

Leustatin®
祿斯得停注射劑

Cladribine

10mg/ 10ml vial

專業人員版 | 方麗華藥師撰

常見適應症 (藥物於 1993 年 FDA 允許上市)

Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine)

是一種合成脫氧腺苷 (嘌呤) 類似物，被歸類為抗代謝物和抗嘧啶(pyrimidine) 劑。兩位科學家 Beutler 和 Carson 在 1980 年代在 Scripps 研究機構發現並合成了這種化合物。他們偶然發現，腺苷脫氨酶 (ADA) 缺乏會導致 deoxynucleotides (脫氧核苷酸) 在細胞中積聚，從而破壞 B 細胞。有了這些知識，他們假設它可以通過靶向 B 淋巴細胞來有效治療淋巴瘤和毛細胞白血病。他們隨後發現 Cladribine 對誘導毛細胞白血病的緩解非常有效。1991 年，強生公司在獲得 FDA 批准將 Cladribine 用於治療毛細胞白血病。Beutler 博士與 Scripps 的神經學家 Sipe 博士合作，測試該藥物是否可治療侵襲性多發性硬化症 (MS)。Sipe、Beutler、Carson 和其他主要合作者假設 Cladribine 可以通過靶向 B 和 T 淋巴細胞亞群來治療 MS，作為選擇性免疫重建療法 (SIRT)。相對於其他導致長期免疫抑制的 MS 維持療法，Cladribine 可作為一種短期免疫抑制劑。

Trials to assess the efficacy of chemotherapy + rituximab in patients with classic hairy cell leukemia.

Trial	Phase	Drugs	Disease Status	Patients	ORR (%)	CR (%)	MRD Free (%)	PFS (%)
Ravandi et al. Blood. 2011;118:3818–3823.	II	2-CdA + R	Untreated Relapsed	59 14	100 100	100 100	76 64	95 (5-year) 100 (5-year)
Chihara et al. J. Clin. Oncol. 2020; 38:1527–1538	II	2-CdA + R vs. delayed	Relapsed	68	100	100 vs. 88	97 vs. 24	94 vs. 12
Burotto et al. Clin. Cancer Res. 2013;19: 6313–6321	II	Benda + R	Relapsed	12	100	50 vs. 67	67 vs. 100	31 months for patients in CR

ORR, overall response rate; CR, complete remission; MRD, minimal residual disease; PFS, progression-free survival; 2-CdA, cladribine; R, rituximab; Benda, bendamustine.

作用機轉

為氯化嘧啶核苷類似物，藉由干擾 DNA 的合成使癌細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

1. 致吐性：低致吐風險（低於 10%的病人會發生嘔吐）輕低中高
2. 抑制血球生長程度：(重) 骨髓抑制（34%，可能延期發生）、嗜中性球減少發燒（47%）、嚴重貧血（37%）、嚴重嗜中性球減少（70%）、血小板減少症（12%）瘀傷、CD-4 細胞計數減少（治療後 4 至 6 個月出現最低點，並且可能持續 > 15 個月）、瘀點、紫斑。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管：水腫、外周水腫、靜脈炎、心動過速
2. 感染：感染（49%）、真菌感染（6%）、帶狀皰疹（4%）、病毒感染（6%）。
3. 神經系統：焦慮、寒顫、頭暈、疲勞、頭痛、失眠、不適、肌無力、疼痛、嚴重的神經毒性
4. 胃腸道消化系統：腹痛、便秘、食慾下降、腹瀉、脹氣、噁心、嘔吐
5. 肝臟系統：通常發生在開始用藥的兩個月內，當發現自己有出現黃疸情況(皮膚、眼白變黃、深核色尿液等情況)，也請告知醫師。
6. 骨骼肌肉系統：關節痛、虛弱、肌痛。可用普拿疼緩解。
7. 呼吸系統：呼吸音異常、咳嗽、呼吸困難、囉音。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)或死亡(5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

➤ 腎功能調整

- 肌酸酐清除率(CrCl) CrCl 10 to 50 mL/minute：75% 劑量
- 肌酸酐清除率(CrCl) CrCl <10 mL/minute: 50% 劑量。
- Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): 50% 劑量。

