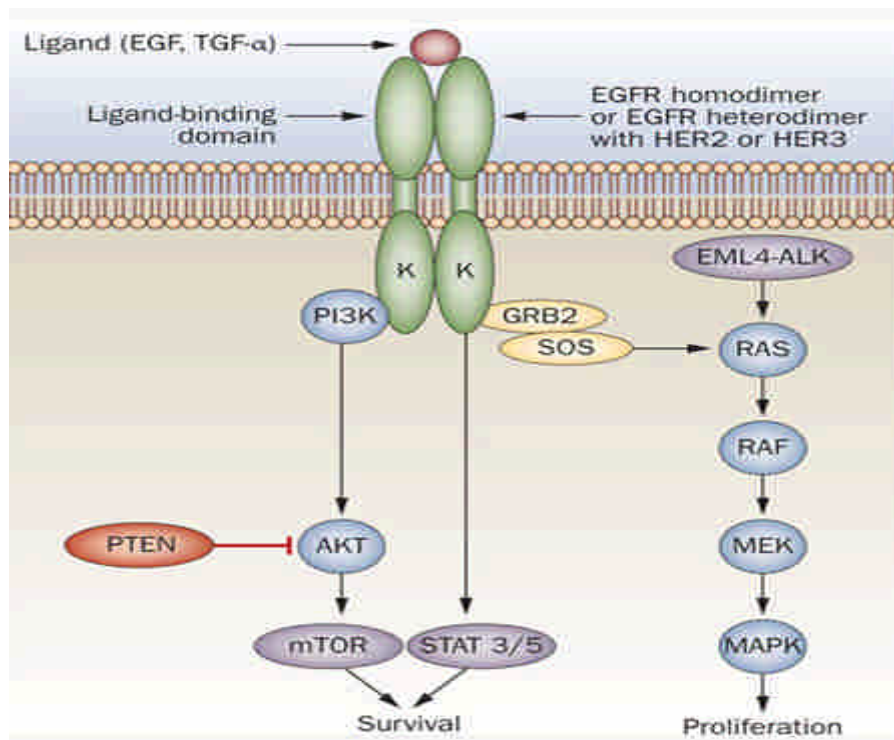
## 乳癌的治療

乳癌的治療方式與疾病分期有關，因此，疾病分期的正確診斷是非常重要的。隨著基礎醫學的進步，特別是乳癌的之診斷與治療甚至預防，近年來，在選擇的治療常見的方式，包括手術切除化學治療、放射線治療、荷爾蒙治療加

上最近盛行之標靶治療及免疫治療，其可以是單一使用或合併治療，醫師會因病情，而採用不同的治療方法。

雖然化療藥物在治療乳癌的療效不錯，目前常見的化療藥品組合以 CMF (Cyclophosphamide+Methotrexate+5-Fluorouracil)、CEF (Cyclophosphamide+Epirubicin+5-Fluorouracil) 為主。但除了對癌細胞形成殺傷外，也會對正常的細胞造成傷害，導致治療後藥物相關副作用的產生。針對此方面的缺點，目前熱門的抗癌治療方式是針對癌細胞內的特異分子作阻斷，特別是針對 HER2(human epidermal growth factor receptor 2) 型乳癌的標靶治療，以中斷癌細胞生長分裂所涉及的細胞內訊息傳導，導致癌細胞的死亡，達到增加病人的治療反應率及希望降低治療所引起的副作用。

ErbB protein family 有四個成員，分別是 ErbB-1~4，其中 ErbB-1 又稱為 EGFR(epidermal growth factor receptor)，其他的就是 HER2~4。他們是一種穿膜蛋白，有膜外和膜內的 domain，作用方式也差不多。以 EGFR 為例，膜外的 receptor 接上它的受質 EGF 就會活化，而兩個活化的 ErbB 家族 protein 就會結合在一起變成二聚體。可以是兩個相同的 ErbB 聚起來，或是兩個不一樣的 ErbB 也可以。接著會使膜內的部份活化，膜內有一個 tyrosine kinase 酪氨酸激酶會自身磷酸化，自己接上磷酸根，然後就可以將訊息繼續傳遞下去。傳遞的訊息包括促進增殖和血管新生、癌細胞的 meta，還會抑制細胞凋亡。



EGF, epidermal growth factor; GRB2, growth factor receptor-bound protein 2; K, kinase domain; MAPK, mitogen-activated protein kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PTEN, phosphatase and tensin homolog; SOS, son of sevenless; STAT, signal transducer and activator of transcription; TGF- $\alpha$ , transforming growth factor alpha.

Nature Reviews Clinical Oncology 7, 401-414 (July 2010)

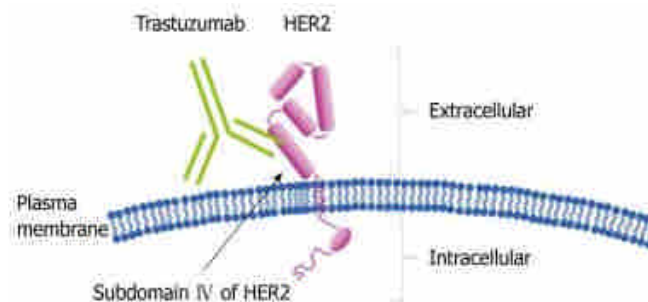
當 HER2 基因的作用被加強時，會產生大量 HER2 接受器，也就是 HER2 過度表現，造成細胞快速生長。在臨床上在原發性乳癌病人中，會發現約有 25% 到 30% 其癌細胞有 HER2 過度表現的現象；而這些乳癌患者比無 HER2 過度表現患者，預後較差，對荷爾蒙治療或傳統化學治療的效果也較差，在短時間內復發的機率相對較高，甚至病人存活時間也較短。由這些觀察中可以推測 HER2 過度表現可能是導致此類乳癌發生的原因之一。

標靶藥物抑制 ErbB 的方法有兩種，一個是和位於細胞表面的 EGF receptor 結合，讓受質不能 binding，這是單株抗體的功能；另一種是阻斷膜內的 tyrosine

kinase，阻止自體磷酸化這個步驟，這部份是化學小分子的作用。兩個都可以阻止信號傳遞。

目前美國藥物食品管理局只有核准使用於 HER2 陽性乳癌病人的標靶藥物治療，為 Trastuzumab(Herceptin<sup>®</sup>)、Lapatinib(Tykerb<sup>®</sup>)、Pertuzumab(Perjeta<sup>®</sup>)。

