

臺北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人：邱仲峯

總編輯：陳必立

執行編輯：石丹萍

電話：27372181-8136

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十二年一月一日 出刊

第 99 期

本期內容： 淺談紫質症 (porphyria) 及其治療 / 王菱渝 藥師

 新藥介紹 - Contrave 康纖芙持續釋放錠 / 林奕銘 藥師

 異位性皮膚炎(Atopic Dermatitis)的治療藥物 / 陳俐頤 藥師



淺談紫質症 (porphyria) 及其治療

王菱渝 藥師

前言

紫質症是由於在血紅素 (heme) 合成路徑中的一系列酵素缺陷導致的代謝性疾病，紫質症會造成神經內臟 (像是腹痛、運動及感覺周邊神經病變) 或是皮膚光敏感性的症狀。紫質症的分類以病生理學角度可分為紅細胞生成和肝臟類型，取決於紫質和紫質前驅物 (porphyrin precursor) 最初在身體內形成破壞性化合物的位置，然而在臨床上主要有兩種分類，一種為急性和非急性紫質症，另一種則為皮膚型和非皮膚型紫質症。

紫質症的診斷是具有挑戰性的，因為此疾病罕見且其症狀為非特定性，必須藉由生物化學和基因的檢測，有時帶有缺陷基因的人不一定會發病，也可能因為後天的外來刺激因子誘發而發生。先前的治療以支持性療法為主，無法治癒使病患飽受疾病所

苦，因此除了衛教病患正確的觀念，心靈上的支持也是極為重要。近年的基因療法提供病患新的選擇，本文除了提供紫質症的相關基本認識，也讓大家對於新型雙股小分子干擾核糖核酸藥物用於急性肝紫質症的治療有進一步的概念。

血紅素生合成

紫質對生物體來說是非常重要的元素，它可以吸收來自於太陽光的電磁輻射，就像葉綠素可以捕捉能量進行光合作用一樣。紫質為血紅素的前驅物，血紅素由一個大型的有機雜環化合物-紫質，及環中心含有鐵原子所組成。紫質在所有的組織都會生合成，然而最主要的合成位置在骨髓和肝臟，分別佔了 80% 及 20%。

在血紅素生合成的路徑 (如圖 1 所示) 中涉及許多相關的酵素，包含有 *delta-aminolevulinic acid synthase – housekeeping form (ALAS1)*、*delta-aminolevulinic acid synthase – erythroid-specific form (ALAS2)*、*ALA dehydratase (ALAD)*、*porphobilinogen deaminase (PBGD)*、*uroporphyrinogen III synthase (UROS)*、*uroporphyrinogen decarboxylase (UROD)*、*coproporphyrinogen oxidase (CPOX)*、*protoporphyrinogen oxidase (PPOX)* 和 *ferrochelatase (FECH)*。

ALAS 有兩種不同的型式，*housekeeping form* 為 ALAS1，分布在各種組織中，其 *ALAS1 gene* 位於 3 號染色體上，當 *ALAS1 gene* 突變時無特定疾病會發生，但在急性肝紫質症發現 ALAS1 的表現量會增加。另一個型式 *erythroid-specific form* 為 ALAS2，只在骨髓紅血球母細胞中製造，而其基因 *ALAS2 gene* 則位於 X 染色體 (Xp11.21) 上，*ALAS1 gene* 突變時會造成含鐵紅芽球性貧血 (*sideroblastic anemia*) 或是紫質症，前者為功能減低而後者為功能增加的突變。

血紅素生合成起始步驟 (如圖 1 所示) 為從 *glycine* 和 *succinyl-CoA* 藉由 ALAS 催化形成 *delta-aminolevulinic acid (ALA)*，而此步驟也為血紅素生合成反應的速率決定步驟。

