



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2004. Mar. Vol.5

本期內容

最新消息

藥物安全資訊	2
1. Rifampin 與 pyrazinamide 併用相關警訊	2
2. Ultane® (Sevoflurane) 相關重要警訊.....	2
3. Topamax® (Topiramate) 相關警訊	2
4. 抗憂鬱藥品相關重要警訊	3

專題報導

九十二年度國內上市後藥物之 ADR 通報案例分析	4
監視中新藥之 ADR 通報分析 COX-2 specific Inhibitors	8
藥害救濟案例分析—Antimicrobial Agents.....	18

財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation

全國藥物不良反應通報中心
National Reporting Center of Adverse Drug Reactions in Taiwan

最新消息

藥物安全資訊

by 全國藥物不良反應通報中心

1. **Rifampin 與 pyrazinamide 併用相關警訊：**

美國疾病管制局 (CDC, USA) 發表先前的藥物監測報告指出，以兩個月併用 rifampin 與 pyrazinamide (RZ) 一天一次或一週兩次給予療程治療潛伏肺結核感染 (Latent tuberculosis infection, LTBI)，可能會造成嚴重的肝臟損害。根據初始報告資料，CDC, USA 建議臨床醫師必須謹慎使用此療法並密切作監測。為了評估 RZ 相關的嚴重肝臟損害發生率，以及提供更精確的資料作為潛伏肺結核感染治療的指引，CDC, USA 收集在 2000 年 1 月至 2002 年 6 月期間，曾使用 RZ 治療 LTBI 且在 2003 年 6 月 6 日前通報至該單位的病人資料作分析，結果指出使用 RZ 與肝臟損害導致之高住院率及死亡有關。根據這些發現，美國胸腔學會 (American Thoracic Society, ATS) 和 CDC, USA 提出在一般情況不建議於潛伏肺結核感染者使用此療法的看法。新版的 ATS / CDC 建議書已獲得美國感染疾病學會 (Infectious Diseases Society of America) 的認可與採用：建議臨床醫師使用替代療法治療 LTBI。至於正在接受多重藥物治療的活動肺結核患者，則應該繼續其 Rifampin 與 pyrazinamide (PZA) 的療程。

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5231a4..htm>

2. **Ultane® (Sevoflurane) 相關重要警訊：**

Abbott 公司針對麻醉科醫師及相關醫療照護人員，提出關於使用 Ultane 的提醒。當您同時使用 Ultane 及乾燥的二氧化碳吸收劑時，必須要小心麻醉儀器的呼吸循環管線有可能會發生起火或是極度高溫的情形。雖然正在進行中的調查並未確認此事件發生的真正原因，Abbott 公司仍然要提醒所有麻醉科醫師及相關醫療照護人員，注意防患此類導致病人傷害的事件。Ultane (sevoflurane) 係用於一般成年及小兒病患之住院或門診手術之全身性麻醉 (general anesthesia) 的誘發及維持的麻醉劑。

值得注意的是，在大部分此類發生燃燒或過熱案件的報告中，都提及使用乾燥的二氧化碳吸收劑 (desiccated CO2 absorbents)。目前僅有一件案例，Abbott 公司的調查無法顯示乾燥的二氧化碳吸收劑是否牽涉在內。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#ultane>

3. **Topamax® (Topiramate) 相關警訊：**

美國食物藥品管理局 (FDA) 日前對使用 Topamax® (topiramate) 的病人發佈代謝性酸中毒 (血中碳酸氫鹽降低) 的報告。在經過現有資料回顧與追蹤調查後，FDA 與 Ortho-McNeil 藥品公司一致同意修改 Topamax® (topiramate) 的處方資訊。Topamax® (topiramate) 加註警語如下：

建議以 topiramate 治療的患者，需測量治療初始血中碳酸氫鹽值，並定期

監測。如果出現持續性代謝性酸中毒現象，則應考慮減低 topiramate 劑量或停藥。若出現代謝性酸中毒而決定繼續以 topiramate 治療，則應考慮給予鹼性療法輔助之。

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5231a4..htm>

<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/27.pdf>

4. 抗憂鬱藥品相關重要警訊：

美國藥物食品管理局(FDA)於 2004 年 3 月 22 日要求，包括以下 10 種抗憂鬱藥品 Prozac®(fluoxetine)、Zoloft®(sertraline)、Paxil®(paroxetine)、Luvox®(fluvoxamine)、Celexa®(citalopram)、Lexapro®(escitalopram)、Wellbutrin®(bupropion)、Effexor®(venlafaxine)、Serzone(nefazodone)、以及 Remeron®(mirtazapine)的藥品廠商於仿單中刊載『使用抗憂鬱藥物應嚴密監控成人與幼童病患可能發生憂鬱症狀惡化(worsening depression)與自殺行為(suicidality)』的警語，陳述如下：

1. 醫療人員應小心監控使用抗憂鬱藥物的病患可能發生憂鬱症狀惡化與自殺情況，尤其是在藥品使用的初期與劑量增減時。而美國 FDA 尚未確認此類藥品與發生憂鬱症狀惡化與自殺行為之間的相關性，醫療人員應明瞭症狀惡化可能是因為病患的原本疾病或是藥物治療所造成。
2. 醫療人員對憂鬱症狀持續惡化、突發的或嚴重的或與原病徵表現不同的自殺緊急事件的病患，應小心的評估，以採取停藥或修改目前藥物治療的必要措施。
3. 過去曾有使用抗憂鬱藥物治療各類精神的或非精神的適應病症的成人及幼童病患，發生焦慮、躁動、恐慌發作、失眠、亢奮、反抗敵對行為、衝動、靜坐不能、輕躁症、躁症等副作用的報告。雖然美國 FDA 目前尚未確認上述的副作用症狀是否為憂鬱症惡化、自殺行為的前兆，但目前仍關切上述症狀可能會增加發生憂鬱症狀惡化或自殺行為的危險性。
4. 如果決定採取停藥措施時，部分此類藥品不可立即停用，應逐漸減低劑量（請見各藥品仿單中的說明）。
5. 由於一般認為於躁鬱症病患使用抗憂鬱藥物有引發躁症的可能，故目前對於此類病患單獨使用抗憂鬱藥物表示相當關切。因此，在考慮使用抗憂鬱劑治療前，應進行詳細的篩選，包括詳細的精神疾病史，自殺、躁鬱症、憂鬱症的家族病患，評估病患是否有發生躁鬱症的因子，以便在用藥期間作適當的治療監控。
6. 醫療人員應該指導病患及其家屬或其他照護病患人員，使用此類藥品時，應注意前述的情緒躁動、亢奮及自殺意圖、憂鬱症惡化等情形，並能立即尋求醫療人員的協助。

目前美國 FDA 正對於抗憂鬱藥物與發生自殺危險性的相關科學證據進行評估，並擬稍後於 2004 年夏天公佈評估結果。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm - antidepressants>

九十二年度國內上市後藥物之 ADR 通報案例分析

梁容禎¹ 高純琇²¹全國藥物不良反應通報中心 ²國立台灣大學藥學系 副教授

前言

藥物不良反應通報系統建置的目的，在於收集國內民眾使用藥物產生嚴重不良反應的案例，並經由案例的評估彙整、資料分析以發覺未知的、少見的不良反應，或有已知不良反應發生頻次異常的現象，進而採取必要的措施，如警訊、用藥規範等的發佈，以提昇國人用藥安全。自民國八十七年開始接受上市後藥品不良反應通報以來，至今已邁入第七年。截至九十二年底為止，已有來自北、中、南、東四區共 8,248 件通報，分別為八十八年度 316 件、八十九年度 1,524 件、九十年 1,831 件、九十一年度 2,325 件，而九十二年度則有 2,252 件的通報。在此，簡要分析九十二年度上市後藥品 ADR 通報的資訊。

92 年度通報案件分析

全國藥物不良反應通報中心 92 年度共收到上市後藥品 ADR 通報 2,252 件，略低於九十一年度之 2,325 件。來自北、中、南、東四區通報中心所收集到的案例數，分別為 924 件、439

件、720 件及 169 件。而 ADR 通報來源仍以醫療人員為主，佔 91.21% 強，廠商通報有 7.28%，來自民眾的通報則只佔 1.51%。其中，藥師仍為主要進行通報的醫療人員，約佔所有醫療人員通報者的 71.62%。通報個案男、

表一 九十二年度上市後藥品不良反應通報案件基本資料

變項名稱	個案數	百分比 (%)
區域		
北區	924	41.03
中區	439	19.49
南區	720	31.97
東區	169	7.50
通報來源		
藥師	1471	65.32
醫師	360	15.99
護士	170	7.55
其他醫療人員	53	2.35
藥商	164	7.28
民眾	34	1.51
個案性別		
女	1093	48.53
男	1143	50.75
不知	16	0.71
個案年齡(歲)		
<10	52	3.46
10~20	48	3.19
20~30	151	10.04
30~40	140	9.31
40~50	211	14.03
50~60	250	16.62
60~70	229	15.23
70~80	272	18.09
>80	151	10.04
Mean±SD		53.21±21.32

女性別相當，以男性 50.75%略高於女性的 48.53%；個案之平均年齡為 53.2 ±21.3 歲（表一），其中小於 10 歲之兒童佔約 3.46%，而大於 60 歲之老年人則佔約 43.36%。