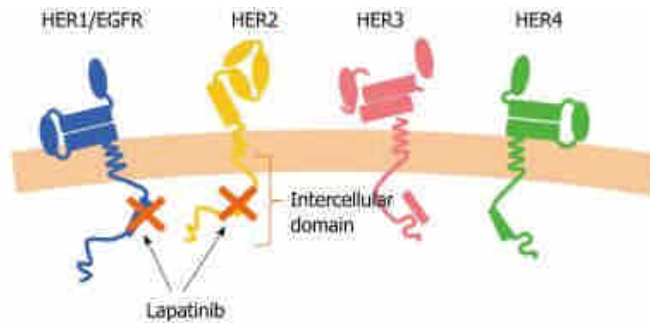
- Trastuzumab 是結合 HER2 膜外的接受器，讓受質無法結合，而達到抑制細胞內訊息傳遞及抗體依賴性細胞傳導細胞毒殺反應等的抑制作用，導致細胞無法生長、分裂。所以 Herceptin 適用於 HER2 蛋白過度表現，或其基因放大的病人。Herceptin 單獨使用可以用於做過手術或化療的早期乳癌或轉移性乳癌，和紫杉醇類(paclitaxel or docetaxel) 併用適用於沒做過化療的轉移性乳癌。和 5-FU、cisplatin 則是用於沒做過化療的轉移性胃癌。副作用有常見的發燒腹瀉等，嚴重的有充血性心衰竭、左心室功能降低、肺毒性等。



World J Clin Oncol.2011 February 10;2(2): 125-134.

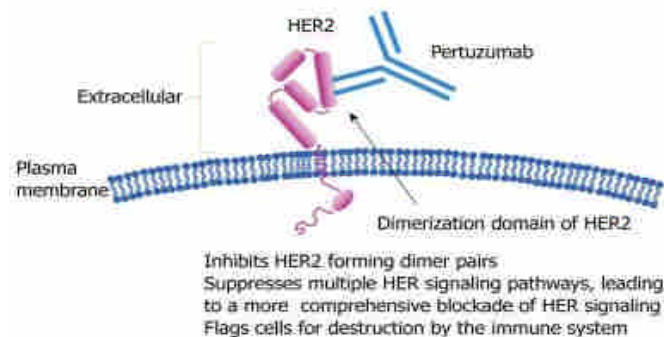
- Lapatinib 為一口服，是同時抑制 EGFR(epidermal growth factor receptor)及 HER2 的 Tyrosine Kinase，減少增殖、血管新生、轉移，促進細胞凋亡。臨床上可有效被使用於具有 HER2 陽性的晚期乳癌病人的第一線治療或合併 capecitabine 作為第二線的治療。在乳癌的后線治療，甚至是 Herceptin 無效的病人都有不錯療效。因為為小分子，期能通過 blood-brain barrier，在治療乳癌腦部轉移時有相當成效。副作用有常見的腹瀉、噁心嘔吐、紅疹、疲倦，嚴重的有間質性肺炎、左心室功能障礙。





World J Clin Oncol.2011 February 10;2(2): 125-134.

- Pertuzumab 是一種基因重組製成，擬人化單株抗體，其結合於 HER2 接受器的二聚體化結構(dimerization domain)，可以避免誘導 HER2 接受器形成二聚體，並可阻斷其他 HER 家族中的受體所造成的訊息傳遞路徑。Pertuzumab 藉由阻斷 HER2 與 EGFR(HER1)以及 HER3 之間的二聚體化，因而抑制來自 HER2/HER3 與 HER2/EGFR 二聚體的訊息繼續傳遞下去，此機轉較 Herceptin 具有更強的 HER2 抑制作用。由於作用機轉的不同，理論上 pertuzumab 可以阻斷對 Herceptin 有抗藥性之細胞中的 HER2 與 IGF-1R 之間的交互作用。而 pertuzumab 結構上的 Fab 段也與整個完整單株抗體具有同樣有效的阻斷 HER2 的訊息傳遞作用，因此治療使用上，除了可利用抗體依賴細胞傳導時的細胞毒殺機轉外，在一些並未具有過度表現 HER2 或與藉由 HER2 二聚體夥伴所牽引而發生的訊息傳遞的乳癌病患之治療，仍可能會有療效。



World J Clin Oncol.2011 February 10;2(2): 125-134.

2012 年 1 月在新英格蘭醫學期刊即發表了一篇以 Pertuzumab 併用 Trastuzumab 和 Docetaxel 來治療轉移性乳癌之第三期人體臨床試驗，結果顯示加上 Pertuzumab 的治療組能有效延長無惡化存活期從安慰劑組的 12.4 個月，延長至 18.5 個月(HR=0.62；95% CI=0.51-0.75；p<0.001)。除了在轉移性乳癌的治療，雙標靶阻斷的治療概念也應用於術前輔助治療上，曾發表過的治療組合如：Perjeta<sup>®</sup>併用 Herceptin<sup>®</sup>和歐洲紫杉醇(NeoSphere，TRYPHAENA 等)，相較於單獨使用一種標靶藥物來說，雙標靶阻斷的治療均能有效增加病理完全緩解的比率。根據 TRYPHAENA 臨床試驗結果顯示，HER2 陽性的患者接受雙標靶藥物 Herceptin<sup>®</sup>與 Perjeta<sup>®</sup>的術前輔助治療，能有效提升至 57.3~66.2%的病理完全緩解比例；NeoSphere 臨床試驗結果也顯示 HER2 陽性患者接受雙標靶藥物的術前輔助治療，能提升病理完全緩解達 46%，在 HER2 陽性且賀爾蒙受體陰性患者甚至可高達 63%。

### 藥品適應症與簡介

Perjeta<sup>®</sup> (Pertuzumab)與 Herception 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 陽性轉移性乳癌病患。

2011 年 12 月刊於 New England Journal of Medicine 的 phase III 臨床試驗 CLEOPATRAP：Pertuzamab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer。結果顯示合併使用 Pertuzamab、trastuzumab 與 docetaxel 可延緩乳癌患者的疾病惡化。

