

疑似 Topotecan 引起嗜中性白血球減少症之案例討論

佛教大林慈濟綜合醫院藥劑科藥師 吳建廷、莊美華

摘要

目前文獻證實 topotecan 會隨給予劑量高低而相對造成骨髓抑制 (myelosuppression) 之發生率，特別是白血球減少 (leucopenia) 及嗜中性白血球缺乏症 (neutropenia) 之發生率分別為41%及78%。本案例經綜合評估結果，發生嗜中性白血球缺乏症及白血球減少的時間為給藥後7至14天，疑似為 topotecan 所引起之藥物不良反應。本案例若以 Naranjo scale 來評估，總分為8分，藥物不良反應等級為「可能」，屬不可預防之不良反應，建議醫師將此不良反應紀錄於電子病歷中並紀錄於病人用藥紀錄卡中，衛教病人主動告知醫師以避免不良反應再次發生。同時希望藉由白血球數和白血球鑑別的監測，可減輕嗜中性白血球減少症的發生。

關鍵字：白血球減少、嗜中性白血球缺乏症、leukopenia、neutropenia

壹、前言

Topotecan 是喜樹鹼 (camptothecin) 的半合成衍生物，主要抗癌機轉為抑制酵素 topoisomerase I。Topoisomerase I 可逆性催化 DNA 單股之斷裂及再連接，將纏繞的 DNA 雙股鬆開以助其複製。Topotecan 藉由干擾 DNA 在複製過程中複製叉 (replication fork) 部位斷裂之 DNA 單股進行再連接，促其在體外誘導細胞凋亡。Topotecan 之衛生署核准適應症，主要用於卵巢癌及小細胞肺癌之第二線化學治療 (第一線化學治療應包括白金化合物)，以及 topotecan 與 cisplatin 併用

適用於治療經組織學檢查確定患有第 IV-B 期，復發性或持續性子宮頸癌，且不適合以外科手術及 (或) 放射療法進行治療的患者。治療子宮頸癌的建議為：topotecan 於第1、2 及第3天，每天以30分鐘的時間靜脈輸注0.75 mg/m²，而 cisplatin 則於第1天靜脈輸注 50 mg/m² 的劑量，且應於投予 topotecan 之後給藥。此療程應每21天重複一次，持續進行6個療程或直到出現病情惡化的現象為止，除非患者的嗜中性白血球計數高於或等於 $1.5 \times 10^9/L$ ，血小板計數高於或等於 $100 \times 10^9/L$ ，且血紅素值高於或等於9 g/dL，否則不

可再度投予 topotecan。治療卵巢癌及小細胞肺癌的建議為：於21天療程的第一天開始，連續5天，每天以30分鐘的時間靜脈輸注1.5 mg/m²。在腫瘤未惡化的情況下，建議至少應完成4個療程。若於任一療程中發生嚴重的嗜中性白血球減少症 (ANC < 100 cells/mm³)，則應將後續療程中的劑量減低0.25 mg/m²。除此之外，發生嚴重的嗜中性白血球減少症時，亦可在下一個療程的第6天 (即 topotecan 治療階段結束的24小時之後) 開始投予 lenograstim (G-CSF)¹⁻⁴。

貳、病例報告

王小姐，47歲，身高154.5公分，體重59.4公斤，因罹患子宮頸惡性腫瘤且有淋巴結轉移，經檢查診斷腫瘤分期為第 IV 期。此病人於2002年1月2日手術開刀切除患部並進行手術後的補足化學治療 (carboplatin and ifosfamide)，給予兩年的時間，於2006年10月至本院看診，發現其子宮頸呈現多發性硬塊，腫瘤標記篩檢經檢測結果為：CA-125: 287.1 (閾值30 U/mL)，癌胚抗原CEA: 44 (正常值 < 3 µg/mL)，上皮細胞癌關聯抗原SCC: 0.4 (正常值 < 1.2 µg/mL)。隨即安排正子造影及大腸鏡檢查顯示有出血情形，但照會婦產科醫師因無法證實病因而否決此相關資料，患者於2006年11月28日辦理出院。由於腫瘤標記 CA-125 持續升高，病人於2007年1月29日安排腹部超音波確認腫塊形成，願意接受化學藥物治療，於2007年1月31日開始救援性化學治療。病人於2009年3月17日入院做化學治療，從18至22日施打 topotecan 1.5 mg 後 (第二次施打 topotecan)，經由一週住院觀察，3月30日血液檢查報告指出：WBC：1040/µL、絕對嗜中性白血球數 (absolute neutrophil count, ANC) 為707.2/