- 肝功能不全
 - 輕度(Child-Pugh class A)：不需要調整劑量。
 - 中度(Child-Pugh class B, C)：不建議使用。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 毒性說明與劑量調整

副作用	處理
骨髓抑制：劑量與骨髓抑制有正相關（嗜中性球減少症、貧血症和血小板減少症）是常見的副作用，通常是可逆的。預先存在血液學或免疫學異常的病人以及在 cladribine 治療同時或之前接受影響血液學特徵的其他藥物的病人應慎用。在基礎值及治療期間和治療後需監測血球計數。	監測 CBC, Hb, Plt
肝毒性：在開始使用 cladribine 後數周至數月內報告了嚴重肝毒性或導致治療中斷。監測肝功能。如果出現無法解釋的肝酶升高或肝功能障礙症狀，包括腹痛、厭食、尿色深、疲勞、黃疸或無法解釋的噁心或嘔吐，應中斷或停止使用 cladribine 治療。	監測 GOT/GPT, total bilirubin
心臟毒性：已報告心臟毒性，包括危及生命的急性心肌衰竭伴隨心肌炎。	
發燒：治療伴有發熱（ $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ ），伴有或沒有嗜中性球減少症。	在治療的第一個月很常見。

<p>進行性多發性腦白質病變</p>	<p>(John Cunningham virus) 病毒引起的進行性多發性腦白質病變 (PML)。症狀會在數天到數週內進展，包括身體一側漸進無力或四肢不協調、視力障礙和意識改變。在治療開始前可以有病人 MRI 基礎值。在出現 PML 的第一個症狀時，進行診斷評估並停止治療。在出現症狀之前，MRI 影像就可以有清楚變化。腦部 MRI 監測可能與 PML 有一致性，並且可以早期診斷 PML</p>
<p>神經毒性：據報導，連續輸注高劑量（核准劑量的 4 至 9 倍）會導致嚴重的劑量相關神經毒性（包括不可逆的癱瘓和四肢無力）；也可能在正常的劑量下發生（罕見）。</p>	<p>神經毒性可能會延遲，並可能表現為漸進式、不可逆的上肢和/或下肢運動無力；肌電圖和神經傳導的報告結果與脫髓鞘疾病一致。大劑量給藥後的神經毒性在治療開始後 35 至 84 天首次出現。</p>
<p>感染：已報告可能有嚴重且致命的感染（細菌、病毒和真菌）。由於嗜中性球減少和 T 細胞耗竭低下，應對活動性感染病人評估治療的風險與益處。如果淋巴細胞計數 $< 200 / \text{mm}^3$，則進行抗病毒預防。不建議在與免疫抑制或骨髓抑制治療同時給予 clofarabine。</p>	<p>帶 B 型肝炎病毒感染者需要預防給藥</p>

藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, P-glycoprotein/ABCB1 (minor);
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 血球計數具有不同 (基礎值、治療期間和治療後；特別是治療後的前 4 至 8 週)、腎功能和肝功能、骨髓切片檢查 (在 CBC 正常化後，以確認治療反應)。
- 監測發燒、神經毒性、感染、肝毒性、進行性多灶性白質腦病 (PML) 和腫瘤溶解症候群/症狀。

機轉

Cladribine 是一種嘌呤核苷類似物；它是一種前驅藥，可通過磷酸化激活並轉化為活性部分 Cd-ATP。這種活性形式會結合到 DNA 中，造成 DNA 鏈斷裂並關閉 DNA 合成和修復，這也導致 nicotinamide adenine dinucleotide and adenosine triphosphate (ATP) 的消耗。Cladribine 是屬細胞週期非特異性化療藥。Cladribine 對多發性硬化症 (MS) 的機制尚不清楚，但可能涉及對 B 和 T 淋巴細胞的細胞毒性作用，這是由於 DNA 合成關閉導致淋巴細胞耗竭變少。

