

# 新光藥訊

## Ibrutinib在治療慢性淋巴球性白血病(CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)的臨床應用

黃美智

### 一. 前言

慢性淋巴球性白血病 (Chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是慢性淋巴組織增生性疾病 (淋巴腫瘤) 之一。其特徵在於功能不全的淋巴細胞的逐漸累積。CLL被認為與成熟B細胞腫瘤小淋巴細胞淋巴瘤 (Small lymphocytic lymphoma, SLL) (惰性非霍奇金淋巴瘤之一) 相同。當疾病主要表現在血液中時稱為CLL；而當主要是涉及淋巴結時稱為SLL。儘管早期CLL和SLL的治療存在一些差異，但晚期疾病的治療是相同的。並非所有CLL患者在診斷時都需要治療。這主要是因為：(1)CLL是一種極度異質性的

### 本期要目

Ibrutinib在治療慢性淋巴球性白血病(CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)的臨床應用  
.....黃美智藥師 P1  
家族性高膽固醇血症治療新趨勢  
.....黃偉倫藥師 P9  
藥物治療 - 淺談復發與頑固型頭頸癌  
.....李孟珊藥師 P13  
新光吳火獅紀念醫院107年6月、7月藥品異動總覽.....編輯室 P16  
藥物不良反應相關公告...編輯室 P18

107年8月第154期

本院ADR通報專線  
#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

疾病，某些患者即使未治療而存活率仍與正常族群相似；(2)除非接受造血細胞移植 (hematopoietic cell transplantation, HCT)，目前的治療方式無法治癒CLL；(3)前瞻性，隨機試驗研究顯示，早期治療對於長期存活率沒有改善；(4)疾病自發性的消退是很少發生的。

Ibrutinib原本用於治療復發/難治性的CLL/SLL，在2016年3月，FDA更進一步核准Ibrutinib做為CLL/SLL治療的第一線用藥。目前台灣核准用於有chromosome 17缺失的慢性淋巴球性白血病及CLL/SLL的第一線治療。本文將針對Ibrutinib在治療CLL/SLL的臨床應用來探討。

### 二. Ibrutinib作用機轉

Ibrutinib是Bruton's tyrosine kinase (BTK)的有效且不可逆的抑制劑，BTK存在於B細胞受體 (B-cell receptor, BCR) 和cytokine受體途徑中，是B細胞移動、趨化和黏附的必要物質。Ibrutinib會與BTK活性部位中的半胱氨酸殘基

(cysteine residue) 形成一個共價鍵，進而抑制BTK 的酵素活性。B細胞受體信號傳導的活化對於惡性B細胞的存活是很

重要的，所以抑制Bruton's tyrosine kinase 能減少惡性B細胞增殖並降低其存活率。

### 三. 臨床研究

與Chlorambucil相比，Ibrutinib在表現不同的毒性特徵下，可以獲得更高的反應率(response rates)、無惡化存活率(progression-free survival)和總生存率(overall survival)。但是目前並沒有Ibrutinib與Chlorambucil合併CD20單株抗體組合的直接比較。

在phase III試驗中(RESONATE-2)，269名之前未接受過治療的CLL年長患者(年齡中位數73歲)，被隨機分配至Ibrutinib的初始治療(420 mg QD，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止)或Chlorambucil(0.5-0.8 mg/kg，在每個28天週期的第1天和第15天，最多12個週期)。平均追蹤18.4個月，試驗結果如下：Ibrutinib有較高的整體療效反應率(86%對35%)，血紅素(84%對45%)和

血小板計數(77%對43%)的持續改善率更高。優越的無惡化存活率(第18個月時，90%對52%；HR=0.16；95%CI=0.09-0.28)和總生存率(第24個月時，98%對85%；HR=0.16；95%CI=0.05-0.56)。

服用Ibrutinib的患者因不良事件導致停藥的次數較少(9%對23%)。分配到Ibrutinib的患者以下副作用發生率較高：腹瀉(42%對17%)、週邊水腫(19%對9%)、乾眼(17%對5%)以及關節痛(16%對7%)，但是在噁心、嘔吐以及嗜中性白血球低下的發生率較低。服用Ibrutinib的患者中，高血壓發生率為14%(嚴重程度為4%)，心房顫動發生率為6%。