µL，但未有發燒，疑似為 topotecan 引起之 neutropenia 及 leukopenia。3月30日開始給予 lenograstim 250 µg QD (3月30日至4月1日) 治療及預防性抗生素 piperacillin-tazobactam 2250 mg Q6H (3/30-4/1日)，經連續3天給予 lenograstim 250 µg 治療後，查4月2日 WBC：2250 /µL、ANC：1620 /µL，已逐漸恢復正常 (表一)。

表一 病人住院用藥紀錄與相關檢驗數據

藥品名稱	劑量/頻率	途徑	3/17	3/18	3/19	3/20	3/21	3/22	3/23	3/24	3/25	3/30	3/31	4/1	4/2	
Topotecan	1.5 mg/QD	IV														
Lenograstim	250 µg/QD	SC														
Piperacillin-tazobactam	2250 mg/ Q6H	IV														
Rabeprazole	20 mg/QD	PO														
Tramadol/ Acetaminophen	37.5 & 325 mg/ Q6H	PO														
Furosemid	40 mg / QD	PO														
Spirolactone	25 mg / BID	PO														
Zolpidem	10 mg/ST	PO														
Estazolam	2 mg/ST	PO														
Aluminum (OH) +Magnesium (OH)2	15 mL/QD	PO														
檢驗項目	標準值單位															
White blood count	(3.8-9.8 × 10 ³ /µL)											2.53	1.04	1.34	2.10	2.25
Neutrophils band	(0-3 %)											9	16	29	20	
Neutrophils segmented.	(45-70 %)											87	59	76	59	52
Lymphocytes	(25-40 %)											12.6	20	3	10	7
Monocytes	(2-8 %)											0.4	7	3	1	13
Eosinophils.	(1-3 %)											0	5	1	8	
Platelet	(120-320 × 10 ³ /µL)											76	3	82	27	57

參、討論

Topotecan 常見副作用為頭痛、噁心及食慾不振，其他副作用就血液毒性方面，造血系統毒性則較為嚴重，以第3或第4級嗜中性球減少症、貧血及血小板減少症之發生率分別為70%、42%及29%。經目前文獻證實，嗜中性白血球數 (neutrophil) 和血小板數為1500 cells/mm³，topotecan 會隨給予劑量高低而相對造成骨髓抑制之發生率，特別是白血球減少及嗜中性白血球缺乏症之發生率分別為41%及78%。若出現短期的嗜中性白血球缺乏症之患者，

G-CSF 建議劑量為每天一次，皮下注射 5 mg/kg，當量標準為 0.64 百萬國際單位 IU/kg/day，或 150 mg/m² /day (19.2 百萬國際單位 IU)，治療至嗜中性白血球回復正常範圍後停止，治療期間最短為 5 至 7 天，一般治療期間為 8 至 14 天，治療期間最長可持續達到 28 天⁵。

回溯文獻，對出現 neutropenic fever 情形 (嗜中性白血球計數低於 1 x 10⁹/L，且體溫超過 38°C) 的患者，建議將後續療程中的 topotecan 劑量降低 20% 至 0.60 mg/m²。對血小板計數下降至 10 x 10⁹ /L 以下的患者，建議應將 topotecan 的劑量降低 20% 至 0.60 mg/m²。當發生 neutropenic fever 情形時，除了降低劑量之外，亦可在下一個療程 (在減量之前) 的第 4 天 (即 topotecan 治療階段結束的 24 小時之後) 開始投予 G-CSF。在使用 G-CSF 之後，如果還有 neutropenic fever 的現象，建議將後續療程中的 topotecan 劑量再降低 20% 至 0.45 mg/m² (表二)⁷。臨床上只有 30-40% 的 neutropenic fever 可以找出致病菌，最常見的致病菌為 *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、staphylococci、streptococci 和 enterococci。對於 neutropenic fever 的病人，儘早給予經驗性的廣效性抗生素，可以減少感染症的發生，並降低病人的死亡率，經驗性抗生素的抗菌範圍必須涵蓋 *K. pneumoniae* 等上述六種常見的致病菌，適合的抗生素包括 meropenem、imipenem-cilastatin、piperacillin-tazobactam、cefepime 或 ceftazidime⁸。標準的經驗性抗生素療法為抗生素組合 (antibiotic combination)，選擇抗生素主要依據個別治療中心主要的病原菌的敏感性試驗，革蘭氏陰性菌傳染的頻率可以依循標準的抗生素組合療法來治療，而初次的經驗性抗生素療法不必涵蓋革蘭氏陽性菌，則可以等到細菌培養證實再給藥。

Neutropenic fever 剛開始廣效性抗生素的治療至少要給予 3 到 5 天，3 到 5 天後再做進一步的評估。若 3 到 5 天後，病人仍持續發燒，則必須持續使用抗生素治療，若發現有進行中的感染症，或有上述必須使用 glycopeptide 的情況，抗生素的組合中必須加入 glycopeptide，而對於必須 glycopeptide 之有效的組合如：vancomycin 合併 cefepime、ceftazidime 或 carbapenem (給或不給予 aminoglycoside)^{8,9}，但若患者已持續發燒 5 天以上，則再考慮加上抗黴菌藥，如 voriconazole、amphotericin B、caspofungin，或 fluconazole，作為預防及治療⁹。經許多研究証實，雖 fluconazole 安全性高，但會有抗藥性的情形發生，一旦出現抗藥性，則建議選擇 amphotericin B 且劑量以 0.5 mg/kg/day 來替代，若再產生 *Aspergillus* 菌種感染，必須以 amphotericin B 劑量 0.7-1 mg/kg/day 作為預防及治療⁵。

表二 Topotecan 不良反應的發生率及處理⁷

學名	Topotecan HCl Inj.	
不良反應		
嚴重程度	整體	重度/危及生命
嗜中性白血球減少 (%)	81	77
貧血 (%)	72	28
血小板減少 (%)	65	34
白血球減少 (%)	63	50
禿頭 (%)	49	6
PPE (%)	1	0
口角炎 (%)	15	0.4
出現不良反應需調整劑量		
調整劑量 (%)	78.3	
延遲給藥 (%)	64.3	
中斷劑量 (%)	14.5	
減少劑量 (%)	51.9	
使用 G-CSF (%)	29.1	

本案例經綜合評估結果，發生嗜中性白血球缺乏症及白血球減少的時間為給藥後7至14天，疑似為化學藥品 topotecan 所引起之藥物不良反應，經給予經驗性抗生素 piperacillin-tazobactam 三天後退燒，且血液檢驗並無長菌情形，但由尿液檢驗呈現革蘭氏陰性菌反應，醫師診斷為泌尿道感染，停掉 piperacillin-tazobactam 後，4月2日改以口服 levofloxacin 用於泌尿道感染的治療，依 IDSA 之治療準則，此 neutropenia 患者在整個臨床病情過程穩定，則屬於低危險群之病人。分析指出，服用 furosemide 及 spironolactone 所造成的顆粒性白血球缺乏症 (agranulocytosis) 及白血球減少之併發症較為罕見，但仍有此方面之報告，此外，普遍有血小板減少之併發症，一般呈現為輕度且無症狀。綜合以上相關資料，雖 furosemide 及 spironolactone 皆為引起患者白血球減少之可能性，但於住院觀察期間，仍持續服用 furosemide 及 spironolactone 於症狀治療，並未造成白血球減少症惡化的情形發生，故排除 furosemide 及 spironolactone 引起之可能性。本案例若以 Naranjo scale 來評估，總分為8分，藥物不良反應等級為「可能」，歸納此案例原因為藥理作用之不良反應，因病情之必要性必須給予化療，因此，屬不可預防之不良反應，建議醫師將此不良反應紀錄於電子病歷中並紀錄於病人用藥紀錄卡中，衛教病人主動告知醫師以避免不良反應再次發生 (表三)。

表三 藥物不良反應評估表

Naranjo algorithm:			
問題	是	否	不知道
1. 曾有此不良反應之報告?	+1	0	0
2. 此不良反應發生在投予懷疑藥物之後?	+2	-1	0
3. 不良反應是否在停用此藥物或投予拮抗劑之後改善?	+1	0	0
4. 再度投予此藥不良反應是否又發生?	+2	-1	0
5. 是否有藥物以外之其他原因引起此不良反應之可能性?	-1	+2	0
6. 給予安慰劑後不良反應是否又發生?	-1	0	0
7. 血液或其他體液之藥物含量是否已達血中濃度?	+1	0	0
8. 當劑量增加或減少時，此反應是否更嚴重?	+1	0	0
9. 是否曾發生對此藥或類似藥之相似反應?	+1	0	0
10. 是否有客觀事實證明此反應?	+1	0	0
不良反應可能性：Topotecan：總分8 <input type="checkbox"/> 極可能 (9分) <input type="checkbox"/> 可能 (5~8分) <input type="checkbox"/> 稍有可能 (1~4分) <input type="checkbox"/> 可疑 (0分)			

肆、結論

此案例中，病人於2月10日及3月18日都曾接受 topotecan 治療，在這期間內都有定期檢測全血球數，經給予 lenograstim 及經驗性抗生素治療，三天後嗜中性白血球數量已於4月2日恢復正常，且白血球數量已趨正常值 (WBC：2250 / μ L)。當臨床發生嗜中性白血球減少症，一般建議為隔離治療，除患者本人，包括照顧及探視家屬都必須戴口罩以保護患者避免受到感染，以及持續5至7天施打 lenograstim 來回復白血球正常值。同時希望藉由全血球數和白血球鑑別的監測，可減輕嗜中性白血球減少症的發生。

參考資料：

1. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.
2. The National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert. preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Available at <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/> Accessed October 2, 2007.
3. Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice, 5th ed. Appendix 56-6 clinical pharmacology of miscellaneous agents. Available at <http://www.mdconsult.com/book/player/book.do?method=display&type=bookPage&decorator=header&eid=4-u1.0-B978-0-443-06715-0..50058-3--cesec134&displayedEid=4-u1.0-B978-0-443-06715-0..50058-3->
4. Oncology (Anti Cancer Injectables). Available at <http://www.healthbiotech.in/topotecan-injection.html/> Accessed 2009.
5. Topotecan. Available at Drugdex Information System, Micromedex, Inc.; Accessed February 06, 2009.
6. Charles Linker, Lloyd Damon, Curt Ries, et al.: J Clin Oncol vol 19, No. 14, 2001: 3312-3333..
7. Dahl Gray V, Lacayo Norman J, Brophy Nathalie, et al: Mitoxantrone, etoposide, and cyclosporine therapy in pediatric patients with recurrent or refractory acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2000. 18(9): 1867-1875.
8. Walter T. Hughes, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey, et al: 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, Clinical Infectious Disease. 2002. 34:730-746.

Suspected Topotecan-Induced Neutropenia — A Case Report

Giann-Tugy Wu, Mei-Hua Chuang

Buddhist Dalin Tzu Chi General Hospital

Abstract

A case under the tentative diagnosis of neutropenia and leukopenia associated with adverse drug reaction of suspected topotecan, the treatment and tracing was discussed.



塔香 草香 藥香 迎春年