

ELOXATIN®
益樂鉑定、歐克力、
歐力普注射劑

Oxaliplatin

50,100mg/vial

專業人員版 | 陳語紘藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2004 年 FDA 允許上市)

- Oxaliplatin 通常與 folinic acid 和 5-fluorouracil 聯合使用，稱為 FOLFOX 用於治療結直腸癌。
- Oxaliplatin 已與用於晚期癌症的其他鉑化合物進行了比較，例如 cisplatin 和 carboplatin。
- Oxaliplatin 被廣泛用於腸道各種癌症。臨床可以有每兩周一次(85mg/m²)或三周一次的 130mg/m²。
 - 晚期結直腸癌
Oxaliplatin 本身對晚期結直腸癌具有中等活性。根據 de Gramont 方案僅使用 5-fluorouracil 和 folinic acid 相比，FOLFOX4 方案並未顯著提高總存活期，但確實提高了無疾病進展生存期，這是 III 期隨機試驗的主要療效指標。
 - 結直腸癌的輔助治療
在結直腸癌根治性切除術後和/或之前，5-fluorouracil 和 folinic acid 化療降低了復發風險。當癌症擴散到局部淋巴結或穿透直腸或結腸壁時 (III 期，Dukes C)，加入 Oxaliplatin 可提高無疾病復發生存率。
- 常見的適應症有：
 1. 晚期膽道癌
 2. 晚期結腸直腸癌；第三期結腸癌 (輔助治療)
 3. 食道癌和胃癌
 4. 難治性神經內分泌腫瘤
 5. 復發/難治性非何杰金氏症
 6. 難治性慢性淋巴性白血病
 7. 晚期卵巢癌

8. 晚期或轉移性胰臟癌；胰腺癌 (輔助治療)
9. 晚期不可切除或轉移性小腸腺癌
10. 難治性睪丸癌
11. 復發性或難治性原發位置不明癌

作用機轉

細胞毒性藥物。為第三代白金複合物，可鑲嵌到細胞的 DNA 上，影響 DNA 的合成，造成細胞死亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中度致吐性 (有 37% 的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：貧血(64%；3/4級：1%)、白血球減少症 (13%)、血小板減少症 (30%；3/4級：3%)、嗜中性白血球低下症 (7%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：水腫 (10%)、胸痛 (5%)、潮紅 (3%)、周邊水腫 (5%)、血栓栓塞 (2%)
2. 皮膚系統：掉髮 (3%)、手足症候群 (1%)、皮疹 (5%)
3. 代謝及內分泌系統：脫水 (5%)、低血鉀 (3%)
4. 胃腸系統：噁心(64%)、腹瀉(46%)、嘔吐(37%)、便秘(31%)、腹痛(31%)、食慾減退(20%)、口腔黏膜破損(2-14%)、消化不良(7%)、味覺障礙 (5%)、吞嚥困難 (急性 1- 2%)、胃腸脹氣(3%)、打嗝(2%)、胃食道逆流 (1%)。上述許多胃腸道症狀都有藥物可緩解。
5. 肝臟系統：肝功能指數升高(ALT 36%；AST 54%；bilirubin 13%) 減量或停藥就可恢復。
6. 免疫系統：過敏反應 (3%) (包括：蕁麻疹、搔癢、臉潮紅、低血壓、支氣管痙攣)
7. 肌肉骨骼系統：背痛(11%)、關節痛(7%)。普拿疼可用於緩解不適。
8. 神經系統：
 - 急性末梢神經病變 (65%；3/4級：5%)：通常會在給藥後48小時內發生。

並於二週內自動緩解。曝露在低溫的環境中會加劇，如接觸冷水或開冰箱。

- 持續性末梢神經病變 (43% ; 3/4級 : 3%) : 持續時間超過二週，可能會影響日常活動。停藥後症狀會逐漸緩解。通常與劑量有關，且為累積性的。

9. 眼部：異常流淚 (1%)、視覺異常 (1%)

10. 腎臟系統：腎功能指數升高 (5-10%)

11. 泌尿生殖系統：排尿困難 (1%)

12. 呼吸系統：呼吸困難 (13%)、咳嗽 (11%)、上呼吸道感染 (7%)、鼻炎 (6%)、咽喉炎 (2%)、流鼻血 (2%)、咽喉感覺疼痛 (3/4 級 : 1-2%)

