



## 正常收縮分率心臟衰竭藥物治療

陳佳亮

基隆長庚紀念醫院藥劑科

### 前言

早期對於左心室心肌收縮功能正常，舒張功能不全之心臟衰竭稱為舒張型心臟衰竭 (diastolic heart failure, DHF)，左心室射出分率(left ventricle ejection fraction, LVEF)範圍定義卻不一，包括 >40%、>45%、>50%或 $\geq 55\%$ 等[1]。直至美國心臟學會 2013 年心臟衰竭指引根據 LVEF，分類為 (1) LVEF $\leq 40\%$ : Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF); (2) LVEF $\geq 50\%$ : Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)，各國心臟衰竭指引才統一定義 LVEF $\geq 50\%$ 為 HFpEF [1]。2021 年以前，臨床實證能治療心臟衰竭藥物均為 HFrEF 族群，HFpEF 族群則未能取得等同療效，本文摘要歐洲心臟學會 2021 年心臟衰竭診斷與治療指引，以及關鍵臨床試驗整理，幫助藥師了解 HFpEF 最新藥物治療試驗結果。

### 2021 年心臟衰竭通用定義更新

2021 年心臟衰竭通用定義經由六大洲及十四個國家參與，美國心臟衰竭協會 (Heart Failure Society of America, HFSA)、歐洲心臟學會心臟衰竭協會 (Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, HFA/ESC)，以及日本心臟衰竭學會 (Japanese Heart Failure Society, JHFS) 選出專家組成之編寫委員會評審而成，定義心臟結構或功能異常，且合併利鈉肽 (natriuretic peptide) 升高 (包括腦利鈉肽 (brain natriuretic

peptide, BNP)與 N 端前 B 型利鈉肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP))或心因性導致肺或系統性鬱血的客觀證據 (如:影像學或血液動力學測量)，引起之臨床症狀或徵象。根據 LVEF 值分類 $\leq 40\%$ 為 HFrEF，LVEF 介於 41-49%定義為輕度低收縮分率心臟衰竭 (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)，LVEF $\geq 50\%$ 定義為 HFpEF，並新增改善射出分率之心臟衰竭 (heart failure with improved ejection fraction, HFimpEF)，基礎值 EF $\leq 40\%$ ，提升至少 10 點且再次測量大於 40%[2]。

BNP 與 NT-pro-BNP 是心臟衰竭診斷與預後評估重要指標，然而，研究顯示約 30%的 HFpEF 病患合併肺微血管楔型壓上升 (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)，BNP 仍介於正常範圍(如：BNP 在肥胖族群或心包膜疾病可能降低)，故 2021 年心臟衰竭通用定義更適用於 HFpEF 合併 BNP 值無明顯上升族群[3]。

### HFpEF 患者之特徵

在歐洲成人的心臟衰竭盛行率 (prevalence) 約 1-2%，發生率 (incidence)約每年 5/1000 人，且盛行率隨著年齡增加而上升，<55 歲盛行率約 1%，>70 歲則大於 10%，且>65 歲心臟衰竭患者有>70%為 HFpEF[3,4]。基於住院病患的研究，心臟衰竭患者有 50%為 HFrEF，50%為 HFmrEF 與 HFpEF；於歐洲心臟病學會 HF 登錄中心研究顯示，門診病患 60%為 HFrEF，24%為 HFmrEF，

16%為 HFpEF[4]。

HFpEF 與 HFrEF 臨床症狀差異不大，均有疲勞、虛弱、呼吸困難、端坐呼吸、陣發性夜間氣促及水腫。HFpEF 風險因子包括年齡、女性、肥胖、高血壓、抽菸、糖尿病、冠狀動脈疾病、心臟瓣膜疾病及心房顫動，其中高血壓、冠狀動脈疾病、心臟瓣膜疾病引起最為常見[5]。

HFpEF 常見於左心室舒張功能障礙(前負荷下降)，其中又以窄縮性心肌症 (restrictive cardiomyopathy)最為常見，如：縱膈腔曾接受放療、類澱粉樣蛋白病變 (amyloidosis)、長期輸血導致血鐵沉積症 (hemochromatosis)、類肉瘤 (sarcoidosis)等，以及後負荷上升 (如：高血壓、肥厚性心肌症 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、主動脈阻抗 (aortic impedance))所致 [6,7,8]。

### HFpEF 致病機轉

Walter J Paulus 等人提出 HFrEF 與 HFpEF 不同機轉導致心肌結構與功能改變之理論，HFrEF 氧化壓力 (oxidative stress)主源於心肌缺血、感染或毒素，產生活性氧化物質 (reactive oxygen species, ROS)觸發細胞自噬 (autophagy)、細胞凋亡 (apoptosis)、細胞壞死 (necrosis)，進而導致膠原蛋白沉積改變細胞外基質平衡與心室重塑。HFpEF 主源於肥胖或共病症，促使身體處於發炎前期 (proinflammatory state)，冠狀微血管內皮細胞產生 ROS、血管細胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM) 及 E-selectin；一方面因 ROS 產生過氧亞硝酸鹽及限制一氧化氮生體可用率，最終導致心肌細胞僵化、心室肥厚 (同心型重塑)，另一方面因 VCAM 及 E-selectin 導致膠原蛋白沉積於間質空間 (interstitial space)，最終因心肌細胞僵化及纖維化導致心肌舒張功能異常[9]。

### HFpEF 藥物治療研究

回顧過去多中心、隨機對照試驗，主要效果評估為全死因死亡，包括心血管死亡以及心臟衰竭住院之綜合事件。對於 HFpEF 病人 LVEF 65-70% 超常 (supra-normal)者，應檢視個別臨床

試驗所納入超常 LVEF 族群之比例 (可能與類澱粉沉積症導致心肌病變或 HCM 相關) [4]。試驗摘要見表一。

#### 1. CHARM-Preserved trial [10]

為 2003 年第一個第二型血管收縮素受體阻斷劑 (angiotensin II receptor blocker, ARB)之研究，納入條件為大於 18 歲，紐約心臟協會心衰竭功能性分級 (New York Heart Association Functional Classification, NYHA-FC) 第二期至第四期，因心因性住院且 LVEF>40%的病患，給予 candesartan (逐步提升劑量至每日 32mg)或安慰劑治療。研究主要評估心血管死亡或因心臟衰竭住院之綜合事件；candesartan 組相較於安慰劑組風險因子校正前後心血管死亡或因心臟衰竭住院之綜合事件統計均未達統計顯著差異，分別為 unadjusted HR: 0.89, 95% CI: 0.77-1.03, p=0.118 與 adjusted HR:0.86; 95% CI: 0.74-1.00; P=0.051，單一心臟衰竭住院事件為 adjusted HR:0.84; 95% CI: 0.70-1.00; P=0.047。CHARM-Preserved trial 結果顯示 candesartan 組較安慰劑組雖可能降低心血管死亡或因心臟衰竭住院綜合事件及單一心臟衰竭住院發生率，但未達到統計顯著差異。

Candesartan 組研究受試者特徵：歐洲人占 90.8%，無 BMI 分析，LVEF 介於 41-59%占 71.4%，LVEF≥60%占 28.6%，其中男性比例占 60.8%，過去病史高血壓族群占 65%；導致心臟衰竭之原因缺血性心臟病占 56.4%，高血壓僅占 22.3%，且因早期研究，candesartan 組同時併用血管張力素酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi)為 19.6%。

#### 2. I-PRESERVE trial [11]

為 2008 年第二個 ARB 用於年齡≥60 歲，LVEF≥45%且 NYHA-FC Class II-IV 之研究，每日給予 irbesartan 300mg 或安慰劑治療，研究主要評估為全死因死亡或因心因性住院，irbesartan 相對安慰劑組，在全死因死亡或因心因性住院綜合事件發生風險的效果並未達到統計顯著差異(HR: 0.95; 95% CI: 0.86-1.05; p=0.35)。

