

## 醫療安全暨品質研討系列《71》

# 從皮膚不良反應探討藥害的診斷及預防

時間：103年12月13日（星期六）13：30~15：30

地點：臺大醫院第七講堂（臺北市常德街1號）

指導單位：衛生福利部

主辦單位：中華民國醫師公會全國聯合會、臺灣醫學會、台大醫院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會、財團法人藥害救濟基金會

執行單位：各縣市醫師公會

校閱：黃富源、丁鴻志

講題及演講者

● 藥害救濟法及相關修正介紹	趙子傑	財團法人藥害救濟基金會
● 台灣藥物不良反應通報現況--以皮膚不良反應為例	柯韋名	財團法人藥害救濟基金會
● 從皮膚不良反應案例探討藥害的診斷及預防	朱家瑜	臺大醫院皮膚科

整理紀錄：張哲瑞

## 藥害救濟法及相關修正介紹

陳文雯副執行長（財團法人藥害救濟基金會）

### 一、藥物傷害：

正當使用合法藥物而因藥物不良反應致死亡、障礙或嚴重疾病者。

### 二、符合藥害救濟法之要件：

1. 無人為過失(no-fault)。
2. 藥物直接導致之傷害。
3. 確實為藥物所致之嚴重不良反應（直接、至少無法排除）。
4. 依醫藥專業人員指示或藥物標示（正當使用）。
5. 限領有藥物許可證之西藥，不含中藥、疫苗、醫療器材（合法藥物）。
6. 達嚴重疾病以上程度。
7. 請求權人知不良事件發生3年內提出。

### 三、不得申請藥害救濟之情形：藥害救濟法第13條之排除條款

1. 有人要負責：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

其他之人負其責任。

2. 輕微藥物不良反應：不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病程度。
3. 試驗用藥：試驗用藥物尚未取得許可證，另人體試驗有其他保險得以填補其損害。
4. 適應症外使用：但符合當時醫學原理及用藥適當性者，不在此限。
5. 常見且可預期之藥物不良反應：（WHO定義發生率 $\geq 1\%$ 為「常見」）。

### 四、藥害救濟法修正：新增第13條(不得申請藥害救濟之情形)第8款但書：

未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用，但符合當時醫學原理及用藥適當性者，不在此限。

### 五、歷年藥害救濟給付類別與金額統計(1999-2014.6)

1. 給付類別統計：死亡369件(30%)、障礙66件(5%)、嚴重疾病790件(65%)

2. 給付金額統計：死亡2,7425,0000TWD(73%)、障礙6562,4630TWD(18%)、嚴重疾病3370,1286(9%)。
3. 總給付金額為\$3億7,357萬5,916元。
4. 平均獲得救濟比率為56%。
5. 前五大藥物不良反應統計：皮膚及皮下組織疾患795件(64%)、肝膽疾患111件(9%)、免疫系統疾患111件(9%)、血液及淋巴系統疾患49件(4%)、神經系統疾患36件(3%)。
6. 藥害救濟給付案之可疑藥品前十名：Allopurinol, Phenytoin, Carbamazepine, Rifampin/Isoniazid/Pyrazinamide, Diclofenac, Co-trimoxazole, Mefenamic acid, Lamotrigine, Cefazolin, Ibuprofen。

#### 六、審定結果不予救濟之理由分析(1999-2014.6)

1. 與藥品無相關件353(36%)。
2. 未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物

之使用230件(24%)。

3. 常見且可預期之藥物不良反應203件(21%)。
4. 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、醫師或其他之人負其責任87件(9%)。
5. 藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度46件(5%)。

#### 七、結語

1. 藥害救濟制度之初衷為保障民眾用藥的權益，維護廠商及醫療機構名譽，穩定國內醫藥衛生發展。
2. 良好的制度需要各單位的充分配合方得以永續精進發展。
3. 期待透過藥害之審議過程，加強民眾與醫療人員對於藥害之瞭解，以達成藥害防制與用藥安全提昇之最終目的。

## 台灣藥物不良反應通報現況－以皮膚不良反應為例

柯韋名藥師（財團法人藥害救濟基金會）

### 一、藥物不良反應通報的重要性與必要性

1. 藥品安全監視(pharmacovigilance)制度起源於1960年代的「沙利竇邁事件」，當時沙利竇邁(thalidomide)被當作鎮定劑及抗嘔吐劑(尤其是對孕婦)，直到發現服用沙利竇邁孕婦的嬰兒有四肢及內部器官畸形高發生率，終於在1961年導致全世界市場回收及禁止上市。
2. 所謂「藥品不良反應」，是基於證據、或是可能的因果關係，而判定在任何劑量下，對藥品所產生之有害的、非蓄意的個別反應。異常事件是機構發掘錯誤的最基本措施，機構藉由第一線人員對於自己個人的錯誤或錯失所作的通報來發現系統的問題。通報件數的多寡不代表機構安全的程度，但是呈現該機構安全文化的間接表徵，而通報制度成功的最重要關鍵在於

