

(凡耶奧克來斯)

學名： Venetoclax (凡耶奧克來斯)

其他名稱： ABT-199、GDC-0199、RG7601

商品名： Venclexta™、Venclexto™、Venclyxto™

藥物類型：

Venetoclax 是一種標靶治療、抗腫瘤藥和 BCL-2 (B 細胞淋巴瘤-2) 抑制劑 (有關更詳細的說明，請參閱以下 **Venetoclax 如何運作** 的資訊)。欲瞭解更多有關標靶治療及 B 細胞訊號通道抑制劑的詳情，敬請前往 <https://iwmf.com/publications/>，查看 IMWF 治療選項指南，內含有關這些藥物的解釋。

Venetoclax 的運作原理，以及該藥物可治療哪些病症：

每一種類型的標靶治療都略有不同，但是都會干擾癌細胞生長、分裂、修復、死亡和/或其他細胞溝通的能力。 研究人員辨認出了癌細胞與正常細胞不同的特定特徵。這項資訊會用於擬定標靶治療方法，以攻擊癌細胞而極少或不損害正常細胞，因此進一步減少副作用。

正常細胞在存活一段時間後，會透過一個名叫細胞凋亡的過程而死亡。 正常的細胞凋亡確保了細胞總量 (“細胞群”) 維持在恰當的水平，因此不會造成細胞過多。 在某些癌症中，細胞凋亡的過程被延誤了。 如果癌細胞在應該凋亡的時候沒有凋亡，人體就無法擺脫它們。結果就是癌細胞過多。

細胞凋亡是一種微妙的平衡。 人們不希望細胞過多或過少。 為了最完美地調節細胞凋亡水平，正常細胞會產生調控蛋白，一類可以增加細胞凋亡，一類可以降低細胞凋亡。 這些調控蛋白的數量必須恰如其分。 有一種正常細胞蛋白叫做 BCL-2，它可降低細胞凋亡水平。 當 BCL-2 數量過多，細胞凋亡會減少，從而細胞數量會過多。

在包括 WM 在內的某些癌症中，癌細胞含有過多 BCL-2。 過多的 BCL-2 會造成細胞凋亡水平降低，導致 WM 細胞群數量過多。 如果 BCL-2 可以減少數量或失活，應可恢復細胞凋亡的正常水平，並可降低大量的 WM 細胞群。

Venetoclax 是一種小分子靶向療法，可拮抗 BCL-2，從而恢復並促進 WM 細胞凋亡。 Venetoclax 可進入 WM 細胞並與抗凋亡蛋白 BCL-2 結合。 阻斷 BCL-2 後，Venetoclax 可恢復正常的癌細胞凋亡。

多項研究顯示，與健康患者相比，WM 患者的 B 細胞和漿細胞中 BCL-2 有過度表現的狀況。此外，無論 MYD88 或 CXCR4 的突變狀態如何，在 WM 患者中的 BCL-2 都發生了過度表現的狀況，這顯示了有獨立的病理生理機制。

Venetoclax 最近已取得美國食品和藥物管理局 (Food and Drug Administration, 以下簡稱 FDA) 的批准, 可用於治療慢性淋巴細胞性白血病 (CLL) 和小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) 以及急性骨髓性白血病 (AML) 的患者。另應指出, 如果某種藥物已被批准用於一種用途, 則醫師可能在認為有幫助時選擇將其用於其他病症。這稱為藥物「仿單標示外使用」, 目前正在對 WM 患者作單獨使用 venetoclax 或與 ibrutinib 併用的臨床試驗。

用於 WM 的許多療法, 如 rituximab、bortezomib、carfilzomib 及 bendamustine, 尚未取得 FDA 正式批准。但是, 這些療法的使用得到了前瞻性數據的證明, 這些數據經過全面審查、發表在同儕評審的期刊上, 並被納入 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 指南和華氏巨球蛋白血症國際研討會 (International Waldenström's Macroglobulinemia Workshop) 共識小組指南中。雖然此藥物在 NCCN® 指南中並非優先療法, 但已列為其中一種適用於已接受治療的 WM 者的其他建議療法 (NCCN® 指南, 2022 年第二版, 2021 年 12 月 7 日)。