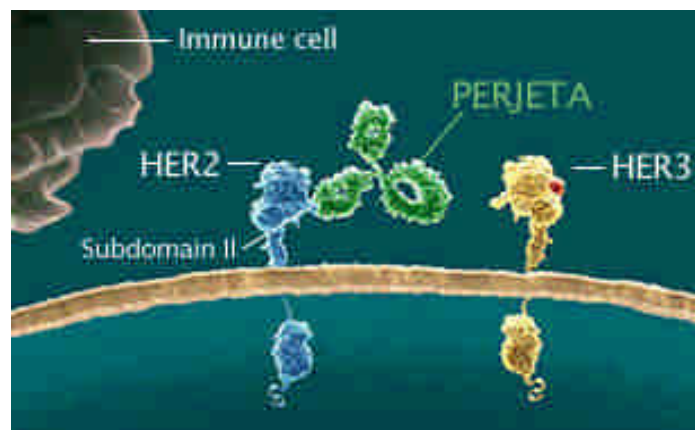
Perjeta<sup>®</sup> 為無菌、澄清至淡乳狀、無色至淡褐色的靜脈輸注用液體。每個單次使用的玻璃小瓶中含 420 mg 的 pertuzumab，濃度為 30 mg/mL。賦形劑含有：L-histidine、Glacial Acetic Acid、Sucrose、Polysorbate 20 及無菌注射用水。

## 作用機轉

Pertuzumab是一種重組的人類化單株抗體，其作用標的為人類表皮生長因子第二型接受體(HER2)蛋白質的細胞外二聚作用區域(次區域II)，因此能阻斷HER2和其他人類表皮生長因子接受體(HER)家族成員(包括EGFR、HER3及HER4)的配體依賴型之異質二聚化作用(ligand-dependent heterodimerization)。因此，pertuzumab能經由兩個主要的訊號途徑[有絲分裂活化蛋白質(Mitogen-activated protein, MAP)激酶及磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)]來抑制配體誘發的細胞內訊號傳遞(ligand-initiated intracellular signaling)。這些訊號傳遞路徑受到抑制後，分別會導致細胞生長停止及凋亡。此外，pertuzumab 也會調節抗體依賴型細胞媒介細胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。

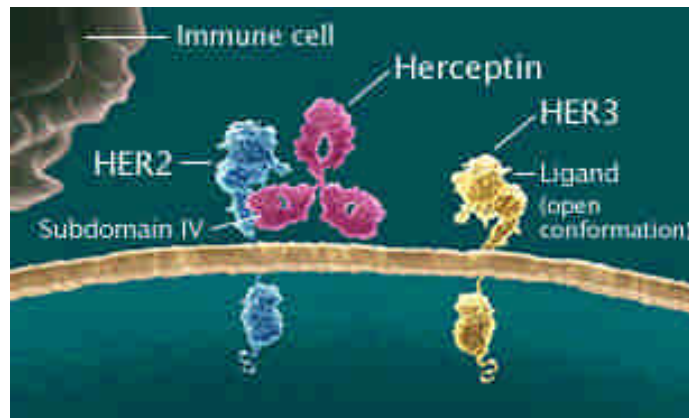
與 Herception 之差別：

PERJETA inhibits HER2:HER3 dimer formation and downstream signaling, while also mediating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC).



<http://www.perjeta.com/hcp/>

Herceptin binds to subdomain IV and disrupts ligand-independent HER2 signaling. Herceptin also mediates ADCC, mediating



<http://www.perjeta.com/hcp/>

臨床研究這項隨機分配試驗為多中心、雙盲、安慰劑對照試驗，對象為808名患有HER2陽性轉移性乳癌的患者。乳房腫瘤檢體需證實為HER2過度表現，定義為中央實驗室判定IHC分數為3+或FISH法的放大率 $\geq 2.0$ 。病患是以1:1的比例隨機分配至安慰劑併用trastuzumab及docetaxel治療組或PERJETAR 併用trastuzumab及docetaxel治療組。隨機分配會依照先前治療(先前曾接受或不曾接受輔助/前導性抗HER2治療或化學治療)及患者所在地理位置(歐洲、北美洲、南美洲及亞洲)予以分層分析。患者先前曾接受過輔助治療或前導性治療者，在加入試驗前應有超過12個月的無疾病間隔時間(disease free interval)。

PERJETAR 由靜脈給藥，起始劑量為840mg，繼之為每3週420 mg。Trastuzumab由靜脈給藥，起始劑量為8 mg/kg，繼之為每3週6 mg/kg。患者會持續接受PERJETA<sup>R</sup>及trastuzumab治療，直到疾病惡化、撤回同意書或出現無法接受的毒性為止。Docetaxel是以75mg/m<sup>2</sup>的起始劑量靜脈輸注給藥，每3週給藥一次，至少給藥6個週期。若docetaxel的起始劑量耐受性良好，試驗醫師可權衡提高劑量至100 mg/m<sup>2</sup>。在主要分析時，安慰劑治療組接受試驗藥物治療的平均週期數為16.2，PERJETA<sup>R</sup>治療組為19.9。

隨機分配試驗的主要指標為獨立審查機構(IRF)所評估的疾病無惡化存活(PFS)。PFS定義為從隨機分組當天算起至疾病惡化或在最後一次腫瘤評估後的18週內所發生的死亡(不論任何理由)為止之期間。其他指標包括總存活期(OS)、PFS (由試驗醫師評估)、客觀反應率(ORR)及反應時間。