### 四. 使用劑量

用於治療CLL/SLL的建議劑量為每日一次口服420mg，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。Ibrutinib與bendamustine及rituximab(每28天投藥一次，連續6個週期)併用於治療CLL/SLL時的建議劑量

為每日一次口服420mg，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。藥品須整粒吞服，並搭配充足的飲水(至少250ml)，可以在飯後或空腹時服用；不可咀嚼、壓碎或打開服用。

肝功能輕度損傷（Child-Pugh A級）患者，每日劑量減少至140mg；中度損傷（Child-Pugh B級）患者，每日劑量減少至70mg；均需密切監測毒性，必要時須停止治療。對於肝功能嚴重損傷（Child-Pugh C級）患者，則建議避免使用。

如果發生任何第3級（含）以上的非血液學毒性反應、第3級（含）以上的嗜中性白血球減少症合併感染或發燒、或第4級的血液學毒性反應，應暫時停用

Ibrutinib。一旦毒性反應的症狀緩解至第1級或治療前的狀態（復原），可以起始劑量重新開始Ibrutinib治療。如果再度出現毒性反應，應以減少一顆膠囊（140mg）的方式來降低劑量。如有需要，可考慮將劑量再減少140mg。如果這些毒性反應在兩次降低劑量之後仍持續存在或再度發生，則應停用Ibrutinib。建議劑量調整方式如下：

毒性反應發生次數	復原後的CLL/SLL劑量調整方式，起始劑量=420mg
第一次	以每日420mg的劑量重新開始治療
第二次	以每日280mg的劑量重新開始治療
第三次	以每日140mg的劑量重新開始治療
第四次	完全停用Ibrutinib

## 五. 副作用

1. 心血管方面：嚴重甚至致命的心律不整可能在治療期間時發生，包括3級以上的心房顫動及心室性心律過速。特別是原本就有心臟病危險因子的患者，如：高血壓，感染（急性）或有心律失常史。需定期監測心律失常的臨床症狀（如心悸，頭暈，暈厥，胸痛）；如果出現症狀或新發生的呼吸困難，應進行心電圖檢查。如果持續發生心律失常，應評估Ibrutinib治療和劑量調整的風險/效益。
2. 中樞神經系統：可能導致頭暈，疲勞和/或虛弱，這可能會損害身體或精神能力；若患者執行需要精神警覺的任務（例如，操作機器，駕駛）需特別提醒。
3. 胃腸道毒性：腹瀉是最常見的胃腸道副作用，提醒患者要攝取充足的水分。
4. 血液學影響：接受單一Ibrutinib治療B細胞惡性腫瘤的患者臨床研究中常發生3級和4級嗜中性白血球減少、血小板減少和貧血。每月或臨床監測

血液計數是必須的。在治療開始時，通常在治療的前幾週內可能發生淋巴細胞增多（從基線增加 $\geq 50\%$ ）。淋巴細胞的增加是暫時的，發生時程中位數為8週（套細胞淋巴瘤）或14週（慢性淋巴細胞白血病）。有些患者會發展成淋巴細胞增多症（淋巴細胞 $> 400,000 / \text{mcL}$ ）並出現顱內出血，嗜睡，頭痛和步態不穩定（某些病例可能與疾病進展有關）。須監測患者的白血球，特別是經歷淋巴細胞快速增加至 $> 400,000 / \text{mcL}$ 的患者。

5. 出血：可能發生3級以上的出血事件（顱內出血[包括硬膜下血腫]，胃腸道出血，血尿和術後出血）；有些事件是致命的。大約有一半接受Ibrutinib的患者會出現任何等級的出血事件，包括瘀傷和瘀點。致命性出血事件通常在病人有危險因素（創傷，抗凝血劑，抗血小板藥物）的情況下發生。所以如果有使用Warfarin治療的CLL患者則不建議使用Ibrutinib。根據手術類型和出血風險，接受Ibrutinib治療的患者在手術前後建議需停用Ibrutinib 3至

