

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈 孟 儒
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物不良反應報告： 疑似 Tofacitinib 引起之肺結核

蔡相德、黃千惠

前言

Tofacitinib 屬於標靶合成抗風濕病藥物 (targeted synthetic DMARDs)，其作用機轉為抑制 Janus kinase (JAK) enzymes，藉此抑制細胞和生長因子相關的基因表現以及免疫細胞的活性，故 tofacitinib 也和其他抗風濕藥物一樣有感染的相關副作用 (20-22%)，目前美國食品藥物管理局核准的適應症包括類風溼性關節炎、乾癬性關節炎和潰瘍性結腸炎的二線治療。

案例

65 歲女性，有中風病史，診斷為類風溼性關節炎、糖尿病以及缺鐵性貧血。此次急診主訴為步態不穩，往左右兩邊偏、雙手無力感與入院時胸部 X 光顯示右上肺葉纖維狀病變，疑似肺結核 (後續抗酸性染色為三價，聚合酶連鎖反應亦為陽性)，使用第一線藥物 (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol)，治療一週後出現肝炎，先暫停所有一線藥物，重新嘗試藥物性肝炎小量漸進式給藥流程。核磁共振顯示結核性骨髓炎，經過兩次手術後病情不穩，經洗腎治療

及三線升壓藥物使用下仍未改善，選擇臨終出院。

反應型態

2012 年 RF van Vollenhoven 等人發表 tofacitinib 用在類風溼性關節炎的隨機對照試驗，在安全性的資料中就發現在高劑量 (10 mg BID) 使用 10 個月後，可能出現肺結核，其表現包括呼吸急促、咳嗽、發燒、疲倦和厭食；胸部 X 光於上肺可能出現結節 [1]，後續流行病學研究顯示在觀察 3.4 人-年後，使用 tofacitinib 造成結核的發生率為 0.2 (100 人/年)。Tofacitinib 使用 10 mg BID 與 5 mg BID 發生結核的機率分別為 0.3 和 0.08 (100 人/年)，顯示高劑量使用下有較高發生率。對於長期使用的患者來說，相關危險因子亦包括亞洲人、年長者、慢性阻塞性肺病、使用類固醇、淋巴球少於 500 cells/ μ L 以及使用較高劑量 (10 mg BID) 的 tofacitinib [2]。

臨床評估

在開始使用 tofacitinib 前，必須確認患者是否有可能導致感染的相關因子 (如：糖尿病、慢性腎衰竭、抽菸、結核病史、其他伺機性感染、有服用免疫抑制劑)。此外必須做潛伏結核感染檢驗，包括丙型干擾素釋放試驗、結核菌素測驗，若其檢驗結果為陽性，必須轉介潛伏結核治療，目前有兩種療

程，首選為 isoniazid 5 mg/kg 治療九個月，其常見副作用為肝毒性；另一種使用 isoniazid 15 mg/kg + rifapentine 15 mg/kg 治療三個月，其常見副作用為類流感症狀，而年紀小於 2 歲或孕婦不可使用。開始治療後臨床人員需每個月監測肝功能及治療狀況，若出現肝炎(有症狀者: 3 倍 AST/ALT 上限值；無症狀者: 5 倍 AST/ALT 上限值)則需停藥[3]。

治療建議

Tofacitinib 導致的結核病變初期症狀並不明顯，可能出現不明確的症狀包括發燒、疲倦、厭食、伴隨痰的咳嗽、呼吸急促和步態不穩等。

倘若患者於 tofacitinib 治療後出現呼吸道相關症狀並確診為結核病，則與標準治療相同 (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol)，若產生肺外結核 (如：骨頭、腦部) 必須考續延長治療時間，使用類固醇降低死亡率或縮短病程。

結論

目前院內可用於治療類風濕性關節炎之標靶合成抗風濕病藥物共有兩種品項 (同

成分不同劑量，參見表一)，由於 tofacitinib 為口服劑型且對於類風濕性關節炎的治療占有重要角色，其相關監測指標定期追蹤就更加重要，以避免發生嚴重副作用。

參考資料

1. van Vollenhoven RF et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19.doi:10.1056/NEJMoa1112072. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013;369(3):293. PMID: 22873531.
2. Cohen SB et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017 ;76 (7): 1253-1262.doi:10.1136/annrheumdis-2016-210457. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28143815; PMCID: PMC5530353.
3. Lexicomp. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-uninfected nonpregnant adults. [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate. [Topic 98424 Version 178.0; cited 2021 Jan 30].

表一、本院口服標靶合成抗風濕病藥物（tsDMARD）

學名	Tofacitinib	
商品名	Xeljanz [®] , 5 mg/tab	Xeljanz XR [®] , 11 mg/tab
劑型	口服	
適應症	Rheumatoid arthritis Psoriatic arthritis Ulcerative colitis	
劑量	Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis: 5 mg BID Ulcerative colitis: induction→ 10 mg BID for ≥8 weeks, then maintenance→ 5-10 mg BID	Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis: 11 mg QD Ulcerative colitis: induction→ 22 mg QD for 8-16 weeks, then maintenance→ 11 mg QD
兒童劑量	Juvenile idiopathic arthritis, polyarticular course (>2y/o): 10 to <20 kg: 3.2 mg BID, 20 to <40 kg: 4 mg BID, ≥40 kg: 5 mg BID	
健保價(元)	414	828
腎功能調量	Moderate to severe impairment: 10 mg BID→ 5mg BID 5 mg BID→ 5mg QD	Moderate to severe impairment: 22 mg QD→ 11mg QD 11 mg QD→ 5mg QD
代謝	Hepatic (70%): CYP3A4 and CYP2C19	
副作用	感染(20-22%)、鼻咽炎(3-14%)、帶狀皰疹感染(5%)、上呼吸道感染(3-7%)、頭痛(3-9%)、膽固醇升高(5-9%)、腹瀉(3-5%)、貧血(4%)、CK 指數上升(3-7%)	