



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 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：李偉強 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

112年5月
第33卷第5期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、周千濤、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品諮詢

Question & Answer

Satralizumab用於泛視神經脊髓炎

黃冠慈

問：病人目前已施打8劑satralizumab治療泛視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)，本次回診欲施打第9劑，但已超過原訂注射時間2週，請問可以補施打嗎？後續施打時程是否須進行調整？

答：NMOSD為自體免疫中樞神經系統發炎性疾病，致病機轉尚不明確，目前認為應與分布在脊髓灰質、中腦導水管周圍、腦室及星狀膠細胞之水通道蛋白 (aquaporin-4, AQP4) 有關，病人體內B細胞產生自體免疫抗體anti-AQP4-IgG，又稱NMO-IgG，對抗AQP4因此導致神經發炎與損傷，全球盛行率約為每十萬人有0.37-10人，在臺灣被列為罕見疾病。NMOSD典型症狀有視神經炎造成的視力退化或失明、脊髓炎導致肢體無力或膀胱功能障礙、猝睡症或難以解釋的打嗝、噁心嘔吐，磁共振影則常見腦部損傷或3椎段以上之縱向廣泛橫貫性脊椎病變 (longitudinally extensive transverse myelitis)。診斷NMOSD須結合臨床症狀、影像學及血清AQP4-IgG檢測結果，AQP4-IgG陽性者若合併至少一項NMOSD症狀，即可確診；AQP4-IgG陰性者則須至少兩項症狀並合併影像學特徵才可確診。由於NMOSD易反覆發作，且每次發作均造成不可逆之神經損傷，因此治療方式分為急性療法及預防療法，目標是在急性發作時快速緩解症狀，並透過長期使用預防用藥降低復發率，急性療法包含靜脈注射高劑量methylprednisolone及血漿置換，預防療法則是給予免疫抑制劑如azathioprine、prednisone或等效類固醇、mycophenolate mofetil、rituximab、eculizumab、inebilizumab、

satralizumab，其中eculizumab、inebilizumab及satralizumab已通過美國FDA核准治療NMOSD，其它藥品皆為仿單標示外使用 (off-label use)，臺灣FDA則於109年11月核准satralizumab，並於111年9月核准inebilizumab，藥品整理如表。Satralizumab為白細胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 受體阻斷劑，由於IL-6與AQP4-IgG生成有關，因此抑制IL-6可有效治療NMOSD。美國FDA核准satralizumab是基於兩項第三期臨床試驗，即SAkuraSky與SAkuraStar試驗。SAkuraSky試驗納入83名12-74歲之NMOSD病人，隨機分派給予satralizumab或安慰劑，療程為第0、2、4週及後續每4週皮下注射一劑120 mg至疾病復發，可併用原已使用之口服免疫抑制劑包含azathioprine、prednisone、mycophenolate mofetil。Satralizumab組給藥時間中位數為107.4週，安慰劑組則為32.5週，結果顯示使用satralizumab相較於安慰劑可顯著降低NMOSD復發風險 (HR 0.38, 95% CI: 0.16-0.88, $p=0.02$)，其中血清AQP4-IgG陽性者使用satralizumab相較於安慰劑有顯著較低之復發風險 (HR 0.21, 95% CI: 0.06-0.75)，血清AQP4-IgG陰性者使用satralizumab之復發風險則與安慰劑無顯著差異 (HR 0.66, 95% CI: 0.20-2.24)。SAkuraStar試驗之研究設計則與SAkuraSky試驗相同，納入95名18-74歲之NMOSD病人，但試驗期間不可併用其它免疫抑制劑，satralizumab組給藥時間中位數為92.3週，安慰劑組則為54.6週，結果亦顯示血清AQP4-IgG陽性者使用satralizumab相較於安慰劑有顯著較低之復發風險 (HR 0.26, 95% CI: 0.11-0.63)，然而血清AQP4-IgG陰性者之復發風險仍與安慰劑無顯著差異 (HR 1.19, 95% CI: 0.3-4.78)。因此目前臺灣核准satralizumab之適應症為血清AQP4-IgG陽