13. 其他系統：疲倦 (61%)、發燒 (25%)、疼痛 (14%)、頭痛 (13%)，可使用普拿疼等止痛藥來緩解不適症狀。失眠 (11%)、頭暈 (7%)、輸注部位反應 (9%)，包括發紅、腫脹、疼痛

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

➤ 腎功能不全者劑量調整

- CrCl \geq 30 mL/minute: 起始劑量無須調整
- CrCl < 30 mL/minute: 將初始劑量從 85 mg/m² 減少到 65 mg/m²
- 替代建議方案 (Takimoto 2003) : CrCl 20-59 mL/minute: 可能不需要減少起始劑量 (試驗表明劑量範圍 : 80 to 130 mg/m² 每 3 週耐受性良好)

➤ 治療前的肝功能不全者劑量調整

- 輕度、中度或重度肝功能損害：無需調整劑量

➤ 肝功能不全者劑量調整

- Mild impairment: (defined in the study as total bilirubin 1 to 1.5 times ULN or AST greater than ULN), 無須劑量調整
- Moderate impairment (AST or ALT 2.5 to 10 times ULN and total bilirubin 1.5 to 3 times ULN): 不建議給藥
- 外滲處理方式：立即停止輸液但先不移除針頭/導管，將輸液管與導管接合

處打開，改接上空針，輕輕回抽盡可能抽出滲液（請勿沖洗管路）；再移除針頭/導管，並抬高患肢，將外滲區域使用乾冷敷，一次 20 分鐘、一天四次。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 血液骨髓毒性 (Hematologic toxicity) :

- 用 oxaliplatin 和 5-FU(併用/ 不用 folinic acid) 時，常發生 grade 3 或 4 的嗜中性白血球減少症和血小板減少症，除了 5-FU 應依其常用的劑量調整方式調降劑量之外，oxaliplatin 的劑量亦應根據以下表格調整。
- 曾有使用 oxaliplatin 導致敗血症，嗜中性白血球減少症所引起的敗血症及敗血性休克的報告，其中包括致命性報告。若有這些副作用發生，應停止使用 oxaliplatin。已有報告 oxaliplatin 治療與瀰漫性血管內凝血 (DIC) 的關聯，包括致命性的報告。若 DIC 存在，oxaliplatin 的治療應停止並進行適當處理。

副作用	處理
Grade 4 嗜中性白血球低下 (Neutrophils : $<500/\text{mm}^3$) 或嗜中性白血球低下症伴隨發燒	<ul style="list-style-type: none"> ■ 治療移轉性結腸直腸癌時，延遲下一次給藥，直到嗜中性白血球恢復到 $\geq 1,500/\text{mm}^3$，然後將 oxaliplatin 劑量降低至 $65 \text{ mg}/\text{m}^2$。 ■ 手術後輔助療法時，延遲下一次給藥，直到嗜中性白血球恢復到 $\geq 1,500/\text{mm}^3$，然後將 oxaliplatin 劑量降低至 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$。
Grade 3 或 Grade 4 血小板減少症 (Grade 3: platelets $25,000/\text{mm}^3$ to $<50,000/\text{mm}^3$; Grade 4: platelets $<25,000/\text{mm}^3$) :	<ul style="list-style-type: none"> ■ 治療移轉性結腸直腸癌時，延遲下一次給藥，直到血小板恢復到 $\geq 75,000/\text{mm}^3$，然後將 oxaliplatin 劑量降低至 $65 \text{ mg}/\text{m}^2$。 ■ 手術後輔助療法時，延遲下一次給藥，直到血小板恢復到 $\geq 75,000/\text{mm}^3$，然後將 oxaliplatin 劑量降低至 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$。
敗血症及敗血性休克	暫停用藥。
瀰漫性血管內凝血 (DIC)	停藥並給予適當處理。

- 胃腸道毒性 (GI toxicity)：胃腸道毒性之主要症狀為噁心、嘔吐，在台灣第二期胃癌臨床試驗中，病人有 \geq grade3 的噁心、嘔吐、腹瀉發生，可以給予病人預防性/治療性止吐劑來防止。嚴重的腹瀉/嘔吐可能會導致脫水、麻痺性腸阻塞，腸阻塞，低血鉀症、代謝性酸中毒及腎功能不良，特別容易發生於 oxaliplatin 和 5-FU 併用時。曾有使用 oxaliplatin 治療導致腸道缺血的報告，包括致命性的報告。如發生腸道缺血，oxaliplatin 治療應停止，並採取相應的措施。

