

BLEOCIN

撲類惡注射劑

Bleomycin

15mg/via

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 1973 年 FDA 允許上市)

用於何杰金氏淋巴瘤、生殖細胞癌。

作用機轉

細胞毒性藥物。Bleomycin 與 DNA 和鐵 (Fe^{2+} 或 Fe^{3+}) 結合，導致活性氧物種 (ROS) 和自由基的產生。造成單股 DNA 及雙股 DNA 的斷裂，抑制 DNA 合成。也可能抑制 RNA 及蛋白質合成，造成細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：輕度致吐 (低於10% 的病人會發生嘔吐)。
- 骨髓抑制程度：低度抑制

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管方面副作用：雷諾氏徵候群 (Raynaud's phenomenon, >10%)、手腳水腫(50%)。
2. 皮膚方面副作用：掉髮(1-10%)、皮疹(8%)、紅斑(50%)、皮膚色素過度沉著(50%)、手及指甲過度角質化(50%)。
3. 代謝及內分泌方面副作用：藥品引起高熱反應(25-50%)，會在給藥後的2-6小時內發生。預防性地給予退燒藥(Acetaminophen)及抗組織胺(Antihistamines)可能是有幫助的。
4. 胃腸方面副作用：口腔黏膜破損(30%)、噁心、嘔吐、厭食、體重減輕。
5. 呼吸系統副作用：間質性肺炎及肺部纖維化(5-10%)，可能與劑量有關。可能的危險因子包括：年齡、Bleomycin累積劑量超過200-400單位、併用或之前接受胸部放射線治療、併用其它化學治療 (例如：Cisplatin)。

6. 其它副作用：過敏反應（1%，低血壓、發燒、冷顫、意識模糊...等），可能在給藥後或遲至數小時才發生。

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

➤ 腎功能不全劑量調整：

- CrCl \geq 50 mL/minute: 不須調劑量、體重 necessary.
- CrCl 40 to 50 mL/minute: 70% of normal dose
- CrCl 30 to 40 mL/minute: 60% of normal dose
- CrCl 20 to 30 mL/minute: 55% of normal dose
- CrCl 10 to 20 mL/minute: 45% of normal dose
- CrCl 5 to 10 mL/minute: 40% of normal dose
- Continuous renal replacement therapy (CRRT): 75% of normal dose

➤ 肝功能不全劑量調整：無須劑量調整

➤ 肺功能不全劑量調整：

diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) <30% to 35% : 停藥。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

1. 皮膚：50%病人通常2-4週後會發生皮膚的不良反應包括：紅斑、皮疹、色素沉著、皮膚壓痛。通常與劑量有關，常發生於劑量在150-200單位間。有約2%病人因這些副作用而停藥。
2. 給與靜脈注射時，有50%發生會有發燒反應。肌肉注射的發生率為25%。可用hydrocortisone預防發燒。用退燒藥或抗組胺藥在治療前預防發燒，但效果不一。
3. 過敏反應發生在1%淋巴瘤病人。包括：低血壓，發燒，畏寒，精神錯亂、哮喘。這種特異質反應可發生給藥後立即發生或在幾個小時之後。通常發生在第

一或第二劑量之後。如用於淋巴瘤的病人，建議以 2 units(IM, IV, SC)做皮膚試驗，2-4 小時後，如無發生過敏反應，再給予正規劑量。

4. 影響呼吸系統是 Bleomycin 的最大副作用，發生率 10%。約有 1% 的最嚴重的副作用，Bleomycin 引起非特異性肺炎，進展成肺間質纖維化，最後死亡。無痰性咳嗽、呼吸困難、基底羅音、胸膜炎性胸痛和發燒，經常是非特異性肺炎的最初跡象。終生累積劑量不要超過 400 單位。(1 USP unit=1mg=1000 international units)
5. 病人在使用 Bleomycin 中，就可能有潛伏性的肺纖維化。病人如有乾咳、或呼吸不順影響病人，這兩種症狀持續超過一星期且沒有找到其他的原因(如感染)，應及時停止 Bleomycin。可考慮肺功能檢查。治療包括肺炎皮質類固醇，以防止肺間質纖維化和抗生素用於預防感染性肺炎。
6. 氧氣被認為是 Bleomycin 發生肺毒性的最大個危險因素。
7. 肝毒性：可能引起肝毒性
8. 特異性反應：據報導，在接受 Bleomycin 治療的淋巴瘤病人中，有 1% 發生了嚴重的特異性反應，包括低血壓，精神錯亂，發燒，發冷和喘息（類似於過敏反應）。由於這些反應通常在第一劑或第二劑後發生，因此在這些劑量後必須仔細監測
9. 肺毒性：發生肺纖維化（通常表現為肺炎；偶爾發展為肺纖維化）是最嚴重的毒性。老年病人或終生總劑量 > 400 單位的風險較高；其他可能的危險因素包括吸菸和先前接受放射治療或同時接受氧氣治療的病人（尤其是吸入較高的氧氣劑量）。對接受 Bleomycin 治療生殖細胞腫瘤的病人進行的一項研究表明，年齡 > 40 歲，腎小球濾過率 < 80 mL / min、晚期疾病、累積劑量 > 300 單位的病人發生肺毒性的風險增加。肺毒性可能包括閉塞性細支氣管炎和組織性肺炎（BOOP）、嗜酸性細胞過敏反應和間質性肺炎、進展為肺纖維化。肺毒性可能是由於肺缺乏 Bleomycin hydrolase 所致。如果發生肺部有問題，請停藥並調查是否與藥物相關。在一項關於接受 Bleomycin 作為 BEP 方案一部分的睪丸癌病人的研究中，進行了肺功能檢查（包括強制肺活量[FVC]，1 秒內強制呼氣量[FEV1]以及肺對一氧化碳的擴散能力[DLCO]）在治療前，每個化療週期之前進行，然後在追蹤的 1 年，3 年和 5 年重複進行檢查；如果在