2-CdA 通過有效的運輸系統進入細胞。Cladribine 對 ADA 的脫氨作用具有抗性。高 DCK 與 5'-NT 的比率有利於形成 2-氯脫氧腺苷一磷酸 (2-CdAMP)、2-氯脫氧腺苷二磷酸 (2-CdADP) 和 2-氯脫氧腺苷三磷酸 (2-CdATP)。在分裂細胞中，2-CdATP 的積累會抑制 RNR 和 DNA 聚合酶 (DNAP)，從而阻止 DNA 合成並導致細胞死亡。在靜置細胞中，有 2 條獨特的途徑導致細胞凋亡。首先，Cladribine 增加 DNA 鏈斷裂，激活聚 (ADP-核糖) 聚合酶 PARP，它會耗盡 NAD 和 ATP，導致細胞凋亡。其次，Cladribine 改變線粒體膜，導致 cytochrome c 易位至細胞質和凋亡誘導因子 (AIF) 易位至細胞核，這分別導致依賴性半胱天冬酶和非依賴性細胞凋亡。低甲基化可能通過 Cladribine 抑制 S-adenosylhomocysteine hydrolase (SAH) 發生，從而減少甲基供應池。

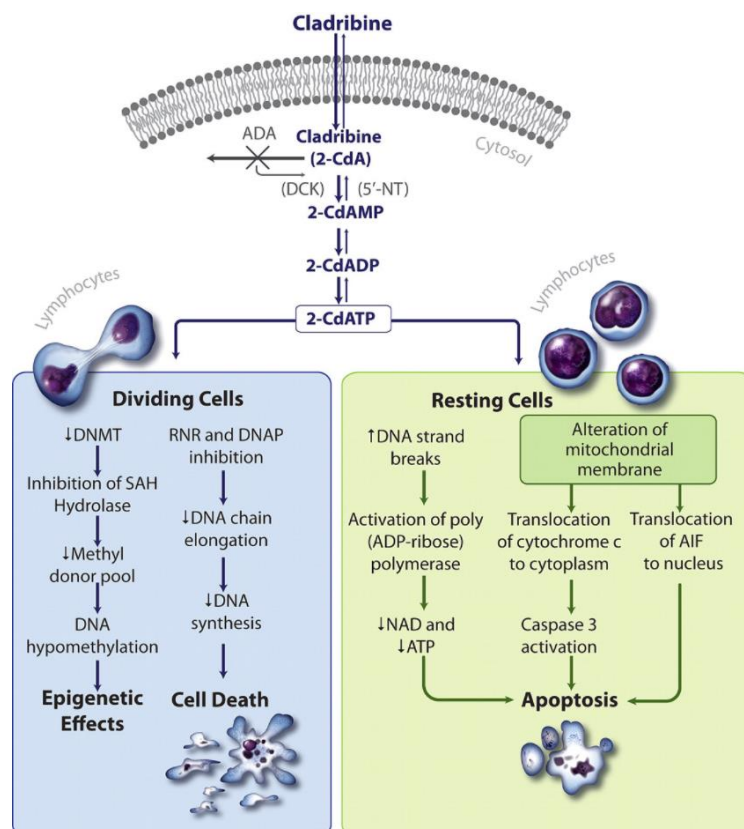


插圖 Katya Kadyshevskaya
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-246140>

藥師小叮嚀

1. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
2. 發燒：治療伴有發熱 ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$)，伴有或沒有嗜中性球減少症，在治療的第一個月很常見。
3. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 10 天後才可進行哺乳。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後 6 個月應採有效避孕措施並避免哺乳。
5. 使用此藥降低血球的時間較長且強度很高，會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。請出門戴口罩與勤洗手直到血球恢復。
6. 如果有腹痛、厭食、尿色深、疲勞、黃疸或無法解釋的噁心或嘔吐。請立即告知醫師。
7. 已報告嚴重且可能致命的感染（細菌、病毒和真菌）。由於嗜中性球減少和 T 細胞耗竭變低，應小心感染風險。如發生疱疹，請告知醫護人員。
8. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
 - 過敏：蕁麻疹、臉或手發生紅或腫、喉嚨或嘴巴紅腫刺痛、胸口緊、呼吸困難
 - 感染：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛、小便疼痛、呼吸困難。
 - 中樞神經異常：視力障礙、躁動、意識混亂、癲癇、昏迷痛、昏迷。
9. 臨床監測項目：血球計數（基礎值、治療期間和治療後；特別是治療後的前 4 至 8 週）、腎功能和肝功能、骨髓切片檢查（在 CBC 正常化後，以確認治療反應）。