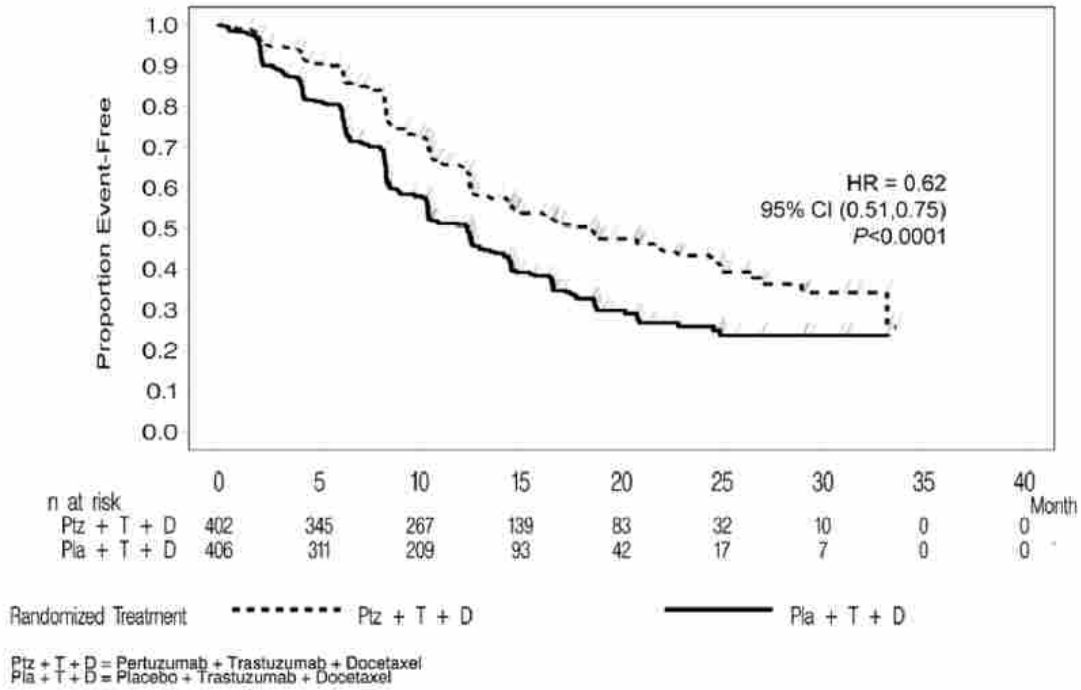
各治療組間患者人口統計學及基期特徵的分布相當平均。年齡中位數為54歲(範圍從22-89歲)，59%為白種人，32%為亞洲人，4%為黑人。除了2名男性患者外，其餘皆為

女性病患。17%的患者於北美洲加入，14%於南美洲，38%於歐洲，31%於亞洲。治療組間的腫瘤預後特徵相似，包括荷爾蒙受體狀態(陽性48%，陰性50%)、具有內臟疾病(78%)及僅具有非內臟疾病(22%)。每個治療組都約有半數病人先前曾接受過輔助或前導性抗HER2治療或化學療法治療(安慰劑組47%，PERJETAR組46%)。在患有荷爾蒙受體陽性腫瘤的患者中，45%曾接受輔助荷爾蒙治療，11%曾因轉移性疾病接受荷爾蒙治療。11%的患者先前曾接受輔助或前導性的trastuzumab治療。

根據隨機分配試驗的結果顯示：相對於安慰劑治療組，IRF評估的PFS於PERJETAR治療組在統計上有明顯的改善[風險比(HR)= 0.62，95%信賴區間(CI)：0.51, 0.75， $p < 0.0001$ ]，且其PFS中位數增加了6.1個月(PERJETAR治療組相較於安慰劑治療組的PFS中位數分別為18.5個月及12.4個月)(見圖1)。由試驗醫師評估的PFS與IRF評估的PFS之結果相當。在各患者次族群中均觀察到一致的結果，包括年齡(< 65或 $\geq$  65歲)、人種、患者所在地理位置、先前曾接受輔助/前導性抗HER2治療或化學治療(是或否)，及先前曾接受輔助/前導性trastuzumab治療(是或否)。在患有荷爾蒙受體陰性疾病的患者次族群中( $n = 408$ )，風險比為0.55 (95% CI：0.42, 0.72)。在患有荷爾蒙受體陽性疾病的患者次族群中( $n = 388$ )，風險比為0.72 (95% CI：0.55, 0.95)。在疾病限於非內臟轉移的患者次族群中( $n = 178$ )，風險比為0.96 (95% CI：0.61, 1.52)。

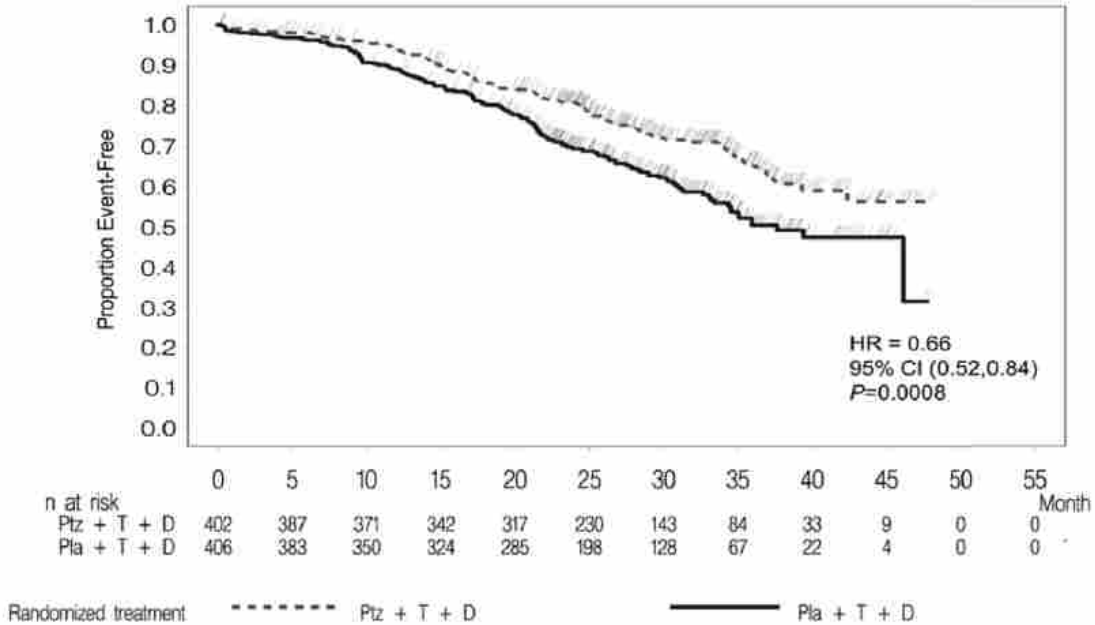
進行最終PFS分析時，有165名患者已死亡，安慰劑治療組的死亡率(23.6%)高於PERJETAR治療組(17.2%)；OS資料不足且期中OS分析的結果並未達到統計上明顯改善的預定中止界線。於額外追蹤一年後進行的第2次OS期中分析，結果證實統計上明顯的OS改善[風險比 = 0.66 (95% CI：0.52, 0.84)， $p=0.0008$ ]，見表2及圖2。患者次族群中的OS結果與IRF評估的PFS中觀察到的結果一致，但不包括疾病限於非內臟轉移的患者次族群[風險比 = 1.42 (95% CI：0.71, 2.84)]。