Irbesartan 組受試者特徵：白人占 93%，BMI 為 29.7±5.3kg/m<sup>2</sup>，LVEF 範圍介於 59±9%，女性

比例占 59%，過去病史高血壓占 89%，缺血性心臟病導致心臟衰竭占 26%，高血壓占 64%，併用 ACEi 比率占 26%。

### 3. PEP-CHF trial [12]

為 2006 年第一個 ACEi 用於年齡 $\geq 70$  歲，LVEF $\geq 40\%$ ，左心室舒張功能障礙且過去六個月曾因心血管疾病住院之研究，逐量提升劑量至每日給予 perindopril 4mg 與安慰劑治療，研究主要評估全死因死亡或非計畫性心臟衰竭住院，perindopril 相對安慰劑組，雖 PEP-CHF trial 進行一年時約 90%病患接受 perindopril 治療，全死因死亡或非計畫性心臟衰竭住院率於服藥後一年顯著降低 37%(HR:0.63; 95% CI: 0.41-0.97;  $p=0.033$ )，但病患服藥後一年改為開放試驗後整體藥物中斷率高，初始服用 perindopril 病患剩 35%繼續服藥，在全死因死亡或非計畫性心臟衰竭住院綜合事件發生風險的效果並未達到統計顯著差異(HR: 0.919; 95% CI: 0.700-1.208;  $p=0.545$ )。

### 4. J-DHF trial [13]

為 2013 年 Carvedilol 用於年齡大於 20 歲且診斷心臟衰竭之日本前瞻性開放式研究，根據年齡 ( $<75$  歲,  $\geq 75$  歲)與 LVEF ( $\leq 50\%$ ,  $>50\%$ )以 1:1 的比例隨機分組，每日給予兩次 carvedilol 1.25mg，逐量提升至每日兩次 10mg 或無給予 carvedilol 控制組進行比較，研究主要評估為心因性死亡或非計畫性心臟衰竭住院，carvedilol 相對安慰劑組於心因性死亡或非計畫性心臟衰竭住院綜合事件發生風險的效果並未達到統計顯著差異(HR: 0.902; 95% CI: 0.546-1.488;  $p=0.6854$ )。

研究結果顯示有 78.3%使用 carvedilol 組並未達到標準劑量，為了確認劑量對於臨床結果之影響，後續以 carvedilol 高劑量組(中位數劑量  $<7.5$ mg/天)與低劑量組(中位數劑量  $\geq 7.5$ mg/天)進行次分析，比較高劑量組-平均劑量 14.6mg/天 ( $n=58$ )及低劑量組-平均劑量 2.9mg/天( $n=62$ )與安慰劑組進行比較，對心因性死亡或非計畫性心臟衰竭住院風險均未達到統計顯著差異，分別為 HR: 0.649 (95% CI: 0.332-1.269;  $p=0.2062$ )與 HR: 1.235 (95% CI: 0.683-2.236;  $p=0.4850$ )。

### 5. DIG trial [14]

為 2006 年 digoxin 用於 LVEF $\geq 45\%$ 且竇性心律病患，每日給予 digoxin (0.125-0.25mg 為主)或安慰劑比較，研究主要評估心臟衰竭死亡或住院；digoxin 相對安慰劑組於合併心臟衰竭死亡或住院之綜合事件未達顯著統計差異(HR: 0.82, 95% CI: 0.63-1.07;  $p=0.136$ )，且有增加不穩定型心絞痛而住院的趨勢 (HR: 1.37; 95% CI: 0.99-1.91;  $p=0.061$ )。

### 6. TOPCAT trial [15]

為 2014 年礦物性皮質素受體阻斷劑 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)用於年齡 $\geq 50$  歲，LVEF $\geq 45\%$ 及過去 12 個月曾因心臟衰竭住院，或隨機分組前 60 天利鈉肽上升 (BNP $\geq 100$ pg/ml)或 NT-pro-BNP $\geq 360$ pg/ml)之研究，spironolactone 自每日劑量 15mg 逐量提升至 45mg 與安慰劑比較，研究主要評估心因性死亡、心跳停止或心臟衰竭住院綜合事件；spironolactone 與安慰劑組相比心因性死亡、心跳停止或心臟衰竭住院之綜合事件統計無統計差異 (HR: 0.89; 95% CI: 0.77-1.04;  $p=0.14$ )，單一評估心臟衰竭住院風險則顯著降低 17% (HR=0.83; 95% CI: 0.69-0.99;  $p=0.04$ )，本研究是 2021 年以前唯一能降低 HFpEF 住院率之藥物治療研究。

該研究受試者特徵:白人占 88.6-89.2%，BMI 為 31 (27-36) kg/m<sup>2</sup>，LVEF 為 56 (51-62)%，女性占 51.5-51.6%，且依地理位置分析發現，主要研究目標於美國區域 spironolactone 與安慰劑組發生率分別為 27.3%與 31.8%(HR: 0.82; 95% CI: 0.69-0.98;  $p=0.026$ )，於俄羅斯、喬治亞 spironolactone 與安慰劑組發生率分別為 9.3%與 8.4%(HR: 1.10; 95% CI: 0.79-1.51;  $p=0.576$ )，可能存在地區差異性。

### 7. PARAGON-HF trial [16]

Sacubitril/valsartan 為一種血管收縮素併腦啡肽酶抑制劑 (angiotensin-receptor neprilysin inhibitor, ARNI)，具有抑制腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)及增強利鈉肽系統 (natriuretic peptide

system, NPS)作用。PARAGON-HF trial 為 2019 年 ARNI 用於年齡 $\geq 50$  歲, EF $\geq 45\%$ 及 NYHA-FC Class II-IV, 或利鈉肽上升之研究(符合兩種條件之一)(1)因心臟衰竭住院前9個月檢測非心房顫動族群 NT-proBNP  $>200$  pg/ml, 或心房顫動族群 NT-proBNP  $>600$  pg/ml (2) 非心房顫動族群 NT-proBNP  $>300$  pg/ml, 或心房顫動族群 NT-proBNP  $>900$  pg/ml), 每日給予兩次 97/103 mg sacubitril/valsartan 組或 valsartan 組目標劑量每日兩次 160mg。研究主要評估心因性死亡或心臟衰竭住院; 合併心因性死亡或心臟衰竭住院之綜合事件統計無差異 (RR: 0.87; 95% CI:0.75-1.01;  $p=0.06$ ), 分別評估心臟衰竭住院率 sacubitril/valsartan 組較 valsartan 組可能降低但不具統計差異 (RR:0.82; 95% CI:0.72-1.00)。

Sacubitril/valsartan 組研究受試者特徵: 白人占 81.6%, 亞洲人占 12.3%, BMI  $30.2\pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>, EF  $57.6\pm 7.8\%$ , 女性占 51.6%, 過去病史高血壓占 95.7%, 導致心臟衰竭之原因缺血性心臟病占 37.4%, 於合併心因性死亡或心臟衰竭住院之綜合事件次族群分析發現, sacubitril/valsartan 組相較 valsartan 組用於女性族群 (RR:0.73; 95% CI: 0.59-0.90) 與 LVEF  $\leq 57\%$  (RR:0.78; 95% CI: 0.64-0.95)效果較佳。

心臟衰竭非住院緊急就醫事件 (urgent heart failure visit)對於 HFpEF 預後有重要意義, 但對於 HFpEF 預後仍未知。Muthiah Vaduganathan 等人以 PARAGON-HF trial 進行心臟衰竭非緊急就醫事件 (包括緊急性、非計畫性門診或急診就醫靜脈注射心臟衰竭治療藥物但不需過夜觀察)事後分析 (post-hoc analyses)。發現首次心臟衰竭緊急就醫事件 (每年 100 位病患有 10.1 位, 95% CI: 5.4-18.7)或首次心臟衰竭住院 (每年 100 位病患有 19.2 位, 95% CI: 16.9-21.8)後續死亡率均高於未出現心臟衰竭惡化之病患 (每年 100 位病患有 4 位, 95% CI: 3.6-4.4), 且非緊急就醫事件合併原先主要研究目標心因性死亡或心臟衰竭住院風險可顯著降低 14% (RR=0.86; 95% CI: 0.75-0.99;  $P=0.04$ )[17]。

PARAGON-HF trial 主要研究目標並未達統計差異, 美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA)經評估事後分析結果及認為

潛在益處仍大於壞處, 於 2021 年 2 月核准擴大 sacubitril/valsartan 仿單適應症, 可用於治療 LVEF 低於正常值之慢性心臟衰竭[18]。雖美國 FDA 仿單適應症未明確定義 LVEF 正常值範圍, LVEF 正常值可參考 2017 年歐洲心血管影像協會 (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI) 對於收縮功能異常定義為男性 LVEF $<52\%$ , 女性 LVEF $<54\%$ [19]。