以不良反應型態來分類（表二），在通報案件中有 35.35%屬於型態 A，66.21%屬於型態 B。不良反應的嚴重度多屬於中度(54.31%)與輕度(29.26%)。可疑藥品與不良反應的相關性，以屬於「極有可能」的為最多，佔 42.85%，「可能」次之，佔 40.85%。以通報所提供個案資料內容來分析通報品質，則通報品質為 Fair data 者為 57.10%，Good data 為 27.66%，Poor data 為 14.34%。通報案件的懷疑藥品藥理分類，以神經系統用藥為最常見的懷疑藥品，佔 31.43%，抗感染用藥次之，佔 27.39%，心血管用藥第三，佔 13.49%。這三類藥品即佔所有懷疑藥品的 72.31%強。進一步分析最常被通報的懷疑藥品，前五名的藥品依序為 phenytoin 、 ketoprofen 、 vancomycin 、 carbamazepine 、 diclofenac，各藥品常被通報之不良反應則請參考表三。

討論

以通報件數來看，歷年通報件數皆有成長，唯九十二年在 SARS 流行期間藥物不良反應通報件數較歷年

同月少，因此呈現年通報件數負成長現象。另一理由也可能是由於通報中心加強對通報品質的要求，期望通報者提供較完整的案例資料，如原始通報資料不足，往往會作退件及補件要求，因此通報件數與 91 年相比雖未

表二 九十二年度上市後藥品之不良反應通報個案分析

變項名稱	個數	百分比(%)
不良反應結果		
死亡	48	2.13
危及生命	83	3.69
導致病人住院	287	12.74
造成永久性殘疾	3	0.13
延長病人住院時間	172	7.64
需作處置以防永久性傷害	379	16.83
先天性畸形	1	0.04
其他	1246	55.33
未填	33	1.47
型態		
A	796	35.35
B	1491	66.21
不知	25	1.11
嚴重度		
輕度	659	29.26
中度	1223	54.31
重度	194	8.61
無法評估	150	6.66
不知	26	1.15
相關性		
確定	99	6.40
極有可能	965	42.85
可能	920	40.85
存疑	123	5.46
不相關	49	2.18
無法評估	67	2.98
不知	29	0.13
各案例所提供資料之通報品質		
Good	623	27.66
Fair	1286	57.10
Poor	323	14.34
不知	20	0.89
懷疑藥品之藥理分類		
神經系統用藥	755	31.43
抗感染用藥	658	27.39
心血管用藥	324	13.49
抗腫瘤藥物	171	7.12
賀爾蒙類藥物	60	2.50
胃腸道用藥	67	2.79
血液製劑	42	1.75

有明顯增長，但對通報案件處理程序要求則有顯著提升。歷年各區通報件數皆以南區為首，但九十二年度以北區為最多。美國食品藥物管理局(FDA)的不良事件通報系統(AERs) 2002 年所收集通報件數為 320,860 件⁶，以當年美國 2.91 億人口計算通報率約為 0.110%，而以相同方式計算 2003 年台灣通報率為 0.010%。相較之下，以人口為基礎計算美國通報率約為台灣的 11 倍。然而與台灣不同的是，美國 ADR 資料有九成以上來自於廠商通報，僅有不到一成為個人通報。目前台灣 ADR 的通報來源雖仍以醫療人員為主，但自國內 ADR 通報機制建置以來，廠商對收集藥物安全資料責任的認知，也有顯著的進步，通報中心也多次在不同場合對廠商作 ADR 通報宣導，因此與歷年相比，在

92 年度廠商通報比例有明顯增加。然而，廠商通報雖為 ADR 資料的重要來源，惟其通報內容往往有不盡完善之處，或有通報內容不夠齊全，或是未能以國內標準通報表格填寫等現象，增加許多通報中心人員作業困擾。

根據九十年十月十二日之會議所訂出的「個案通報資料品質評估標準」，九十二年度收到個案的通報品質 B 級(Fair data)佔 57.1%，A 級(Good data)佔 27.7%，主要缺乏可疑藥品的劑量、使用途徑、起迄時間、適應症以及併用藥品的各項資訊、或是與不良反應判定相關之檢查數據等相關資訊，與 91 年通報品質相比未有明顯差異。

表三 上市後藥品不良反應通報案例懷疑藥品前十名及其常被通報之不良反應症狀

懷疑藥品	個數	主要症狀
Phenytoin	85	Skin rash, Stevens Johnson Syndrome, erythema multiform, fever, leucopenia, etc.
Ketoprofen	72	Face edema, eye edema, skin rash, urticaria, allergy, etc.
Vancomycin	56	Skin rash, itching, allergy, erythema multiform, red man syndrome, nephrotoxicity, renal dysfunction, fever, etc.
Carbamazepine	51	Stevens Johnson Syndrome, skin rash, etc.
Diclofenac	51	Skin rash, edema, urticaria, allergy, etc.
Rifampin	47	Skin rash, jaundice, abnormal liver function, hepatitis, nausea, vomiting, etc.
Digoxin	46	Bradycardia, digoxin intoxication, vomiting, heart rate reduced, AV block, chest pain, tachycardia, etc.
Gemcitabine	40	Rash, fever, leukopenia, pneumonia, pain chest, etc.
Ketorolac	39	Allergy, urticaria, face edema, eyelid edema, diarrhea, rash, dyspnea, etc.
Allopurinol	30	Rash, Stevens Johnson Syndrome, etc.
Warfarin	30	PT prolongation, hematuria, GI bleeding, vascular disorder, etc.

而分析 92 年度通報案件嚴重度，中重度案例佔 62.92 %，與 91 年度(68.17 %)相比差異不大。一般來說，醫療人員對於嚴重度較高的案件較有警覺性，因此可以預期中重度案件通報比例會偏高。依通報案件不良反應型態來分，92 年度通報案件中不良反應為型態 B 者(66.21 %)，多於型態 A(35.35 %)。而有文獻指出，一般藥品不良反應屬型態 A 者所佔的比例高於型態 B 的不良反應¹，然而通報中心所收集的案例多為醫療人員主動通報者，可能由於醫療人員較易察覺過敏反應、特異體質等非預期的不良反應，而進行通報。92 年度通報的可疑藥品排行與 91 年相比，藥品品項以及其引起之不良反應症狀並沒有太大變化，僅排名順序略有更動。這些常見的可疑藥品在通報中心已發行之藥物安全簡訊中皆曾提出作討論，可提供大家參考²⁻⁵。

結論

藥物不良反應通報機制應是一個持續性，且是用藥安全機制的各個環扣中不可或缺的，需要大家的努力投入參與。若您有藥物不良反應相關問題，您可以至全國藥物不良反應通報系統網頁查詢，另外，若您遇有藥物

不良反應，可至 ADR 網頁進行線上通報或致電本中心。全國藥物不良反應通報系統會持續監測所有藥物不良反應之通報，加強不良反應通報之宣導，並促進通報品質提昇，以維護國人用藥安全！

全國藥物不良反應通報中心
通報專線：(02)2396-0100
URL：http://adr.doh.gov.tw

參考文獻：

1. Ogilvie R.I. and Ruedy J. Adverse drug reactions during hospitalization. Can. Med. Assoc. J. 1967; 97:1450-1457.
2. 于怡文。藥害救濟案例分析—Phenytoin。藥物安全簡訊，2003; 1: 16-20。
3. 王芙蓉、李炳鈺、戴慶玲。ADR 通報之藥品分析—NSAID 類藥物與 Acetaminophen。藥物安全簡訊，2003; 3: 11-15。
4. 陳怡珊、謝維清。ADR 通報之藥品分析—Vancomycin。藥物安全簡訊，2003; 4: 15-20。
5. 高純琇、戴瓊芳。藥害救濟案例分析—Carbamazepine。藥物安全簡訊，2003; 3: 16-20。
6. US FDA. Center for Drug Evaluation and Research 2002 Report to The Nation-Improving Public Health through Human Drugs. Available at: <http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2002/rtn2002-3.htm> [12 May 2003].

如果您想定期收到 ADR 通報中心的藥物安全資訊，請將您的基本資料（姓名、身份證字號、服務單位、職稱、聯絡地址、聯絡電話、欲寄送之 E-mail，主旨請寫：索取藥物安全資訊，）以 E-mail 的方式寄到 adr@tdrf.org.tw，您就可以定期收到我們的藥物安全資訊囉！！

監視中新藥之 ADR 通報分析 COX-2 specific Inhibitors

尤耀德¹ 高純琇^{1,2}

¹財團法人藥害救濟基金會 藥物安全組、²國立台灣大學藥學系

審稿：林敏雄¹、林慧玲²(¹國泰綜合醫院家醫科 主任、²台灣大學臨床藥學研究所)

前言

非類固醇類抗發炎藥物(簡稱 NSAIDs)由於其具有止痛、及高劑量時的抗發炎療效，在關節炎、頭痛及手術後、原發性痛經等急性疼痛患者的藥物治療上扮演重要角色，但因為潛在的胃腸道副作用，往往限制 NSAIDs 之長期使用的治療地位。而屬新一代 NSAIDs 的選擇性環氧化酶-2 抑制劑(cyclooxygenase-2 specific inhibitors, 簡稱 COX-2 inhibitors 或 coxibs)，在大型臨床試驗證實其與非選擇性的 NSAIDs 具有相似的療效，¹⁻⁴ celecoxib、rofecoxib 先後於 2000 年十月及 2001 年二月在我國上市。學理上認為因其藥理機轉不會對體內 COX-1 產生抑制作用，在臨床使用上可能較不易造成的胃腸道黏膜及血小板活化凝集抑制的毒性，⁵ 給關節炎患者等需長期止痛抗發炎劑的病患，提供新的治療選擇。