圖 1 隨機分配試驗中 IRF 評估的疾病無惡化存活期 Kaplan-Meier 曲線



Perjeta仿單

圖 2 隨機分配試驗中總存活期的 Kaplan-Meier 曲線



Perjeta仿單



表 2 隨機分配試驗的療效摘要

參數	PERJETA <sup>®</sup> + trastuzumab + docetaxel n=402	安慰劑 + trastuzumab + docetaxel n=406	風險比 (95%信賴區 間)	p 值
疾病無惡化存活期(獨立審查)				
該事件的病患數	191 (47.5%)	242 (59.6%)	0.62	< 0.0001
中位數時間(月)	18.5	12.4	(0.51, 0.75)	
總存活期(第 2 次期中分析)				
死亡的病患數	113 (28.1%)	154 (37.9%)	0.66	0.0008*
中位數時間(月)	NR	37.6	(0.52, 0.84)	
客觀反應率(ORR, 獨立審查)				
完成分析的病患數	343	336		
客觀反應(CR + PR)	275 (80.2%)	233 (69.3%)		
完全反應(CR)	19 (5.5%)	14 (4.2%)		
部分反應(PR)	256 (74.6%)	219 (65.2%)		
反應時間中位數(月)	20.2	12.5		
客觀反應率之差異 95%信賴區間	10.8% (4.2%, 17.5%)			0.0011

\* 總存活期第 2 次期中分析的風險比及 p 值達到預定的療效中止界線(風險比  $\leq 0.739$ ,  $p \leq 0.0138$ )。

NR = 未達到 CI = 信賴區間

#### Perjeta仿單

儘管單獨使用pertuzumab能抑制人類腫瘤細胞的增生，pertuzumab與trastuzumab併用對於HER2過度表現之異種移植模型有顯著增強的抗腫瘤活性。

#### 藥物動力學

Pertuzumab在2-25 mg/kg的劑量範圍間表現出線性的藥物動力學特性。依據群體(共481名患者)藥動學的分析，pertuzumab清除率(CL)的中位數為 0.24 L/day，半衰期中位數為18日。在840mg的起始劑量及其後每3週420mg的維持劑量下，於第一劑維持劑量後達到pertuzumab 的穩定狀態濃度。

依據群體藥動學的分析，不論年齡、性別及種族(日本人或非日本人)對藥動學皆無影響。作為共變數的基期血清白蛋白濃度(baseline serum albumin)及淨體重(lean body weight)僅對藥動學參數造成些微的影響。因此，不需針對體重或基期白蛋白濃度調整劑量。

在隨機分配試驗次研究的37名患者中，並未發現pertuzumab 與trastuzumab之間及pertuzumab 與docetaxel 之間有藥物交互作用。

不曾針對 Perjeta<sup>®</sup> 進行過專門的腎功能不全試驗。根據群體藥物動力學分析的結果，在輕度(CLcr 60-90 mL/min, n = 200)及中度(CLcr 30-60 mL/min, n = 71)腎功能不全的患者中，pertuzumab 的曝露量與腎功能正常(CLcr 高於 90 mL/min, n = 200)的患者相似。在所觀察的 CLcr 範圍內(27-244 mL/min)，並未發現 CLcr 與 pertuzumab 曝露量間的相關性。故輕度(肌酸酐清除率[CLcr] 60-90 mL/min)或中度(CLcr 30-60 mL/min)腎功能不全的患者不需調整 PERJETAR 的劑量。由於現有的藥物動力學資料有限，無法針對重度腎功能不全(CLcr 低於 30 mL/min)患者提供劑量調整的建議。

## 劑量與用法

- 建議劑量與療程

Perjeta<sup>®</sup> 的起始劑量為 840 mg，靜脈輸注時間為 60 分鐘，之後每 3 週給予 420 mg，靜脈輸注時間為 30 至 60 分鐘。

當 trastuzumab 和 Perjeta<sup>®</sup> 併用治療時，trastuzumab 的起始建議劑量為 8 mg/kg，靜脈輸注時間為 90 分鐘，之後每 3 週給予 6 mg/kg，靜脈輸注時間為 30 至 90 分鐘。

Perjeta<sup>®</sup>、trastuzumab 及 docetaxel 藥物應依序給予。Perjeta<sup>®</sup> 及 trastuzumab 可以任意順序給藥。Docetaxel 應在 Perjeta<sup>®</sup> 及 trastuzumab 之後給藥。PERJETAR 每次輸注完畢後及任何隨後的 trastuzumab 或 docetaxel 輸注開始前，建議先觀察 30 至 60 分鐘。

- 劑量調整

延遲或忘記給藥時，若連續兩次輸注的期間少於 6 週，應投予 Perjeta<sup>®</sup> 420 mg 之劑量。不需要等到下次預定給藥的時間。若連續兩次輸注的期間超過(含) 6 週，則 Perjeta<sup>®</sup> 應重新給予 840 mg 的起始劑量，靜脈輸注時間為 60 分鐘，然後每 3 週以 30 至 60 分鐘靜脈輸注給予 420 mg。

若病患出現與輸注相關的反應，則 Perjeta<sup>®</sup> 的輸注速率可減緩或中斷。如病患出現嚴重過敏反應，則應立刻停止輸注。

- 當有下列任何一種情況時，Perjeta<sup>®</sup> 及 trastuzumab 應至少停藥 3 週：

- 左心室射出率低於 40% 或
- LVEF 介於 40% - 45% 之間，且比治療前降低 10% 以上

若 LVEF 恢復至超過 45%，或介於 40 - 45% 之間且比治療前降低不到 10%，則 Perjeta<sup>®</sup> 可重新給藥。若左心室射出率在大約 3 週內重覆檢測未見改善，或進一步降低，則強烈建議停用 Perjeta<sup>®</sup> 及 trastuzumab，但若個別病患的用藥利益大於其風險則除外。