副作用	處理
噁心、嘔吐、腹瀉	<ul style="list-style-type: none"> ■ 腹瀉：可先給予 loperamide 直到腹瀉緩解，並補充流失的水分及電解質（細節請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章 ■ 嘔吐：建議使用止吐藥進行預防，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
Grade 3 或 Grade 4 胃腸道毒性	恢復後，將 oxaliplatin 劑量減至 65 mg/m^2 （同時減少 5-FU 劑量）。
黏膜炎/胃炎	延遲下一個療程直到黏膜炎/胃炎降至 grade 1 以下及嗜中性白血球恢復到 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ （無論是否伴隨有嗜中性白血球減少症）

- 神經毒性 (Neurotoxicity)：末梢神經毒性為常見的副作用，分成急性和累積性兩種。
 - 急性神經毒性：通常發生在輸注當中或輸注結束後沒多久，手、腳、嘴巴周圍的感覺遲鈍或感覺異常，冷會誘發或加重它的發生。也有極低比例會出現咽喉的感覺異常，令人感覺呼吸或吞嚥困難 (2%)。
 - 累積性神經毒性與給藥的累積劑量有關($750\text{-}850\text{mg/m}^2$)，通常發生時間較晚。一般而言，累積性神經毒性是可逆的，通常停止治療後平均約三個月才會回復。嚴重的神經毒性可能需要調整劑量或暫停治療。Gabapentin PO 100 mg bid, with increments of 100 mg PO daily as needed 對某些人有效，可降低 oxaliplatin 的神經毒性。

副作用	處理
累積性的 Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> ■ 治療移轉性結腸直腸癌時，考慮將 oxaliplatin 劑量降低至 65 mg/m² (同時減少 5-FU 的劑量)。 ■ 手術後輔助療法時，考慮將 oxaliplatin 劑量降低至 75 mg/m²。
累積性的 Grade 3	考慮停止用藥。如改善，應考慮重新開始治療
Grade 4	停止用藥。
預防黏膜發炎	在 oxaliplatin 輸注期間或之後的數小時內避免使用冰塊、暴露於低溫或食用冷食/飲料 (可能會加劇症狀)
急性咽喉感覺異常	更長的輸注時間 (將輸注持續時間從 2 小時增加到 6 小時) 可以減輕急性毒性。

- 可逆性後腦病變症候群 (Reversible Posterior leukoencealopathy syndrome, RPLS)：原因可能是 oxaliplatin 引起內皮功能不全，引起血管性腦水腫。症狀：意識混亂、頭痛、高血壓、昏睡、抽搐、視力障礙或其他神經方面的症狀，MRI 可以確認是否 RPLS，若 RPLS 發生時要停藥。不建議再給藥。通常在給藥後 8 到 12 天，甚至有治療後 6 星期才發生。雖然為可逆，但也有終身殘障個案報告。

副作用	處理
RPLS	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停用 oxaliplatin ■ 支持療法，控制高血壓、平衡電解質

- 過敏反應 (Hypersensitivity)：，過敏反應有可能在任何治療週期發生。過敏反應大部分發生較晚，通常在累積到第 8 至第 12 個療程之間發生，也可能在第 6 個療程後即發生，有少數病人會較早發生。過敏反應包括蕁麻疹、搔癢、臉潮紅、低血壓、支氣管痙攣。若曾發生第一次過敏反應，之後再發生時可能會越來越嚴重。曾對其他 platinum 類藥物過敏的病人使用 oxaliplatin

時應密切監測其過敏反應。

副作用	處理
過敏反應主要包括皮疹、蕁麻疹、紅斑、搔癢、支氣管痙攣、低血壓。	<ul style="list-style-type: none"> ■ 暫停給藥，給予一些抗組織胺或類固醇，待過敏反應緩解之後，放慢給藥速率，再把剩餘的藥品施打完。 ■ 下一次療程的預防方法：可以在化學治療前多給予一些預防性的抗組織胺與類固醇，同時將給藥速率延長。
嚴重超敏反應，包括過敏性休克或呼吸困難。	應立即終止並永久停藥