性之NMOSD成人及12歲以上青少年，建議劑量是第0、2及4週皮下注射一劑120 mg作為速效劑量 (loading dose)，第8週開始每4週注射一劑120 mg作為維持劑量，長期使用以避免復發。血清AQP4-IgG陰性者之治療效果尚待更多研究證實。本藥常見副作用為感染 (54%)、體重增加 (28%)、血脂異常 (>10%)、血球抑制 (>10%)、肝指數上升 (>10%)，臨床試驗中並未發生死亡事件。由於satralizumab有肝指數及血球數值異常風險，建議初用藥品的前三個月至少每月監測一次肝功能，後續每三個月監測一次持續一年；嗜中性白血球及血小板數則建議於開始治療4-8週後監測一次，後續每三個月一次持續一年。若有以下任一肝功能異常情形建議永久停用本藥：(1) ALT或AST升高大於5倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN)；(2) ALT或AST升高大於3倍ULN，且總膽紅素升高大於2倍ULN或有肝損傷徵兆如黃疸、噁心、右上腹痛。ALT或AST升高大於3倍ULN但未有膽紅素升高及肝損傷者，則建議於ALT及AST降低至小於3倍ULN時再使用。此外，若絕對嗜中性白血球計數 (absolute neutrophil count, ANC) 小於1000/mm³，應停藥直到ANC回升至大於1000/mm³；若血小板計數小於100,000/mm³，則應停藥直到血小板計數回升至大於100,000/mm³再使用。

超過原訂注射時間未施打satralizumab時應儘快補打，尚於速效劑量階段者，補打後應維持每2週施打一劑直到打滿三劑，完成三劑者，間隔4週再開始施打維持劑量；於維持劑量階段者，若距離上一劑施打時間不足8週，則於補打後維持每4週施打一劑；介於8-12週者，於補打後滿兩週再注射一劑，後續維持每4週施打一劑；12週以上，則須重新施打三劑速效劑量後再施打維持劑量。本案例病人目前於維持劑量階段，且逾原訂注射時間2週，距離上一劑施打時間為6週，建議應儘快補打且其後維持每4週施打一劑。Satralizumab目前尚未取得健保給付，自費一劑約新臺幣17萬元，由於價格昂貴且尚缺乏與其他藥品比較之研究，目前仍建議以其他免疫抑制劑作為第一線治療，若治療無效或無法忍受副作用者，則可考慮選用satralizumab。

參考資料：

1. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:2114-24.
2. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:402-12.

表、NMOSD治療藥品

藥品	途徑	建議劑量	常見副作用
急性療法			
Methylprednisolone	IV	每日500-1000 mg，持續5-10天	胃腸出血、失眠、水腫、心搏過速、血壓上升等
預防療法			
Prednisone併用 azathioprine	PO	Prednisone 1 mg/kg/day持續2個月，再降階為10 mg/day並加上 azathioprine 2 mg/kg/day	Prednisone：胃腸出血、骨質疏鬆、月亮臉、水腫、青光眼等。 Azathioprine：白血球減少、感染、血小板減少、噁心、嘔吐等
Mycophenolate mofetil	PO, IV	1000 mg BID	血球抑制、感染、血壓異常、血脂異常、血糖異常等
Rituximab	IV	2000 mg Q6M	血球抑制、感染、周邊神經病變、水腫、腹瀉等
Eculizumab	IV	速效劑量：900 mg QW持續4週 維持劑量：第5週開始1200 mg Q2W	血球抑制、感染、血壓異常、腹瀉、肌肉無力等
Inebilizumab	IV	速效劑量：第0、14天注射300 mg 維持劑量：第6個月開始300 mg Q6M	感染、嗜中性白血球低下、淋巴細胞減少、關節痛、背痛等
Satralizumab	SC	速效劑量：第0、2、4週注射120 mg 維持劑量：第8週開始120 mg Q4W	感染、體重增加、血脂異常、血球抑制、肝指數上升等

藥品評估

Drug Evaluation

連續輸注Fentanyl與Morphine用於使用呼吸器重症病人之止痛鎮靜

黃偉倫

疼痛 (pain) 是重症病人常見的問題，原因包括管路置入 (如：氣管內插管、尿管、鼻胃管)、無法配合呼吸器、腸胃不適、皮膚乾癢、術後傷口疼痛等。如疼痛未適當控制，將可能加重病人焦慮、躁動 (agitation)、譫妄 (delirium)，甚至因無法適當配合呼吸器而使血氧飽和度降低。止痛鎮靜 (analgesedation) 分為兩種方式：analgesia-based sedation (使用止痛劑而非鎮靜劑使病人達到鎮靜目標深度) 與analgesia-first sedation (優先使用止痛劑使病人達到鎮靜目標深度，如效果不佳則再加上鎮靜劑)。由於重症病人可能發生壓力性潰瘍 (stress ulcer)，且伴隨肝、腎功能不全，較不適合直接使用非類固醇類消炎止痛劑 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)，因此美國重症醫學會 (Society of Critical Care Medicine, SCCM) 將靜脈注射鴉片類 (opioids) (例如連續輸注fentanyl、morphine等) 列為重症病人非神經疼痛 (non-neuropathic pain) 的首選止痛劑。過去認為morphine可能會造成組織胺 (histamine) 釋放而影響血行動力學，且其代謝物morphine-3-glucuronide (M3G)、morphine-6-glucuronide (M6G) 於肝、腎功能不全的病人可能會蓄積，導致病人過度鎮靜、甚至誘發癲癇，因此重症病人普遍使用fentanyl止痛。然而，未有隨機分派試驗證實兩者在重症病人止痛鎮靜的療效。