若暫停或停止trastuzumab 治療，則Perjeta<sup>®</sup>也應隨之暫停或停藥。若停止docetaxel 治療，Perjeta<sup>®</sup>及trastuzumab 治療仍可繼續。Perjeta<sup>®</sup>不建議降低劑量。

- 給藥的製備

僅經由靜脈輸注給藥。本品不得以靜脈推注或快速灌注方式給藥。Perjeta<sup>®</sup>不可與其他藥物混合。

以無菌技術製備輸注用溶液，步驟如下：

1. 注射藥物在使用前應以肉眼檢查是否有顆粒存在及是否變色。
2. 從藥瓶中抽取適量的PERJETAR 溶液。
3. 注入 250 mL 含有0.9%氯化鈉的聚氯乙烯(PVC)或非聚氯乙烯的聚烯烴材質(non-PVC polyolefin)之輸注袋內稀釋。
4. 輕輕反轉以混合稀釋溶液。不可搖晃。
5. 製備完成後，應立即使用。

### 特殊使用族群

- 兒童之使用：使用於兒童患者的安全性及療效資料尚未建立。
- 老年人之使用：根據群體藥物動力學分析，並未在< 65 歲(n = 306)及≥ 65 歲(n = 175)的患者間觀察到pertuzumab 的藥物動力學有顯著差異。
- 懷孕婦女：妊娠用藥分級D。
- 腎功能不全：由於現有的藥物動力學資料有限，無法針對重度腎功能不全(Clcr低於30 mL/min)患者提供劑量調整的建議
- 肝功能不全：針對肝功能不全對pertuzumab 藥物動力學的影響評估，未進行過相關臨床試驗。

### 藥物不良反應

- 胚胎-胎兒毒性

Perjeta<sup>®</sup>若用於懷孕女性，可能導致胎兒傷害。給予懷孕馬來猴(cynomolgus monkey)pertuzumab治療時，會導致羊水過少、胎兒腎臟發育延遲及胚胎-胎兒死亡。若於懷孕期間給予Perjeta<sup>®</sup>，或患者在此藥物治療期間懷孕，應將藥物對胎兒的潛在危險告知患者。

須於展開Perjeta<sup>®</sup>治療前須確認懷孕狀態。告知患者胚胎-胎兒死亡及先天缺陷等相關風險，以及治療期間與之後進行有效避孕的必要性。指示患者在疑似懷孕時立即與其健康照護提供者聯絡。監測Perjeta<sup>®</sup>治療期間懷孕的患者是否有羊水過少的情況。若發生羊水過少，進行適合胎齡且與醫界照護標準相符的胎兒檢測。以靜脈補充流體治療接觸到PERJETAR而造成的羊水過少的療效未明。

- 左心室功能不全

有報告指出，抑制HER2活性的藥物(包括Perjeta<sup>®</sup>在內)會降低左心室射出率。在隨機分配試驗中，相較於安慰劑併用trastuzumab及docetaxel治療，Perjeta<sup>®</sup>併用trastuzumab及docetaxel治療並不會增加有症狀之左心室收縮功能不全(LVSD)的發生率或降低左心室射出率(LVEF)。Perjeta<sup>®</sup>治療組患者及安慰劑治療組患者中，左心室功能不全的發生率分別為4.4%及8.3%。Perjeta<sup>®</sup>治療組患者及安慰劑治療組患者中，有症狀之左心室收縮功能不全(鬱血性心衰竭)的發生率分別為1.0%及1.8%。先前曾接受過anthracyclines或胸部放射線治療者，其左心室射出率降低的風險可能較高。

Perjeta<sup>®</sup>未曾針對下列患者做過研究：治療前左心室射出率 $\leq$  50%者；之前有鬱血性心衰竭(CHF)病史者；之前使用trastuzumab治療期間，左心室射出率曾下降至 $<$  50%；可能損害左心室功能的情況，例如未獲得控制的高血壓、近期曾發生心肌梗塞、需要治療的嚴重心律不整、或之前接受anthracycline治療之累積曝藥量 $>$  360 mg/m<sup>2</sup>的doxorubicin或與其相當的藥物。

在Perjeta<sup>®</sup>開始治療前及定期(例如：每3個月)在治療期間評估左心室射出率，以確保左心室射出率能維持在正常範圍內。若左心室射出率 $<$  40%，或介於40% - 45%之間且比治療前降低了10%以上，則暫停Perjeta<sup>®</sup>及trastuzumab用藥，並於約3週內重複左心室射出率評估。若左心室射出率並未改善或繼續降低，則停止Perjeta<sup>®</sup>及trastuzumab治療，除非對該患者的效益高於其風險。

- 輸注相關的反應、過敏反應/全身性過敏反應

Perjeta<sup>®</sup>曾引起輸注及過敏反應。隨機分配試驗中對輸注反應的定義為：輸注期間或輸注當天所發生的任何陳述為過敏、全身性過敏反應(anaphylactic reaction)、急性輸注反應或細胞激素釋放症候群之事件。Perjeta<sup>®</sup>起始劑量會在trastuzumab及docetaxel給藥的前一天先行給予，以觀察與Perjeta<sup>®</sup>相關的反應。僅使Perjeta<sup>®</sup>治療的第一天，Perjeta<sup>®</sup>治療組患者及安慰劑治療組患者的輸注反應總發生率分別為13.0%及9.8%。少於1%發生3 - 4級不良反應。最常見的輸注反應( $\geq$  1.0%)為發燒、寒顫、疲倦、頭痛、虛弱、