- 外滲反應: 外滲作用可能導致局部的疼痛與發炎，它有可能嚴重至引起併發症如壞死，特別是 oxaliplatin 經由週邊靜脈給予靜脈點滴時較容易發生。

副作用	處理
外滲	<ul style="list-style-type: none"> ■ 應立即停止點滴給藥 ■ 考慮非手術治療，例如：外滲部位溫敷 1 小時或局部冷敷、疼痛控制及抬高患肢。在施打藥物期間應該密切監測輸注部位可能出現的皮下浸潤。

- 肺毒性：oxaliplatin 與肺纖維化有關 (很罕見)，但可能是致命的。肺毒性可能表現為呼吸困難、咳嗽和/或缺氧；上市後曾發生 grade 3、4 事件。

副作用	處理
不明原因的呼吸道症狀，如持續咳嗽、呼吸困難的喘息聲或放射線可見之肺浸潤	應停止給與 oxaliplatin 並進行肺部檢查，直到排除間質性肺炎的可能後才可使用
確診間質性肺炎	永久停藥

- 橫紋肌溶解症：oxaliplatin 治療的病人曾有橫紋肌溶解的報告，包括致命性的報告。若有肌肉疼痛和腫脹伴隨無力，發燒或尿色變暗，應停止使用 oxaliplatin。

副作用	處理
橫紋肌溶解症徵狀	永久停藥

- 心臟毒性 (Cardiotoxicity)：QT 間期延長可能導致室性心律失常包括 Torsade de Points 的風險增加，可能是致命的。應注意有 QT 間期延長病史的病人，正在服用延長 QT 間期的藥品的病人，以及電解質紊亂的病人如低鉀血症，低鈣血症，或低鎂血症。

副作用	處理
QT 間期延長	應停藥

- 在上市後已觀察到出血事件：根據報告，使用 oxaliplatin 會導致胃腸道出血、血尿和鼻出血；已有因腦出血死亡的病例報告。此外，在使用 oxaliplatin 期間也接受抗凝劑治療的病人中，PT 和 INR 延長可能與出血相關。使用 oxaliplatin 已觀察到血小板減少症和免疫媒介性血小板減少症；免疫介導的血小板減少症與血小板減少症的快速發作以及更大的出血風險有關。