藥品上市後安全監視期間，由於

藥品大規模用於不同的年齡層、健康狀況、不同適應症的病人族群、型態各異的藥品開方行為，往往較為罕見的、嚴重的不良反應與其他藥品、食物間的交互作用在這時候才會浮出檯面。在 coxibs 上市後幾個針對藥品安全性的大型臨床研究的結果，的確造成藥品臨床治療地位的改變並於仿單內容有所修改，這包括：(1)針對風濕性關節炎患者，比較使用 rofecoxib 與 naproxen 在上消化道安全性的 VIGOR 臨床研究發現，⁶ 在治療約 10.5 個月後，服用 rofecoxib 25 mg bid 產生嚴重胃腸道毒性之危險性與 naproxen 500 mg bid 相比較，有統計上顯著意義的降低約 50% (1.8% vs. 3.87%)，不過卻有較高的嚴重心血管栓塞事件發生率 (1.81% vs. 0.60%)；(2)針對關節炎患者，比較使用高於一般建議劑量的 celecoxib 400mg bid 與另兩個 NSAIDs - ibuprofen 800mg tid 或 diclofenac

75mg bid 且病患被允許同時服用低劑量 aspirin，在胃腸道安全性的 CLASS 臨床研究發現，⁷在治療 6 個月後，服用 celecoxib 相較其他兩 NSAIDs 發生嚴重上消化道潰瘍併發症及伴有潰瘍症狀比率有統計上顯著意義的降低 (2.08 vs. 3.54%， $p=0.02$)，但單就發生嚴重上消化道潰瘍的發生率則沒有統計上的差別 (0.76 vs. 1.45%， $p=0.09$)，在次分析中，未使用 aspirin 病人群，服用 celecoxib 的確有較少的胃腸道毒性，但在合併使用 aspirin 的病人群中，celecoxib 與其他兩 NSAIDs 的胃腸道毒性則沒有統計上意義的不同；而仿單上也說明 celecoxib 可與低劑量 aspirin 併用，但與單獨使用 celecoxib 相比，併用 aspirin 會增加胃腸潰瘍或其他併發症的發生率；(3) 由於 coxibs 缺乏抑制血小板凝集作用，不可取代 aspirin 作為預防心血管疾病的用藥；(4) 上市後有案例報告指出，coxibs 與 warfarin 併用時，曾有發生 prothrombin time 延長並導致出血事件，^{8,9} 尤其在高齡病患發生可能性較高，因此在 coxibs 與 warfarin 併用時需小心監測。

我國全民健康保險對具 COX-2 選擇性之 NSAIDs 藥品的給付規定，限定特定病人群才准予給付：包括(1)

年齡六十歲以上之骨關節炎病患、(2) 類風濕性關節炎、僵直性脊髓炎、乾癰性關節炎等慢性病發炎性關節病變、需長期使用非類固醇抗發炎劑者、(3) 合併有急性嚴重創傷、中風及心血管病者、(4) 同時併用腎上腺類固醇之患者、(5) 曾有消化性潰瘍、上消化道出血或胃穿孔病史者、(6) 同時併有抗凝血劑者、及(7) 肝硬化患者。但上述病人群與該類藥品上市前之大型臨床試驗所收納病人族群並不一致。因此本分析針對 coxibs 類藥品於我國上市後至民國 92 年底期間，相關通報案例作回顧審視，作為藥品安全使用的參考。

資料來源及方法

本分析收集 celecoxib、rofecoxib 於國內上市後至民國 92 年底通報至全國藥物不良反應通報中心的相關案例。依照通報中心所用之藥物不良反應評估紀錄表，以敘述統計方式呈獻通報個案之基本資料、不良反應的診斷；藥物不良反應型態分為型態 A(原因屬已知藥理作用過度增強產生現象、劑量過高、生理功能障礙、藥品交互作用)、型態 B(原因屬非已知藥理作用副作用，包括特異體質反應、過敏反應、無耐受性)；¹⁰⁻¹² 不良反應的結果依序分為死亡、危及生

表一 通報案例基本資料

項目	Celecoxib 案件數(%)	Rofecoxib 案件數(%)	總通報件數 (%)
發生年度			
2000 年	1 (3.8)		1 (2.2)
2001 年	4 (15.4)	2 (10.5)	6 (13.3)
2002 年	18 (69.2)	6 (31.5)	24 (53.3)
2003 年	3 (11.5)	11 (57.8)	14 (31.1)
通報區域			
北	12 (46.1)	12 (63.1)	24 (53.3)
中	3 (11.5)	1 (5.3)	4 (8.9)
南	10 (38.4)	4 (21.1)	14 (31.1)
東	1 (3.8)	2 (10.5)	3 (6.7)
通報者			
藥師	19 (65.5)	10(65.5)	29 (60.4)
醫師	2 (6.9)*	2(10.5)	4 (8.3)
其他醫療人員	1 (3.4)	3(1.6)	4 (8.3)
藥商	7 (24.1)*	4(21.1)	11 (22.9)
病患性別			
男性	13 (50)	8 (42.1)	21 (46.7)
女性	13 (50)	11 (57.9)	24 (53.3)
病患年齡分佈			
30-39	3		3
40-49	2		2
50-59	2	2	4
60-69	8	5	13
70-79	8	5	13
80-89	1	4	5
90-99	1	1	2
未知	1	1	2
平均值(範圍)	63(32-90)	71(52-90)	67(32-90)

*含重覆通報案件

命、導致病人住院、延長病人住院時間、須作處置以防永久傷害(如停藥或給予治療等)、其他等。不良反應嚴重度，重度為導致直接或間接個案死亡、危及生命、需加護病房治療、需七天以上才能復原、造成永久性殘疾或先天性畸形，中度為造成個案需治療、使用解藥、導致住院或延長住

院，輕度為不及中度者；依 Naranjo score 評分之將藥品相關性等分為確定的(>9 分)、極有可能的(5-8 分)、可能的(1-4 分)或存疑的(≤ 0 分)四等級。¹³

結果

全國藥物不良反應通報中心上市後藥品ADR通報資料庫中，至九十二年十二月底，通報與coxibs類藥物相關的不良反應案件共有47件。其中有3筆為經由不同管道重複通報之案件，故納入分析案件實際有celecoxib 26件，rofecoxib 19件，共計45件。如表一所列，celecoxib相關案件中以民國91年發生者通報最多有18件，rofecoxib則為92年度的11件。通報區域以北部24件最多、南部14件次之。通報者則以醫療人員及藥品廠商為主，其中以藥師通報29件最多佔總案例60.4%、廠商11件次之佔22.9%。而通報中有一病患在同次住院中被通報rofecoxib相關不良反應二件，故共計有44位病患納入本次分析，通報病患有20位男性(45.5%)、24位女性(54.5%)，平均年齡 67 ± 14 歲(範圍32-90歲)，以年齡60-80歲所佔的比例較多。另有2例並未紀錄年齡或出生日期。

通報個案使用coxibs可能的相關診斷最主要為骨關節炎12人(26.7%)，其次為癌症引發的相關疼痛8人(17.8%)、脊椎病變7人(15.6%)，痛風、術後止痛、骨折、三叉神經痛、痛風合併骨關節炎均各有1人，有9人無法從通報資料了解使用該藥品可能的治療目的；而從服藥開始至發生不良反應的時間有39位在32天以內(84.4%)，其他三位則分別為195、244、281天，另有三例並未通報病患藥品使用的時程。

表二 通報案例基本資料

項目	Celecoxib 案件數(%)	Rofecoxib 案件數(%)	總通報件數 (%)
不良反應型態			
Type A	12 (46.1)	8 (42.1)	20 (44.4)
Type B	14 (53.8)	11 (58.8)	25 (55.6)
造成原因			
不希望之藥理作用	10 (38.5)	7 (36.8)	17 (37.8)
過敏反應	14 (53.8)	8 (42.1)	22 (48.9)
藥品交互作用	1 (3.8)	1 (5.3)	2 (4.4)
生理功能障礙	1 (3.8)		1 (2.2)
特異體質		3 (10.5)	3 (6.7)
藥品相關性			
極有可能的	6 (23.1)	2 (10.5)	8 (17.8)
可能的	20 (76.9)	17 (89.5)	37 (82.2)

在通報coxibs藥品相關的不良反應案例中，如表二所列，屬型態A者共有20例(44.4%)，包括認為是不希望之藥理作用造成有16例、藥品交互作用有2例(均是coxibs同時併用ACEI而發生急性腎衰竭的相關案例)、生理功

能障礙引起有1例；屬型態B者共有25例(55.6%)，包括過敏反應22例、特異體質3例。

表三則為不同不良反應型態之不良反應種類的分析，以造成皮膚黏膜毒性22例最多佔總案件數的48.9%，其中導致六位病患住院，其診斷包括二例Stevens Johnson Syndrome (以下簡稱SJS)，一例為全身紅疹、高燒、合併口腔眼睛黏膜潰爛，懷疑為SJS，二例為起疹紅腫(rash/erythema)，一例為經病理檢查診斷為急性全身性藥物疹(acute generalized exanthematous pustulosis)；其他16例發生的皮膚黏膜毒性包括rash、erythema、urticaria、itchy sensation，並均因此而換藥或停藥，其中九位並針對此不良反應給予額外藥物治療。不良反應種類中次多者為腎毒性六例(佔總案件數13.3%，均發生急性腎衰竭)、消化道毒性六例(佔總案件數13.3%，包括四例胃腸道出血、一例噁心嘔吐、一例胃腸不適)、心血管毒性五例(佔總案件數11.1%，均發生水腫)、泌尿道毒性二例(包括一例發生排尿困難、一例尿失禁)；其他還包括高血鉀、全身無力無法行走、未明示型態的過敏反應各一例；各類型的不良反應均記載於藥品仿單。