在復發/頑固性 WM 的多中心、前瞻性第 2 期試驗中已經針對 venetoclax 進行研究, 顯示有良好的結果, 其整體反應率為 84%, 主要反應率為 81%, 並有十分良好的部分反應率為 19%。頑固性 WM 的主要反應率低於復發性 Wm (分別為 50% 和 95%)。隨訪時間的中位數為 33 個月, 無惡化存活期則是 30 個月。(請前往 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12102> 瞭解反應率類別的定義)。值得注意的是 CXCR4 能夠降低 ibrutinib 的反應效果, 但不會影響該療法的反應效果或無惡化存活期。唯一反復出現的嚴重不良副作用為中性粒細胞減少症, 其表現為中性粒細胞低於正常水平 (45%)。中性粒細胞是一種可以抵抗細菌感染的白細胞。該副作用包括一次發熱性中性粒細胞減少症, 特點為發熱和中性粒細胞減少。在研究過程中, 32 名患者並無死亡報告。在此次臨床試驗中途, 顯示 venetoclax 在曾接受 WM 治療的患者中是一種積極的、耐受度高的療法, 無論他們此前是否曾接觸 BTK 抑制劑, 如 ibrutinib、acalabrutinib 或 zanubrutinib。並未出現與 venetoclax 臨床腫瘤溶解症候群 (請參看 **Venetoclax 副作用** 條目下的解釋)、免疫球蛋白 M 偏高、神經病變、繼發性癌症或心律失常 (這是一種心跳不規律或異常的病症)。

根據在 CLL 患者合併使用 ibrutinib 與 venetoclax 所見到的具有前景的結果, 目前已經開始進行第 2 期研究, 該研究在治療有 MYD88 突變的未經治療 WM 患者中使用此用藥組合。這兩種藥物皆給藥超過兩年, 並且進行四年的隨訪。期望的治療效果為此用藥組合將會消滅骨髓中絕大部分的惡性細胞, 並帶來可讓患者延長治療暫停時間的治療反應。目前正在研發多種其他 BCL 第二代抑制劑。

Venetoclax 的給藥方式：

Venetoclax 是一種單藥療法（僅使用一種藥物），對曾接受過 WM 治療的患者以劑量遞增的方式給藥，最高為 800 mg，每天一次。它是一種錠劑，經口服用，在服用後 5-8 小時之間達到峰值濃度。由於食物會增加生體利用率，因此請每天在用餐時用水以整粒吞服的方式服用這些藥錠一次。Venetoclax 的劑量會於數週內遞增，以盡量減少潛在的副作用。Venetoclax 以 10 mg、50 mg 和 100 mg 錠劑的形式提供。請勿將錠劑壓碎、切開或溶解在水中，因為這可能會使 venetoclax 的血藥濃度降低多達 50%。藥錠應保存於室溫下。若無醫師建議，患者切勿更改劑量或停用。藥物應在每天大約同一個時間服用。如果錯過服用藥物的時間少於八小時，請立即服用漏掉的 venetoclax，然後照常服用下一次劑量。如果錯過了一劑 venetoclax，且已超過八小時，請等待（不要服用 venetoclax），然後照常服用下一劑 venetoclax。一天內不要服用多於單次劑量的 venetoclax。如果一次服用過多，請立即致電您的醫療照護專業人員、毒藥控制中心或急診室。請勿在服用 venetoclax 期間喝葡萄柚汁、吃葡萄柚、酸橙（經常使用於柑橘醬中）或楊桃。這些產品可能會增加您血液中 venetoclax 的含量。其他藥物相互作用包括唑類抗真菌劑、conivaptan（考尼伐坦）、clarithromycin（克拉黴素）、蛋白酶抑制劑、erythromycin（紅黴素）、ciprofloxacin（賽普沙辛）、diltiazem（迪太贊）、dronedarone（脈泰克）、verapamil（維拉帕米）、amiodarone（臟得樂）、azithromycin（阿奇黴素）、captopril（可普妥）、carvedilol（卡維地洛）、cyclosporine（環孢靈）、felodipine（非洛地平）、quercetin（槲皮素）、quinidine（硫酸奎尼丁）、ranolazine（雷諾嗪）、ticagrelor（百無凝）、rifampin（立汎黴素）、carbamazepine（卡馬西平）、phenytoin（癲能停）、rifampin（立汎黴素）、St John's Wort（聖約翰草）、bosentan（波森坦）、efavirenz（依法韋侖）、etravirine（貝樂克）、modafinil（莫達非尼）、nafcillin（萘夫西林）、everolimus（癌伏妥），及 sirolimus（西羅莫司）。這些藥物不應與 venetoclax 同時服用。如果將 warfarin（脈化寧）與 venetoclax 同時服用，建議增加國際標準化比值（INR）監測頻率，以監測因 warfarin 引起的出血或其他毒性增加。如果 venetoclax 必須與 digoxin（毛地黃）同時服用，應在服用 venetoclax 前至少六小時服用 digoxin。