治療期間依血紅蛋白含量校正一氧化碳擴散能力[DLCOc]降低了 25%以上（與基準線相比），則停用 Bleomycin 以避免進一步的肺毒性。

10. 腎毒性：可能引起腎毒性

11. 與疾病有關的問題：

- 何杰金氏淋巴瘤：正子斷層掃描/電腦斷層掃描（PET / CT）可用來確定何杰金氏淋巴瘤病人對治療的早期反應；2 個週期後，用 PET / CT 檢查結果，腫瘤都消失，則可以安全地從 ABVD 治療方案中省略 bleomycin。為了確定省略 bleomycin 是否會影響病人長期的復發或死亡，則需要進行更長久的追蹤。
- 腎功能不全：腎功能不全（CrCl < 50 mL / min）的病人慎用，可能需要調整劑量。
- 兒科：在兒童中，治療年齡較小，累積劑量 ≥ 400 單位 / m²（並隨有胸部放療）和腎功能不全與肺毒性發生率有較高相關性

藥物交互作用

- Substrate of BCRP/ABCG2, CYP3A4 (major), P-glycoprotein/ABCB1 (minor); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Inhibits BCRP/ABCG2, P-glycoprotein/ABCB1
- 藥物相互作用：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。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

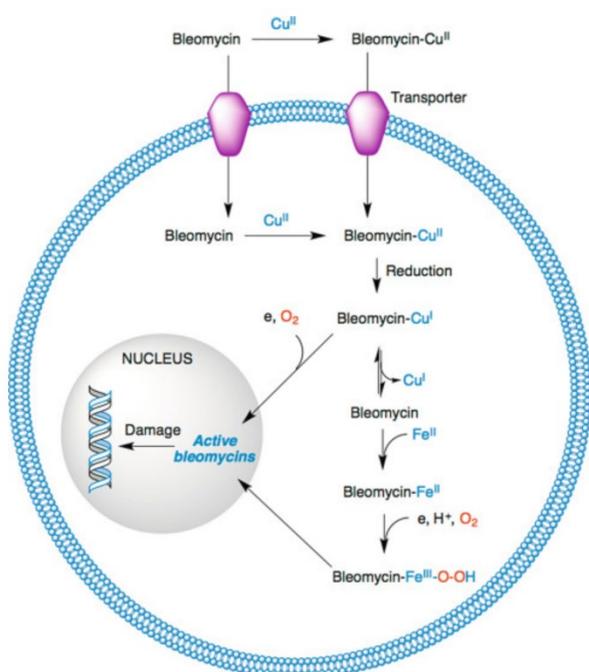
臨床監測項目

1. 肺功能檢查：(total lung volume、forced vital capacity、diffusion capacity for carbon monoxide、vital capacity、total lung capacity and pulmonary capillary blood volume may be better indicators of changes induced by bleomycin；forced vital capacity [FVC], forced expiratory volume in 1 second [FEV₁], and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide [DLCO]) 對生殖細胞癌的病人在治療前與化療期間，然後治療後的第 1 年、第 3 年、第 5 年。(Lauritsen 2016); 胸部 x-光,肝、腎臟功能。

2. 監測過敏反應的徵兆/症狀；初期需監測體溫；定期檢查體重變化。
3. 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) 抗體。有慢性或過去有HBV感染的檢測，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

Bleomycin 與 DNA 和鐵 (Fe^{2+} 或 Fe^{3+}) 結合，導致活性氧物種 (ROS) 和自由基的產生。造成單股 DNA 及雙股 DNA 的斷裂，抑制 DNA 合成。也可能抑制 RNA 及蛋白質合成，造成細胞死亡。負責降低 bleomycin 毒性的酶是 Bleomycin Hydrolase (BLMH)。BLMH 是一種細胞質半胱氨酸蛋白酶 (cytosolic cysteine protease)，通過水解其酰胺 (amide) 鍵使 bleomycin 失去活性，從而防止其造成 DNA 損傷和氧化壓力。BLMH 存在大多數器官中 (例如，肝臟、腎臟)，但在肺部和皮膚中的濃度非常低。也造成皮膚與肺的不可恢復的藥物副作用。



藥師小叮嚀

1. 皮膚：50%病人通常 2-4 週後會發生皮膚的不良反應包括：紅斑、皮疹、色素沉著、皮膚壓痛。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 用藥期間應採有效避孕措施並避免哺乳。
4. 氧氣被認為是 bleomycin 發生肺毒性的最大個危險因素。氧氣治療，建議如下：
 - 儘管證據不一致，即使氧氣治療與 bleomycin 有肺毒性之間的關係方面，病人如有缺氧也不應該被剝奪氧氣治療。
 - 如果需要補充氧氣，保持足夠的組織氧合（可測動脈血氣體或脈搏血氧飽和度）以最低 FIO₂ 提供。
 - 使用過 bleomycin 病人在術前，應有麻醉諮詢。
 - 不要參加需高氧的娛樂如潛水。
 - 病人需提醒護理人員，有使用 bleomycin 的歷史，與氧氣治療相關的可能毒性。
 - 嚴禁抽菸。
5. 無痰性咳嗽、呼吸困難、胸膜炎性胸痛和發燒，請告知醫護人員。
6. 臨床監測: 肺功能檢查、過敏反應、量體重。
7. 請每年施打流感疫苗，小心避免發生肺炎。