



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

副發行人：高壽延 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

106年3月
第27卷第3期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

TNF- α 抑制劑與心衰竭風險之評估

趙凡琇

自90年代末期第一個治療類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 抑制劑Enbrel® (etanercept, 恩博®)上市後, 便開啟生物製劑在疾病修飾抗風濕藥品 (Disease modifying anti-rheumatic agents, DMARDs) 的選擇趨勢。TNF- α 為調控免疫和發炎反應的細胞激素, TNF- α 抑制劑透過專一性抑制TNF- α , 能有效延緩RA病人的病程惡化及改善生活品質, 更廣泛運用在乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎等其他免疫疾病。近年來研究發現RA病人常併發心血管疾病, 推測其原因為發炎反應與增加粥狀動脈硬化、心肌梗塞、心衰竭及腦血管疾病的發生率有關, 故預期以TNF- α 抑制劑治療後, 可能可降低患者心血管疾病風險。但不幸的是美國FDA不良反應通報系統至2002年共接獲51名病人在投予TNF- α 抑制劑 (etanercept共30例、infiximab共21例) 後發生心衰竭之不良反應事件, 投藥後至確診心衰竭的平均時間約3.5個月。年紀未超過50歲有10例, 其中高達9位病人的左心室射出分率僅剩20%, 停用TNF- α 抑制劑並給予治療後, 3位的心臟功能完全恢復、6位獲得改善, 仍有1位死亡。由於心衰竭相較於其他疾病具較高死亡率, 使用TNF- α 抑制劑是否與心衰竭風險具關連性遂引人注意。

2011年Westlake等人所發表之系統性評估文獻, 收錄6篇分析 TNF- α 抑制劑與心衰竭之關聯性研究。當中3篇研究的結論顯示TNF- α 抑制劑並不會增加心衰竭的風險: 其中一篇為德國Listing等人在2008年利用RA病人使用生物製

劑的資料庫進行分析, 比較使用TNF- α 抑制劑 (包括etanercept、infiximab、adalimumab) 與傳統DMARDs之心衰竭風險, 經校正心血管疾病及類風濕相關的危險因子如年齡、身體質量指數、RA之疾病嚴重度及是否併用COX-2抑制劑等, 風險比值為1.49 (95% CI 0.7-3.18; $p=0.31$), 顯示新診斷或惡化心衰竭的風險在兩組病人均無顯著差異。Cole等人觀察303位美國退伍軍人, 區分成RA病人有使用及未使用TNF- α 抑制劑與非RA病人的控制組共三組, 結果顯示因心衰竭而入院之病人數在投予TNF- α 抑制劑組有7位 (6.7%)、未使用組有8位 (8%)、控制組有7位 (7%), 三組並無統計學上顯著差異 ($p=0.94$)。Curtis等人研究美國年輕 (平均年齡<50歲) RA病人, 以TNF- α 抑制劑 (etanercept 共808人、infiximab 共330人)與對照組 (methotrexate 983人) 相比, 發生心衰竭的個案數etanercept組有4例 (累積發生率為4‰)、infiximab組有1例 (累積發生率為1‰)、methotrexate組亦有1例 (累積發生率為1‰), 顯示年輕的RA病人投予TNF- α 抑制劑後發生心衰竭的風險低, 平均約治療294位病人後, 才可能增加一例心衰竭的不良反應, 統計學上的差異並不顯著。另有2篇研究顯示TNF- α 抑制劑可能降低心衰竭風險: 由Wolfe等人比較使用etanercept或infiximab與未使用TNF- α 抑制劑之RA病人, 在校正相關危險因子後, 兩組病人之心衰竭發生率分別為2.8% vs. 3.9% ($p=0.03$)。Bernatsky等人比較投予etanercept或infiximab與使用傳統DMARDs之對照組, 發生因心衰竭而入院之相對風險比值為0.5 (95% CI 0.2-

0.9)。僅有Stetoguchi等人以老年RA病人進行之觀察性研究，經校正心血管疾病之風險、曾因心衰竭而住院及RA的疾病嚴重度後，使用etanercept或infliximab與methotrexate相較，心衰竭的風險比值為1.7 (95% CI 1.07-2.69)。因前述收錄的6篇文獻，在研究設計上均有偏差，雖部份研究已校正相關危險因子，但TNF- α 抑制劑與鬱血性心衰竭的相關性仍未有一致性的結論。

由於TNF- α 可能是造成內皮細胞功能缺損、血管不穩定性和粥狀動脈硬化的關鍵發炎物質，過去已有研究發現心衰竭病人體內的TNF濃度亦有上升的趨勢，為了確認TNF- α 抑制劑是否可改善心衰竭的症狀，二個大型試驗RECOVER與RENAISSANCE，納入25個國家中紐約心臟醫學會第II-IV級的心衰竭病人，然因未觀察到TNF- α 抑制劑能有效改善心衰竭病人的臨床症狀與死亡率，故皆於2001年3月18日提前終止。2002年Coletta等人再利用RECOVER及RENAISSANCE分別收錄的1123位及900位病人進行post hoc事後檢定分析而發表RENEWAL研究：在RECOVER試驗中，etanercept 25 mg SC BIW較25 mg SC QW可降低心衰竭惡化或死亡的風險比值(0.87 vs. 1.01)；但在RENAISSANCE試驗，以etanercept 25 mg SC BIW與TIW相比，

均顯示會增加心衰竭或死亡的風險，風險比值為1.21 vs. 1.23。雖然RENEWAL研究仍未確認投予etanercept對心衰竭病人的危害，但為確保病人用藥安全，Cacciapaglia等人根據前述三項大型試驗的結果，建議RA病人合併左心室射出率<50%或紐約心臟醫學會III-IV級之中重度心衰竭病人應禁用TNF- α 抑制劑，紐約心臟醫學會II級之心衰竭病人亦應謹慎使用該類藥品。

本院現有3個TNF- α 抑制劑如etanercept、adalimumab及golimumab，仿單均記載使用後曾發生惡化心衰竭或新診斷之病例，雖然目前仍無法證實TNF- α 抑制劑與心衰竭之關聯性，惟較確立的是TNF- α 抑制劑可能惡化心衰竭病人之病況，故建議醫師應與病人充份討論投予TNF- α 抑制劑治療的利弊，並制定適當的監測計畫，以兼顧療效與安全性。

參考資料：

1. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:518-31.
2. Cacciapaglia F, Navarini L, Menna P, et al. Cardiovascular safety of anti-TNF-alpha therapies: facts and unsettled issues. *Autoimmun Rev* 2011;10:631-5.

藥品新知

Drug Update

多發性硬化症 口服S1P受體調節劑-Fingolimod

王明業

多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 為一種中樞神經系統的免疫疾病，目前詳細致病機轉未明，可能為基因或環境因子誘使淋巴細胞產生自體反應並移行穿過血腦障壁，而導致腦內的免疫及發炎反應。目前研究發現T細胞參與攻擊神經元，且由於自身免疫系統攻擊髓鞘，會觀察到患者有脫髓鞘的情形，髓鞘受到破壞後，神經傳導會變慢甚至停止。發作時症狀因個體侵犯位置不同而有所差異，常見的症狀包括感覺異常、視力受損、疼痛、肢體僵硬、憂

鬱等。85%的多發性硬化症患者會反覆發作，每次發作約持續數天至數禮拜，之後症狀會部份或完全緩解，在病程後期會有無法回復的神經損傷。急性發作時大多使用類固醇控制病情，而預防復發則需要長期使用免疫調控制劑以改善病程進展，例如干擾素interferon-beta-1a (Rebif[®])、interferon-beta -1b (Betaferon[®]) 能減少T細胞的增生和移行，降低中樞神經的免疫反應；髓鞘基本蛋白質化合物glatiramer acetate (Copaxone[®]) 用以防止神經進一步的損傷；化療藥物

mitoxantrone有強效的免疫抑制作用，可降低抗體攻擊中樞神經；另外有單株抗體natalizumab (Tysabri®) 專一性地作用在T細胞alpha-4 integrin的表面抗原，能降低T細胞通過血腦障壁，減少對中樞神經的侵犯。其中干擾素在臨床上的效果及安全性資料最充足，為第一線用藥。然而，以上藥品都是經由注射途徑，造成患者治療上的不便，且仍有病患無法有效減低復發率，因此急需研發新藥已應臨床需求。

Fingolimod (Gilenya®, 捷力能, 0.5 mg/cap), 為新治療機轉的口服免疫調節劑，本身為脂溶性，經吸收後在體內快速通過血腦障蔽。研究發現fingolimod在體內經由磷酸化形成fingolimod-phosphate，與人體內sphingosine 1-phosphate (S1P) 結構相似，具高度親和性地結合在S1P受體1、3、4、5亞型。S1P受體為細胞外的調控因子，目前已知有五種亞型 (S1P1-5)，其中S1P1受體會調節淋巴細胞從胸腺和周邊淋巴結移行出去，因此當fingolimod-phosphate拮抗S1P1受體，會降低淋巴細胞從淋巴結移行，減低淋巴細胞在血液和中樞神經系統的數量，進而降低對中樞神經的侵犯。另外也有研究觀察到fingolimod可能會藉由S1P受體直接影響中樞神經修復和膠質細胞增生。Fingolimod能夠結抗S1P1受體，配合穿越血腦障蔽的特性使其能作用在中樞神經，達到對MS惡化的有效控制。

由2010年Cohen等人發表一項有關MS之雙盲、雙模擬隨機臨床試驗，受試者納入條件包括年齡介於18-55歲、確診為MS且為復發緩解型(過去一年內復發 \geq 1次或2年內復發 \geq 2次)、多發性硬化症失能指數量表(expanded disability status scale) 評分介於0至5.5(評分範圍0-10, 分數越高失能程度越高)。若受試者在試驗開始前30天內有復發或使用類固醇則必須被排除，但並不排除使用interferon-beta或glatiramer acetate治療的受試者。在12個月的治療過程中，1292名受試者被隨機分配至3組，包括每日服用一次fingolimod 0.5 mg組、每日服用一次fingolimod 1.25 mg組和每週肌肉注射一次30 mcg interferon-beta-1a組，這三組都會同時接受無法分辨活性成份或安慰劑的膠囊和注射針。最後選擇至少接受過一次藥物的受試者進行分析，fingolimod 0.5 mg組和fingolimod 1.25 mg組年復發率分別

為0.16和0.2，顯著優於interferon-beta-1a組的0.33 ($p < 0.001$)；在治療期間有1次以上復發比例者，fingolimod 0.5 mg組和fingolimod 1.25 mg組分別為17.5%和19.5%，interferon-beta-1a組則為29.9%；MRI影像觀察中新發現或變大的病灶平均個數，fingolimod 0.5 mg組和fingolimod 1.25 mg組分別為1.7和1.5個，而interferon-beta-1a組為2.6個。不良反應發生率在fingolimod 0.5 mg組、fingolimod 1.25 mg組和interferon-beta-1a組分別為86.0%、90.5%和91.6%，嚴重不良反應多為心律不整和房室傳導阻塞，發生率分別為7.0%、10.7%和5.8%，試驗過程中fingolimod 1.25 mg組有兩起感染引發的死亡案例，分別為帶狀疱疹病毒感染和單純疱疹性腦炎。

Fingolimod於2010年9月經美國FDA核准用於延緩復發型MS的失能和降低復發率，而臺灣衛福部於2012年9月核准fingolimod用於雖已接受interferon-beta或glatiramer治療，相較於前一年復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解型之多發性硬化症病人。Fingolimod建議劑量為每日口服0.5 mg，口服生體可用率達93%，與食物併服不會改變最高血中濃度，因此服藥無須考慮用餐與否。在體內主要經由CYP4F2和少部份的CYP2D6、2E1、3A4 和4F12代謝，當併用ketoconazole (強效CYP3A和CYP4F抑制劑)時須嚴密監測不良反應。81%的藥物會以非活性代謝物緩慢排泄至尿液中，在體內排除半衰期為6-9天。針對腎功能不全病人的研究仍然不足，因此建議在嚴重腎功能不全患者須小心使用。輕至中度肝功能不全病人無須調整劑量，嚴重肝功能不全 (Child-Pugh Class C) 病人則不可使用本品。此藥對於18歲以下兒童的安全性及療效尚未建立。目前已知在胚胎發育期間S1P受體和血管形成有關，由於fingolimod排出體內需兩個月，因此建議育齡女性在懷孕前要停藥兩個月以上。根據動物實驗結果顯示，fingolimod會分泌至大老鼠乳汁中但尚未得知是否會分泌於人類乳汁中。