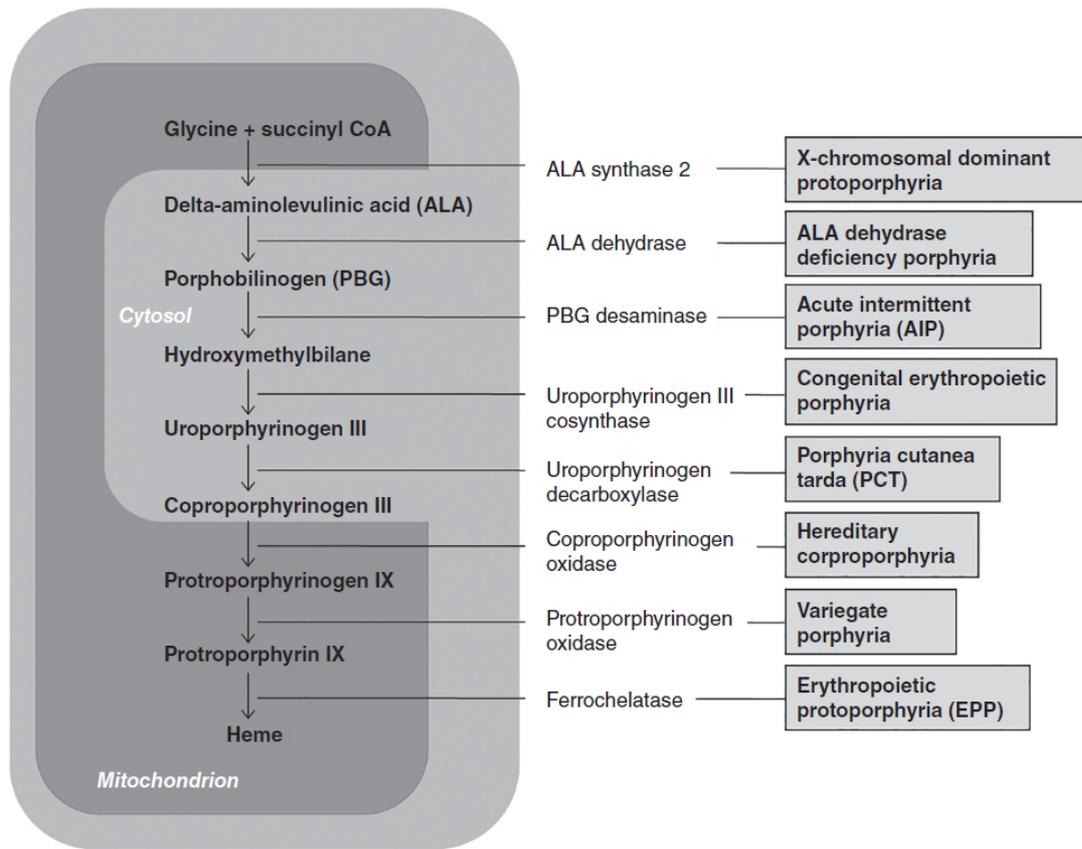


圖 1、血紅素生合成路徑及每個酵素異常導致的特定紫質症

紫質症種類與病因

在血紅素生合成路徑中的所有酵素 (如圖 1 所示) 有任何異常 (酵素活性增加或不足) 就會導致不同種類的紫質症。在八種型態的紫質症中大部分皆是基因突變造成，只有一個例外為緩發性皮膚病變紫質症 (porphyria cutanea tarda, PCT)，其病因為抑制劑 uroporphomethene (由 uroporphyrinogen 部分氧化形成) 致使肝臟中的 UROD 酵素活性減少 20%。PCT 為最常見的紫質症，約有 20% 的病人為體染色體顯性遺傳，而這種紫質症只會出現皮膚的症狀，且患者的尿液中 porphobilinogen (PBG) 濃度不會升高。

紫質症的分類方式有許多種，較常使用的分類為兩種，一個為皮膚型和非皮膚型 (如表 1 所示)，另一個為急性和非急性紫質症 (如表 2 所示)。皮膚型紫質症：堆積在皮膚的紫質，尤其是 uroporphyrin、penta-porphyrin、hexa-porphyrin、heptacarboxylated porphyrins 和 protoporphyrin IX 等，會造成光敏感性的增加，因為紫質代謝物會吸收可

見光和紫外光的電磁輻射 (特別是波長 400-410 nm 之間) 並造成光毒性的反應，同時也伴隨氧自由基和脂質過氧化物的形成，並導致細胞膜的破壞與發炎細胞激素 interleukin (IL)-1、IL-6 和膠原蛋白酶 (collagenase) 的產生。

非皮膚型紫質症當中的急性間歇性紫質症 (acute intermittent porphyria，簡寫為 AIP，又被稱為 Swedish porphyria 或 pyrroloporphyria) 為急性紫質症當中全世界最常見的型態，而其主要為急性腹痛或神經學相關 (例如精神異常、混亂、肢體無力、幻覺或是自主系統失調) 的症狀。AIP 病因為血紅素合成酵素 PBGD 缺陷導致，PBGD 又被稱為 hydroxymethylbilane synthase (HMBS)，其相對應基因為 *HMBS*。突發性的神經學症狀為過多的紫質前驅物 ALA 和 (或) PBG 累積，也可能是缺乏血紅素導致。除了上述的生物化學改變，許多外源或是內源的因子都可能誘發急性症狀，像是會造成紫質生成作用 (porphyrinogenic) 的藥物 (barbiturates、sulfonamides、三環抗憂鬱藥和避孕藥等)、賀爾蒙 (如：雌激素和黃體素) 的攝取、過多酒精攝取或是反覆的感染。儘管有明確病因，但其症狀常常是模糊且無特定性的，因此若無法有正確的檢驗也難以診斷。

Cutaneous porphyrias	Non-cutaneous porphyrias
– Porphyria cutanea tarda	– Acute intermittent porphyria
– Hepatoerythropoietic porphyria	– ALA dehydratase deficiency porphyria
– Variegate porphyria	
– Hereditary coproporphyria	
– Congenital erythropoietic porphyria	
– Erythropoietic protoporphyria	
– X-chromosomal dominant protoporphyria	

表 1、以皮膚和非皮膚型將紫質症作分類

Acute porphyrias	Non-acute porphyrias
– Acute intermittent porphyria	– Porphyria cutanea tarda
– ALA dehydratase deficiency porphyria	– Hepatoerythropoietic porphyria
– Variegate porphyria*	– Congenital erythropoietic porphyria
– Hereditary coproporphyria*	– Erythropoietic protoporphyria
	– X-chromosomal dominant protoporphyria