#### 8. EMPEROR-Preserved trial [20]

EMPEROR-Preserved 是所有藥物治療 HFpEF 研究中, 第一個成功的重要研究。Empagliflozin 為 SGLT2 抑制劑, EMPEROR-Preserved 納入條件為 $\geq 18$  歲第二型或非第二型糖尿病族群, NYHA-FC Class II-IV, EF $>40\%$ , 非心房顫動族群 NT-pro-BNP $>300$ pg/ml 或心房顫動族群 $>900$ pg/ml, 及結構性心臟變化或過去 12 個月內因心臟衰竭住院, 主要排除條件為估算的腎絲球過濾率 (estimated Glomerular filtration rate, eGFR)  $<20$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 或具低血壓症狀, 每日給予 empagliflozin 10mg QD 或安慰劑; 研究主要評估校正後心血管死亡事件或心臟衰竭住院之綜合事件, empagliflozin 與安慰劑組相比, 降低主要研究目標風險 21%, 具顯著統計差異 (HR: 0.79; 95% CI: 0.69-0.90;  $p<0.001$ ); 分別探討心臟衰竭住院具統計差異 (HR:0.71; 95% CI: 0.60-0.83), 心血管死亡事件無差異 (HR:0.91; 95% CI: 0.76-1.09)。心血管死亡事件或心臟衰竭住院綜合事件次分析發現女性 (HR:0.75; 95% CI: 0.61-0.92)、亞洲族群 (HR:0.65; 95%CI: 0.46-0.92)、過去未曾使用 MRA (HR:0.73; 95%CI: 0.62-0.87)、NYHA-FC Class II (HR:0.75; 95% CI: 0.64-0.87), 以及不論有糖尿病 (HR:0.79; 95% CI: 0.67-0.94)或無糖尿病 (HR:0.78; 95% CI: 0.64-0.95)均具統計差異, EF $\geq 60\%$  (HR: 0.87; 95% CI:0.69-1.10)、 $<70$  歲 (HR:0.88; 95% CI:0.70-1.11)、過去已使用 MRA 族群 (HR:0.87; 95% CI:0.71-1.06)與 NYHA-FC Class III-IV (HR:0.86; 95% CI: 0.68-1.09)則不具統計差異。

Empagliflozin 組研究受試者特徵: 白人占 76.3%, 亞洲人僅占 11.4%, BMI 為  $29.77\pm 5.8$ kg/m<sup>2</sup>, NYHA-FC Class II 占 81.1%,

LVEF 介於 41-59 占 67.5%，EF $\geq$ 60%占 32.5%，女性占 44.6%，過去病史高血壓占 90.8%，非缺血性心臟病導致心臟衰竭比率占 64%，使用 ARNI 比率占 2.2%，MRA 比率占 37.3%。

分析 EMPEROR-Preserved trial 與 PARAGON-HF trial 可知：(1)兩項研究亞洲族群占比過低，(2) EMPEROR-Preserved 研究中合併 ARNI 藥物使用比率僅 2.2%，可減少 ARNI 造成治療結果之影響，(3)empagliflozin 與 ARNI 對於 HFpEF 之女性族群表現較佳，(4)對於 LVEF $>$ 60% 族群表現不佳[16,20]。

### 結論

HFpEF 應針對致病原因及共病症進行治療，經實證能有效治療藥物至今只有 empagliflozin，

正進行中的第三期臨床試驗 (如：鐵劑補充 (PREFER-HF)、finerenone (FINEARTS-HF)以及 dapagliflozin (DELIVER)) 仍值得關注。ACEi/ARB/beta-blocker 都是治療 HFrEF 重要藥物，但 HFpEF 尚無研究證實有效。雖美國 FDA 更改 sacubitril/valsartan 適應症可用於 LVEF 低於正常值之慢性心臟衰竭，國內仿單適應症與健保給付規範仍限制用於 HFrEF 族群。主要研究目標為中性，事後分析或次分析有效之 sacubitril/valsartan、spironolactone，以及 empagliflozin 為現階段實證建議治療 HFpEF 之藥物，然而，在這些研究中亞洲族群占比過低，未來能否取得相等治療效益，仍待更多大型研究來證實。

表一、HFpEF 相關臨床試驗整理

No	藥物(時間)/試驗名稱	人數	主要 納入標準	平均 年齡	追蹤年限 中位數	實驗組	對照組	主要評估目標	研究結果
<b>Angiotensin Receptor Blocker</b>									
1	Candesartan(2003)/ CHARM-Preserved[10]	3023	LVEF $>$ 40%	67.2	36.6 月	Candesartan	Placebo	心血管死亡或心臟衰竭住院綜合事件	Adjusted HR:0.86; 95% CI: 0.74-1.00; p=0.051
2	Irbesartan(2008)/ I-PRESERVE[11]	988	LVEF $\geq$ 45%	66.7	49.5 月	Irbesartan	Placebo	全死因死亡或心因性住院綜合事件	HR: 0.95; 95% CI: 0.86-1.05; p=0.35
<b>Angiotensin-converting enzyme inhibitor</b>									
3	Perindopril(2006)/ PEP-CHF[12]	850	LVEF $\geq$ 40%	75.0 $\pm$ 3.0	2.1 年	Perindopril	Placebo	全死因死亡及非計畫性心臟衰竭住院綜合事件	HR: 0.919; 95% CI: 0.700-1.208; p=0.545
<b><math>\beta</math>-Adrenergic receptor antagonist</b>									
4	Carvedilol(2013)/ J-DHF[13]	245	EF $>$ 40%	72	3.2 年	Carvedilol	Placebo	心血管死亡及非計畫性心臟衰竭住院綜合事件	HR: 0.902; 95% CI: 0.546-1.488; p=0.6854
<b>Mineralocorticoid receptor antagonist</b>									
5	Spirolactone(2014)/ TOPCAT[15]	3445	EF $\geq$ 45%	68.7	3.3 年	Spirolactone	Placebo	心因性死亡、心跳停止或心臟衰竭住院綜合事件 心臟衰竭住院	HR: 0.89; 95% CI: 0.77-1.04; p=0.14 *HR=0.83; 95% CI: 0.69-0.99; p=0.04
<b>Other</b>									
6	Digoxin(2006)/ DIG[14]	988	EF $\geq$ 45% & Sinus rhythm	66.7 $\pm$ 10.9	37 月	Digoxin	Placebo	心臟衰竭死亡或住院綜合事件	HR: 0.82; 95% CI: 0.63-1.07; p=0.136
<b>Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor</b>									
7	Sacubitril-valsartan (2019)/ PARAGON-HF[16]	4822	EF $\geq$ 45%	72.7 $\pm$ 8.3	35 月	Sacubitril- valsartan	Valsartan	心因性死亡或心臟衰竭住院綜合事件	RR: 0.87; 95% CI: 0.75-1.01; p=0.06
<b>Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor</b>									
8	Empagliflozin(2021)/ EMPEROR-Preserved [20]	5988	EF $>$ 40%	71.8 $\pm$ 9.3	26.2 月	Empagliflozin	Placebo	心因性死亡或心臟衰竭住院綜合事件	*HR: 0.79; 95% CI: 0.69-0.90; p<0.001

\*具統計差異

## 參考文獻

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
2. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021 Feb 7:S1071-9164(21)00050-6.
3. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep;17(9):559-573.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
5. Gazewood JD, Turner PL. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Nov 1;96(9):582-588.
6. Naser M Ammash, MD, A Jamil Tajik, MD, Daniel Jacoby, MD. Restrictive cardiomyopathies, uptodate, access on 2021/10/18.
7. Barry A Borlaug, MD. Pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction, uptodate, access on 2021/10/18.
8. Barry A Borlaug, MD, Wilson S Colucci, MD. Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction, uptodate, access on 2021/10/18.
9. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
10. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777-81.
11. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456-67.
12. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-45.
13. Yamamoto K, Origasa H, Hori M. J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013 Jan;15(1):110-8.
14. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114(5):397-403.
15. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.
16. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20.
17. Vaduganathan M, Cunningham JW, Claggett BL, et al. Worsening Heart Failure Episodes Outside a Hospital Setting in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2021;9(5):374-82.
18. Product Information: ENTRESTO(R) oral tablets, sacubitril valsartan oral tablets. Novartis Pharmaceuticals Corporation (per manufacturer), East Hanover, NJ, 2021.
19. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1;18(12):1301-1310.
20. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461