表三 各型態通報案例發生之不良反應種類分析

型態 A 項目	C ^a	R ^a	型態 B 項目	C ^a	R ^a
心血管方面 5 例 (11.1%)			皮膚黏膜方面 22 例 (48.9%)		
Edema/leg edema	3	2	SJS, suspected SJS	3	
胃腸道方面 6 例 (13.3%)			Rash/erythema/urticaria	10	7
Nausea/Vomiting	1		Acute generalized exanthematous pustulosis	1	
GI distress	1		Itchy sensation		1
Upper GI hemorrhage	4		肝功能方面 1 例 (2.2%)		
腎功能方面 6 例 (13.3%)			Acute hepatitis		1
Acute renal failure	2	4	泌尿道方面 1 例 (2.2%)		
代謝系統方面 1 例 (2.2%)			Urinary retention		1
Hyperkalemia	1		Urinary incontinence		1
			其他		
			Weakness		1
			Allergic reaction		1

a: C、R 分別指 celecoxib、rofecoxib 相關案件數

表四 各類不良反應發生之嚴重度及結果的分析

案件數	總案 例數	嚴重度分類				結果分類				
		重度	中度	輕度	無法 判定	死亡	危及 生命	導致 住院	延長 住院	需處置防 永久傷害
皮膚黏膜毒性	22	2	12	7	1			6		16
胃腸道毒性	6	1	3	2			1	1	2	2
腎毒性	6	5	1					4	2	
心血管毒性	5		1	4						5
泌尿道毒性	2			2						2
肝毒性	1	1								1
高血鉀	1	1				1				
全身無力	1			1						1
未明示之過敏反應	1			1						1
總計	45	10	17	17	1	1	0	12	2	30

在相關不良反應導致的結果中，如表四所列，屬於重度案例的包括死亡案例一件，疑為因 celecoxib 100 mg BID 使用造成高血鉀症，病患因肝細胞癌 Child Pugh C 先前置入之腹水引流管處疼痛至急診，診斷為高血鉀症、急性腎衰竭、細菌性腹膜炎而入院，時為 celecoxib 療程第九天因此予以停藥並進行緊

急血液透析。該病患同時有其他已知可能引發高血鉀的因素包括肝硬化、急性腎衰竭、藥品 spironolactone、propranolol，病患後因肝癌末期合併發生敗血性休克死亡，依據 Naranjo score 評分為 3 分”可能”，而藥品仿單並不建議重度肝功能不全患者使用 celecoxib；其他重度案例包括五例急性腎衰竭(包括二

例導致住院、二例在住院中發生、一例導致住院又發生急性肝炎，且均七天以上才恢復)、一例胃腸道出血合併急性冠心症於加護病房照護、二例嚴重皮膚黏膜毒性導致住院且均七天以上才恢復。在通報的 45 個案例中

其處理方式如表五所列，除二案例未清楚載明不良反應後續的處置情形，其他 43 件案例均以停藥處理，而其中亦給與額外治療的有 25 件案例。

表五 各類不良反應之臨床處理方式

案件數	總案 例數	換藥 +給予治療	停藥 +給予治療	換藥	停藥	未說明
皮膚黏膜毒性	22	2	10	2	6	2
胃腸道毒性	6	5			1	
腎毒性	6	2	4			
心血管毒性	5	1			4	
泌尿道毒性	2				2	
肝毒性	1			1		
高血鉀	1	1				
全身無力	1			1		
未明示之過敏反應	1				1	
總計	45	11	14	4	14	2

案例討論

分析通報至本中心使用coxibs藥品相關的不良反應時，因為通報者來源不同，對於不良反應造成原因、結果的通報並無一致的標準，而部分通報資料並未完整交代案例發生不良反應的使用劑量、後續處理情形、相關的檢驗數據，為本分析的研究限制，故本分析中採單一標準回溯性地逐一針對不良反應事件的型態、嚴重度、時程、相關性進行再評估。而結果發現，通報coxibs案例的病人大致與我國全民健保給付條件規定相符，在有通報年齡或出生日期的42位病患中，35位病患(79.5%)年齡在六十

歲以上，平均年齡為67歲，也同時反應了coxibs的開方與相關不良反應發生以年長者居多。而有描述發生不良反應時程的43個案例中，有38個案例(88.4%)的不良反應發生或造成停藥時間都在30天以內，這說明了國人使用coxibs的初期(一個月內)為藥品不良反應發生的高峰期，同時也為醫療人員進行安全性監測的黃金時間。

一針對國內過去NSAIDs類與acetaminophen藥品相關不良反應案例研究中，¹⁴國內通報案例以過敏(64.3%)、心臟血管系統毒性(9.6%)、胃腸道毒性(9.4%)、中樞神經系統毒性(4.9%)、腎臟毒性(3.1%)居前五

位，而在本分析中coxibs的相關不良反應亦類似，以皮膚黏膜毒性、腎毒性、胃腸道毒性、心血管毒性居多。以下針對各種類案例分述討論。

皮膚毒性

在二十二個發生皮膚過敏案件的發生時程，都在用後的1至32天內發生(平均發生時間為第十天)，而其過去並都未載明有coxibs過敏史，且有六位導致住院的案例。Coxibs藥品仿單提醒開方者，在開立NSAIDs後，應對病患指導藥品使用可能發生不尋常的過敏現象，如遇嚴重暈眩、呼吸變快或不規則、心跳變快或不規則、頭頸部、四肢發生蕁麻疹紅腫、皮膚潰爛、呼吸困難、胸悶，應立即尋求醫療處置；而對aspirin或其他NSAIDs使用時曾出現氣喘、蕁麻疹或過敏反應者，則於仿單中被列為禁忌症。對sulfonamides曾過敏者亦為celecoxib之禁忌症。

胃腸道毒性

NSAIDs與coxibs所造成病患嚴重的胃腸道副作用(如潰瘍、出血、穿孔等)其危險因子包括最常被提及的高齡、消化性潰瘍或腸胃道出血病史、高劑量或長期NSAIDs的使用、^{15,16}其他還包括風濕性關節炎導致的嚴重嚴重殘疾、¹⁷同時併用口服類固醇、aspirin、抗凝血劑、併存嚴重的肝、腎機能障礙、糖尿病、高血壓等

心血管疾病，而同時具有多個危險因子時其發生比率亦會提高。¹⁵在通報四位上消化道出血的案例，均為高齡(平均72.5歲)具心血管病史病患，其中二位有胃潰瘍病史，在併用藥品方面有二位同時使用類固醇、一位同時併用nimesulide、aspirin、omeprazole，發生時間在使用celecoxib的初期有三位，分別為第4、7、8天，另一位則發生在約十個月後，也就是說四個均為合併數個已知的危險因子的高危險群。在VIGOR臨床研究指出，⁶使用rofecoxib比naproxen有較少嚴重的胃腸道副作用，其發生比率(合併計算胃腸穿孔、閉塞、出血、明顯潰瘍)分別為2.1%每人年及4.5%每人年(NNT=41註)，而在屬於前述高危險群病患，naproxen則比rofecoxib更易引起嚴重胃腸道副作用(年齡75歲以上者NNT=10，過去有複雜的胃腸道病史者NNT=11，年齡65歲以上合併有腸胃道病史者NNT=8)，另外使用高劑量coxibs併用aspirin時其發生上消化道出血的機率與使用傳統NSAIDs相似。^{18,19}綜合以上幾個上市臨床研究與國內通報案例可以了解到，coxibs的使用可能減少但並不能完全消弭NSAIDs治療時病患潛在的胃腸道毒性，臨床使用時需考慮病患本身引發胃腸道副作用的危險性與治療益處，以決定開方NSAIDs類藥

品的必要性、療程的長短、胃腸道保護劑的合併治療(如 proton pump inhibitor、H2 blocker、misoprostol)。

20,21

腎毒性與心血管毒性

研究發現，在一些已知的疾病狀態，包括鬱血性心衰竭、腎衰竭、高齡病患、利尿劑使用、血液容積不足、肝硬化等病患，會因為造成腎臟的renin-angiotensin axis與交感神經系統興奮活化而導致腎血管收縮的情形，而COX-1與COX-2活性則肩負起催化生成腎臟prostaglandins的使命，透過代償性的血管放鬆，以維持腎臟正常功能與血流量。^{22,23}而目前認為coxibs與NSAIDs同樣會因為阻礙腎臟prostaglandins正常的調控能力而減少腎臟分泌鈉離子功能，故在上述的疾病狀態可能因減少腎絲球過濾能力而引發急性腎衰竭。²⁴其他被報告的危險因子還包括併用ACEI、angiotensin-2 receptor blockers、cyclosporine、aspirin等。而NSAIDs與coxibs對prostaglandin生成抑制亦被認為是造成或惡化體液滯留(如下肢水腫)、與高血壓的主要機轉之一；²⁵一般使用NSAIDs引起的體液滯留與電解質異常的發生率約在1-5%，而急性腎衰竭的發生率極少(<0.1%)。NSAIDs引起的間質性腎炎或腎乳頭壞死亦曾有極少數的案例報告。使用coxibs在引發周邊水腫、高血壓、腎功能低下與使用其他NSAIDs的發生