表 2、以急性和非急性將紫質症作分類

註：* 表示為神經皮膚紫質症 (neurocutaneous porphyrias)；acute porphyrias 又稱為 acute hepatic porphyrias

流行病學研究

紫質症為罕見疾病，統計結果發現女性的罹病率較男性高，且大多發生在青年至中年女性，不過紫質症分類中的血球合成性原紫質症 (Erythropoietic Protoporphyrin, EPP) 則在男性發生率較高，而且通常孩童時期就會發病。紫質症整體發生率約為五百至五萬分之一，但依據不同種類的紫質症或是在不同地區發生率略有差別。根據台灣衛生福利部國民健康署的罕見疾病通報個案統計表，個案數統計至 111 年 11 月 30 日及死亡數至 111 年 6 月 30 日，紫質症個案數共 129 人及死亡數 5 人。

臨床症狀

不同種類的紫質症其呈現的臨床症狀不同，而最主要可以神經內臟和皮膚症狀兩大類做區分，可能只呈現單一類型的症狀，也可能同時存在兩類的症狀。有四種紫質症會造成急性的神經系統及內臟的症狀，統稱為急性肝臟紫質症，這類患者常飽受病痛所苦，在臨床上也較需要各類的藥物治療及病情控制，目前針對急性肝臟紫質症的藥物發展較為成熟，因此下文將會較著重於此類的臨床症狀與治療作為說明。

急性肝臟紫質症的患者典型症狀為腹痛，且為間歇性及絞痛的，疼痛會延伸到背部和末端，發作時疼痛會逐漸產生，通常會達數小時之久並持續數天。同時也可能伴隨便秘、噁心嘔吐、腸阻塞和皮膚感覺異常 (paresthesia) 的症狀，心跳加快伴隨高血壓加上紅棕色尿液是進一步診斷的指標。患者尿液中高濃度且無色的 PBG，在光照下會漸漸凝聚轉變成紫質複合物，要發病前尿液的顏色會轉變成紅棕色，或病情好轉時顏色也會逐漸轉變為正常琥珀色。另外，像是神經學的症狀，可能會有周邊運動神經病變、神經痛和手臂肌肉麻痺，更嚴重甚至會四肢癱瘓 (tetraparesis) 和呼吸停止 (respiratory arrest)。有些病患可能還會有焦慮、困惑或是癲癇的情況，而具有生命威脅

性的嚴重低血鈉 (hyponatremia) 也是急性紫質症的診斷指標之一。此外，頻繁的急性發作會使得腎損傷和肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma) 的風險增加。

急性肝臟紫質症之外的另一大類主要為皮膚相關症狀的紫質症，因為紫質堆積在皮膚導致對光較敏感、脆弱及易受損。各類紫質症的病患臨床症狀都不盡相同，大致的臨床症狀依不同類別呈現如表 3 所示，較特別的是 VP 和 HCP 這兩類病患在神經和皮膚症狀都可能發生。

紫質症種類		神經內臟症狀	皮膚症狀	貧血	肝臟損傷
AHPs	AIP	++	-	-	-/+
	VP	++	-/+	-	-/+
	HCP	++	-/+	-	-/+
	ALADP	++	-	-/+	-
PCT and HEP		-	+	-/+	+
紅血球生成性紫質症	EPP	-	++	-/+	-/+
	XLP	-	++	-/+	-/+
	CEP	-	++	+	-

表 3、各類紫質症的臨床症狀

註：-/+ 代表臨床症狀是可變的，不一定為典型存在的症狀。

縮寫：AHPs, acute hepatic porphyrias; VP, variegate porphyria; HCP, hereditary coproporphyrin; ALADP, 5-aminolevulinic acid dehydratase-deficient porphyria; PCT, porphyria cutanea tarda; HEP, hepatoerythropoietic porphyria; XLP, X-chromosomal erythropoietic protoporphyria; CEP, congenital erythropoietic porphyria

診斷

紫質症的診斷需要具有豐富臨床經驗的醫生，透過各種檢驗及臨床表徵的判斷，同時也須了解病患的過去病史和相關家族史，而輔助的檢驗方法包含許多種，以下將一一介紹。

(一) 定性篩檢試驗 (Qualitative screening tests)

1. 血漿掃描 (Plasma scan)

血漿掃描是一個簡單快速的檢驗方式，藉由螢光分光光度計 (fluorescence spectrophotometer) 的結果判定樣品中是否有紫質存在，再藉由偵測到的激發波長 (emission peak) 位置判斷為何種紫質前驅物及其對應的紫質症分類 (如表 4 所示)。在急性發作期的血漿高濃度紫質狀態下，藉由此試驗來診斷是不錯的選擇，然而許多種類的紫質症有相似的激發波長，需要再進一步的特定定量分析才能正確診斷。

2. 螢光紅細胞 (Fluorocytes)

有些紅血球在螢光顯微鏡下呈現紅色的螢光，稱之為螢光紅細胞，可能來自血球中原紫質 (protoporphyrin) 所發出的螢光，在正常人血液中很少見到，因此可利用流式細胞儀檢驗，最初被用在鑑別 EPP。