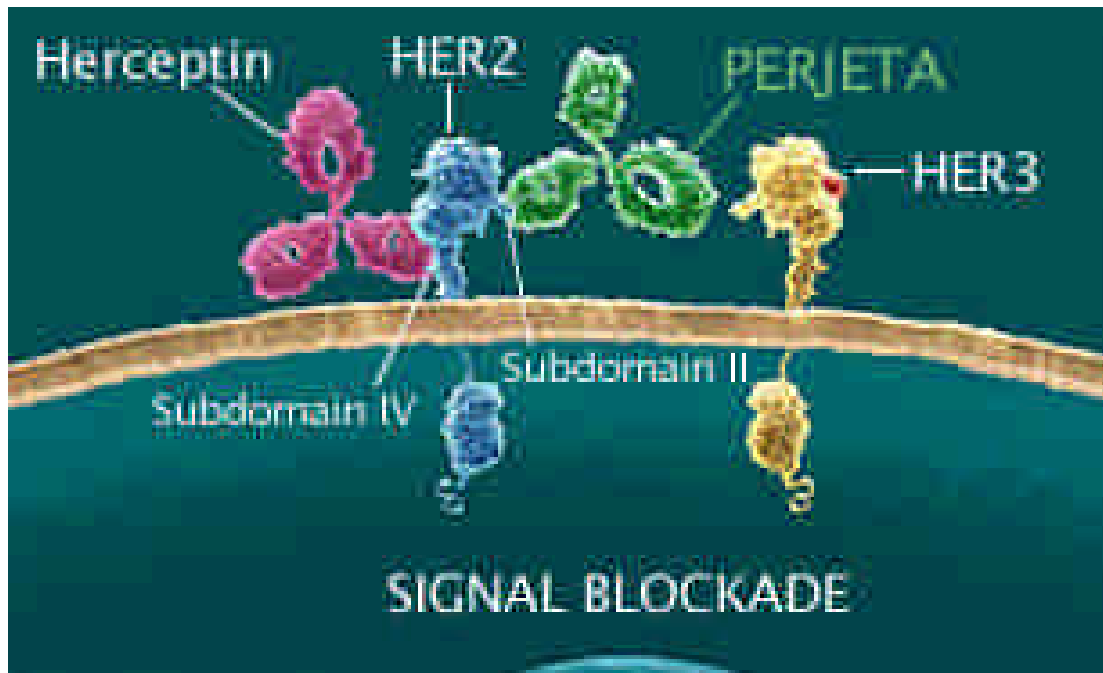
過敏及嘔吐。在第二治療週期時，當所有藥物於同一天給予，PERJETAR 治療組中最常見的輸注反應( $\geq 1.0\%$ )為疲倦、味覺異常、過敏、肌痛及嘔吐。

在隨機分配試驗中，Perjeta<sup>®</sup>治療組及安慰劑治療組中過敏/全身性過敏反應的總發生率分別為10.8%及9.1%。依據美國國家癌症研究院不良事件常用術語標準(NCI-CTCAE)第三版，Perjeta<sup>®</sup>治療組及安慰劑治療組之3-4 等級過敏/全身性過敏反應的發生率分別為2%及2.5%。整體說來，Perjeta<sup>®</sup>治療組及安慰劑組分別有4 人及2 人發生了全身性過敏反應。

Perjeta<sup>®</sup>首次輸注結束後60分鐘內，以及其後的輸注結束後30分鐘內，應嚴密監測患者。若出現與輸注相關的顯著反應，輸注速率應予以降低或中斷，並提供適當的醫療。應嚴密監測患者，直到徵兆和症狀都完全消失為止。如患者出現重度的輸注反應，應考慮永久停藥。

## 結語

雖然目前臨床治療用於 HER2 陽性的乳癌病人有多種藥物，但由於癌細胞的多樣和變異性，以致於大多數的藥物在經過一段時間的治療使用後，最終都會產生抗藥性導致治療無效。即使 Herceptin<sup>®</sup>初期使用於 HER2 陽性的轉移性乳癌病人是有效，但病人大都會在有效的 12 個月內產生抗藥性。對於此類病人，即使再使用 Tykerb<sup>®</sup>治療，其療效也僅能持續 6 個月左右。至於使用 Herceptin<sup>®</sup>做為術後輔助性治療的 HER2 陽性病人，治療後疾病復發仍是時有所聞。因此，目前用於治療 HER2 陽性的乳癌病人來看，要如何利用生物標記，來選擇病人適合的標靶治療，以達到最好的療效並避免不必要的副作用，是值得繼續努力的方向。如今雙標靶阻斷的治療即是我們的希望與期待，Pertuzumab 主要作用於 HER2 接受器上的 subdomain II，而 Trastuzumab 主要作用於 HER2 接受器上的 subdomainIV，兩者於 HER2 接受器結合的位置不同，其具有互補作用；在第二期的臨床實驗當中也發現，若兩者一起並用時，HER2 接受器完全被包圍，比起單用一種標靶阻斷的治療其抑制癌細胞生長來的有效。



PERJETA + Herceptin provide a more comprehensive blockade of HER2-driven signaling pathways.

<http://www.perjeta.com/hcp/>

#### 參考資料

1. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. Baselga J et al. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
2. 行政院衛生署國民健康局編印。民國 99 年癌症登記報告。中華民國 102 年 2 月出版。  
<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Stat/StatisticsShow.aspx?No=201305060001>
3. 邱宗傑。治療再突破-用於乳癌治療的抗 HER2 的新標靶藥物。癌症新探 58 期。
4. 王緯書。抗癌新藥-Pertuzumab。癌症新探 62 期。
5. HER2-Positive Breast Cancer. Kimberly L Blackwell, MD, Mark D Pegram, MD, Neil Love, MD. <http://www.researchtopractice.com/>
6. 張源清醫師。談 HER2 陽性乳癌治療的進展。台灣癌症基金會。  
<http://www.canceraway.org.tw/>。
7. 詹宗晃·劉敏醫師。乳癌的分期與治療。台灣癌症基金會。  
<http://www.canceraway.org.tw/>。
8. Targeted therapy in non-small-cell lung cancer—is it becoming a reality? Filip Janku, David J. Stewart & Razelle Kurzrock. *Nature Reviews Clinical Oncology*

7, 401-414(July 2010).