比例相似，^{26,27}並且與藥品劑量多寡成正向關係。²⁸而國內通報6位急性腎衰竭案例，有5位用藥年齡超過60歲(平均72歲，範圍在52-90歲間)，有5位都在使用一個月內發生，另一位的发生時間為使用約六個月時發生，並都屬前述引發急性腎衰竭的高危險群(包括3位有鬱血性血衰竭、2位有慢性衰腎竭、1位有肝硬化等限水病患，併用藥品方面有2位被通報急性腎衰竭的產生與併用ACEI有關、有2位分別被認為其併用vancomycin、gentamicin也可能導致腎衰竭的發生)。一篇針對通報至美國FDA Adverse Event Reporting System(AERS)與coxibs相關的264位腎毒性案例的分析指出，多數發生腎衰竭的病患同時有引發腎毒性併存疾病及併用藥物的多重危險因子，不過亦有部分並不具有已知危險因子的情形下仍發生腎衰竭，因此建議開方者應如同正視NSAIDs潛在的腎毒性般，針對開始使用coxibs的病患(尤其是高危險群)進行密切注意腎功能監測。²⁷藥品仿單上則建議對嚴重脫水的患者開始使用coxibs時應謹慎，建議先補充患者水份，然後再開始使用coxibs治療；對於原先已患有腎疾患者建議謹慎使用，而且並不建議以coxibs治療具有嚴重腎疾之患者。在一個coxibs藥品廠商所屬風濕專科醫師工作小組會議中建議，²⁸使用coxibs時應依據病患的腎功能、危險因子、使用時程，定期評估病患的血鈉、血

鉀、血中肌酐酸濃度、血壓、水腫的狀況與尿液篩檢，其建議監測評估的頻率如表六所列。

結語與叮嚀

屬新一代 NSAIDs—coxibs 的上市，提供了許多患者必需長期仰賴用藥來改善疼痛相關症狀的用藥新選擇。在 coxibs 使用的禁忌症包括：嚴重肝或腎衰竭者、過去有 aspirin 或其他 NSAIDs 過敏史者(包括引發嚴重

皮膚水泡或疹塊、氣喘等情形)、懷孕第三期者、celecoxib 在有 sulfonamide 過敏史者應避免使用外，建議開方者需依據病患狀況，衡量藥品使用時潛在副作用風險(例如腸胃道毒性、腎毒性的危險因子)與治療益處，在治療監測的黃金期間，也就是開方後的前幾週，定期進行病患用藥狀況評估，期能使藥品潛在傷害的可能性降至最低。

表六 具腎毒危險性病患使用 Coxibs 或 NSAIDs 的監測頻率建議

腎毒危險因子	Coxibs/NSAIDs 療程	建議監測頻率
無	短期使用時	無
無	使用超過 2 個月時	滿一個月及每年度
有，GFR ¹ 30-60 mL/min	長期或短期	滿一週、滿一個月、每六個月
有，GFR <30 mL/min 或併		
有糖尿病腎病變或保鉀	長期或短期	使用初期、滿一個、每三個月
(potassium-retaining)藥物		

¹. GFR: glomerular filtration rate，腎絲球過濾率

參考資料：

1. Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* 2000; **160**: 1781-7.
2. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 978-87.
3. Day R, Morrison B, Luza A, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor Rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 1781-7.
4. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998; **41**: 1591-602.
5. Fitz Gerald, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; **345**: 433-42.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1520-28.
7. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; **284**: 1247-55.
8. O'Donnell DC, Hooper JS. Increased

- international normalised ratio in a patient taking warfarin and celecoxib. *J Pharm Technol* 2001; **17**: 3-5.
9. Schwartz JI, Bugianesi KJ, Ebel DL, et al. The effect of rofecoxib on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; **68**: 626-36.
10. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford university press: Oxford;1997. p.10.
11. Borda IT, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *JAMA* 1968; **205**: 645-7.
12. Deswarte RD, Patterson R. Drug allergy. In: Patterson, R, ed. Allergic diseases: diagnosis and management. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.317.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **30**: 239-45.
14. 王芙蓉、李炳鈺、戴慶玲。ADR 通報之藥品分析 – NSAID 類藥物與 Acetaminophen。藥物安全簡訊 2003,3:11-15。
15. Micklewright R, Lane S, Linley W, et al. NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17**: 321-32.
16. Maetzel A, Ferraz MB, Bombardier C. The cost-effectiveness of misoprostol in preventing serious gastrointestinal events associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1998; **41**: 16-25.
17. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; **123**: 1006-12.
18. Schieman JM. Gastrointestinal outcomes: evidence for risk reduction in patients using coxibs. *Am J Med* 2002; 8(17Suppl.): S518-28.
19. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA. The use of coxibs does not increase the risk of upper gastrointestinal bleeding in common clinical practice. *Gastroenterology* 2003; **124**: A-93 (abstract).
20. Kimmey MB, Lanas A. Appropriate use of proton pump inhibitors with traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19**(Suppl. 1): 60-5.
21. Boh LE, Elliott ME. Osteoarthritis. In : Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al, eds. Pharmacotherapy – A Pathophysiologic Approach. 5th ed. New York, McGRALL-HILL, 2002; 1639-58.
22. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106(5B): 13S-24S.
23. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin PHarmacol Ther* 1999; **66**: 76-84.
24. Giovanni G, Giovanni P. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects? *J Nephrol* 2002; **15**: 480-8.
25. Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med* 1991; 90(5A): 42S-7S.
26. DRUGDEX® System: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado(Edition expires 3/2004)
27. Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A, Chen M, Beitz J. Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. *Drug Saf* 2002; **25**: 537-44.
28. Ray WA, MacDonald TM, Solomon DH, Graham DJ, Avorn J. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular disease. *Pharmacoepe Drug Saf* 2003; **12**: 67-70.
29. The Australian COX-2-Specific Inhibitor (CSI) Prescribing Group. Considerations for the safe prescribing and use of COX-2-specific inhibitors. *MJA* 2002; **176**: 328-31.

藥害救濟案例分析 —Antimicrobial Agents

黃瓊嬋

財團法人藥害救濟基金會 調查防制組

審稿：陳文慧¹、陳宜君²（¹台大醫院藥劑部 組長、²台大醫院感染科 主治醫師）

前言

根據多種文獻研究統計記載，住院病患當中估計約有 8~35% 會發生藥物不良反應¹。也有文獻收集 1966 年至 1996 年 39 個前瞻性研究進行 meta-analysis，推估約有 6.7% 的住院病患曾發生嚴重藥物不良反應，約有 0.32% 發生危及生命的藥物不良反應²。抗生素係現今臨床使用最為廣泛的藥物之一，因此使用抗生素導致不良反應的發生率也隨之增高。藥物不良反應的分類依不同的觀點而有不同，依據藥理作用將藥物不良反應分為 type A，type B，type C 及 type D³，而其中 type B 主要為不可預期的藥物反應，如特異性體質反應（idiosyncratic reactions）及免疫反應（immunologic reactions）等⁴。2003 年 11 月 American Academy of Family Physician（AAFP）將藥物反應分為免疫型及非免疫型藥物反應⁵，而約有 70~80% 的藥物不良反應是可預期的非免疫型反應，20~25% 是不可預期的免疫或非免疫反應⁶。也有文獻指出有 15% 的藥物不良反應是因

藥物過敏（drug allergy）所致⁷。美國 Medicines Control Agency（MCA）收集自 1992 年至 1997 年間因使用藥物造成過敏性反應（anaphylaxis）而死亡的個案，其中抗生素就佔了 33%⁸。Swedish Drug Monitoring System 收集自 1972 年至 1995 年間因藥物造成過敏性反應或休克（anaphylactic reactions or shock）的 1338 件個案中，則以 dextrans（418 件）、X-ray contrast media（161 件）及 antibiotics（153 件）居多⁹。Danish Committee on ADRs 統計自 1968 年至 1991 年間因藥物造成皮膚黏膜病變之不良反應（skin disorder：erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermis necrolysis）的個案，則以抗生素居冠¹⁰。Boston Collaborative Drug Surveillance Program 收集自 1975 年至 1982 年間 15,438 位住院病人的資料，有 347 位（2.2%）是因藥物導致皮膚反應（drug-induced cutaneous reactions），其中引起過敏性皮膚反應（allergic cutaneous reactions）的藥品依序為 amoxicillin、

trimethoprim-sulfamethoxazole、ampicillin、blood products、cephalosporins、semisynthetic penicillin、erythromycin 及 penicillin G¹¹。因此探討抗生素導致的過敏反應之重要性是無庸置疑的。

文獻探討

抗微生物製劑導致的不良反應相關資料簡述如表一所示。

針對最常導致過敏反應的抗生素，其作用機制討論如下

1. 青黴素類藥物 (Penicillins)

Coordinator of the Drug Allergy Committee of the SEAIC 在針對藥物超過敏反應 (hypersensitivity reactions) 的分析指出，約有 59% 為使用 β -內醯胺環類抗生素 (β -lactam antibiotics) 所導致¹³。從最早的 benzylpenicillin (BP) 甚至到 β -lactams (如 aztreonam 或 β -lactamase 抑制劑 clavulanic acid) 都有可能發生過敏反應¹⁴。

Penicillins 的 penicilloyl group 是主要抗原決定簇 (haptons)，它是由

表一：抗微生物製劑與其常見之不良反應¹²

藥品	不良反應
β -lactam antibiotics ^a	過敏反應 ^f 、腹瀉、血液病變、肝膽病變、靜脈炎、癲癇、電解質失衡、嗜中性白血球低下、雙硫侖樣反應 (disulfiram reaction)、低血壓及噁心
Aminoglycosides ^b	腎臟毒性、耳毒性及神經肌肉傳導障礙
Macrolides ^c	噁心、嘔吐、胃部燒灼感 ("burning" stomach)、膽汁鬱積性黃疸、耳毒性
Clindamycin	腹瀉
Tetracyclines	過敏反應、光敏感、牙齒變色、骨骼生長障礙、胃腸刺激、肝炎、耳前庭毒性及腎前因素之氮血症等
Vancomycin	腎臟毒性、耳毒性、低血壓、靜脈炎及紅人症
Sulfonamides	胃腸道不適、肝功能異常、核質性黃疸皮疹及骨髓病變
Chloramphenicol	再生不良性貧血及灰嬰症
Quinolones ^d	胃腸道不適、中樞神經病變、軟骨毒性及肌腱炎
Antifungal agents ^e	腎毒性、低血鉀、低血鎂及貧血
Amphotericin B	嗜中性白血球減少症及血小板減少症
Flucytosine	肝炎及男性乳房增殖
Ketoconazole (fluconazole, itraconazole)	

^a Penicillins, cephalosporins, monobactams and penems.