3. Hoesch Test

此方法藉由專家研發的 Ehrlich 試劑可以快速偵測尿液中是否有較高的 PBG 數值，可用在紫質症急性發作的早期診斷。

(二) 定量確認試驗 (Quantitative confirmatory tests)

藉由液相層析串聯質譜儀 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 和高效能液相層析法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 可以檢驗 ALA、PBG、尿液和糞便中紫質以及紅血球中紫質含量，進而輔助紫質症診斷，但此方法可能受限於醫療院所的設備影響。

正常尿液中的 ALA 和 PBG 數值分別為 6.3 和 1.4 mmol/mol 以下，在 AIP、VP 和 HCP 病人會是正常值的四倍以上之高，而在罕見的 ALADP 病患其 ALA 會是十倍以上之高，然而 PBG 數值不一定會升高。

(三) 酵素測定 (Enzymatic assays)

由於紫質症為酵素缺失所導致的疾病，藉由酵素活性的檢驗，像是血紅素生合成

路徑的

第二及第三個酵素 ALAD 和 PBGD，經由一系列樣品與試劑的反應，再以紫外可見光光譜儀 (UV-VIS spectrophotometer) 進行檢驗。

(四) 基因測試 (Genetic testing)

隨著近年高科技進步，可以藉由 DNA 定序分析 (DNA sequence analysis)、多重連接探針擴增技術 (Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 和次世代基因定序 (Next-generation sequencing, NGS) 來檢驗突變基因，並藉由相關突變基因資料庫與專家的鑑定分析可以更精確的診斷紫質症。

當懷疑病患為紫質症時，可透過是否有皮膚的症狀或是急性神經學的症狀先作區分，從圖 2 可初步了解診斷的思考流程與方向。若有皮膚相關症狀，有照光區域的皮膚具有小水泡 (vesicles)、水泡 (blisters)、糜爛 (erosions)、疤痕 (scars) 和粟粒疹 (milla) 等，進一步透過尿液和糞便中紫質檢驗以及血漿掃描判斷，若皆正常可完全排除紫質症，若有異常再透過糞便中的紫質為何種分辨緩發性皮膚病變紫質症 (PCT)、異位型紫質症 (VP) 和遺傳性糞紫質症 (HCP)。若照光區域的皮膚具有灼傷 (burning)、疼痛紅斑 (painful erythema) 和水腫 (edema)，則進一步檢驗紅血球中的原紫質以及血漿掃描判斷則可診斷或排除為原紫質症 (protoporphyrinemia)。若病患有出現神經學相關症狀，先確認血液和尿液的 PBG 和 ALA 數值是否異常，若為正常則可排除急性紫質症，進一步以糞便中的紫質辨別是否為症狀緩解的 VP 或是 HCP；反之若數值異常再進一步辨別為急性紫質症的 AIP、VP 或是 HCP。

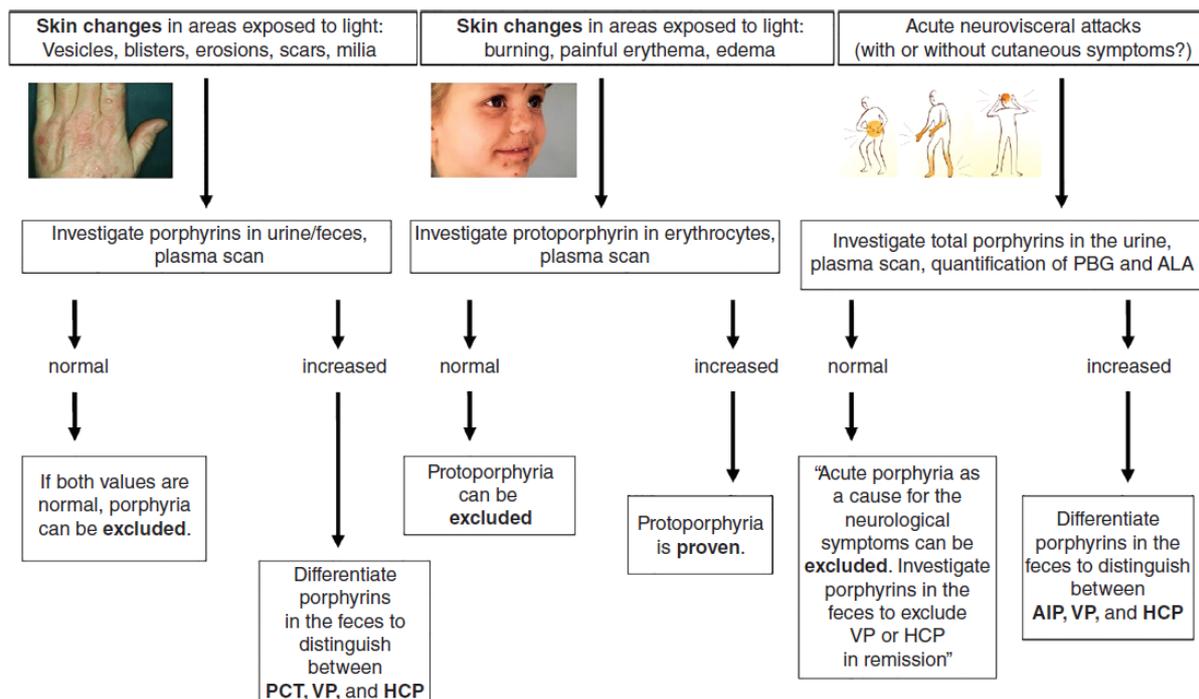


圖 2、紫質症的診斷簡易流程圖

紫質症種類	ADP/AIP/HCP	VP	PCT/HEP/CEP	EPP/XLP
血漿波長 (nm)	618-622	6262-628	618-620	632-636