藥學專業

## Dipeptidyl peptidase-4 抑制劑造成大皰性類天皰瘡之相關性探討

張美惠

林口長庚紀念醫院藥劑部藥師

## 前言

大皰性類天皰瘡(Bullous pemphigoid, BP)是

一種自體免疫反應引起的皮膚水泡性疾病，好發於 70 歲以上老年人，每年死亡率平均 23.5%(6-

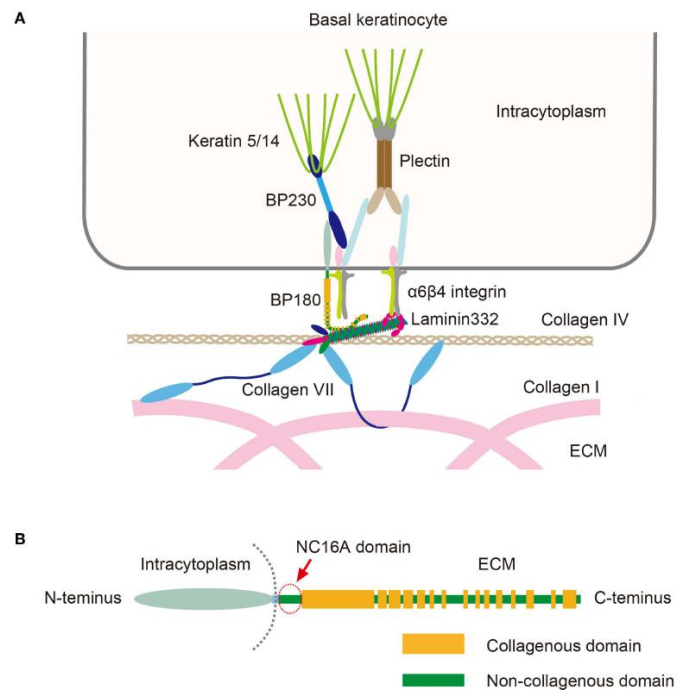
41%)。過去二十年來發生率有逐漸上升之趨勢，由1985年6.1-10人/百萬人/年增加到2015年13.4-42.8人/百萬人/年，上升1.9-4.3倍，可能原因有1.人口平均餘命增加，2.神經退化性疾病如帕金森氏症、癡呆、多發性硬化症、腦中風增多，3.辨識及診斷此症狀的能力及技術進步，4.某些藥物如利尿劑、statin、青黴素及其衍生物、抗腫瘤壞死因子抑制劑(anti-tumor necrosis factor-alpha inhibitors)、免疫檢查點抑制劑(immune checkpoint inhibitors)及dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)抑制劑使用量增加[1]。至今約有60種以上的藥物報告與大皰性類天皰瘡有關，其中有關DPP-4抑制劑增加大皰性類天皰瘡發生之風險的議題逐漸受到重視。

DPP-4抑制劑藉由阻止腸道腸泌素(incretin)如類昇糖素勝肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依賴型胰島素釋放勝肽(glucose-dependent insulinotropic peptide)的分解，增強胰島素(insulin)的分泌，並減少餐後昇糖素(glucagon)的釋放，而達到降血糖的作用[2]。2006年第一個DPP-4抑制劑sitagliptin在台上市，目前台灣有saxagliptin(2010年)、vildagliptin(2011年)、linagliptin(2012年)、alogliptin(2015年)等五種，linagliptin由膽道排除，腎功能不佳或洗腎病人不需調整劑量，其他gliptin主要由腎臟排除，須依腎功能調整劑量，DPP-4抑制劑具有較少發生低血糖、不影響體重、改善蛋白尿及腎功能不佳仍可調整劑量使用等好處，使用量逐漸上升，可以單獨或與其他降血糖藥物併用治療第二型糖尿病病人[3]。本文藉由文獻回顧了解DPP-4抑制劑與大皰性類天皰瘡之相關性，認識其免疫機轉、臨床表徵、觸發之危險因子，增進醫療人員對此類副作用的認知及辨識能力，以期早期診斷及處置，避免症狀惡化以提高病患用藥安全。

## Bullous pemphigoid (BP)的生理機轉及臨床表徵

BP是一種器官特異性自身抗體媒介的水泡性皮膚病，病人的自體抗體主要針對角質細胞中的半橋粒蛋白(hemidesmosome)結構BP180或BP230，BP180也稱為膠原蛋白XVII，是一種跨膜

膠原蛋白，BP230是plakin家族的蛋白質，這兩種半橋粒蛋白結構是維持表皮和真皮之間穩定粘附作用的重要成份，85%大皰性類天皰瘡病人的免疫球蛋白IgG自體抗體靶向為BP180的近膜外非膠原結構域(Non-collagenous16A domain, NC16A)(圖一)[4]，抗BP180 NC16A的水平(level)與水泡的嚴重度密切相關，而抗BP230抗體的重要性則尚不清楚。此外，BP的自體抗體與其表位(epitope)結合後活化補體反應，導致肥大細胞脫粒(degranulation)以及白三烯(leukotriene)、TNF- $\alpha$ 和其他細胞激素的釋放，這些發炎介質激活嗜中性



和嗜酸性細胞，產生蛋白水解酶，分解真皮表皮交界處，最終導致水泡形成[1, 5]。

圖一、A. 構成表皮-真皮交界處的分子結構 B. BP180結構(節錄自參考文獻[4])

BP臨床特徵有表皮下緊繃的水泡、皮膚糜爛、結痂和全身紅斑，好發部位在軀幹、四肢伸側、腋窩及腹股溝，會有前驅症狀以嚴重搔癢或非特異性的症狀來表現包括濕疹、蕁麻疹、丘疹或脫落的皮膚病變，但約有20-30%的BP病人沒有水泡，這可能延遲或妨礙正確的診斷[1]。

BP的診斷包括臨床表現、直接/間接皮膚免疫

螢光(Direct /indirect immunofluorescence, IF)檢測，從組織學檢查在表皮下水泡呈現嗜伊紅性白血球浸潤，免疫學檢查可抽血檢測基底膜帶抗體(Anti-basement membrane zone antibody, Anti-BMZA)，BP診斷的黃金標準是直接皮膚免疫螢光檢測，在受損皮膚周圍的真皮-表皮交界處顯示IgG 和/或補體C3基底膜的線狀沉積反應[6, 7]。大皰性類天皰瘡與天皰瘡在好發年紀、自體抗體攻擊靶向、臨床表現及皮膚免疫螢光檢測皆不同，需鑑別診斷(表一)。

### DPP-4 抑制劑造成 BP 的免疫反應機轉及臨床表徵

DPP-4抑制劑造成BP的發病機制尚不十分清楚，目前證據顯示可能與T細胞上CD26(cluster of differentiation 26)的表現造成免疫反應有關。DPP-4是一種跨膜糖蛋白，也稱為CD26，分子量為110 kDa，廣泛表現於多種免疫細胞，包括CD4(+)和CD8(+) T細胞、B細胞、NK(natural killer)細胞、樹突狀細胞和巨噬細胞中，並參與免疫調節功能。DPP-4存在多種器官中，包括腎臟、腸胃道、肝臟、骨髓及皮膚的角質形成細胞(keratinocytes)，調節大量細胞因子、趨化因子和胜肽激素，與多種免疫及發炎性疾病有關[8]。此外，DPP-4也是一種細胞表面纖維蛋白溶酶原(plasminogen)受體，可激活纖維蛋白溶酶原形成纖維蛋白溶酶(plasmin)，plasmin是一種絲氨酸蛋白酶(serine protease)，這在BP病人的皮膚病灶部位以及水泡液中檢測到，它可以在NC-16A結構域內切割BP180，DPP-4抑制劑對plasmin的抑制可能會改變BP180的抗原性及功能。DPP-4抑制劑可誘導抗基底膜抗體，改變皮膚基底膜區域的結構及促進嗜酸性白血球在真皮層聚集(recruitment)，導致水泡形成及組織受損，被認為與BP相關[1, 8]。

DPP-4抑制劑相關的BP之臨床表徵、組織表現及酵素免疫分析(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)檢測與非DPP-4抑制劑相關的BP不同，Izumi等人在日本做的橫斷(cross-sectional)研究指出，DPP-4抑制劑相關的BP之臨床表現為非典型非炎症反應，皮膚症狀呈現侷限性分佈、輕微紅斑、較小的水泡且其周圍區