副作用	處理
免疫介導的血小板減少症	永久停藥

藥物交互作用

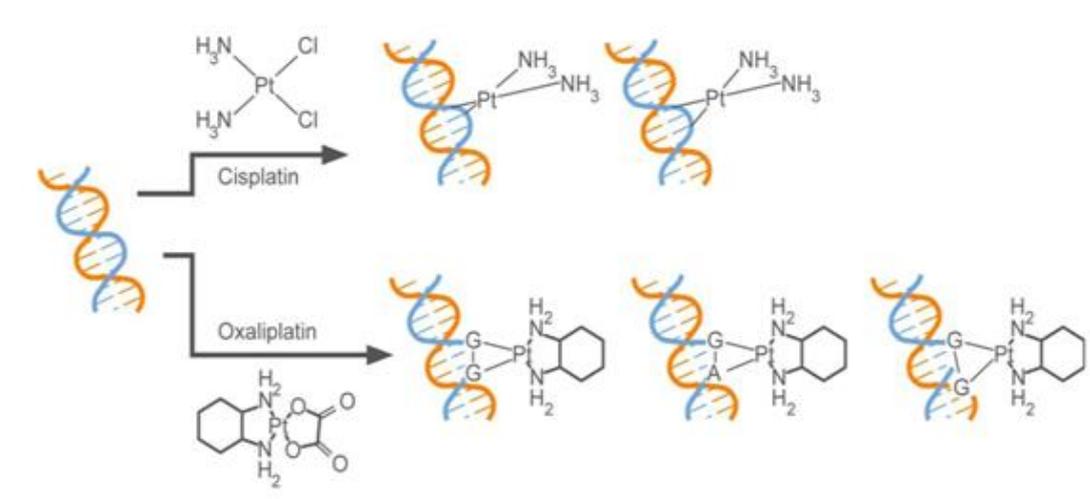
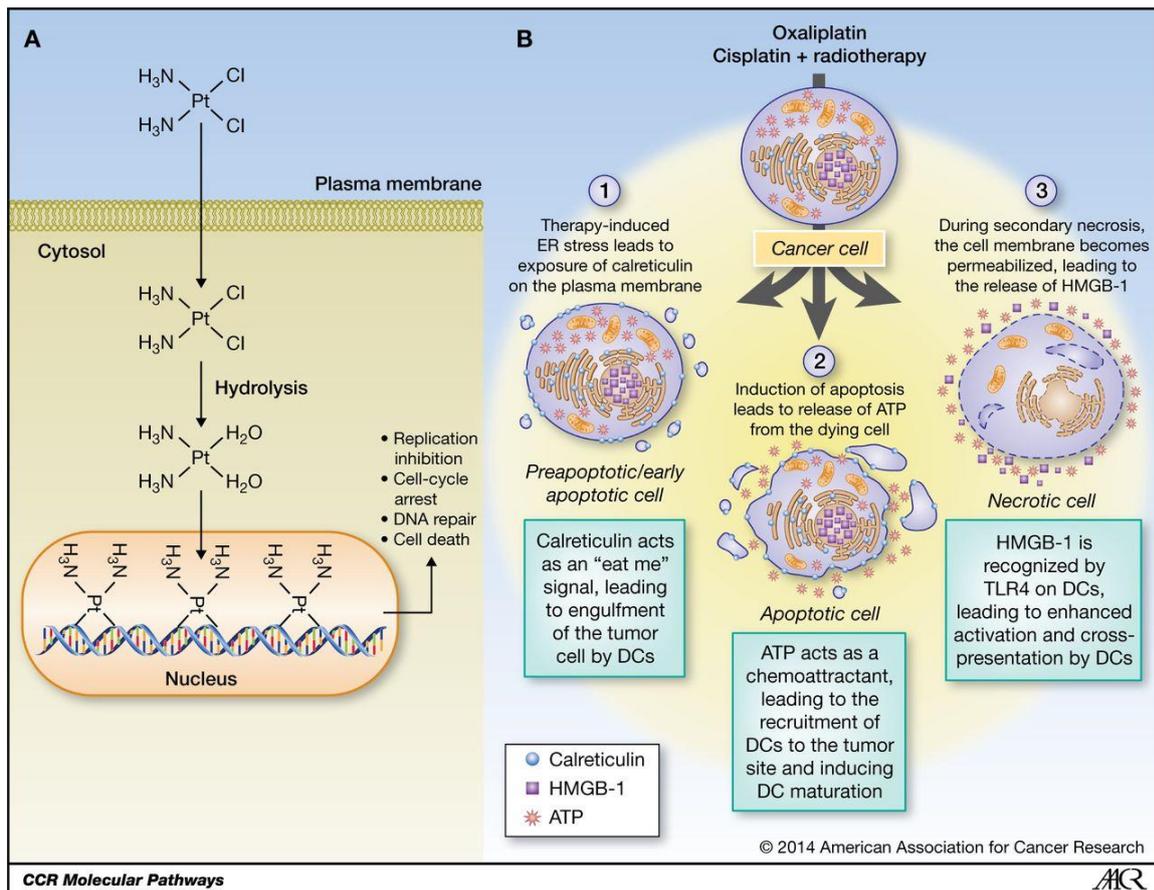
- QT-prolonging Agents (Highest Risk): QT-prolonging Agents (Indeterminate Risk - Avoid) may enhance the QTc-prolonging effect of QT-prolonging Agents (Highest Risk). 管理: Monitor for QTc interval prolongation and ventricular arrhythmias when these agents are combined.

- 勿和鹼性藥品或溶液，特別是含 5-FU 的溶液，以 trometamol 當賦型劑的 folinic acid 製劑，以及含 trometamol 的其他藥品併用。鹼性藥品或溶液對 oxaliplatin 的安定性有不良的影響。管理：(1) Oxaliplatin 必須在 fluoropyrimidines 如 5-FU 之前給藥。給 oxaliplatin 之後，清洗注射管路後再給予 5-FU。(2) 當 oxaliplatin 和 folinic acid 併用，需使用 Y 形管旁插。
- Oxaliplatin 會與鋁作用，產生黑色的沉澱，因此投與 cisplatin 不可使用含鋁的針頭、針筒、導管或靜脈注射器。
- 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