表 4、不同紫質症血漿中紫質前驅物對應的最大螢光激發波長

治療

急性紫質症的治療包含幾個面向，針對病患有的特定臨床症狀給予藥物達到緩解 (如表 5 所示)。一旦有神經學相關症狀發生時，血紅素的治療非常重要，越早開始靜脈給予血紅素，病患可以在 48 小時內達到症狀的緩解。血紅素療法的藥物 Normosang[®] (Heme arginate 25mg/mL) 在台灣被衛福部列為罕見疾病用藥，其機轉為扮演轉錄因子的角色，藉由減少速率決定步驟的酵素 ALAS1 的表現來抑制紫質的合成。成人劑量為 3 mg/kg/day，每日最高劑量為 250 mg，持續給予四天，每次以靜脈輸注於前臂大靜脈或中央靜脈 30 分鐘以上。Normosang[®] 建議用 100 mL 0.9% 生理食鹽水溶液稀釋，且須使用玻璃瓶，輸注時須全程避光，並建議注射過程中使用 0.45 微米以下的過濾

器，輸注後再以 100 mL 0.9% 生理食鹽水溶液沖洗靜脈。在一個前瞻性研究中發現，血紅素的給予相較於未治療組可以降低病患尿液中 ALA 和 PBG 的含量。

近年艾拉倫 (Alynlam) 藥廠研發的 Givlaari[®] (givosiran) 在 2019 年成功被美國食藥署核准上市，而也於 2020 年在台灣上市，其為雙股小分子干擾核醣核酸 (small interfering RNA, siRNA)，透過 RNA 干擾作用能促使肝細胞中 ALAS1 messenger RNA (mRNA) 降解，減少具有神經毒性的血紅素中間產物 ALA 和 PBG 的累積，降低急性紫質症發作。藥物包裝為 189 mg/mL，每月一次皮下注射 2.5 mg/kg，依實際體重計算使用劑量，相關的副作用可能有皮疹、疲勞、噁心、注射部位不適或是肝腎毒性，開始治療的前 6 個月，應定期監測肝腎功能。

雙盲的第三期臨床試驗 ENVISION，將 94 個病人進行隨機分派，其中大部分的病患為被診斷 AIP，其他有 1 位為 HCP、2 位為 VP 和 2 位為尚未確認為何種 AHP 的患者。從 2017 年 11 月 16 日至 2018 年 6 月 27 日，48 位病人給予 givosiran 而 46 位給予安慰劑，Givosiran 組別的患者每月一次皮下注射 2.5 mg/kg 並持續六個月。最後發現 Givosiran 組別相較於安慰組的平均每年紫質症發作比率可以降低 90%，且在治療至第六個月時的尿液中 ALA 和 PBG 數值皆有顯著下降。在安全方面雖然有發現可能造成肝或腎毒性，但仍在可以接受的安全範圍內，給藥後須小心監測肝腎功能即可。

除了改善急性發作的症狀和次數，若要達到痊癒的唯一方法則為原位肝臟移植 (orthotopic liver transplantation, OCT)，能快速降低 ALA 和 PBG 數值並進一步有效避免急性紫質症發作。然而，目前仍有一些新興的治療研究在進行中，其中在歐洲進行的第一期臨床試驗 (NCT02082860) 將能表現 PBGD 的重組腺病毒載體以基因治療方法用於病患上，但結果發現無法降低 ALA 和 PBG 濃度，而相關的最佳化研究仍在進行。另外，以液態奈米載體攜帶人類 PBGD mRNA，給予靜脈注射於 AIP 老鼠模型上，藉由受體媒介胞吞作用進入肝細胞中，在臨床前試驗發現為安全且有效的，未來將進一步應用到人體上。除了針對 AIP 的相關研究，其他類型像是 EPP、XLP、CEP 和 PCT 亦有正在進行的臨床試驗和新興研究，為紫質症患者帶來新的治療方向。

治療	描述
足夠的熱量支持 (碳水化合物、蛋白質)	1. 靜脈注射或口服給予碳水化合物 (葡萄糖點滴可暫時緩解症狀但較 Normosang [®] 效果差) 2. 須定時監控血中電解質鈉、鎂和磷的數值
疼痛緩解	Acetylsalicylic acid、morphine、gabapentin
緩解心跳加快和高血壓	Propranolol、metoprolol、valsartan
緩解嘔吐、不寧腿症候群	Chlorpromazine、lorazepam、ondansetron
緩解腸阻塞	Neostigmine