域嗜酸性白血球浸潤減少，週邊血液嗜酸性白血球值正常或輕微增加，酵素免疫分析檢測結果有較高的抗全長BP180抗體及較低的抗BP180 NC16A抗體，與一般BP出現抗BP180 NC16A抗體不同[9]。Agnes等人在匈牙利做的世代研究也得到相同結果，組織表現型為非發炎性BP(non-inflammatory bullous pemphigoid) [10]。Kridin研究顯示DPP-4抑制劑相關的BP，有較高的黏膜受損、軀幹及頭部易受侵犯、週邊血液嗜酸性白血球值較低、linagliptin相關的BP較難治療需使用較高的類固醇(prednisolone >1 mg/kg/day) [11, 12]。

### DPP-4 抑制劑造成 BP 的危險因子

自從2011年第一個DPP-4抑制劑造成BP之案例報告後，越來越多的證據顯示，DPP-4抑制劑增加BP發生的風險，2016年Bene等人首先以法國藥物安全監視數據資料庫 French Pharmacovigilance Database (FPVD)分析發現，DPP-4抑制劑 Reporting odd ratio(ROR) 67.5(95%CI 47.1-96.9)，藥物以vildagliptin風險最高(ROR 225.3, 95%CI 148.9-340.9)，其次為sitagliptin(ROR 17.0, 95% CI 8.9-32.5) [13]。2018年Arai根據日本藥物不良事件通報資料庫 Japanese Adverse Drug Event Report (JADER)分析顯示，DPP-4抑制劑 ROR 87.6(95%CI 72.61-105.59)，藥物以vildagliptin風險最高(ROR 105.33, 95%CI 88.54-125.3)，依序為teneligliptin (ROR 58.52, 95% CI 42.75-80.10)，linagliptin (ROR 28.96, 95% CI 21.38-39.23) [14]。

近幾年陸續有一些案例對照及回溯性世代研究發表，結果顯示第二型糖尿病人使用DPP-4抑制劑，相較於對照組增加BP發生的風險，依不同國家、研究族群、收案人數、平均年齡及勝算比(odd ratio)整理如表二，縱觀這些研究在控制年齡和性別的案例對照分析，vildagliptin、linagliptin和sitagliptin呈顯著相關，與saxagliptin的相關性則不顯著[11]，anagliptin及alogliptin誘發的BP僅在少數案例發生[15-17]，此類藥物間發生BP風險高低各國不盡相同，其中以vildagliptin最高，依序為sitagliptin、linagliptin。Hung等人以台灣健保資



料庫進行cohort的研究，分析自2009年1月1日至2015年12月31日7年間，服用及未服用DPP-4抑制劑的DM病人，分別為6340人及25360人，服用DPP-4抑制劑者發生BP的風險aHR 2.382，在台灣上市的DPP-4抑制劑中，以vildagliptin發生BP風險最高 (aHR 2.849, 95%CI 1.89-4.22)，其次是saxagliptin [18]。

Phan等人收入5篇case control研究進行系統性分析顯示，DPP-4抑制劑與BP之間存在顯著相關(OR 2.13, 95% CI 1.59 - 2.86,  $P < 0.00001$ )，vildagliptin發生類天皰瘡風險最高 (OR 5.08, 95% CI 1.70 - 15.19,  $P = 0.004$ )，其次為linagliptin (OR 2.87, 95%CI 1.06 - 7.79,  $P = 0.04$ )，而sitagliptin未有關聯性 (OR 1.29, 95% CI 0.79 - 2.08,  $P = 0.31$ ) [19]。

DPP-4抑制劑造成BP的危險因子，藥物以vildagliptin及linagliptin 風險較高，男性高於女性 [11, 12, 17]，年齡大於70歲以上，Benzaquen 研究指出80歲以上的病人相關性最強[20]，台灣以65歲以上有較高的BP發生風險(aHR 2.403, 95% CI 1.59-3.63;  $P < 0.001$ ) [18]。Hibi在日本的案例研究發現，帶有HLA-DQB1\*03:01基因與DPP-4抑制劑造成BP有關 [21]。此外，有些研究發現，長期使用DPP-4抑制劑，病人本身有失智、慢性腎臟病及進行血液透析[22]、神經或精神疾病等共病，或併用藥物如spironolactone、psycholeptics (抗精神病藥物、抗焦慮藥物及鎮靜安眠藥物) [17]、metformin[23]，也是可能的危險或誘發因子，這些從回溯觀察性研究得到的相關性，是否可以外推至其他國家或族群，可能需進一步研究證實。

開始使用DPP-4抑制劑到出現大皰性類天皰瘡症狀之潛伏期時間差異非常大，從1個月至4年[19]，從各國藥物監視系統報告顯示，潛伏時間中位數為7個月 (範圍 0.23~86個月)，linagliptin 最短為3.5個月，sitagliptin 最長為12個月[24]。DPP-4抑制劑是單一造成BP的原因或加重BP症狀的誘發因子，因發表的研究中並未分析DPP-4i-BP與非DPP-4i-BP病人合併症或可

能的影響因素，因此並不容易分辨，由於開始接受gliptin治療到發生或診斷BP的潛伏期相當長，這意味著如果DPP-4抑制劑使用期間發生BP的相關症狀，不管使用多久，仍不能排除其相關性。

## DPP4 抑制劑造成 BP 的處置及預後

由DPP-4抑制劑造成的BP，一經診斷應立即停藥，停藥後症狀可緩解且很少會再復發，治療與非DPP-4抑制劑造成的BP一樣，第一線可使用局部類固醇如clobetasol，具有較少的全身副作用，但對於大面積的皮膚病灶、老年人或藥物使用順從性不佳者恐影響療效，因此具有上述情況、出現廣泛性或嚴重的皮膚病灶時，可使用全身性類固醇如prednisolone 0.5-0.75 mg/kg/day，或效價相當的methylprednisolone，也可以azathioprine治療。若皮膚病灶呈現輕微、侷限性或無法耐受類固醇副作用，可使用doxycycline或minocycline 100 mg bid或dapsone 25-50 mg/day做為免疫調節作用，對於反覆或慢性發作者，可使用非固醇類免疫抑制劑如mycophenolate、methotrexate [10]。當皮膚水皰瘡或搔癢症狀消失，且至少兩週沒有新生成的水皰，則可考慮停止治療，一般臨床症狀至少2週後得以改善，需2個月以上才能完全緩解。

## 結論

使用DPP-4抑制劑增加大皰性類天皰瘡發生風險2~3倍，此類5種藥品皆可能發生，具有同類效應(class effect)，發生風險以vildagliptin最高，依序為linagliptin，台灣統計以saxagliptin次之，危險因子有年紀大、男性、帶有HLA-DQB1\*03:01基因者，當有失智、神經或精神疾病及慢性腎臟病等共病及併用spironolactone、psycholeptics等藥物時可能誘發BP的發生。BP症狀發生之潛伏期較長，需仔細詢問用藥史，當使用DPP-4抑制劑後出現BP的臨床表徵時，應儘早診斷並立即停藥，至少需要2週以上的時間才能緩解，使用類固醇或免疫抑制劑有助於改善症狀並避免皮膚症狀惡化。

表一、天皰瘡、大皰性類天皰瘡與 DPP4i-BP 之比較[9, 25]

	天皰瘡 Pemphigus	大皰性類天皰瘡 Bullous pemphigoid	DPP-4 抑制劑相關 BP DPP4i-BP
年齡	中年人	老年人	中老年人
好發部位	廣泛性	軀幹、四肢伸側、腋窩和腹股溝	侷限性
水泡型態	皮膚及黏膜上出現鬆弛性水泡或大 皰，水泡易破留下糜爛面	皮膚上出現緊張性水泡或大皰	小水泡
皮疹症狀	疼痛，罕見瘙癢	搔癢，紅斑	無或稀疏紅斑
Nikolsky sign	Positive	Negative	NA
組織病理	表皮內水泡	表皮下水泡 嗜酸性白血球浸潤	表皮下水泡 非嗜酸性白血球發炎
Target Ag	Dsg 1, Dsg 3, desmocollins	Collagen XVII/BP 180, BP230	BP180 Non-NC16A
直接免疫螢光	棘細胞間 IgG,C3 沉積 抗橋粒糖蛋白抗體(anti-ICSA)	基底膜區 IgG,C3 沉積 抗基底膜抗體 (anti-BMZA)	基底膜區 IgG,C3 沉積 抗基底膜抗體 (anti-BMZA)
型態	尋常型天皰瘡 增殖性天皰瘡 落葉型天皰瘡 疱疹樣天皰瘡	大皰性類天皰瘡 皰疹樣皮炎 獲得性大皰性表皮鬆解症 癩痕性類天皰瘡	