Casamento等人首先比較加護病房使用呼吸器的病人連續輸注fentanyl或morphine作為止痛鎮靜 (analgesedation) 之療效。該研究為第二期集群交叉 (cluster-crossover) 的隨機分派試驗，收納兩間加護病房 (intensive care unit, ICU) 使用呼吸器的成人病人，並排除對fentanyl或morphine過敏、接受心臟手術、不接受止痛鎮靜或生命末期照護 (end-of-life care) 者。病人的鎮靜深度目標為Richmond agitation-sedation scale (RASS) 分數-2至1分 (除非有深度鎮靜之適應症)。其中一間ICU止痛劑使用fentanyl，另一間ICU則使用morphine，於使用6個月後互換 (cross-over)。原本使用fentanyl的病人，當該病房轉換為使用morphine時，仍維持使用fentanyl；原本使

用morphine的病人同理。結果顯示fentanyl組 (n=344) 與morphine組 (n=337) 病人的基本特性大致相似：年齡中位數分別為58.8、58.6歲，BMI分別為29.6、28.6 kg/m²，APACHE II中位數皆為17分，入院為內科比例為64.2%、65.6%。慢性腎病比例為6.7%、8.0%，肝功能不全比例分別為36.0%、42.3%。兩組鎮靜深度 (RASS分數) 相似 (-0.7 vs. -1.0)，使用其他止痛鎮靜劑的比例皆相似 (propofol皆為98.5%，midazolam分別為21.5%、26.7%，Ketamine分別為10.8%、7.4%，dexmedetomidine分別為20.1%、19.0%)，劑量如表。於第28天時，fentanyl組的無呼吸器天數 (ventilator-free days) 較多 (26.1天 vs. 25.3天，MD 0.79, 95% CI 0.31-1.28, *p*=0.001)、存活者的ICU住院天數較少 (3.5天 vs. 4.5天，SHR 1.17, 95% CI 1.10-1.25, *p*<0.001)；兩組需氣切的比例 (8.7% vs. 8.0%)、ICU死亡率 (9.9% vs. 13.6%)、住院死亡率 (13.1% vs. 17.8%) 及28天死亡率 (11.9% vs. 14.8%) 均無顯著差異，出院後需使用鴉片類止痛藥的比例亦相似 (25.2% vs. 20.5%)。次族群分析顯示如病人較年輕 (>65歲 vs. ≤65歲：MD -0.04 vs. 1.24, *p* for interaction <0.001) 或血中肌酸酐 (serum creatinine) 較高 (>150 μmol/L vs. ≤150 μmol/L: MD 4.42 vs. 0.34, *p* for interaction 0.032)，使用fentanyl的效益可能更顯著。然而，此研究對於脫離呼吸器與轉出ICU無明確規範，未說明是否使用其他止痛劑 (如acetaminophen/tramadol、NSAIDs等)，且收納族群中腎功能不全的比例較低，如病人合併多重器官衰竭，使用morphine時更需謹慎。

合併急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 重症病人之止痛鎮靜則尚無大型隨機分派試驗。Hu等人於2021年發表一篇多中心的世代分析研究，探討合併ARDS或具有ARDS風險因子之重症加護病房病人使用fentanyl或morphine之效果。研究最後收納17,410位病人，其中31.7%使用fentanyl，3.5%使用morphine，經傾向評分配對分析 (propensity score matching) 分析後，結果顯示與morphine相比，使用fentanyl組別之病人醫院死亡率較低 (OR

0.16, 95% CI 0.10-0.25, $p < 0.001$), 多變項分析亦顯示fentanyl組別之死亡率顯著較低 (OR 0.11, 95% CI 0.08-0.15, $p < 0.001$), 不過呼吸器使用天數 (difference: 0.39, 95% CI 0.02-0.76, $p = 0.04$) 與住院天數 (difference: 0.11, 95% CI 0.08-0.15, $p = 0.04$) 顯著較長。然而該研究為資料庫分析研究, 無法得知詳細止痛鎮靜劑之劑量、使用時間、鎮靜與疼痛評估情形, 且部份數據可能遺失 (missing data), 因此需大型的試驗證實不同嗎啡類藥物在ARDS病人使用之效果與安全性。