處方中的 venetoclax 劑量取決於許多因素，包括您的整體健康狀況、其他健康問題、您的絕對嗜中性白血球數（ANC）或您正在服用的其他藥物。您的醫師會決定您的用藥劑量和時間表。

Venetoclax 的副作用：

Venetoclax 的副作用及其嚴重程度取決於所用藥物的劑量。高劑量可能會產生更嚴重的副作用。大多數人不會體驗到列出的所有副作用。副作用的發生、持續期間和嚴重性通常可以預測。這些副作用幾乎都是可逆的，並且會在治療停止後消失。副作用的存在與藥物的有效性並無關連。

以下副作用常見於服用 venetoclax 的患者（在 30% 以上的患者中發生）：白細胞計數低而增加感染的風險，例如肺炎、血液感染（敗血症）、腹瀉和噁心。

以下是較不常見的副作用（在大約 10-29% 的患者中發生）：貧血、低血小板數（出血風險增加）、上呼吸道感染（感冒症狀）、疲勞、血液中高鉀或低鉀含量、發燒、嘔吐、頭痛、血液高磷酸鹽含量、便秘、咳嗽、水腫、背痛、發熱（體溫升高或發燒）和肺炎。

腫瘤溶解症候群（TLS）是一種嚴重但很少發生的 venetoclax 副作用，通常在治療開始後的 24 至 48 小時內出現，也可能因治療而出現。經過治療，大量癌細胞迅速被殺死。這些細胞將釋放尿酸、鉀和磷到血液中，並且可能導致腎衰竭。必須注意預防腫瘤溶解症候群。服用 venetoclax 時，除非醫療團隊另有指示，否則每 24 小時至少要喝兩至三夸脫（1500 毫升至 2500 毫升）的液體，特別是首次劑量前 48 小時、首次劑量當天，以及任何增加劑量的時候。請注意，如果您無法排尿或出現異常症狀，請立即通知醫療照護人員。

在開始服藥前，有哪些事情需要告訴醫療照護人員？

在開始 venetoclax 治療之前，請確保您的醫療照護人員知道您正在服用的其他藥物。他們需要知道您是否有以下情況：痛風，血液中尿酸水平高，腎臟疾病，肝臟疾病，血液中鉀、磷、鈣偏低或偏高，對 venetoclax、其他藥物、食物、染料或防腐劑有異常或過敏反應。如果沒有得到醫師核准，請勿接受任何種類的免疫或疫苗接種。Venetoclax 可能會減少疫苗的免疫反應。由於有出現增強疫苗不良反應的風險，因此在 B 細胞恢復前，不應在治療前、治療中或治療後施以活性減毒疫苗。

針對男性與女性：服用 venetoclax 時請採取避孕措施，不要受孕（懷孕），因為可能對胎兒有害。建議在治療期間以及治療後至少一個月使用阻隔性避孕法，例如保險套。請和您的醫師討論，治療之後何時才能安全地懷孕或受孕。服用這種藥物時請勿哺乳，因為藥物有可能會分泌到母乳中。Venetoclax 可能會造成男性生育問題。這可能會影響生育能力。如果擔心生育問題，請諮詢您的醫療照護提供者。如果您察覺任何不尋常的症狀，請務必告知您的醫護提供者。