表 5、急性紫質症發作的各種症狀緩解對應之藥物

病患衛教

在分類當中有幾個類型的紫質症患者皮膚較敏感，像是異位型紫質症、遺傳性糞紫質症、先天性紅血球合成性紫質症、血球合成性原紫質症以及緩發性皮膚病變紫質症，稍微的碰撞都可能造成皮膚的損害，而且需要長時間才能癒合。陽光使患者的皮膚，像是頭部、臉、手臂、腿和脖子等部位，容易起水泡、皮膚變薄、破裂後結疤變黑。另外，血球合成性原紫質症和先天性紅血球合成性紫質症這兩類型紫質症的患者年紀很輕，甚至於嬰兒期時就會顯現，且照到陽光後很快就會產生的皮膚症狀，需特別注意皮膚保養。

1. 避免陽光照射：

盡量避免在陽光高照的中午時間出門以減少曝曬的機會，如果需要出門時請穿上長袖長褲、戴帽子或套上袖套，且建議選擇棉質的布料與使用含鋅或鈦氧化物的物理防曬乳液。若皮膚已經出現傷口或水泡，應絕對避免陽光的直射。

2. 避免皮膚產生傷口：

在清洗衣服或碗盤時，請記得擦上隔離的乳液及戴上橡膠手套保護雙手，盡量不要弄傷皮膚。若皮膚有傷口，要小心以免抓破及避免使用強烈的抗菌藥物，用清水或中性的肥皂清洗即可。

結論

雖然紫質症的診斷不容易，且目前紫質症仍為難以治癒的疾病，不過近年來醫療科技進步，新的選擇像是皮下注射的 Givlaari[®] 可有效改善病患的急性發作，對於其他類型的紫質症也有許多正在研究中的新藥，未來相信將能提供紫質症患者更多的希望。現階段若能給予病患及家屬適合的治療計畫和正確的衛教，即早診斷並治療可以降低疾病進展至危害生命的階段，也能提升病患的生活品質。

參考文獻

1. Bishop DF, Henderson AS, Astrin KH. Human delta-aminolevulinic synthase: assignment of the housekeeping gene to 3p21 and the erythroid-specific gene to the X chromosome. *Genomics*. 1990;7:207-214.
2. Cox TC, Bawden MJ, Abraham NG, et al. Erythroid 5-aminolevulinic synthase is located on the X chromosome. *Am J Hum Genet*. 1990;46:107-111.
3. Muschalek W, Hermasch MA, Poblete-Gutiérrez P, et al. The porphyrias. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;3:316-331.
4. Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, et al. ENVISION investigators. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. *Liver Int*. 2022;42:161-172.
5. Syed YY. Givosiran: A review in acute hepatic porphyria. *Drugs*. 2021;81:841-848.
6. Di Pierro E, De Canio M, Mercadante R, et al. Laboratory diagnosis of porphyria. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:1343.

7. Jaramillo-Calle DA, Martinez YA, Balwani M, et al. Porphyrin attacks in prepubertal children and adolescents. *Mol Genet Metab*. 2021;133:242-249.
8. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical guide and update on porphyrias. *Gastroenterology*. 2019;157:365-381.
9. Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. ENVISION investigators. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2020;382:2289-2301.
10. Ricci A, Guida CC, Manzini P, et al. Kidney involvement in acute hepatic porphyrias: pathophysiology and diagnostic implications. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:2324.
11. Sardh E, Harper P, Balwani M, et al. Phase 1 trial of an RNA interference therapy for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2019;380:549-558.
12. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, et al. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet*. 1989;1:1295-1297.
13. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare. Statistical report of rare disease confirmed cases in Taiwan, NOV, 2022.
14. Givlaari、Normosang 藥品仿單
15. European Medicines Agency. Orphan maintenance assessment report - Givlaari (givrosan). 2020.
16. Taiwan Foundation For Rare Disorders. 罕病分類與介紹 - 紫質症. Online. https://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/42. 8 Jan, 2023.



林奕銘 藥師

前言

根據統計，台灣成人過重率高達 50.3%，而體重過重不只可能會造成民眾外表上的困擾，肥胖也是許多慢性疾病的風險因子，因此近年來，減重門診的病人數逐年增加，但是能夠使用的藥品選擇卻不多，而且大多是屬於非符合食藥署核准適應症使用，例如：利用藥物副作用來達到減重目的，像是 Metformin，Semaglutide，而有時也會開立 Bupropion，藉由抑制食慾的副作用來幫助減重。在台灣曾經被核准用於減重的適應症的藥品只有諾美婷(Reductil)、羅氏鮮(Xenical)、沛麗婷(Belviq)、普纖達(Saxenda)，但是在 2010 年諾美婷(Reductil)因為會導致心血管疾病下市，在 2020 年沛麗婷(Belviq)也因有致癌風險下市，剩下羅氏鮮(Xenical)、普纖達(Saxenda)兩個藥品有被核准作為減重的適應症。

在 2022 年 3 月，食藥署正式核准通過新藥康纖芙(Contrave)，此藥是一個含有 Naltrexone 與 Bupropion 的複方藥品，讓兩種藥品共同作用來達到減重的效果，或許能夠成為減重病人的另一個選擇。