「信任」。以學習為目的之通報系統可以有效提升病人安全。

### 二、怎樣的個案需要通報-藥品部分

1. 新上市藥品(五年內)：使用於非臨床試驗階段之族群(老人、多重共病)之不良反應特色與已知可能具有差異。須注意共病狀態、併用藥品。
2. 專案進口藥品：常為未經國內許可、正進行臨床試驗之藥品，藥物安全性並未建立。可提供未來該藥品申請台灣許可證時參考用。
3. CAN'T BE RULED OUT：
  - (1) 發生一種不常見、已知與藥品使用有強烈相關的不良反應（如：血管性水腫、肝臟損傷、史蒂文生強生氏症候群等）。
  - (2) 一種或數種的症狀集合，其並不常見於

藥物使用後，亦不常見於使用本藥物的族群(如：FQ&韌帶斷裂, DPP4&Acute pancreatitis, Tysabri&progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)。

(3) 在臨床試驗中觀察到藥品使用組相較於控制組有較高發生頻率的特定事件。

4. 不用完全排除其他疾病或藥品的角色：發現風險族群 OR 可能交互作用
5. 院審機制不必然做為是否通報ADR的必然前置條件：經過嚴格的評估後確認“較可能”為藥品引起不良反應才通報降低或使得通報系統偵測“未知”不良反應的效力下降。

### 三、使用 Clopidogrel 引起之嚴重皮膚不良反應案例探討

1. 70歲男性，使用 clopidogrel 的原因為冠狀動脈疾病，在經皮冠狀動脈血管成形術併支架術後使用 clopidogrel 75 mg QD。用藥後第7天病人回診表示皮膚過敏，醫師懷疑為 clopidogrel 造成，但考量此藥之必要性，故減量至 QOD 投與。而後病人在第14天回診，因嗜伊性白血球上升(31.9%)，疑似為 clopidogrel 造成，遂停藥並給予類固醇治療，皮膚情況逐漸好轉。2週後(第28天)，腎臟內科門診醫師遂行重新

開立clopidogrel 合併抗組織胺、類固醇治療，但在11天後(第39天)皮膚過敏情況惡化(原先只有臉部，現已擴散至全身)併發燒，診斷為DRESS (drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms)並再次住院治療同時停用 clopidogrel，後因皮膚過敏症狀導致感染併敗血症，進入ICU治療，但仍於16天後(第55天)死亡。

2. 死亡原因為曾因clopidogrel過敏，再度暴露 clopidogrel後發生DRESS
3. 目前通報當中的嚴重皮膚不良反應，多已於仿單有所記載。

### 四、結語：藥物不良反應通報確的好處

1. 當第一線人員能將看到覺得異常的潛在藥物不良反應通報出來，可使得主管機關廠商能更快的獲得相關資訊、提醒其他可能正在發生相同問題的人，降低對用藥者的傷害。
2. 將專注力放在新上市藥品、嚴重的不良反應上通報。
3. 院內評估流程可做為院內教育、控管之用。
4. ADR個案通報與否並非與評估結果必然連結。
5. 善用院內系統分工合作/線上電子通報系統。

## 從皮膚不良反應案例探討藥害的診斷及預防

朱家瑜醫師(臺大醫院皮膚科)

### 一、Ibuprofen-induced SJS

1. 背景/用藥原因：陳先生，30歲，無已知藥物過敏史。因發燒、無力、乾咳、流鼻水、頭痛等症狀至診所就醫，體溫為38.3°C，PE：咽頭充血(pharynx injected)，診斷為急性上呼吸道感染，處方ibuprofen、cephalexin等(依據病歷記載：病人於1個月前曾使用過ibuprofen)。
2. 不良反應：隔日，至眼科診所就診，主訴雙眼

有分泌物，經診察結膜充血、有分泌物，且有糜爛(erosion)情形，診斷為急性結膜炎，給予眼藥水治療。同日夜間因咳嗽、發燒、肌肉酸痛、口腔潰瘍及全身紅疹等症狀至醫院急診，經診斷為疱疹性咽峽炎(herpangina)，處方acetaminophen等藥。翌日至醫院急診，體溫40.5°C，軀幹、四肢皮膚有erythematous patches及多處水泡，口腔、生殖器潰瘍，疑為史蒂文生氏-強生症候群，住院治療。住院



期間臉部、軀幹及四肢有許多variously-sized atypical flat targetoid lesions, vesicles/bullae formation, 結膜、生殖器、口腔有糜爛情形。皮膚切片報告：c/w SJS。經治療後病情改善出院。

3. 案例解析：NSAIDs不論是acetic acid derivatives (sulindac/ indomethacin/ ketorolac)、propionic acid derivatives (ibuprofen/ketoprofen/ fenoprofen/naproxen), 或COX-2-selective (celecoxib)都曾有引發SJS或TEN的案例報告。早期出現的症狀包含不明原因的發燒、全身 erythematous rash與關節痛等，與流感十分類似，故診斷上容易忽略是藥物所致的不良反應。若能透過詳細詢問用藥史與留意紅疹、黏膜潰瘍等相關症狀，及早停用疑似藥物並給予適當的治療，可降低不良反應所造成的傷害。

## 二、Allopurinol-induced TEN

1. 背景/用藥原因：李先生，59歲，無已知藥物過敏史，有高血壓、高脂血症、充血性心衰竭、痛風等病史。102/9/5門診就醫，血清尿酸值12 mg/dL，Cr：1.2 mg/dL，主訴一週前有痛風發作，診斷為痛風性關節病變，使用allopurinol 100 mg po qd治療。
2. 不良反應：102/10/5因雙眼結膜紅，有分泌物至眼科就診。102/10/6因臉頰、頸、胸等部位出現風疹塊(wheal)至皮膚科就診，診斷為急性蕁麻疹、血管神經性水腫。同日亦至耳鼻喉科就診，主訴喉嚨痛，吞嚥困難，處方ibuprofen等藥治療。102/10/7，因口腔潰瘍、吞嚥困難至醫院急診，PE：多處口潰瘍、頸部皮膚發紅，診斷為食道、口腔潰瘍，r/o念珠菌感染，處方mefenamic acid、dexchlorpheniramine、fluconazole等藥。102/10/9，因發燒、喉嚨痛、全身皮膚紅疹有多處水泡至醫學中心急診，經鼻咽內視鏡檢查：瀰漫性口腔潰瘍，診斷為SJS，轉住院治療。皮膚病灶持續進展，detachment 34 % TBSA，診斷為TEN，轉入加護病房，經積極治療後，11/30病情改善出院。
3. 案例解析：allopurinol為藥害救濟給付案

最常見之可疑藥品。94.04.01衛署藥字第0940310334號公告含allopurinol成分藥品，其適應症經本署評估後統一為：「痛風、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症」。從回溯性研究報告得知，使用allopurinol引起SJS/TEN與HLA-B\*5801基因有統計學上明顯相關性。Allopurinol引起drug hypersensitivity syndrome之皮膚反應與HLA-B\*5801基因在臺灣族群也有明顯相關性。臺灣族群帶有HLA-B\*5801基因的盛行率比歐洲族群及日本族群高。在使用allopurinol治療前，宜考慮檢測是否帶有HLA-B\*5801基因。長期使用沒有不良反應的病人不建議基因篩檢。基因篩檢並不能取代適當的臨床安全監視及病人處置。未帶有HLA-B\*5801基因的病人，無論人種，仍可能發生SJS/TEN的副作用。

## 三、Co-trimoxazole-induced DRESS

1. 背景/用藥原因：李先生，49歲，無已知藥物過敏史，無系統性疾病史。102/6/24-102/7/19因攝護腺炎之診斷，使用co-trimoxazole (sulfamethoxazole 400 mg/trimethoprim 80 mg)2# po bid治療。
2. 不良反應：102/7/24因全身紅疹至醫院風濕免疫科就診，主訴全身發癢性紅疹，食慾差已多日，無發燒。WBC：12300 /  $\mu$ L、Eos：8 %、AST/ALT：192/216 IU/L。診斷為未明示之蕁麻疹，疑自體免疫疾病，處方fexofenadine等。同日因肝炎轉診至胃腸科，PE：soft with mild distension。HBsAg：(-)；HCVAb：(-)，Anti-HBc：(-)。腹部超音波檢查：輕微脂肪肝102/8/2至風濕科回診，主訴全身紅癢疹復發2天，處方：fexofenadine po、betamethasone cream等藥。102/8/3至胃腸科回診，主訴全身紅疹。AST/ALT：80/191IU/L、ALK-P：194 IU/L、T Bil：0.9 mg/dL。同日轉診至皮膚科，主訴全身紅疹，肝炎，體溫36.9°C，PE：erythematous maculopapules，> 60 % TBSA，臉部腫脹，診斷為毒性紅斑、急性肝炎。WBC：18100 /  $\mu$ L、Eos：11 %、AST/ALT：

163/350 IU/L、ALK-P：149 IU/L、T/D-Bil：0.7/0.2 mg/dL。診斷藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀(DRESS)，經住院治療後病情改善出院。

3. 案例解析：本個案於7月間因全身紅疹就醫，檢驗值：WBC↑、EOS↑、AST/ALT↑。當時診斷為蕁麻疹。1週後仍全身紅疹、肝炎、臉部腫脹，經診斷為藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀(DRESS)，住院治療。若能詳細詢問用藥史與留意前驅症狀，及早停用疑似引起不良反應的藥物，並給予適切的治療，或許可降低不良反應所造成的傷害。