



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

111年2月
第32卷第2期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

Remdesivir可能引起心搏徐緩

童聖鈞

新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 自2019年底迅速蔓延造成全球大流行，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 於2020年1月30日公布此事件屬公共衛生緊急事件 (Public Health Emergency of International Concern, PHEIC)，2月11日將此新型冠狀病毒所造成的疾病稱為COVID-19 (Coronavirus Disease-2019)。COVID-19確診個案初期的臨床表現似一般感冒症狀，包含發燒、乾咳、倦怠、肌肉痛與頭痛等，另有部分個案出現嗅覺或味覺異常的症狀。多數病人都能康復，但少數病人可能導致嚴重肺炎、呼吸道窘迫症候群或多重器官衰竭、休克等，甚至造成死亡。隨著全球疫情的發展，藥物的療效也逐漸於臨床上獲得實證，目前COVID-19臨床治療指引建議的治療藥物包括dexamethasone、tocilizumab、baricitinib、remdesivir等，其中remdesivir是目前唯一被美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 治療指引建議使用於COVID-19病人的抗病毒藥品。

Remdesivir為RNA聚合酶抑制劑 (RNA polymerase inhibitor)，原用於伊波拉病毒的治療，藉由抑制病毒RNA複製而達到抗病毒效果，給藥途徑為靜脈輸注並須輸注30-120分鐘，成人建議劑量為第1天給予起始劑量200 mg，第2-5天起每日給予100 mg；對體重3.5至40公斤的兒

童，須依體重調整劑量，建議起始劑量為第1天5 mg/kg/day，第2-5天起2.5 mg/kg/day。根據Beigel等人於2020年發表在新英格蘭醫學雜誌 (The New England Journal of Medicine, NEJM) 的ACTT-1臨床試驗，該臨床試驗為多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑控制的研究，收錄全球共1062名受試者，在第1天以靜脈注射remdesivir 200 mg，然後在第2-10天每天給藥100 mg，比較COVID-19病人使用remdesivir治療是否改善臨床復原時間。結果顯示remdesivir組臨床上復原天數之中位為10天，顯著短於對照組的15天 ($p < 0.001$)，試驗後第15天的死亡率亦有差異 (6.7% vs. 11.9%)，但未達統計顯著。本研究證實remdesivir對COVID-19病人之具體療效。

隨著remdesivir廣泛用於治療 COVID-19，其整體安全性與不良反應報告也逐漸受到重視，Gubitosa等人於2020年發表一例使用remdesivir後引起竇性心搏徐緩 (sinus bradycardia) 的案例，該名確診COVID-19的54歲女性病人在持續使用remdesivir 5天後，出現竇性心搏徐緩至每分鐘38次，病人並沒有相關潛在心血管相關疾病、併用藥物中亦無已知可能導致心搏徐緩、心律失常或心臟毒性的藥品。當時懷疑心搏徐緩發生的原因為病人對COVID-19的反應，但在接下來的兩天裡，心搏徐緩的症狀持

續，心率下降到每分鐘34次，合併頭暈、持續性胸痛與呼吸急促之症狀，經評估後決定停用remdesivir並開立atropine，後續病人的心率恢復每分鐘60-70次，胸悶頭暈的症狀也很快獲得緩解。在這篇案例報告發表之後，隨著臨床使用的增加，陸續也有病人因使用remdesivir引起心搏徐緩的案例發生，但由於過去的隨機對照研究沒有針對心律方面的不良反應報告，其機轉尚不明確，目前推斷remdesivir引起心搏徐緩可能與其活性代謝物有關，其結構上與三磷酸腺苷 (adenosine 5'-triphosphate, ATP) 相似，而已知ATP對竇房結與房室結會產生抑制作用，因此推斷remdesivir可能對傳導系統產生相同的影響。

Remdesivir目前核定的適應症為重度SARS-CoV-2感染症，包含未使用吸氧治療下SpO₂ ≤

94%、需使用吸氧治療、需使用高流量氧氣或非侵襲性呼吸器但未插管病患，依目前實證研究資料，使用remdesivir可能發生心搏徐緩的副作用，此副作用目前發生率不明確，且不是常見的現象。因其引起心搏徐緩的情形隨著停藥後就不再發生，故針對remdesivir用藥後發生心搏徐緩的病人，建議停止用藥並密切監測相關徵象，必要時透過 ACLS (advanced cardiac life support) 穩定病人的生命跡象。

參考資料：

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med 2020;383:1813-26.
2. Gubitosa JC, Kakar P, Gerula C, et al. Marked sinus bradycardia associated with remdesivir in COVID-19. JACC Case Rep 2020;2:2260-4.