- 在治療開始之前 (在有生殖能力的女性中) 驗證妊娠狀態
- 治療前檢驗 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、B 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。
- 監測過敏反應
- 神經病變的症狀
- 如有心衰竭、心律不整病史，或正在服用心律不整藥物 (包括 Ia, III 類心律不整藥物)或同時使用可能會導致 QT prolong 的藥物，需進行心電圖監測
- 如有同時使用口服抗凝血劑，需增加監測 INR 和 PT 頻率。

機轉



Platinum chemotherapeutics can induce a type of cell death that is immunogenic and is independent of DNA-binding effects. Figure A, classic pathway of platinum-induced cell death. Platinum compounds enter the cell and bind to DNA, leading to activation of DNA repair mechanism and

induction of apoptosis. Figure B, platinum compounds also interact with many cellular proteins, thereby modulating several signal transduction pathways. This results in the exhibition of the three characteristic hallmarks of immunogenic cell death: (1) platinum compounds enter the cell and lead to an ER stress response, which results in the exposure of calreticulin on the cell surface. This serves as an “eat me” signal to dendritic cells (DCs) and macrophages. (2) Platinum compounds induce the release of ATP from the apoptotic cell in the extracellular space, which recruits DCs to the tumor site and induces their activation. (3) This process culminates in the release of HMGB-1 from the nucleus of the cell that is now undergoing secondary necrosis, which further enhances DC activation and cross-presentation. Oxaliplatin and cisplatin have formed different structures of the DNA adducts, which differ by virtue of the diaminocyclohexane (DACH) ring. Mismatch repair proteins recognize the cisplatin-DNA adducts, resulting in the eventual engagement of apoptosis. However, cancer cells that have a defective mismatch repair system escape this killing mechanism and exhibit resistance to cisplatin. On the other hand, the hydrophobicity and bulkiness of the DACH ring of oxaliplatin prevents the binding of the mismatch repair proteins, and therefore, the cytotoxic effect of oxaliplatin is not dependent on a functional mismatch repair system. This can partly explain the observation that cells that have lost a functional mismatch repair system lose their susceptibility to cisplatin but not to oxaliplatin

Ref: *Clin Cancer Res.* 2014 Jun 1;20(11):2831-7.
Pharmaceuticals (Basel). 2013 Aug 21;6(8):988-1038.

藥師小叮嚀

1. Oxaliplatin 不得使用於已知對 oxaliplatin 過敏之病人。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 為了減少噁心及嘔吐，請按照醫生的規定服用止吐劑，並少量多餐。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《噁心與嘔吐》的章節。
4. 腹瀉時請按照醫師指示服用止瀉藥如 loperamide 直到止瀉滿 12 小時。請參照副作用症狀解釋與自我照護中《腹瀉》的章節。
5. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 3 個月後後才可進行哺乳。
6. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於治療期間至停藥後 (女性：9 個月內; 男性：6 個月內)，應採有效避孕措施。
7. 使用此藥可能會出血、瘀青 (要注意身上是否有小紫斑或小出血點) 或更容易感染，盡量避免受傷與生病，並請經常洗手。同時接受 oxaliplatin 和口服抗凝血劑治療的病人需增加監測 INR 頻率。
8. 有心衰竭、心律不整病史的病人須定期進行心電圖監測。
9. 間質性肺炎的症狀為持續咳嗽、呼吸困難及發燒，如有發生此情形請盡速就醫。
10. 如果有眼睛痛、下巴緊繃、舌頭有奇怪的感覺或胸悶，請立即就醫。
11. 若發現有以下的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫
 - (4) 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
 - (5) 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、深褐色尿液等情況)
 - (6) 感染徵狀：發燒、畏寒、咳嗽、鼻水/鼻涕、喉嚨痛
 - (7) 身體一側虛弱、說話或思考困難、平衡改變、臉一側下垂或視力模糊。
 - (8) 周邊神經感覺異常：麻木感、刺痛感、手、手臂、腿、腳有灼痛

12.若發現有以下症狀出現，請於下次回診時告知醫師：

- (1) 食慾減少、便秘、腹瀉、胃痛、胃部不適、嘔吐
- (2) 口腔潰瘍
- (3) 味覺改變

13.副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。

臨床監測項目：全血球計數、肝腎功能、電解質狀態 (包括鉀、鎂)、
注意過敏反應、末梢神經病變