縮寫: Dsg 1: desmoglein1, Dsg 3: desmoglein3, Non-NC16A:Non-collagenous 16A domain, Anti-ICSA: Anti-Intercellular Substance Antibodies, Anti-BMZA: Anti-basement membrane zone antibody

表二、DPP-4 抑制劑與大皰性類天皰瘡相關研究

作者(發表年) 文獻	國家	研究 類型	研究 族群	控制/對照 人數	平均年齡 (分佈) 歲	Adjust odd ratio (95% CI)
Schaffer (2017) [26]	瑞士	回溯性 病例對照	醫院	BP+DM 23 DM 170	77.6 (68~93)	DPP-4i: 2.48 (0.75–8.3)
Kridin and Bergman (2018) [11]	以色列	回溯性 1:4 病例對照	醫院	BP+DM 82 DM 328	79.1 (56~95)	DPP-4i: 3.16 (1.86–5.37) Vildagliptin: 10.67 (5.09–22.36) Linagliptin: 6.65 (2.24–19.72) Sitagliptin: 0.42 (0.12–1.45)
Benzaquen (2018) [20]	法國	回溯性 1:2 病例對照	醫院	BP+DM 61 DM 122	79.1 (79.1±7)	DPP-4i: 2.64 (1.19–5.85) Vildagliptin: 3.57 (1.07–11.84) Sitagliptin: 2.13 (0.77–5.89) Linagliptin/saxagliptin: 2.90 (0.47–17.74)
Varpuluoma (2018) [27]	芬蘭	回溯性 1:4 病例對照	社會保險 資料庫	3397/12941 DPP4i -BP 124/1917 /NonDPP4i -BP 153/7536	76.6 (-)	DPP-4i: 2.19 (1.55–3.11) Vildagliptin: 10.4 (4.56–23.80) Sitagliptin: 1.37 (0.93–2.01) Metformin/vildagliptin: 6.71 (2.00–22.50) Metformin/sitagliptin: 2.40 (1.22–4.73) Metformin: 1.05 (0.88–1.24)
Lee (2019) [17]	韓國	回溯性 1:1 病例對照	全國保險 資料庫	BP+DM 670 DM 670	75.3 (75.3±10)	DPP-4i: 1.58 (1.25–2.00) Vildagliptin: 1.81 (1.31–2.50) Sitagliptin: 1.70 (1.19–2.43) Linagliptin: 1.64 (1.15–2.33) Other DPP-4i: 1.25 (0.73–2.14)
Hung (2019) [18]	台灣	回溯性 1:4 病例對照	全國健保 資料庫	DPP4i-BP 12/6340 Non DPP4i-BP 20/25360	66 (66±12)	DPP-4i: 2.38 (1.16–4.88) Vildagliptin: 2.85 (1.89–4.22) Saxagliptin: 2.66 (1.77–3.93) Sitagliptin 2.59 (1.72–3.83) Linagliptin 2.36 (1.57–3.48) Alogliptin 1.45 (0.97–2.15)

縮寫: BP: Bullous pemphigoid, DM: Diabetes mellitus, DPP-4i: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

## 參考文獻

1. Kridin, K. and R.J. Ludwig, The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne)*, 2018. 5: p. 220.
2. Corsini, R.B.a.A., Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors. *Drugs*, 2011. 71(11): p. 1441-1467.
3. American Diabetes, A., 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, 2021. 44(Suppl 1): p. S111-S124.
4. Nishie, W., Dipeptidyl peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: a recently recognized autoimmune blistering disease with unique clinical, immunological and genetic characteristics. *Immunol Med*, 2019. 42(1): p. 22-28.
5. Genovese, G., et al., New Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: 2019 Update. *Front Immunol*, 2019. 10: p. 1506.
6. 吳育弘, 皮膚免疫螢光檢查在診斷皮膚疾病的角色. *生物醫學* 2008. 第一卷(第一期): p. 60-69.
7. Schmidt, E., R. della Torre, and L. Borradori, Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin*, 2011. 29(3): p. 427-38, viii-ix.
8. Shao, S., et al., Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther*, 2020. 209: p. 107503..
9. Izumi, K., et al., A Cross-Sectional Study Comparing the prevalence of Bullous Pemphigoid Autoantibodies in 275 Cases of Type II Diabetes Mellitus Treated With or Without Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors. *Front Immunol*, 2019. 10: p. 1439.
10. Kinyó, Á., et al., Clinical, Laboratory and Histological Features of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Related Noninflammatory Bullous Pemphigoid. 2021. 10(9): p. 1916.
11. Kridin, K. and R. Bergman, Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients. *JAMA Dermatol*, 2018. 154(10): p. 1152-1158.
12. Kridin, K., Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors (DPP4i)-associated bullous pemphigoid: Estimating the clinical profile and exploring intraclass differences. *Dermatol Ther*, 2020: p. e13790.
13. J. Béné, G.M., I. Bennani, M. Auffret, P. Coupe, S. Babai, D. Hillaire-Buys, J. Micaleff, S. Gautier, Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case–noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol* 2016. 175(2): p. 296-301.
14. Arai, M., et al., Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Disproportionality Analysis Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Diabetes Care*, 2018. 41(9): p. e130-e132.
15. Yoshiji, S., et al., Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A report of five cases. *J Diabetes Investig*, 2018. 9(2): p. 445-447.
16. Plaquevent, M., et al., Higher Frequency of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Intake in Bullous Pemphigoid Patients than in the French General Population. *J Invest Dermatol*, 2019. 139(4): p. 835-841.
17. Lee, S.G., et al., Association of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Use With Risk of Bullous Pemphigoid in Patients With Diabetes. *JAMA Dermatol*, 2019. 155(2): p. 172-177.
18. Hung, C.T., et al., Increased risk of bullous pemphigoid in dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan. *J Dermatol*, 2020. 47(3): p. 245-250.
19. Phan, K., O. Charlton, and S.D. Smith, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bullous pemphigoid: A systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol*, 2020. 61(1): p. e15-e21.
20. Benzaquen, M., et al., Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol*, 2018. 78(6): p. 1090-1096.
21. Hibi, A., et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid, likely triggered by scabies, in a hemodialysis patient with human leukocyte antigen-DQB1\*03:01. *CEN Case Rep*, 2020. 9(3): p. 189-194.
22. Bukvić Mokos, Z., et al., The association between clinical and laboratory findings of bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the elderly: a retrospective study. *Croatian Medical Journal*, 2020. 61(2): p. 93-99.
23. Wu, C.-Y., et al., Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bullous pemphigoid in patients with diabetes: A population-based cohort study. 2020.
24. Molina-Guarneros, J.A., et al., Bullous pemphigoid associated with the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: analysis from studies based on pharmacovigilance databases. *Int J Clin Pharm*, 2020. 42(2): p. 713-720.
25. Hammers, C.M. and J.R. Stanley, Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol*, 2016. 11: p. 175-97.
26. Schaffer, C., et al., Use of Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors and Bullous Pemphigoid. *Dermatology*, 2017. 233(5): p. 401-403.
27. Varpuluoma, O., et al., Vildagliptin Significantly Increases the Risk of Bullous Pemphigoid: A Finnish Nationwide Registry Study. *J Invest Dermatol*, 2018. 138(7): p. 1659-1661..