聯絡醫師或醫護提供者的時機：

無論白天或晚上，如果您出現以下任何症狀，請立刻聯絡您的醫師或健康照護提供者：高燒 38°C（100.5°F）以上或發冷（兩者都是感染的可能徵兆）。

請在發現以下任何症狀後 24 小時內聯絡您的醫療照護提供者：噁心（影響進食東西且無法以處方藥物緩解）、嘔吐、腹瀉（24 小時內發作 4 至 6 次）、連續 24 小時無法進食（因為噁心之外的原因）或飲水，或出現脫水跡象：疲勞、口渴、口乾、尿液顏色變深及尿量減少、暈眩、眼白變黃、感染的跡象（乾咳、鼻腔引流，排尿時有灼熱感、發紅或腫脹，在傷口或切口處形成膿液），會干擾日常生活活動（淋浴、洗澡、做飯等）的疲勞、腫脹、任何異常出血或淤青的跡象，黑便、瀝青便或血便、血尿或月經大量出血。

服用 Venetoclax 時的自我照護提示：

感染的風險可能會增加，因此請避免擁擠的人群，或是正在感冒的人。在出現發燒或任何其他感染的徵兆時，立刻向您的醫護提供者報告。經常洗手。除非您剛剛洗過手並且在此期間沒有觸摸任何其他東西，否則請勿摸眼睛或鼻子內部。

若噁心症狀嚴重，請依照醫療團隊的處方服用抗噁心藥物，並且少量多餐。含潤喉片或吃香口膠可能會有帮助。

在預約牙醫看診或安排牙醫治療之前，請聯絡您的醫療團隊。

使用電動刮鬍刀以盡量減少出血。避免可能導致受傷的身體接觸運動或活動。

避免在陽光下曝曬。請擦 SPF 15 (或更高) 的防曬用品，並穿著保護性的衣物。多休息並維持良好的營養。與您的醫療照護團隊討論所有症狀或副作用。他們可以開具處方藥物和/或提供其他建議，有效處理這些問題。

服用 Venetoclax 時的監控和檢測：

服用 venetoclax 時，您的醫療團隊將監控副作用並檢查治療反應。醫師會定期採集血液檢體，以監控全血球計數 (CBC) 以及其他器官的功能 (例如腎臟和肝臟)。

致謝

IWWMF 感謝華氏巨球蛋白血症國際研討會 (IWWM) 和美國國家癌症資訊網 (NCCN®) 在所發表之治療指引 (即本文中討論者) 中的重大貢獻。IWWMF 感謝 Dana-Farber 癌症研究所的 Jorge J. Castillo 醫師審閱本說明資料。

關於 IWWMF

國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWWMF, International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation) 是由患者創立、志願者主導的非營利 501(c)(3) 組織，其重大願景是「沒有 WM 的世界」，其使命是「支援並教育罹患 WM 的所有人，並推動治療研究。」

欲瞭解更多有關華氏巨球蛋白血症的資訊，

以及 IWWMF 及其附屬組織提供的服務和支援，可以在我們的網站上找到：www.iwwmf.com。

IWMF 依靠捐款延續其使命，我們歡迎您的支援。基金會營運辦事處設於 6144 Clark Center Ave., Sarasota, FL 34238。您可致電 +1 941-927-4963，傳真 +1 941-927-4467，或寄電子郵件到 info@iwmf.com 與辦事處聯絡。

本文中呈現的資訊僅供教育用途使用。其用意並非取代專業醫療建議。患者若使用文中提供的資訊，應與擁有 WM 治療經驗的專業醫療專科醫師進行完整的諮商，並接受其醫療照護。我們不鼓勵患者在未告知自己專科醫師的情況下，使用本文中包含的任何資訊。

版權所有© 國際華氏巨球蛋白血症基金會

2022 年 1 月

改編自由克利夫蘭診所贊助的 Chemocare 網站 www.chemocare.com 及 BC Cancer Drug Manual® www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual.