

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

藥物不良反應報告： 疑似 Ceftazidime/avibactam 或 Piperacillin 引起之 SJS-TEN overlap syndrome

李 莘、溫俊銘

前言

史蒂文斯-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 與毒性表皮壞死溶解症 (Toxic epidermal necrolysis, TEN) 為罕見且嚴重皮膚延遲性過敏反應，主要侵犯部位為皮膚及黏膜，產生面積廣泛且疼痛的紅斑及水皰，肝、肺和腎等內臟器官也可能受到損傷[1]。嚴重程度依皮膚受侵犯之體表面積百分比區分，低於 10% 定義為 SJS，大於 30% 則為 TEN，介於 10-30% 則為 SJS-TEN overlap syndrome，皮膚受侵犯程度為主要預後因素，因此侵犯面積越大，死亡率越高。常見的起因主要是藥物不良反應，少部分案例則發現與黴漿菌感染、單純皰疹病毒感染或者是自體免疫疾病相關[2]。本文將探討 β -lactam 抗生素引起之嚴重皮膚不良反應及後續抗生素的選用。

案例簡介

83 歲男性，身高 150.6 公分，體重 42.5 公斤，過去病史有高血壓、糖尿病、高血脂、冠狀動脈心臟病、末期腎臟疾病並常規進行血液透析，已戒菸。過去曾經發生過 SJS，懷疑藥品為 cephalexin 與 allopurinol。由於新診斷第三期大腸直腸癌，因此計畫性入院進行右側結腸切除術與淋巴結取樣。手術結束後，病人反覆發生肺部感染與菌血症，並使用多

種抗生素進行治療。入院第 90 天，在病人的四肢、生殖器、軀幹和耳後區域發現皮膚脫落與糜爛情形，發現當下即停用可疑藥品，給予支持性療法並使用 methylprednisolone 及 cyclosporin 治療 SJS。入院第 93 天，皮膚科醫師確認切片結果後，因當下表皮侵犯比例約 10%，故診斷為 SJS。入院第 94 天，病人表皮侵犯比例進展至 19.2%，故此不良反應屬 SJS-TEN overlap syndrome。

回顧其住院期間使用過之藥品並以 ALDEN score 評估，以 ceftazidime/avibactam 分數最高（6 分，極可能），其次分別為 piperacillin、levofloxacin 以及 fluconazole，均為 2 分（表一）。體外淋巴球藥物活化試驗顯示，病人檢體對於 ceftazidime/avibactam、piperacillin 以及 ceftazidime 均呈現陽性反應。因此再以 Naranjo score 評估 ceftazidime/avibactam 與 piperacillin 相關性，分別為 4 分與 5 分（表二、三）。

討論

SJS 為一種嚴重且致死率高的不良反應，在急性期，需盡快停用可疑藥物，但不能影響其他治療的進行；病人康復後，需防止再次接觸致病藥物。因此，在臨床治療中，正確識別致病藥品極其重要[3]。SJS 初期表現較不具特異性，主要以類流感症狀為主，例如：發燒、喉嚨痛或肌肉酸痛等。初期症狀約過 1 至 3 天後，開始由頭頸部出現皮膚病變，畏光、結膜搔癢或灼熱、吞嚥疼痛都是黏膜受侵犯之早期症狀。上述症狀雖難以提供臨床

醫師確診 SJS，但能作為藥師評估藥品與不良反應發生時序之依據[1]。

歐洲 ToxicTEN 之回溯性研究發現，常見引起 SJS 之藥品，包括：抗生素（21.2%）、抗癲癇藥物（18.9%）、非類固醇消炎止痛藥（11.8%）以及 allopurinol（11.3%）。其中，抗生素藥品以 β -lactam 及 fluoroquinolone 最常見，發生率分別為 44% 及 35.6%[4]。

此次導致病人發生 SJS-TEN overlap syndrome 最有可能的藥品分別為 ceftazidime/avibactam 及 piperacillin，兩者皆為 β -lactam 類抗生素。 β -lactam 類抗生素常用於感染症之治療，依分子結構分可區分為：Penicillin、cephalosporin、carbapenem 與 monobactam 等四類。許多研究發現， β -lactam 類抗生素存在交叉過敏反應且主要與 β -lactam 環之側鏈結構相關，例如：ceftazidime 的 R1 支鏈結構為 alkoxymimino 基團與 cefiderocol、aztreonam 結構相似；而 piperacillin 則與 ampicillin、amoxicillin、cephalexin 一樣帶有 amino 基團，因此應盡量避免使用結構相似之抗生素[5, 6]。Carbapenem 兩個支鏈同時連接在同一個環上，立體結構與其他 β -lactam 類抗生素不同，文獻回顧發現，使用 carbapenem 類抗生素發生交互過敏反應之機率較低[7]。

結論

藥物造成之 SJS 或 TEN 無論在公共衛生或藥害救濟，都是十分受到重視之議題。此不良反應復原時間長且致死率高，一旦發生時，藥師的角色在於協助臨床盡快釐清可疑藥物並停用，且應有防患機制，避免後續暴露到相同或具交叉過敏反應之類似藥品。

參考資料

1. Ergen, E.N. and L.C. Hughey, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatol*, 2017. 153: 1344.
2. Harr, T. and L.E. French, Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5: 39.
3. Sassolas, B. et al., ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88: 60-8.
4. Kridin, K., et al., Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Insights From a Pan-European Multicenter Study. *JAMA Dermatol*, 2021. 157(10): p. 1182-1190.
5. Fernandez, J., et al., Classifying cephalosporins: from generation to cross-reactivity. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2021, 21: 346-354.
6. Caruso, C., et al., β -Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 31-46.
7. Romano, A., et al., Absence of cross-reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins. *Allergy*, 2013, 68: 1618-21.

表一、ALDEN score 評估結果

項目	ceftazidime / avibactam	Piperacillin
1. 開始使用藥物日期到發生日 (index day) 之間相隔的時間： +3: 5 至 28 天 +2: 29 至 56 天 +1: 1 至 4 天 -1: >56 天 -3: 發生日當日或之後才開始使用藥物 (過去曾使用過相同藥物且發生過敏反應：+3: 1 至 4 天; +1: 5 至 56 天)	+3	+2
2. 評估在發生日時藥物是否仍存在體內： +0: 在發生日時藥物仍持續使用，或是藥物停用時間點和發生日之間相隔的時間小於藥物半衰期的五倍 -1: 藥物停用時間點和發生日之間相隔的時間大於藥物半衰期的五倍，但是病人有肝/腎功能異常或懷疑有藥物交互作用存在時 -3: 藥物停用時間點和發生日之間相隔的時間大於藥物半衰期的五倍，並且病人無肝/腎功能異常和藥物交互作用存在	+0	+0
3. 過去曾經/再度重新使用相同藥物或類似藥物的反應情況 +4: 再度重新使用相同藥物引起 SJS/ TEN +2: 再度重新使用類似藥物引起 SJS/TEN，或是再度重新使用相同藥物引起其他非 SJS/TEN 的過敏反應 +1: 再度重新使用類似藥物引起其他非 SJS/TEN 的過敏反應 0: 過去從未使用相同藥物 -2: 過去曾經使用相同或類似藥物但無過敏反應發生	+2	+0
4. 在 SJS/TEN 進展過程中，是否仍持續使用該藥物 +0: 停藥或不清楚 -2: 仍持續使用該藥物，但並未造成症狀的惡化	+0	+0
5. 該藥物在過往歷史中的惡名度 (notoriety) +3: 高風險藥物 +2: 風險已確定但屬低風險藥物 +1: 監視中藥物 +0: 未知 -1: 無相關性	+1	+1
6. 可疑藥物不只一個 只要其中一個藥物前五項加總的總分大於正 3 分 (不含 3 分)，則所有其他藥物的分數皆要扣 1 分	+0	-1
總分	6	2

表二、Naranjo scale 評估結果：ceftazidime/ avibactam

1.此不良反應是否有研究報告確定？	是(+1)	否(0)	不知(0)
2.此不良反應是否發生於服藥之後？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
3.當停藥或使用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	是(+1)	否(0)	不知(0)
4.停藥一段時間再重新使用該品項，同樣的不良反應是否再度發生？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
5.有沒有其他原因(此藥以外)可以引起同樣之不良反應？	是(-1)	否(+2)	不知(0)
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	是(-1)	否(+1)	不知(0)
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	是(+1)	否(0)	不知(0)
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	是(+1)	否(0)	不知(0)
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	是(+1)	否(0)	不知(0)
10.此項不良反應是否有客觀的証據？	是(+1)	否(0)	不知(0)
≥9 分：確定；5-8 分：極可能；1-4 分：可能；≤0 分：存疑	總分: 4 (可能)		

表三、Naranjo scale 評估結果：piperacillin

1.此不良反應是否有研究報告確定？	是(+1)	否(0)	不知(0)
2.此不良反應是否發生於服藥之後？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
3.當停藥或使用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	是(+1)	否(0)	不知(0)
4.停藥一段時間再重新使用該品項，同樣的不良反應是否再度發生？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
5.有沒有其他原因(此藥以外)可以引起同樣之不良反應？	是(-1)	否(+2)	不知(0)
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	是(-1)	否(+1)	不知(0)
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	是(+1)	否(0)	不知(0)
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	是(+1)	否(0)	不知(0)
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	是(+1)	否(0)	不知(0)
10.此項不良反應是否有客觀的証據？	是(+1)	否(0)	不知(0)
≥9 分：確定；5-8 分：極可能；1-4 分：可能；≤0 分：存疑	總分: 5 (極可能)		