## 衛福部公告

**2021 年 7-9 月藥物安全警訊****衛福部公告 Zostavax 疫苗藥品安全評估相關事宜(摘自 110/07/26 衛福部食藥署公告)**

2021/6/2 澳洲藥品管理局 (TGA) 發布 Zostavax 疫苗具有致死性瀰漫性疫苗病毒株水痘帶狀疱疹病毒感染 (fatal disseminated vaccine strain varicella-zoster virus infection) 風險之安全資訊，並要求該藥品許可證持有商採取進一步風險管控措施，包含於仿單加刊加框警語(說明施打前需進行篩檢與相關風險評估，以及發生疑似感染之相關處置)、提供病人小卡及發送致醫療人員函等。

使用澳洲 TGA 曾多次針對接種 Zostavax 疫苗後，發生瀰漫性疫苗病毒株水痘帶狀疱疹病毒感染之風險發布安全性警訊，目前已知當免疫抑制程度愈大，發生瀰漫性疫苗病毒株水痘帶狀疱疹病毒感染之風險愈高。該國過去曾接獲 3 例相關死亡案件之通報，其中亦有使用低劑量免疫抑制劑的病人，澳洲 TGA 將持續密切監控該風險。澳洲 TGA 已將 Zostavax 疫苗禁用於目前或近期有嚴重免疫功能不全狀態之病人，包括原發性、後天性疾病或接受免疫抑制治療者。針對此項安全性疑慮，澳洲 TGA 根據調查報告結果認為 Zostavax 之效益仍高於風險，惟需要求 Zostavax 許可證持有商執行下列風險管控措施：

- 提供病人警示小卡予醫療人員，以供發送給每位施打 Zostavax 之病人。
- 提供冰箱貼紙予所有具 Zostavax 藥品之單位，以供貼在存放該藥品之冰箱上。
- 發送致醫療人員函，以說明仿單加註之加框警語資訊。
- 更新目前風險管理計畫及定期安全性報告，將相關風險納入考量。

醫療人員應注意事項：1. 接種活性減毒疫苗 Zostavax 後可能會發生罕見的瀰漫性疫苗病毒株水痘帶狀疱疹病毒感染，且曾有致死案例，包含使用低劑量免疫抑制劑之病人。此風險會因免疫抑制程度愈大而增加。2. 施打 Zostavax

前，應評估病人之免疫抑制狀態相關風險。若不確定病人可否施打，應與專科醫師討論。3. 告知病人若在接種 Zostavax 後 2 到 4 週內發生瀰漫性水泡型紅疹(類似水痘)、身體不適或有發燒症狀，應立即尋求醫療協助。當有發生上述症狀之病人就診時，應注意病人近期的疫苗接種史。4. 若有施打 Zostavax 於免疫抑制病人的情形，應告知病人發生瀰漫性水痘帶狀疱疹病毒感染之潛在風險，以及出現相關症狀需就醫，並考慮預先給予抗病毒療法。5. 近期接種過 Zostavax 的病人，若疑似發生瀰漫性水痘帶狀疱疹病毒感染，醫療人員應：

- 及早與專科醫生討論，進行適當診斷檢驗。
- 等待報告時，給予合適經驗性抗病毒療程。
- 與原處方醫生討論，可否停用免疫抑制劑。

**衛福部公告 Phytomenadione 成分注射劑型藥品安全評估相關事宜(摘自 110/09/22 衛福部食藥署公告)**

我國全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似靜脈輸注 phytomenadione 成分注射劑型藥品，導致嚴重過敏性反應(anaphylaxis)之不良反應通報案例。

全國藥物不良反應通報中心接獲數例於靜脈輸注 phytomenadione 期間或輸注完成後，發生嚴重過敏性反應(含過敏性休克)之不良反應通報，包含死亡與危及生命案例。有文獻指出，phytomenadione 成分及其助溶劑 polysorbate 80 (tween 80) 成分皆可能為導致過敏性反應的因素。此類藥品需稀釋給藥以避免快速輸注，但仍可能會發生上述不良反應，並可能於初次使用或再次投予時發生。

醫療人員應注意事項：1. 曾有使用含 phytomenadione (vitamin K1) 成分注射劑型藥品後發生嚴重過敏性反應之通報案例。若您有任何相關藥品過敏史，請務必於開始藥品治療前，主動告知醫療人員。2. Phytomenadione 成分與所含助溶劑 polysorbate-80 成分均可能為導致過敏性反應之因素。用藥前應詢問病人是否有相關藥品過敏史。



## 藥物不良反應通報分析

## 2021年7~9月藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

鐘盈姍

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

2021年7~9月全體系各院區藥物不良反應共接獲595件通報，排除24件非藥物不良反應、44件重複通報、27件無法評估案例、23件資料不全，進行評估之案例為477件。進行評估案例的通報來源及通報案件基本資料如表一所示，通報來源以住診病患最多，佔49.48%；通報端以醫師職類最多，佔50.10%；通報個案平均年齡約為54.49歲（範圍介於0-96歲），年齡大於65歲之老年族群佔36.48%。

評估結果分析如表二所示，通報案件之通報藥品分類統計如表三所示，通報最多之前三類藥品依序為免疫用藥（209件，佔39.29%）、抗感染（不含J06及J07）（78件，佔14.66%）及抗腫瘤與免疫刺激劑（33件，佔6.2%）。

通報案件發生之部位如表四所示，以發生在皮膚部位之比例最高（佔37.00%）；發生症狀如表五所示，以rash/eruption最多有81件（佔19.01%），其次依序為25件itching、17件thrombocytopenia、16件urticaria和13件dizziness。案件中有131件（佔27.46%）需通報至全國ADR中心，有402件（佔84.28%）連結至病人病歷首頁，提供系統警示功能。

第三季造成重度藥品不良反應者（包含導致死亡、危及生命、需加護病房治療治療需7天以上能恢復、造成永久性殘疾）共通報81件，其中COVID-19疫苗67件，非COVID-19疫苗14件，重度案例詳列如表六。

7~9月前二十大通報藥品其發生之中重度症狀之通報藥品中以COVID-19 Vaccine最多，共170例，其次為iohexol 22件與oxaliplatin 11件，詳如表七。

表一、2021年度7~9月通報個案基本資料表

變項名稱	個案數 (%)		
<b>通報院區</b>			
土城	22	4.61	%
台北	6	1.26	%
林口	207	43.40	%
桃園	12	2.52	%
高雄	119	24.95	%
基隆	6	1.26	%
情人湖	34	7.13	%
雲林	2	0.42	%
嘉義	59	12.37	%
鳳山	10	2.10	%
<b>通報來源</b>			
住院	236	49.48	%
門診	211	44.23	%
急診	30	6.29	%
<b>通報者</b>			
醫師	239	50.10	%
藥師	169	35.43	%
護師	56	11.74	%
不明	13	2.73	%
<b>年齡 (歲)</b>			
平均年齡		54.49±19.30	
<b>年齡層</b>			
<17	8	1.68	%
18-30	52	10.90	%
30-39	52	10.90	%
40-49	58	12.16	%
50-59	82	17.19	%
60-64	51	10.69	%
65-69	48	10.06	%
70-79	68	14.26	%
>=80	58	12.16	%
<b>性別</b>			
男性	255	53.46	%
女性	220	46.12	%

表二、2021年度7~9月評估結果分析

變項名稱	個案數 (%)		
<b>不良反應嚴重度</b>			
輕度	275	59.91	%
中度	81	17.65	%
重度	103	22.44	%
<b>相關性</b>			
極有可能	55	11.80	%
可能	396	84.98	%
存疑	15	3.22	%
<b>造成原因</b>			
不希望之藥理反應	155	35.47	%
過敏	171	39.13	%
特異體質	104	23.80	%
服藥錯誤	1	0.23	%
機轉不明	6	1.37	%
<b>處理方式</b>			
未停藥但投與解藥	30	7.83	%
未停藥僅密切觀察	34	8.88	%
投與解藥並改變藥物治療	94	24.54	%
急救	12	3.13	%
停藥	37	9.66	%
停藥，改變藥物治療	46	12.01	%
停藥並投與解藥	124	32.38	%
減低藥物劑量	2	0.52	%
減低藥物劑量並投與解藥	4	1.04	%

表三、通報案件通報藥品分類統計

藥品分類	通報件數 (%)		
免疫	209	39.29	%
抗感染(不含 J06,J07)	78	14.66	%
抗腫瘤與免疫刺激劑	33	6.20	%
診斷用藥	32	6.02	%
Analgesics 止痛	24	4.51	%
Psycholeptics 精神	19	3.57	%
心臟血管系統	12	2.26	%
Nervous 神經	11	2.07	%
泌尿道與性荷爾蒙製劑	11	2.07	%
代謝	10	1.88	%
血液製品與造血系統相關用藥	7	1.32	%
胃腸道	6	1.13	%
營養、電解質	4	0.75	%
肌肉骨骼系統 (不含 NSAIDs: M01A)	3	0.56	%

藥品分類	通報件數 (%)		
肌肉骨骼系統 (不含 NSAIDs: M01A)	3	0.56	%
呼吸系統	2	0.38	%
抗過敏	1	0.19	%
其他	70	13.16	%

註：每件通報案件可能通報兩種以上藥品

表四、通報案件藥品不良反應發生部位分析

部位分類	通報件數* (%)		
皮膚	158	37.00	%
神經系統	57	13.35	%
血液	37	8.67	%
心臟血管	27	6.32	%
腸胃系統	22	5.15	%
呼吸系統	20	4.68	%
骨骼肌肉關節	16	3.75	%
肝臟系統	14	3.28	%
眼耳口鼻	11	2.58	%
代謝、內分泌	5	1.17	%
精神系統	5	1.17	%
泌尿生殖系統	4	0.94	%
其他	51	11.94	%