臨床實務上, 使用呼吸器之重症病人因疾病嚴重度較高, 伴隨肝、腎功能不全時, 考量到fentanyl的效益及morphine代謝物的特性, 使用fentanyl作為止痛鎮靜可能仍是較佳的選擇。

表、止痛鎮靜劑使用劑量

使用劑量/組別	Fentanyl (n=344)	Morphine (n=337)	P value
Fentanyl (μ g/h)	57.9 (40.0-88.0)		
Morphine (mg/h)		3.4 (2.2-4.9)	
Propofol (mg/h)	136.1 (101.3-180.2)	123.6 (86.6-168.9)	0.034
Midazolam (mg/h)	4.4 (2.5-6.9)	4.6 (2.5-6.0)	0.446
Ketamine (mg/h)	9.7 (7.2-13.7)	8.5 (5.6-10.2)	0.182
Dexmedetomidine (μ g/kg/h)	0.7 (0.4-0.9)	0.6 (0.4-0.9)	0.317

用藥新警訊

Medication Watch

2023年04月藥物安全警訊

表、美國FDA發布藥物安全警訊

許櫻寶、周千滢

日期	摘要	說明
4/13	美國FDA更新所有鴉片類止痛劑的處方資訊, 以提供額外的安全使用指引	美國FDA發現儘管鴉片類止痛劑的處方量大幅下降, 但因服用過量鴉片類止痛劑致死人數仍維持不變, 2021年死亡人數共計16,706人。數據並顯示部份使用鴉片類止痛劑者可能會發展為非醫療使用鴉片類止痛劑和其它管制藥品, 進而導致鴉片類止痛劑相關的藥物過量, 影響不僅於致死, 還包括健康及家庭問題。用於治療急性疼痛的鴉片類止痛劑處方總量通常高於實際需求量, 未妥善處置的餘藥可能導致非醫療用途、意外接觸和過量使用, 而隨著鴉片類止痛劑的處方劑量增加, 藥物過量風險亦隨之增加。美國FDA回顧不良事件通報資料庫 (FAERS) 及醫學文獻, 發現鴉片類止痛劑與痛覺過敏 (OIH) 有關, 共有46例主訴痛覺過敏和異常性疼痛的案例, 其中8例為短期使用, 痛覺過敏最常見於morphine、hydromorphone、fentanyl及fentanyl類似物。排除疾病惡化等其它可能導致疼痛加劇原因, 癌症為案例最主要治療中的合併症, 停用鴉片類止痛劑後疼痛會有所改善, 但其機制尚未釐清。美國FDA針對速效、緩釋及長效型鴉片類止痛劑的處方資訊進行多項更新, 包括提醒藥物過量風險將隨劑量增加而增加、速效型鴉片類止痛劑不應長期使用, 除非替代療法仍無法充分控制疼痛而需使用的嚴重疼痛, 另在門診治療的部份手術或肌肉骨骼損傷引起之急性疼痛, 僅需短期使用鴉片類止痛劑。美國FDA亦更新緩釋及長效型鴉片類止痛劑的核准使用, 建議應保留用於當其他替代治療無法充分控制而需延長持續使用鴉片類止痛劑的嚴重和持續性疼痛。此外, 新增有關鴉片類止痛劑相關痛覺過敏警語, 包括與鴉片類止痛劑耐受和戒斷的鑑別診斷。所有的鴉片類止痛劑將進行更新仿單中的加框警語 (boxed warning), 以提高有關危及生命的呼吸抑制警語的重要性, 以及提醒併用鴉片類止痛劑與benzodiazepines類藥物或其它抑制中樞神經系統藥物的相關風險。

當病人脫離呼吸器、狀況穩定可轉出加護病房時, 若仍有使用鴉片類止痛劑之適應症 (如: 慢性癌症疼痛), 可考慮將連續輸注 fentanyl 轉換為等效劑量的鴉片類藥物, 依病人個別狀況選擇適當的劑型 (如貼片、口服劑型、靜脈注射劑型等), 並根據臨床反應調整劑量或品項。

參考資料:

1. Casamento AJ, Serpa Neto A, Young M, et al. A phase II cluster-randomized trial of fentanyl versus morphine for analgesedation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1286-94.
2. Hu AM, Shan ZM, Zhang ZJ, et al. Comparative efficacy of fentanyl and morphine in patients with or at risk for acute respiratory distress syndrome: a propensity score-matched cohort study. *Drugs R D* 2021;21:149-55.