9. 乳癌防治基金會

10. PERJETAR 藥品仿單。



藥劑部 102 年 10 月-102 年 12 月藥品異動

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨或停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
MgO 250mg (Magnesium Oxide) (OMGO)	<b>MgO 250mg 榮民 (Magnesium Oxide) (OMAG02)</b>	1. 適應症：緩解胃部不適或灼熱感、或經診斷為胃及十二指腸潰瘍、胃炎、食道炎所伴隨之胃酸過多；軟便。 2. 本品項為同成分、同劑量取代。
ERYthromycin OPH 0.5% (Erythromycin) (TERY)	<b>Tetracycline OPH Oint. (Tetracycline ) (TTET01)</b>	1. 適應症：眼部細菌傳染性炎症。 2. 本品項為不同成分、不同劑量取代。 3. 本品項成分為Tetracycline HCl 10 mg/g，5g/tube。
Flucason susp.0.02% 5ml/bot (Fluorometholone) (TFL0.02)	<b>Foxone susp.0.02% 5ml/bot (Fluorometholone) (TFOX)</b>	1. 適應症：眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、虹彩炎、虹彩毛樣體炎。 2. 本品項為同成分、同劑量取代。
Rinderon-A eye oint 3gm (Betamethasone/Fra diomycin) (TRIA)	<b>Eye Betason-N oint. 3gm (Betamethasone/N eomycin) (TEYE)</b>	1. 適應症：眼科疾患、眼瞼結膜疾患、角膜疾患、鞏膜疾患、脈絡膜疾患。 2. 本品項為同成分、不同劑量取代。 3. 本品項成分為Betamethasone 2mg/gm + Neomycin 3.5mg/gm，3gm/tube。
Fluorouracil ICN★ 1g/20ml/vial (Fluorouracil ) (IFLU-1)	<b>5-FU (Fluorouracil) ★ 1g/20ml/vial (Fluorouracil) (I5FU)</b>	1. 適應症：消化器癌(如胃癌、直腸癌、結腸癌)、肺癌、乳癌病狀之緩解。 2. 本品項為同成分、同劑量取代。
Jia-Cal(Ca-citrate) (OJIA)	<b>Callate(Ca-citrate) (OCALL)</b>	1. 適應症：鈣質補充劑及腎性骨發育不全症之緩解。 2. 本品項為同成分、同劑量取代。 3.此藥品成分為Calcium citrate 950mg/tab。
POLYTAR liquid 150ml/bot (Tar) (TPOL-1)	<b>Clobex Shampoo 60mL/bot (Clobetasol) (TCLO01)</b>	1. 適應症：局部性治療成人之中度頭皮乾癬。 2. 本品項為不同成分、不同劑量取代。 3. 此藥品為洗髮劑，成份為Clobetasol propionate 0.5 mg/g，0.45mg/mL，60mL/bot。

通告主旨：藥品異動

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
<b>NovoRapid Penfill★</b> 3ml (insulin aspart ) (INVR-P)	<b>NovoRapid FlexPen★</b> <b>100U/mL, 3mL/pen</b> (insulin aspart) (INVR)	1. 適應症：糖尿病。 2. 本品項為同成分、同劑量、筆型注射劑取代。
<b>NovoMix 30 Penfill</b> <b>★3ml</b> (Insulin 短效+中效) (INVM-P)	<b>NovoMix 30 FlexPen★</b> <b>100U/mL, 3mL/pen</b> (Insulin 短效+中效) (INVM)	1. 適應症：糖尿病。 2. 本品項為同成分、同劑量、筆型注射劑取代。 3. 此藥品成分為Insulin Aspart : Insulin Aspart Protamine 30:70。
<b>Smokfree(戒菸貼片)10 號</b> (Nicotine 10x10) (TSMO-10)	<b>Nicotinell TTS 30</b> <b>克菸貼片 3 0</b> (Nicotine) (TNIC-30)	1. 適應症：幫助戒煙。 2. 本品項為同成分、不同劑量取代。 3. 此藥品主成分24小時平均釋出量為21mg，Nicotinell含量為52.5mg/pc。

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
<b>Ozurdex(intravitreal implant)0.7mg' #'</b> <b>(Dexamethasone)</b> <b>(TOZU)</b>	1. 適應症：用於18歲以上，因BRVO（Branch Retinal Vein Occlusion）或CRVO（Central Retinal Vein Occlusion）導致黃斑部水腫，使視力下降至0.4以下達6週以上者，且視網膜黃斑厚度經眼部電腦斷層掃描（Optical Coherence Tomography, OCT）檢測 $\geq 300 \mu m$ 且無下列情形者：(1)青光眼確診者。(2)曾因使用steroid而使眼壓上升10mmHg或達25mmHg者。(3)曾有青光眼病史，或視神經盤或視野有青光眼變化者。用於影響眼後房的非感染性葡萄膜炎的治療。（說明：以下情況不建議使用：(a)眼球感染或眼周感染。(b)曾有眼球疱疹感染病史者。(c)患有活動性或不活動性toxoplasmosis患者。(d)明顯鞏膜變薄或鞏膜突出或有可能因使用此劑型導致鞏膜破裂者。(e)使用抗凝血劑或有可能因使用此劑型導致玻璃體內出血者。(f)曾對本品任何成分過敏者。） 2. 本品項成分為Dexamethasone 0.7mg/syri.
<b>Perjeta★420mg/14mL/vial</b> <b>(Pertuzumab)</b> <b>(IPERJ)</b>	1. 適應症：Perjeta與Herceptin及docetaxel併用於治療轉移後未曾以抗HER2或化學療法治療之HER2陽性轉移性乳癌病患。

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為常備藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
<b>Hepac Lock Flush 100 USP units/ml (Heparin) (IHEP)</b>	1. 適應症：用於中央靜脈導管封管，以維持導管通暢。 2. 限化療病患使用。

通告主旨：藥品新增

通告事由：經簽呈通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
<b>Xenazine 25mg " # " (Tetrabenazine) (OXENA)</b>	1. 適應症：治療亨汀頓舞蹈症之舞蹈症狀。 2. 此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!
<b>EdurantTM FC 25mg ' #' (Rilpivirine) (OEDU)</b>	1. 適應症：適用於與其它抗反轉錄病毒藥物併用，藉以治療先前未曾使用過抗病毒藥物治療之愛滋病毒(HIV-1)感染且病毒量HIV-1 RNA≤100,000 copies/mL 之成人患者。 2. 此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!