^b Gentamicin, tobramycin, amikacin and netilmicin.

^c Erythromycin, azithromycin and clarithromycin.

^d Ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin and ofloxacin.

^e Amphotericin B, flucytosine, ketoconazole (fluconazole and itraconazole)

^f 皮膚病變 (皮疹、蕁麻疹、多形性紅斑、史蒂文生氏-強生症候群及毒性表皮壞死溶解症)、過敏性休克、血清病及藥物熱。

penicillins 化學結構中 β -lactam 環打開後，在血中與組織蛋白結合，成為全抗原，誘導產生 IgE 抗體，該抗體可吸附於肥大細胞和嗜酸性粒細胞表面。再次接觸同一抗原時，在數秒鐘內，由抗原活化的肥大細胞釋放組織胺及其它化學介質而導致過敏反應¹⁵。由於 penicillins 類藥物都能形成 penicilloyl group 的衍生物，它們具有共同的抗原決定簇，因此不同的 penicillins 之間也可能會發生交叉過敏反應 (cross reactivities)。

2. 頭孢菌素類藥物 (Cephalosporins)

Cephalosporins 類抗生素的化學結構中，以 7-aminocephalosporanic acid 為母核，含有 R1、R2 兩個活性取代基，當 cephalosporins 水解或胺解時最終產物都是以側鏈 R1 為主的降解物。Cephalosporins 類抗生素中側鏈 R1 是形成過敏反應的主要抗原決定簇，當其與蛋白或多肽等大分子結合成為多價抗原，可能會導致致死性的不良反應產生¹⁶⁻¹⁸。Cephalosporins 抗生素有一些共同的藥物不良反應，如胃腸不適、過敏反應等¹⁹。其中 moxalactam 因化學結構上含有 N-methylthiotetrazole，經甲基化形成的聚合物在體內會形成免疫介導物而引起免疫反應，破壞血小板使其數目下降，或者與 adenosine diphosphate (ADP) 競爭與血小板膜受體結合的能力，減弱 ADP 所誘導

啟動血小板凝集的作用，或抑制維生素 K 依賴型凝血因子的合成，使凝血功能障礙而提高出血等不良反應之發生^{20,21}。而 cefoperazone 也含有 methylthiotetrazole 的官能基，當每天使用超過 4 gm 時則可能使不良反應的發生率升高²²。除此之外，penicillins 與 cephalosporins 也會產生些許程度的交叉過敏反應²³。若病患對 penicillins 的 IgE 抗體產生過敏反應時，會提高因使用 cephalosporins 導致過敏反應發生的危險性，所以建議此類病患在使用 cephalosporins 前，先進行 penicillins 皮膚過敏測驗²⁴。

3. 磺胺類藥物 (Sulfonamides)：

對 sulfonamides 過敏的個案中，以皮膚黏膜不良反應居多，因 sulfonamides 化學結構包含-SO₂NH₂ 官能基，其他藥物如 loop diuretics (furosemide)、thiazide diuretics、sulfonyleureas (glyburide) 和 NSAID (celecoxib) 也都含有此類似結構，因此也會產生過敏反應 (allergic reactions)²⁵⁻²⁷。美國一項回顧性世代研究 (retrospective cohort study)，從 General Practice Research Database 進行資料擷取而統計，結果顯示病患對 sulfonamides 和 sulfonamide nonantibiotics 所發生的過敏反應 (hypersensitivity) 存在相關性，但該相關性是由於對過敏的感受性 (a predisposition to allergic reactions) 而

非 sulfonamide nonantibiotics 之間的交叉反應性所致²⁸。

4. 其他 (Others)

其他類的抗生素導致過敏反應的機制仍未完全被確認釐清。文獻曾記載使用 erythromycin 約有 0.5% 會發生輕度的過敏反應 (紅疹、搔癢、蕁麻疹及血管性水腫等)²⁹。在一分析義大利的 spontaneous reporting system of ADRs 於 1999 年 1 月至 2001 年 12 月期間所收集的個案中，有因使用 ciprofloxacin 導致史蒂文生氏-強生症候群或毒性表皮壞死溶解症的通報個案³⁰。Levofloxacin³¹、ofloxacin³²、vancomycin³³、tetracyclines^{34,35} 等也都有少數個案因藥物產生皮膚黏膜的不良反應。抗黴菌用藥 terbinafine，則會因特異性體質反應或因藥物本身的代謝物 (7,7-dimethylhept-2-ene-4-ynal (TBF-A) and allylic aldehyde metabolites) 導致肝臟毒性³⁶。

資料分析

1. 疑似因使用抗生素導致不良反應而申請藥害救濟概況

自民國 88 年 1 月至民國 92 年 12 月底，衛生署藥害救濟審議委員會審議之 313 例藥害救濟申請案中，疑似因使用抗生素導致不良反應的申請案件共有 58 例 (18.5%)。其中，發生皮膚黏膜不良反應的共有 31 例 (53.4%)，過敏性休克 (anaphylactic shock) 的不良反應案例共有 10 例

(17.2%)。表二為此 58 例申請藥害救濟案例的不良反應臨床表徵的整理。根據申請案件之病歷記載的診斷，因使用抗生素導致皮膚黏膜不良反應，其中史蒂文生氏-強生症候群共 14 例 (24.1%)，毒性表皮壞死溶解症共 8 例 (13.8%)。

在這 58 例藥害救濟申請案例中，導致不良反應發生的懷疑藥物發生率依序為 cephalosporins、sulfonamides、penicillins、imidazole

表二 所收錄因使用抗微生物製劑導致不良反應申請藥害救濟案例的不良反應病徵

不良反應病徵	件數	百分比 (%)
全身性		
過敏性休克	10	17.2
器官特異性		
皮膚黏膜	30	51.7
大量掉髮	1	1.7
蕁麻疹 (urticaria)	1	1.7
藥物疹 ^a	4	6.9
多形性紅疹 (EM)	2	3.4
史蒂文生氏-強生症候群 (SJS)	14	24.1
毒性表皮壞死溶解症 (TEN)	8	13.8
腦	2	3.4
缺氧性腦病變	2	3.4
肝膽	5	8.6
藥物性膽汁滯留	1	1.7
肝炎	4	6.9
胃腸道	3	5.2
腸胃炎	1	1.7
胃潰瘍	1	1.7
急性胰臟炎	1	1.7
神經毒性	4	6.9
知覺障礙	1	1.7
聽力障礙	3	5.2
其他 ^b	4	6.9

EM: Erythema multiforme. SJS: Stevens-Johnson Syndrome. TEN: Toxic Epidermis Necrosis

^a 包括 Skin eruption, skin rash. ^b Drug hypersensitivity (oral ulcer, hepatic encephalopathy), septicemia, coma.

antifungal agents、miscellaneous antibiotics、aminoglycosides、tetracyclines 及 macrolides。其資料整理列於表三。

表三 因使用抗微生物製劑而申請藥害救濟案件中抗生素之使用與發生不良反應之情形

藥品	不良反應	件數(%)
Penicilins		11 (19.0)
	過敏性休克	3
	皮膚黏膜病變	2
	缺氧性腦病變	1
	胃潰瘍、胰臟炎	2
	神經毒性	2
	其他	1
Cephlaosporins		22 (37.9)
	過敏性休克	7
	皮膚黏膜病變	11
	缺氧性腦病變	1
	神經毒性	2
	其他	1
Sulfonamides Trimethoprim-sulf amethoxazole		18 (31.0)
	皮膚黏膜病變	9
	神經毒性	1
Sulfamethoxazole Sulfasalazine	皮膚黏膜病變	1
	皮膚黏膜病變	5
Sulfisomezole	腸胃炎	1
	皮膚黏膜病變	1
Tetracyclines	皮膚黏膜病變	1 (1.7)
Macrolides	皮膚黏膜病變	1 (1.7)
Aminoglycosides	神經毒性	3 (5.2)
Miscellaneous antibiotics		5 (8.6)
	皮膚黏膜病變	2
	藥物性膽汁滯留	1
	神經毒性	1
Imidazole antifungal agents	其他	1
		7 (12.1)
	肝臟毒性	4
	皮膚紅疹、毛髮 掉落	2
	其他	1

表四 所收錄之因使用抗微生物製劑申請藥害案例的救濟給付情形

藥害救濟給付情形	件數	(%)
總人數	58	100
給予救濟	22	37.9
嚴重疾病	12	
障礙	1	
死亡	9	
不予救濟	36	62.1
與藥品不相關	11	
有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他人負其責任	6	
本法施行前已發見之藥害	2	
藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度	8	
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用	7	
常見且可預期之藥物不良反應	2	