Fingolimod常見的副作用有頭痛 (25%)、噁心嘔吐 (13%)、肝指數升高 (14%)、背部疼痛 (10%)，此外亦須注意心悸過緩 (<4%)，感染部份則需特別留意流感(11%) 風險。FDA在2014年4月公告要求fingolimod應於仿單上加註警語，提

醒服用時可能會有心跳速率降低之副作用，通常發生在服用第一劑後，心跳速率會在1個小時內降低，且最低心跳速率一般約在首次用藥的6小時內發生，部份病人則於服用第一劑藥品後24小時心跳速率降至最低，因此建議病人在服用第一劑時，需留院至少6小時。而FDA在2016年2月也警示接受fingolimod治療時因免疫抑制而較容易感染，若發生疑似感冒症狀時，應告知醫師，並且建議病人在接受fingolimod治療期間及停藥後2個月內，應避免接種疫苗。

根據2012年英國NICE Guideline建議，fingolimod作為過去幾年使用interferon-beta卻仍然持續復發甚至惡化，或是疾病本身復發愈趨嚴重的二線用藥。在台灣健保給付上需事前審

查，確認前一年有一次以上復發或前二年有二次以上復發，且每年需重新評估，使用兩年後若年復發率無法減少時應停止本藥品之治療。

多發性硬化症患者需長期接受免疫調控制劑治療，以往需要定期回診接受注射，現在多了口服的fingolimod可供選擇，使用方便也不受食物影響，然目前仍定位在已接受其他治療仍持續復發甚至惡化的第二線治療選擇。

參考資料：

1. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
2. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:91-101.

用藥新警訊

Medication Watch

2017年1月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
1/12	美國FDA發佈警訊，警告癌症患者勿購買使用PNC-27抗癌。	PNC-27由網路販售 (http://PNC27.com)，宣稱其可用於治療癌症，並製成霧化溶液、注射溶液、陰道塞劑、肛門塞劑等劑型。本次FDA實驗室檢測發現PNC-27吸入溶液樣品遭 <i>Variovorax paradoxus</i> 汙染，然並未接獲任何不良反應通報。FDA表示從未評估或核准PNC-27用於治療任何疾病之安全性及有效性，警告癌症患者勿購買使用。
1/02	美國FDA發佈警訊，警告用於緩解兒童出牙症狀之順勢療法出牙片及凝膠中含有顛茄(belladonna)，會導致嬰幼兒暴露於不必要之風險，並強烈要求消費者勿使用這些產品。	Belladonna 是一種有毒物質，FDA實驗室檢測發現，部份順勢療法出牙片及凝膠中belladonna含量與標示不符，有些產品含量甚至遠高於標示。基於上述發現，FDA要求Hyland順勢療法出牙產品製造商Standard Homeopathic Company回收其產品，然截至目前為止，該公司尚未同意進行回收。這些順勢療法出牙產品未經FDA評估或核准其安全性及有效性。自2016年9月，FDA接獲相關不良事件報告後，即警告勿使用這些產品。2016年11月，Raritan Pharmaceuticals已回收三項含belladonna順勢療法產品，其中兩項由CVS銷售。FDA建議消費者立即停止使用這些由Hyland銷售的產品，並提醒若孩子在使用相關產品後出現癲癇、呼吸困難、嗜睡、肌肉無力、皮膚潮紅、便秘、排尿困難或躁動，應立即就醫。
1/25	因含有可見微粒，Hospira主動回收一批Vancomycin Hydrochloride for Injection, USP (批號: 591053A)，該批號僅留通於美國境內。	本次回收肇因於顧客通報，截至目前為止並未接獲任何相關不良反應通報。