7天，以減輕手術期出血的風險。

6. 高血壓：接受Ibrutinib治療的患者有可能發生高血壓。高血壓的發病時間中位數為4.6個月（從0.03至22個月）。在開始治療後如果有新發生高血壓或是無法妥善控制的高血壓。可能需要給予降血壓藥物治療或調整現有的降血壓治療方案。
7. 感染：嚴重甚至致命的感染可能在治療期間發生，包括細菌，病毒和真菌感染。也有肺孢子蟲肺炎（PCP）的病例。監測和評估發燒和其他感染跡象/症狀並妥善處理。對於有伺機性感染風險的患者可評估是否進行預防性投藥。
8. 惡性腫瘤：接受Ibrutinib治療的患者有可能發展其他惡性腫瘤，包括皮膚癌和其他腫瘤。治療期間須評估是否有出現其他惡性腫瘤的症狀。
9. 腫瘤溶解症候群：發生率雖然罕見，但也曾發生患者尿酸濃度升高到第4級的程度。所以對於有風險的患者須密切監測並妥善處置。

## ◎常見副作用及發生率

發生率>10%	
心血管	周圍水腫（12%至35%），高血壓（6%至17%）
中樞神經系統	疲勞（21%至57%），頭暈（11%至20%），頭痛（12%至18%），焦慮（16%），發冷（12%）
皮膚科	皮疹（12%至29%），皮膚感染（14%至16%），搔癢（11%至14%）
內分泌和代謝	高尿酸血症（15%至16%），低蛋白血症（14%），低鉀血症（12%至13%），脫水（12%）
胃腸道	腹瀉（36%至59%），噁心（20%至31%），口腔炎（14%至29%）便秘（12%至25%），腹痛（14%至24%），嘔吐（11%至23%），食慾下降（16%至21%），消化不良（11%至19%），胃食道逆流（13%），上腹痛（13%）
泌尿生殖	尿路感染（10%至14%）
血液學和腫瘤學	血小板減少症（33%至69%；3/4級：5%至17%），嗜中性白血球減少症（22%至53%；3/4級：13%至29%），瘀傷（12%至51%；等級3/4 ≤2%），血紅素降低（13%至43%；等級3/4：≤13%），出血（26%至30%；等級≥3：≤6%；≥3級出血事件包括胃腸道出血，血尿，術後出血，顱內出血，硬膜下血腫），瘀點（11%至16%），惡性腫瘤（繼發性；3%至16%；非黑色素瘤皮膚癌最常見；另有癌瘤(carcinoma)和組織細胞肉瘤1例
感染	感染
神經肌肉和骨骼	肌肉骨骼疼痛（14%至40%），肌肉痙攣（11%至29%），關節痛（11%至24%），虛弱（14%），關節病（13%）
眼科	乾眼症（17%），流淚增加（13%），視力模糊（10%至13%），視力下降（11%）
呼吸系統	上呼吸道感染（16%至47%），呼吸困難（12%至27%），咳嗽（13%至22%），鼻竇炎（11%至22%），肺炎（11%至21%），鼻出血（11%~19%），口咽痛（14%），支氣管炎（11%）
其他	發燒（17%至25%），跌倒（17%）
發生率1% to 10%	
心血管	心房顫動（≤9%），心房撲動（≤9%）
感染	敗血症（10%）
腎臟	血清肌酸酐增加（1.5至3 x ULN：9%）
發生率<1%	
上市後和/或病例報告	血小板聚集異常（Kamel 2015），肝功能衰竭，過敏（包括過敏性休克血管性水腫，蕁麻疹），低鈉血症（漢堡2015），間質性肺病，甲狀腺腫，卡氏肺孢子蟲引起的肺炎，肺炎（Mato 2016），進行性多灶性白質腦病(multifocal leukoencephalopathy)，HBV再激活，腎功能衰竭，Stevens-Johnson症候群，腫瘤溶解症候群，心室性心動過速

## 六. 交互作用

在與食物交互作用方面，葡萄柚、苦橙和酸橙 (Seville oranges) 可能會增加 Ibrutinib 的暴露。因此，治療期間應避免：食用葡萄柚、苦橙和酸橙。  
Ibrutinib 與藥物交互作用表列如下

Risk X：避免併用	
藥物	可能造成的影響
BCG (膀胱內)	可能會降低BCG的治療效果 (膀胱內)。
Conivaptan	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。
Deferiprone	會增強Deferiprone的嗜中性白血球減少的副作用。
Diltiazem	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。
Dipyrrone	可能增強骨髓抑制劑的不良/毒性作用。粒細胞增多症和全血細胞減少症的風險可能會增加。
Fusidic Acid (Systemic)	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。
Idelalisib	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。
Natalizumab	會增強Natalizumab的不良/毒性作用，可能會增加併發感染的風險。
Pimecrolimus	可能增強Ibrutinib的不良/毒性作用。
St John's Wort	可能會降低Ibrutinib的血清濃度。
Tacrolimus (Topical)	可能增強Ibrutinib的不良/毒性作用。
Vaccines (Live)	會增強疫苗的不良/毒性作用。Ibrutinib可能會降低疫苗的治療效果。應避免使用減毒活性疫苗；Ibrutinib治療後至少3個月內不應給予減毒活性疫苗。

<b>Risk D：考慮調整治療方式</b>	
Cimetidine	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。治療B細胞惡性腫瘤時，考慮每日減少Ibrutinib至140 mg。
Ciprofloxacin (Systemic)	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。治療B細胞惡性腫瘤時，考慮每日減少Ibrutinib至140 mg。
Clotrimazole (Oral)	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。治療B細胞惡性腫瘤時，考慮每日減少Ibrutinib至140 mg。
Cyclosporine (Systemic)	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。治療B細胞惡性腫瘤時，考慮每日減少Ibrutinib至140 mg。
Dabrafenib	可能降低Ibrutinib的血清濃度。如果無法避免伴隨治療，須密切監測Ibrutinib的治療效果。
Echinacea	可能會降低免疫抑制劑的治療效果。
Fingolimod	會增強Fingolimod的免疫抑制作用。盡可能避免同時使用Fingolimod和其他免疫抑制劑。如果併用，須密切監測患者的免疫抑制風險（如感染）。
Fluvoxamine	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。治療B細胞惡性腫瘤時，考慮每日減少Ibrutinib至140 mg。
Leflunomide	可能會增強Leflunomide的不良/毒性作用。可能增加血液學毒性的風險，例如全血細胞減少症，粒細胞缺乏症和/或血小板減少症。在接受其他免疫抑制劑的患者中，可考慮不使用Leflunomide負荷劑量(Loading dose)。應至少每月監測接受Leflunomide和免疫抑制劑患者的骨髓抑制情況。
Nivolumab	可能會降低Nivolumab的治療效果。
Posaconazole	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。當與Posaconazole併用時，需要降低Ibrutinib的劑量。劑量建議取決於Ibrutinib和Posaconazole的適應症。
Roflumilast	可能會增強免疫抑制劑的抑制效果
Tofacitinib	可能會增強Tofacitinib的免疫抑制作用。允許同時使用抗風濕劑量的methotrexate或非生物性疾病修飾抗風濕藥物（Disease modifying antirheumatic drugs；DMARDs）。
Tofisopam	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。治療B細胞惡性腫瘤時，考慮每日減少Ibrutinib至140 mg。
Vaccines (Inactivated)	可能會降低疫苗的效力。在開始Ibrutinib之前至少2週完成所有適合年齡的疫苗接種。如果在Ibrutinib治療期間接種疫苗，則在Ibrutinib停藥後至少3個月重新接種
Voriconazole	可能會增加Ibrutinib的血清濃度。當與Voriconazole併用時，需要降低Ibrutinib的劑量。劑量建議取決於Ibrutinib和Voriconazole的適應症。

## 七. 結語

NCCN 治療指引中已將Ibrutinib列在第一線治療用藥，但目前台灣健保只給付治療被套細胞淋巴瘤，給付規定如下：(1)限用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人；(2)需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。

(3)若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。(4)每位病人限給付13個月。對於CLL患者要選擇Ibrutinib單一藥物作為第一線治療用藥仍是一大負擔。目前針對Ibrutinib的治療時間（月，年，終生）需要多久尚未有定論，通常是繼續治療，直到病程進展或是發生嚴重不良事件為止

## 八. 參考資料

1. Burger, Jan A. M.D., Ph.D.; Tedeschi, Alessandra M.D. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 373(25):2425-2437, December 17, 2015.
2. UpToDate
3. NCCN guideline
4. Imbruvica®仿單
5. 衛生福利部中央健保署-藥品給付規定第9章