藥品諮詢

Question & Answer

癌症病人應及早接種新型冠狀肺炎疫苗

胡晉嘉

問：癌症病人可以接種新冠肺炎 (COVID-19) 疫苗嗎？

答：可以。國外已有多項大型臨床研究證實，免疫力較低的癌症病人一旦感染新型冠狀病毒，併發重症和死亡的風險都很大，病毒產生變異的機率也比一般人高，因此所有癌症病人及其同住家人均應優先施打疫苗。

新冠肺炎又稱為嚴重特殊傳染性肺炎，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 於2020年2月11日將此新型冠狀病毒所造成的疾病稱為coronavirus disease-2019 (COVID-19)，臨床表現大多為發燒、乾咳、倦怠，約三分之一會有呼吸急促，另有部分個案會出現肌肉痛、頭痛、

喉嚨痛、腹瀉、嗅味覺喪失或異常等。病人多數能康復，少數則會進展至嚴重肺炎、呼吸道窘迫症候群或多重器官衰竭、休克甚至死亡，死亡的個案多具有慢性病史，如糖尿病、慢性肝病、腎功能不全、心血管疾病等。根據統計，截至2022年2月，全球已有3.93億人確診，且有573萬人死亡。此外多項臨床研究顯示，罹患癌症的病人也會增加感染COVID-19嚴重疾病的風險，且和固態腫瘤 (solid tumors) 的病人相比，血液腫瘤病人由於免疫細胞數量不正常或完全耗盡，無法有效製造抗體對抗病毒，而有更高的重症和死亡風險。有鑒於此，美國疾病管制中心 (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 建議12歲以上包括癌症和正在參加癌症臨床試驗的病人都應接種COVID-19疫

苗，雖然大多數COVID-19疫苗的臨床試驗，都將癌症病人排除在外，使得他們相對缺乏使用上的安全和有效性資料，且接受過多次癌症治療後免疫力相對低下，疫苗的效果可能也會減弱，但考量罹病後的重症風險，施打疫苗仍是利大於弊。此外為了完整保護癌症病人，其家人和照顧者也都應接種疫苗。

須特別注意的是，根據美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 的指引，對於剛接受幹細胞移植或CAR-T細胞治療的血液腫瘤病人，建議治療完成至少3個月後再接種COVID-19疫苗，以免疫苗效果不佳；而對於正在接受高強度化學治療的血液腫瘤病人，建議待病人的嗜中性白血球數目恢復正常值後再接種疫苗；另根據Lancet的最新研究指出，血液腫瘤病人若有接受特定種類的藥品像是Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKIs)、ruxolitinib、venetoclax及抗CD20單株抗體治療時，建議治療結束至少6個月後再接種疫苗，以達到較高抗體量，而rituximab雖然也是抗CD20單株抗體，但由於免疫抑制的效果特別強，該研究建議治療結束至少12個月後再接種疫苗較佳。對於正在進行血癌誘導治療 (induction therapy) 的病人 (如R-CHOP)，建議不要為了疫苗而中斷治療，畢竟癌症的控制也很重要，若化療單用cyclophosphamide，建議停藥後至少1週再接種疫苗；若要重新使用cyclophosphamide，建議等到疫苗接種後至少2週；療程中若有包含抗CD20單株抗體，建議接種疫苗前後1個月內不要使用。至於固態腫瘤病人，建議手術後至少7到14天再接種，以釐清副作用 (如發燒) 的來源，若是接受可能會抑制免疫的脾臟切除手術，則建議至少14到21天後再接種；而其他治療包括化療、標靶、免疫及放射線則不需特別和疫苗錯開，但也有期刊如Nature reviews clinical oncology提出指引建議可與化療錯開1到

2週以獲得更好的疫苗效果，乳癌患者則須注意疫苗注射部位，不宜在已經接受或預計要做腋下淋巴手術和放射線治療的手臂，應選擇健康乳房同側的手臂接種，因為疫苗可能引起淋巴結腫大進而影響影像判斷；此外若有使用CDK4/6抑制劑，建議比照化療錯開1到2週，等血球數目恢復後再行接種。