藥品基本基料

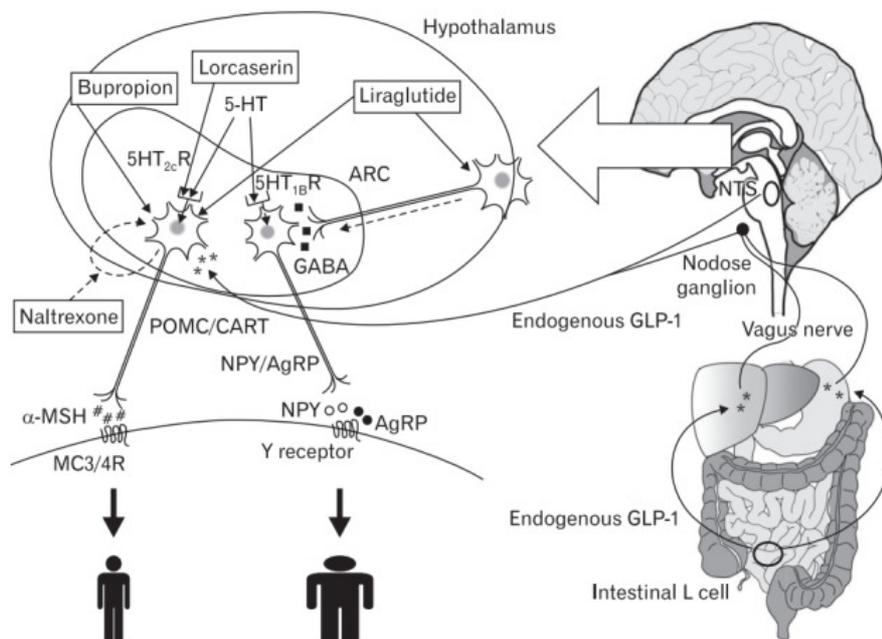
商品名	Contrave Extended Release Tablet 康纖芙持續釋放錠
成分名	Naltrexone 8mg / Bupropion 90mg
核准適應症	用於體重控制，適用對象為成人病人且初始身體質量指數(BMI)為： • BMI \geq 30 kg/m ² 或

	<ul style="list-style-type: none"> • BMI: 27~30 kg/m²，且至少有一項體重相關共病症，例如第二型糖尿病、血脂異常或已獲控制之高血壓 															
使用方法	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>第 1 週</th> <th>第 2 週</th> <th>第 3 週</th> <th>第 4 週起</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>晨間劑量</td> <td>1 顆</td> <td>1 顆</td> <td>2 顆</td> <td>2 顆</td> </tr> <tr> <td>夜間劑量</td> <td></td> <td>1 顆</td> <td>1 顆</td> <td>2 顆</td> </tr> </tbody> </table>		第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週起	晨間劑量	1 顆	1 顆	2 顆	2 顆	夜間劑量		1 顆	1 顆	2 顆
	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週起												
晨間劑量	1 顆	1 顆	2 顆	2 顆												
夜間劑量		1 顆	1 顆	2 顆												

藥理學介紹

此藥品成分包含 Bupropion 與 Naltrexone，Bupropion 是一種多巴胺(Dopamine)與正腎上腺素(Norepinephrine)的再吸收抑制劑，Naltrexone 是一種非選擇性的類鴉片受體拮抗劑，所以此藥分別作用於腦內的兩個區域。

第一個區域是中腦邊緣的多巴胺迴路獎勵系統，藉由降低多巴胺的分泌與再吸收，減低多巴胺濃度，減少攝取食物時所獲得的愉悅感，進而降低心理對於食物的渴望感與依賴感。



此藥作用的第二個區域為下視丘的食慾調節中樞(Serotonin satiety system)，Bupropion 能刺激 POMC 神經元，而 Naltrexone 則能夠抑制 POMC 神經元的負回饋作用，來維持 POMC 神經元的處於活化的狀態，來降低飢餓感。

臨床療效

一篇研究 COR-II 是 Contrave 的 Phase 3 臨床試驗，比較 Contrave 與 Placebo 組別對於體重與肥胖相關的風險因子的影響，收錄條件為 BMI \geq 30 或 BMI \geq 27 且有高血脂或高血壓的病人，總共收錄了 1496 個病人，將病人以 2:1 的比例隨機分配至兩組，並且持續追蹤 56 週。此研究以第 28 週時，體重改變的百分比與體重成功減少 \geq 5%的人數比例作為 primary endpoint 的分析。而 secondary endpoint 為：第 56 週，體重改變的百分比與體重成功減少 \geq 5%的人數比例，與第 28 週時，成功體重減少 \geq 10%的人數比例、心臟代謝風險(Cardiomatabolic risk)的指標、COEQ 分數變化和體重相關的生活質量改變。