2. 審議結果及救濟概況

此 58 例藥害救濟申請案例的救濟給付情形整理於表四，可知獲得救濟給付的共有 22 例 (37.9%)，其中嚴重疾病給付為 12 例，障礙給付為 1 例，死亡給付為 9 例。其中 1 例，個案因正當使用 cephalexin 作為生產手術的預防感染，產婦發生藥物過敏而導致新生兒重度障礙，經衛生署藥害救濟審議委員會審議，審定其符合藥害救濟障礙給付要件，故獲得救濟，為一生產過程母體用藥而導致新生兒發生不良反應的特殊案例。另有 36 例未獲得救濟給付，其中 2 例因發見藥害之時間係在藥害救濟要點公告實施之前 (1999 年 1 月 12 日)，不符規定而無法給付救濟。另有 11 例，

經衛生署藥害救濟審議委員會審議決議確認個案臨床病徵之不良反應與使用之抗生素無關，不予救濟。其他未獲得救濟的原因分析如表四所示。

表五 所收錄之因使用抗微生物製劑申請藥害救濟案例的基本資料

變項名稱	個案平均值±標準差或人數(%)
性別	
男性	30 (51.7)
女性	28 (48.3)
年齡(歲)	47.67±22.7 (1~89)
處方來源	
門診	28 (48.3)
住院	28 (48.3)
藥局	2 (3.4)
病歷上記載所用藥品之臨床用途	
Penicillins	11
上呼吸道感染、咽喉炎	4
支氣管炎	1
肺炎	2
骨髓炎	1
敗血症	2
術後預防	1
Cephalosporins	22
喉嚨紅腫	1
支氣管炎	1
急性腎盂腎炎	2
敗血症	3
尿道感染	3
腦膜炎、膽囊炎、骨髓炎、蜂窩性組織炎	4
手術前後預防	8
Sulfonamides	18
上呼吸道感染、扁桃腺炎	2
肺炎	1
腎盂腎炎、膀胱炎、尿道感染	6
急性結膜炎	2
類風濕性關節炎	6
尋常瘡瘡	1
Others	17

3. 救濟申請案例之基本資料

表五因使用抗生素而申請藥害救濟之 58 件個案之基本資料的統計表。男性有 30 人，女性有 28 人，年齡自 1 歲至 89 歲。懷疑藥品之處方來源以門診及住院各為 28 例，藥局則有 2 例，其中 1 例為個案自行至藥局購買醫師處方藥。

討論

在全球性的多項研究調查中，濫用抗生素造成抗藥性及龐大的醫療支出費用，常被視為使用抗生素的一大重點³⁷⁻⁴³。抗生素的使用會因人口統計資料(如年齡、性別、收入等)、發病率、社會經濟狀態、醫療人員的再教育及醫療保險制度等而有所變異^{44,45}。1980 年代統計約有 25%~30% 的住院病患曾經使用抗生素，而其中不適當及不正確使用抗生素分別占其中的 22% 及 65%^{46,47}。也有一回溯性研究指出在 2000 年間，分析五所 Frisian 醫院的住院病患使用抗感染用藥之情形，依據 Frisian 的感染疾病治療準則 (pharmacotherapeutic treatment guidelines, PTGs) 進行分析⁴⁸，在使用抗感染用藥的病患中，不符準則 (unintended or without reasonable arguments) 的約有 65%，其中 24.3% 為不符合適應症 (non-indicated prescribing of anti-infectives)，55.2% 為使用非第一

線用藥 (prescribing of non-first choice anti-infectives), 因不符合正確的使用劑量及用藥時程 (non-concurrence durations of treatment and dosing issues) 分別為 17.2% 及 16.2%⁴²。綜論而言, 正當使用合理的抗生素才可減少抗生素所導致不良反應的發生率。

抗生素導致不良反應的發生, 在臨床醫療過程中是普遍存在的問題, 但其作用機轉複雜, 仍有許多未被完全釐清。因此, 建立正確的處置策略實為重要的課題。

1. 預防過敏反應的發生

曾經有 IgE 媒介型 (IgE antibody-mediated) 過敏反應病史的病患, 可以利用過敏原反應檢查 (skin test, in vitro quantification of IgE-antibodies and drug provocation test (DPT)) 提供證據支持過敏反應之臨床初步診斷, 所以此種方法可作為因 penicillins 或 cephalosporins 導致過敏性休克的初步指標⁴⁹⁻⁵¹。也有相關文獻研究顯示, 當 penicillins 皮膚過敏原反應檢查呈現陽性, 約有 10% 仍會因使用 cephalosporins 而造成過敏性反應 (anaphylactic reactions)⁵²。因此, 有文獻提出抗生素造成過敏反應的相關評估方法⁵⁰。但這些檢查卻無法預防皮膚黏膜的不良反應發生。除此之外, 採取減敏

(desensitization) 方式給藥, 評估病患臨床表徵, 也可降低因使用抗生素導致過敏反應的發生率。

2. 評估藥物過敏的危險因子及發生率

精確且詳細評估病患病史, 包括用藥時機、過敏反應的臨床表徵等。在給藥前要明確患者是否為過敏體質, 是否有類似藥品的過敏史。根據流行病學的統計資料, 有一些危險因子容易增加抗生素過敏反應的發生率, 如女性⁵³、Herpes 或 HIV (Human immunodeficiency virus) 感染患者⁵⁴、全身性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus) 患者⁵⁵、氣喘及使用 β -blockers 的患者⁵⁶。另外, 為預防 chloramphenicol 或 sulfonamides 類藥物誘發溶血性貧血不良反應發生^{57,58}, 應在使用易致溶血的藥物之前, 尤其在葡萄糖六磷酸脫氫酵素 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 缺乏發病率高的地區, 仔細詢問患者本人及其家族中有無溶血性貧血的病史。

3. 釐清病患之臨床症狀與藥物使用之相關性

疑似因使用抗生素而致不良反應提出申請藥害救濟案件中, 依回溯性病歷分析方式進行描述性的案例調查, 僅依臨床病歷記載之診斷、住院治療摘要、病情進展紀錄及照會單

等個案相關資料，有時因資料仍有記載不足之處，而無法明確地判定藥物不良反應的發生與使用藥物的直接關係。因此詳實記載病患整個醫療過程方能對藥害事件的釐清，提供有益於分析的資料來源。除此之外，因申請個案本身的疾病、感染⁵⁹、用藥依順性及複雜性等其他變因，而無法明確判定為因使用抗生素而導致藥害的發生。所以必須謹慎評估用藥時間及整個臨床病徵的發見時間依序性，以釐清確認是否為藥害事件。

結論

根據多種文獻分析抗生素使用情形，結果顯示約有 20~60% 被認為是不適當的使用⁶⁰⁻⁶³。所以在美國約有 50% 的醫院中，藥師積極進行抗生素使用的控管及衛教⁶⁴，針對不適當使用抗生素也擬定計畫以改善用藥安全及用藥的經濟效益⁶⁵⁻⁶⁹。綜觀而述，醫療相關人員應該正當使用合法的抗生素及教育民眾正確的使用抗生素。當使用抗生素產生過敏反應時，應掌握時機即時對症處理，詳實記載整個醫療過程。唯有謹慎使用抗生素才能減少不良反應的發生，並且建議醫療相關人員告知病患目前藥害救濟法之相關訊息，以充分保障病患用藥安全之權益，貫徹藥害救濟之宗旨。

參考文獻：

1. Gladtko, E. Tolerable and intolerable side effects of antibiotic therapy. *Monatsschr Kinderheilkd* 1984; **132**: 760-4 (abstract).
2. Lazarou, J., Pomeranz, B. H. & Corey, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; **279**: 1200-5.
3. Stephens, M. D. B. Introduction. In: Stephens, M. D. B., Talbot T. C. C. & Routledge P. A, editors. *Detection of new adverse drug reactions*. 4th ed. 43-4 (1999).
4. Rawlins, M.D., Thompson, J. W. Pathogenesis of adverse reactions. In: Davies, D.M. editor. *Textbook of adverse drug reactions*. 4th ed. Oxford: Oxford university press. 10 (1977).
5. Marc A. R., Adrian M. C. Adverse drug reactions: types and treatment options. *American Family Physician* 2003; **68**: 1781-90.
6. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; **83**: 665-700.
7. Obtulowicz, K. Drug-induced skin allergy. *Pol Merkuriusz Lek* 2003; **14**: 593-7(abstract).
8. Pumphrey, R. S. & Davis, S. Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk. *Lancet* 1999; **353**: 1157-8.
9. Da, Y. W., Cecilia, F. & Bengt, E. W. Drug-attributed anaphylaxis. *Pharmacoepidemiol and Drug Saf* 1998; **7**: 269-74.
10. David, G., Andersen, M. & Schou, J. S. Spontaneous reports of drug-induced erythema multiforme, Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Denmark 1968-1991. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996; **5**: 79-86.
11. Bigby, M., Jick, S., Jick, H. & Arndt, K.

- Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; **256**: 3358-63.
12. Gugliemo, B. J. Infectious Diseases. In: Young, L. Y., Kodakimble, M. A., editors. *Applied Therapeutics: the clinical use of drugs*. 7th ed. Vancouver (WA): Applied Therapeutics. 54.15-54.16 (2001).
13. Canto, G. Hypersensitivity reactions to new drugs (Editorial). *Alergol Immunol Clin* 2000; **15**.
14. Amos, H. E. Antigenic determinants of the penicillin molecular. In: Amos, H. E. Eds. *Allergic drugs reactions*. Oxford: Edward Arnold. 64-74 (1976).
15. Levine, B. B. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966; **275**: 1115-25.
16. Harle, D. G. & Baldo, B. A. Drugs as allergens: an immunoassay for detecting IgE antibodies to cephalosporins. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; **92**: 439-44.
17. Pham, N. H. & Baldo, B. A. beta-Lactam drug allergens: fine structural recognition patterns of cephalosporin-reactive IgE antibodies. *J Mol Recognit* 1996; **9**: 287-96.
18. Baldo, B. A., Pham, N. H. & Zhao, Z. Chemistry of drug allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; **1**: 327-35.
19. Cerny, A. Side effects and consequences of frequently used antibiotics in clinical practice. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; **126**: 528-34 (abstract).
20. Schafer, H., Naber, K. & Adam, D. Hemostasis disturbance caused by cephalosporins with an N-methylthiotetrazole side chain. A randomized pilot study. *Arzneimittelforschung* 1989; **39**: 1156-62(abstract).
21. Arndt, P. A. & Garratty, G. Cross-reactivity of cefotetan and ceftriaxone antibodies, associated with hemolytic anemia, with other: cephalosporins and penicillin. *Am J Clin Pathol* 2002; **118**: 256-62.
22. Fekety, F. R. Safety of parenteral third-generation cephalosporins. *Am J Med* 1990; **88**: 38S-44S.
23. Adkinson, N. F., Jr. Beta-lactam crossreactivity. *Clin Exp Allergy* 1998; **28** (Suppl 4): 37-40.
24. Puchner, T. C., Jr. & Zacharisen, M. C. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; **88**: 24-9.
25. Lien, E. J. & Gudauskas, G. A. Structure-side-effect sorting of drugs. II. Skin sensitization. *J Pharm Sci* 1973; **62**: 1968-71.
26. Patterson, R., Bello, A. E. & Lefkowitz, J. Immunologic tolerability profile of celecoxib. *Clin Ther* 1999; **21**: 2065-79.
27. Knowles, S., Shapiro, L. & Shear, N. H. Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of 'sulfa' allergy. *Drug Saf* 2001; **24**: 239-47.
28. Strom, B. L. et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1628-35.
29. Lombardi, P., Campolmo, P., Spallanzani, P. & Sertoli, A. Delayed hypersensitivity to erythromycin. *Contact Dermatitis* 1982; **8**: 416.
30. Leone, R. et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials: an analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three italian regions. *Drug Saf* 2003; **26**: 109-20.
31. Digwood-Lettieri, S. et al. Levofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis in an elderly patient. *Pharmacotherapy* 2002; **22**: 789-93.
32. Melde, S. L. Ofloxacin: a probable cause of toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother* 2001; **35**: 1388-90.
33. Rocha, J. L., Kondo, W., Baptista, M. I., Da Cunha, C. A. & Martins, L. T. Uncommon vancomycin-induced side effects. *Braz J Infect Dis* 2002; **6**: 196-200.
34. Curley, R. K. & Verbov, J. L. Stevens-Johnson syndrome due to tetracyclines-a case report (doxycycline) and review of the literature. *Clin Exp*

- Dermatol* 1987; **12**: 124-5.
35. Shoji, A., Someda, Y. & Hamada, T. Stevens-Johnson syndrome due to minocycline therapy. *Arch Dermatol* 1987; **123**: 18-20.
36. Ajit, C., Suvannasankha, A., Zaeri, N. & Munoz, S. J. Terbinafine-associated hepatotoxicity. *Am J Med Sci* 2003; **325**: 292-5.
37. Vaccheri, A., Bjerrum, L., Resi, D., Bergman, U. & Montanaro, N. Antibiotic prescribing in general practice: striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *J Antimicrob Chemother* 2002; **50**: 989-97.
38. Gulbinovic, J. et al. Marked differences in antibiotic use and resistance between university hospitals in Vilnius, Lithuania, and Huddinge, Sweden. *Microb Drug Resist* 2001; **7**: 383-9.
39. Naaber, P., Koljalg, S. & Maimets, M. Antibiotic usage and resistance - trends in Estonian University Hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2000; **16**: 309-15.
40. Bronzwaer, S. L. et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; **8**: 278-82.
41. Bell, D. M. Promoting appropriate antimicrobial drug use: perspective from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* 2001; **33** Suppl 3: S245-50.
42. Fijn, R., Chow, M. C., Schuur, P. M., De Jong-Van den Berg, L. T. & Brouwers, J. R. Multicentre evaluation of prescribing concurrence with anti-infective guidelines: epidemiological assessment of indicators. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; **11**: 361-72.
43. McCaig DJ, H. C., Downie G, Wilkinson S. Antibiotic use in elderly hospital inpatients before and after the introduction of treatment guidelines. *Int J Pharm Pract* 1999; **7**: 18-28.
44. Robert, P. H., Juanta H., Stuart B. , Mrcgp and Tom W. The association of some practice characteristics with antibiotic prescribing. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; **8**: 15-21.
45. Goldmann, D. A. et al. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; **275**: 234-40.
46. Pelletier, L. L., Jr. Hospital usage of parenteral antimicrobial agents: a graded utilization review and cost containment program. *Infect Control* 1985; **6**: 226-30.
47. Dunagan, W. C. et al. Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures. *Am J Med* 1989; **87**: 253-9.
48. Frisian Anti-Infective Treatment Guidelines. Antibioticabeleid Regio Friesland 3rd ed. (1997).
49. Mendelson, L. M., Ressler, C., Rosen, J. P. & Selcow, J. E. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984; **73**: 76-81.
50. Torres, M. J. et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; **58**: 961-72.
51. Anderson, J. A. Cross-sensitivity to cephalosporins in patients allergic to penicillin. *Pediatr Infect Dis* 1986; **5**: 557-61.
52. Blanca, M. et al. Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **83**: 381-5.
53. Barranco, P. & Lopez-Serrano, M. C. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998; **28** Suppl 4: 61-2.
54. Bayard, P. J., Berger, T. G. & Jacobson, M. A. Drug hypersensitivity reactions and human immunodeficiency virus disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; **5**: 1237-57.
55. Petri, M. & Allbritton, J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 1992; **19**: 265-9.
56. Lang, D. M., Alpern, M. B., Visintainer, P. F. & Smith, S. T. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma. *Ann Intern Med* 1991; **115**: 270-6.
57. Brumfitt, W. Adverse effects of antibacterial agents. *Del Med J* 1970; **42**: 285-97.

58. Ali, N. A., al-Naama, L. M. & Khalid, L. O. Haemolytic potential of three chemotherapeutic agents and aspirin in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *East Mediterr Health J* 1999; **5**: 457-64 (abstract).
59. Haverkos, H. W., Amsel, Z. & Drotman, D. P. Adverse virus-drug interactions. *Rev Infect Dis* 1991; **13**: 697-704.
60. Gould, I. M. & Jappy, B. Trends in hospital antibiotic prescribing after introduction of an antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1996; **38**: 895-904.
61. Blok, W. L., Gyssens, I. C., Hekster, Y. A., Koopmans, P. P. & van der Meer, J. W. Feasibility of an antibiotic order form. First experience in the department of internal medicine of a university hospital. *Pharm World Sci* 1996; **18**: 137-41.
62. Lesar, T. S. & Briceland, L. L. Survey of antibiotic control policies in university-affiliated teaching institutions. *Ann Pharmacother* 1996; **30**: 31-4.
63. Boyter, A. C., Davey, P. G., Hudson, S. A., Clark, R. A. & Lipworth, B. J. Evaluation of an antibiotic prescribing protocol for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive airways disease in a hospital respiratory unit. *J Antimicrob Chemother* 1995; **36**: 403-9.
64. Klem, C. & Dasta, J. F. Efforts of pharmacy to reduce antibiotic resistance. *New Horiz* 1996; **4**: 377-84.
65. Ibrahim, K. H., Gunderson, B. & Rotschafer, J. C. Intensive care unit antimicrobial resistance and the role of the pharmacist. *Crit Care Med* 2001; **29**: N108-13.
66. Nathwani, D., Gray, K. & Borland, H. Quality indicators for antibiotic control programmes. *J Hosp Infect* 2002; **50**: 165-9.
67. Patton, K. A. Role of JCAHO standards and clinical practice guidelines in promoting appropriate antimicrobial use. *Am J Health Syst Pharm* 2002; **59**: S16-8.
68. Kubin, C. J. Antimicrobial control programs. *Semin Perinatol* 2002; **26**: 379-86.
69. Pestotnik, S. L., Classen, D. C., Evans, R. S. & Burke, J. P. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996; **124**: 884-90.

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心
 指導單位：行政院衛生署藥政處
 發行人：楊漢淙
 總編輯：回德仁
 編輯委員：史明偉 回德仁 李炳鈺 林慧玲 高純琇 張上淳 陳本源 陳燕惠 許蓓文 謝維清
 執行編輯：高純琇
 顧問：王惠珀 朱夢麟 林敏雄 胡幼圓 廖繼洲
 地址：台北市中正區金華街 19-1 號 1 樓
 電話：(02) 2358-7343 (02) 2396-0100 (通報中心專線)
 傳真：(02) 2358-4100
 網址：<http://www.tdrf.org.tw> <http://adr.doh.gov.tw>
 印刷者：大光華印務部
 中華郵政台北字第 2281 號執照登記為雜誌交寄