註：每件通報案件可能發生在兩種以上部位

表五、通報案件藥品不良反應發生症狀分析

症狀分類	通報件數* (%)		
Rash/ eruption	81	19.01	%
Itching	25	5.87	%
Thrombocytopenia	17	3.99	%
Urticaria	16	3.76	%
Dizziness	13	3.05	%
Dyspnea	12	2.82	%
Drug fever	8	1.88	%
Hepatotoxicity	8	1.88	%
Diarrhea	7	1.64	%
Angioedema	6	1.41	%
Coagulation disorder	6	1.41	%
Myalgia	6	1.41	%
Headache	5	1.17	%
Hypotension	5	1.17	%
Numbness	5	1.17	%
Seizure	5	1.17	%
Others	111	26.06	%

註：僅列出通報症狀件數≥5 的案件

表六、2021年度7~9月ADR 重度案例

案件代號	藥品成分	重度案例之症狀	造成原因
重度 1	Azathioprine	Pancytopenia	不希望之藥理反應
重度 2	Nevirapine	TEN	過敏
重度 3	Ibuprofen	SJS	特異體質
重度 4	Doxorubicin	Others, SOB	不希望之藥理反應
重度 5	Itraconazole	Heart failure	不希望之藥理反應
重度 6	Linezolid, ciprofloxacin	Nausea, vomiting	過敏
重度 7	Heparin	Thrombocytopenia	不希望之藥理反應
重度 8	Lansoprazole	TEN	過敏
重度 9	Teicoplanin	TEN	過敏
重度 10	Cefepime	Anaphylactic shock	過敏
重度 11	Rifampicin	Itching, rash/ eruption	過敏
重度 12	Lansoprazole	Anaphylactic shock	過敏
重度 13	Cisplatin	Anaphylactic shock	過敏
重度 14	Bevacizumab, trastuzumab	Others	不希望之藥理反應
重度 15-55	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Others	特異體質(21件)/不希望之藥理反應(10件)/過敏(5件)
重度 56-62	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Thrombocytopenia	特異體質(4件)/不希望之藥理反應(2件)
重度 63-64	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Anaphylactic shock	過敏(2件)
重度 65-66	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Heart failure	不希望之藥理反應(2件)
重度 67-68	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Numbness	不希望之藥理反應(2件)
重度 69	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Tachycardia	特異體質
重度 70	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Drug fever, chest tightness	不希望之藥理反應
重度 71	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Dysrhythmia, respiratory distress	不希望之藥理反應
重度 72	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Ototoxicity	特異體質
重度 73	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Diarrhea, abdominal pain	不希望之藥理反應
重度 74	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Rash/ eruption, chills	過敏

重度 75	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Headache	特異體質
重度 76	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	SOB	特異體質
重度 77	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Angioedema, urticaria	過敏
重度 78	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Hyponatremia	不希望之藥理反應
重度 79	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Weakness	特異體質
重度 80	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Itching, urticaria	過敏
重度 81	J07BX03 (COVID-19 Vaccine)	Seizure	特異體質

表七、2021 年度 7~9 月 ADR 通報前二十大藥品與中重度臨床反應

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
1	COVID-19 Vaccine	170	中度	Urticaria/ rash/ eruption	22
				Thrombocytopenia	5
				Dizziness	4
				Blurred vision	3
				Chest tightness	3
				Coagulation disorder	3
				Headache	3
				Itching	3
				Abdominal pain	2
				Angioedema	2
				Dyspnea	2
				Myalgia	2
				Neuropathy	2
				Petechia	2
				Alopecia	1
				Asthma	1
				Bleeding	1
				Diarrhea	1
				Hyperbilirubinemia	1
				Nephropathy	1
Nephrotoxicity	1				
Neuroparalytic reaction	1				
Ototoxicity	1				
Respiratory distress	1				
SOB	1				
Others	34				



			重度	請參考表六	67
2	Iohexol	22	中度	Rash/ eruption	10
				Itching	4
				Hypersensitivity	2
				Urticaria	2
				Angioedema	1
				Chills	1
				Dyspnea	1
				Others	1
3	Oxaliplatin	11	中度	Rash/ eruption	6
				Itching	2
				Dyspnea	1
				Hypersensitivity	1
				Others	1
4	Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	10	中度	Rash/ eruption	5
				Diarrhea	2
				Thrombocytopenia	2
				Others	1
5	Ceftriaxone	8	中度	Rash/ eruption	6
				Itching	2
6	Vancomycin	5	中度	Rash/ eruption	5
7	Cefuroxime	4	中度	Rash/ eruption	3
				Urticaria	1
8	Meropenem	4	中度	Rash/ eruption	3
				Dyspnea	1
9	Levofloxacin	4	中度	Rash/ eruption	3
				Others	1
10	Teicoplanin	4	中度	Rash/ eruption	3
			重度	Anaphylactic shock	1
11	Carboplatin	4	中度	Rash/ eruption	2
				Dyspnea	1
				Itching	1
12	Cefazolin	3		Hypersensitivity	1
				Itching	1
				Rash/ eruption	1
13	Valproic acid	3	中度	Hyperammonemia	2
				Rash/ eruption	1
14	Gadopentetic acid	3	中度	Itching	1

				Periorbital edema	1
				Urticaria	1
15	Metoclopramide	2	中度	Diarrhea	1
				EPS	1
16	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	2	中度	Rash/ eruption	1
				Urticaria	1
17	Cefoperazone and beta-lactamase inhibitor	2	中度	Hyperbilirubinemia	1
				Rash/ eruption	1
18	Metronidazole	2	中度	Nausea	1
				Rash/ eruption	1
19	Linezolid	2	中度	Thrombocytopenia	1
				Vomiting	1
20	Lansoprazole	2	重度	TEN	1
				Anaphylactic shock	1

註：重度：導致死亡；危及生命；需加護病房治療或需7天以上才能恢復；造成永久性殘疾；  
中度：需治療。



## 藥局大小事

### 實證醫學的路上 每個點終將連成一條線

周育如

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

#### 初識實證醫學

大四初次與實證醫學相識，課堂上，老師講解其中的紋理，課後小組討論、練習並報告。當時我只覺得可以透過各種情境的練習，學到很多臨床經驗與知識。隨著在研究所的課程中，針對研究設計和統計方法有更深入認識後，才驚覺實證醫學除了具備臨床知識外，評估參考文獻也是非常重要的一環。

#### 課堂知識轉譯為臨床工作的養分

經由新人PGY核心課程，讓我能更靈活地將實證醫學態度融入在平時的工作中，相較於追求臨床和研究的知識，如何應用生硬的文獻內容並將其轉化為簡易的語言才是最關鍵的步驟。適逢院內舉辦實證醫學類文獻查證競賽，有機會與PGY藥師一同組隊參與。對於實證競賽皆為零經

驗的我們，憑藉著過去對於實證醫學的初步瞭解，從選題、搜尋、評讀到應用，相互學習討論，最終得以順利完成。經由此次院內競賽，無論在知識提升或是經驗累積都有明顯成長，未來亦可帶領更多學弟妹組隊，一起為藥師爭光。

#### 跨出藥局走出醫院 參與競賽

伴隨著院內比賽，接踵而來的是醫策會實證醫學競賽，透過院方一連串的模擬訓練，針對實證醫學不同步驟的拆解、深入探討並再將其包裝，成為可以清楚呈現的簡報，也藉由跨職類的組隊與練習，針對相同的臨床情境，各職類彼此互相交流專業。因疫情影響，今年比賽改為線上舉行，少了舟車勞頓的疲憊與緊張的臨場感，不過緊迫的時間壓力絲毫不減，比賽當天，線上公告題目後，我們經由快速討論與分析，整體方向達到共

識後，便分工合作、各司其職，發揮平時練習的默契，順利完成比賽，也幸運地受到肯定並得到不錯的成績。

### 感謝與成長

從學生時代與實證醫學初識，走到工作後的應用，最後透過參與競賽訓練，獲得更多寶貴的

能力與經驗。這一路上，需要感謝每位協助指導的前輩、每位曾經共同完成報告的組員，還有這次一同參與比賽的隊友，彼此透過實證醫學相識且相長，期許未來我們都可以繼續帶著這樣的態度，提供臨床更多樣化的選擇，為每位病人擬定最適切的策略!