關於癌症治療藥品對於COVID-19疫苗效果的確切影響，目前仍持續研究中，根據Amir M等人於2021年5月發表在JAMA Oncology的研究，正在接受治療的固態腫瘤病人打完兩劑BNT疫苗後仍有90%能產生抗體，雖然血中IgG的濃度明顯較一般人少 (1931 [IQR: 509-4386] AU/mL vs. 7160 [IQR: 3129-11241] AU/mL, $p<0.001$)，尤其是同時接受化療和免疫療法的人；至於血液腫瘤的病人，在Kazimieras M等人於2021年7月發表在Lancet的報告中也有同樣結果，打完兩劑BNT疫苗後病人血中IgG濃度顯著較一般人少 (6961 AU/mL [IQR: 1292-20672] vs. 21395 AU/mL [IQR: 14831-33553], $p<0.0001$)，尤其是使用BTKIs (0 AU/mL [0-7], $p<0.0001$)，ruxolitinib (10 AU/mL [0-45], $p<0.0001$)，venetoclax (4 AU/mL [0-1218], $p=0.0005$) 及anti-CD20 antibody (17 AU/mL [1-2319], $p<0.0001$) 等藥品的病人幾乎無法產生抗體。另外值得注意的是，由於mRNA疫苗 (如BNT及Moderna疫苗) 都是利用脂質體 (liposome) 來包覆並運送新型冠狀病毒的mRNA進入人體細胞質，一旦遇到腫瘤細胞便會產生高滲透且長滯留效應 (enhanced permeability and retention effect, EPR)，由於腫瘤血管的內皮細胞間隙較大，且組織中缺乏淋巴管導致淋巴液回流受阻，因此脂質體很容易滲透進入腫瘤組織並長期滯留，可能需要較高的劑量才能對癌症病人產生保護力，但要提高到多少目前仍未有定論；而AZ及Johnson疫苗則是以腺病毒為載體，因此在癌症病人身上不會有高滲透且

長滯留效應的問題，按照一般建議劑量施打即可。至於腺病毒載體疫苗對於癌症病人的保護效果，目前仍缺乏實證文獻，尚有待未來進一步的研究。

無論是何種癌症，施打COVID-19疫苗的好處均大於風險，建議配合療程安排適當的時間接種，須注意疫苗只是降低重症及死亡的風險，並不能預防染疫，因此接種後仍要落實勤洗手、戴口罩、保持社交距離及避免群聚等防疫措施。

參考資料：

1. Aakash D, Justin FG, Aparna H et al. COVID-19 vaccine guidance for patients with cancer participating in oncology clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:313-19.
2. Amir M, Noa ER, Amos S, et al. Evaluation of seropositivity following BNT162b2 messenger RNA vaccination for SARS-CoV-2 in patients undergoing treatment for cancer. *JAMA Oncol* 2021;e212155.
3. Kazimieras M, Karolis R, Ugnė R, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol* 2021;8:e583-92.

用藥新警訊

Medication Watch

2021年11月藥物安全警訊

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

許櫻寶、周千澆

日期	摘要	說明
11/2	美國FDA發佈警訊，酒精性乾洗手誤觸眼睛恐造成嚴重傷害，若不慎誤觸應立即以流動水溫和沖洗眼部。	酒精性乾洗手可減少手部細菌，可用於在無法取得肥皂與水的情況下替代清潔手部，美國疾病控制與預防中心 (CDC) 建議應使用含酒精濃度至少60%的產品，此濃度可溶解病菌外膜，達到殺死病菌的效果，但肥皂洗手仍為預防感染傳播及降低染病風險的最佳方式。美國FDA回顧美國毒物控制中心通報案例，自2018年1月1日至2021年4月30日期間，共接獲3642件因眼睛誤觸酒精性乾洗手造成不良反應案例，以眼部刺激、疼痛、紅眼及結膜炎最為常見，其中58例為嚴重眼球表面損傷，病人有半數為20歲以下之青少年或兒童，上述58例皆用水或生理食鹽水沖洗，26例使用抗生素治療。美國FDA提醒，酒精性乾洗手誤濺入眼睛或使用洗手液後觸碰眼部，可能會導致嚴重傷害，包括嚴重刺激及損傷眼球表面，此意外可能發生於各年齡層，但最常見於兒童，且可能因COVID-19大流行期間大量使用乾洗手造成意外頻傳。使用酒精性乾洗手時務必遠離眼睛，若不慎誤觸應立即以流動水溫和沖洗眼部，如使用水龍頭、水瓶或緊急沖淋設備沖洗至少15至20分鐘，切勿延誤處置；若沖洗後仍持續紅腫、疼痛、視力減弱、視線模糊或畏光等情形，應立即就醫。