TABLE 2 Change in body weight at weeks 28 and 56 by study population

Measure ^a	Week 28			Week 56		
	Placebo	NB32	P-value	Placebo	NB32 ^b	P-value
Number of participants						
mITT-LOCF	456	825		456	702 ^c	
ITT-MMRM	473	928		473	805 ^c	
Completers	319	619		267	434 ^c	
BOCF	495	1001		495	878 ^c	
mITT-LOCF, unweighted ^d				456	825	
Body weight, %						
mITT-LOCF	-1.9 ± 0.3	-6.5 ± 0.2	<0.001 ^e	-1.2 ± 0.3	-6.4 ± 0.3	<0.001 ^f
ITT-MMRM	-2.0 ± 0.3	-6.6 ± 0.2	<0.001	-0.9 ± 0.4	-6.3 ± 0.3	<0.001
Completers	-2.4 ± 0.3	-7.8 ± 0.2	<0.001	-1.4 ± 0.5	-8.2 ± 0.4	<0.001
BOCF	-1.5 ± 0.3	-4.8 ± 0.2	<0.001	-0.8 ± 0.3	-4.4 ± 0.2	<0.001
mITT-LOCF, unweighted ^d				-1.2 ± 0.3	-6.3 ± 0.2	<0.001
Body weight, kg						
mITT-LOCF	-2.0 ± 0.3	-6.3 ± 0.2	<0.001	-1.3 ± 0.3	-6.2 ± 0.2	<0.001
ITT-MMRM	-2.1 ± 0.3	-6.5 ± 0.2	<0.001	-1.0 ± 0.4	-6.2 ± 0.3	<0.001
Completers	-2.5 ± 0.3	-7.6 ± 0.2	<0.001	-1.5 ± 0.5	-7.9 ± 0.3	<0.001
BOCF	-1.6 ± 0.3	-4.7 ± 0.2	<0.001	-0.8 ± 0.3	-4.3 ± 0.2	<0.001
mITT-LOCF, unweighted ^d				-1.3 ± 0.3	-6.3 ± 0.2	<0.001
Participants with ≥5% weight loss						
mITT-LOCF	17.5%	55.6%	<0.001 ^e	17.1%	50.5%	<0.001 ^f
Completers	22.3%	68.8%	<0.001	21.7%	64.9%	<0.001
BOCF	13.9%	42.1%	<0.001	11.7%	35.1%	<0.001
mITT-LOCF, unweighted ^d				17.1%	51.0%	<0.001
Participants with ≥10% weight loss						
mITT-LOCF	7.0%	27.3%	<0.001 ^f	5.7%	28.3%	<0.001
Completers	9.4%	35.7%	<0.001	7.9%	39.4%	<0.001
BOCF	5.9%	21.9%	<0.001	4.2%	21.3%	<0.001
mITT-LOCF, unweighted ^d				5.7%	28.2%	<0.001
Participants with ≥15% weight loss^g						
mITT-LOCF	1.8%	10.2%	<0.001	2.4%	13.5%	<0.001
Completers	2.2%	13.4%	<0.001	3.4%	18.9%	<0.001
BOCF	1.4%	8.1%	<0.001	2.0%	10.2%	<0.001
mITT-LOCF, unweighted ^d				2.4%	13.5%	<0.001

BOCF, baseline observation carried forward; ITT, intent-to-treat; LOCF, last observation carried forward; mITT, modified intent-to-treat; MMRM, repeated measures linear mixed-effects model.
^aData are LS mean ± SE or percentage of participants (%).
^bUnless otherwise indicated, week 56 data for NB32 are weighted as described in the *Statistical analyses* section.
^cFor mITT-LOCF Week 56 analysis, 124 participants re-randomized to NB32 were double-weighted. For ITT-MMRM and BOCF week 56 analyses, 128 participants re-randomized to NB32 were double-weighted. For Completers week 56 analysis, 107 participants re-randomized to NB32 were double-weighted.
^dThe unweighted sensitivity analysis pooled all NB participants together for change from baseline to week 56 endpoint analyses regardless of re-randomization status.
^eCo-primary endpoints.
^fEndpoints that were significant according to the prespecified sequential closed testing procedure conducted to control for multiple comparisons.
^gExploratory analysis.

表一、在第 28 週時，體重改變的百分比與成功體重減少≥5%的人數比例

研究的結果顯示，在第 28 週時，不論是體重改變的百分比或體重成功減少≥5%的人數比例，都有成功地達到顯著差異(表一)。在 secondary endpoint 分析中，Contrave 組別在多個心臟代謝風險指標、自我飲食控制、飲食衝動衡量、體重相關的生活質量都有顯著的進步。

第二篇研究 COR-BMOD 是一偏雙盲的 RCT，主要是分析體重過重病人並且有第二型糖尿病的診斷，不論有沒有在使用糖尿病藥物治療，在使用了 Contrave 之後，第 56 週時，體重改變的百分比與體重成功減少 $\geq 5\%$ 的人數比例。在 secondary endpoint 則是分析達到 HbA1c $< 7\%$ 的比例、成功體重減少 $\geq 10\%$ 的人數比例、HbA1c 數值的降低、腰圍、空腹血糖、血脂數值。

研究結果顯示，Contrave 組別在 primary endpoint 的部分都達到顯著的差異(表二)，而 secondary endpoint 的分析中，達到 HbA1c $< 7\%$ 的比例、HbA1c 數值的降低、高密度膽固醇數值，也都有達到顯著的進步。

表二、從第 0 週至第 56 週，體重改變的百分比。

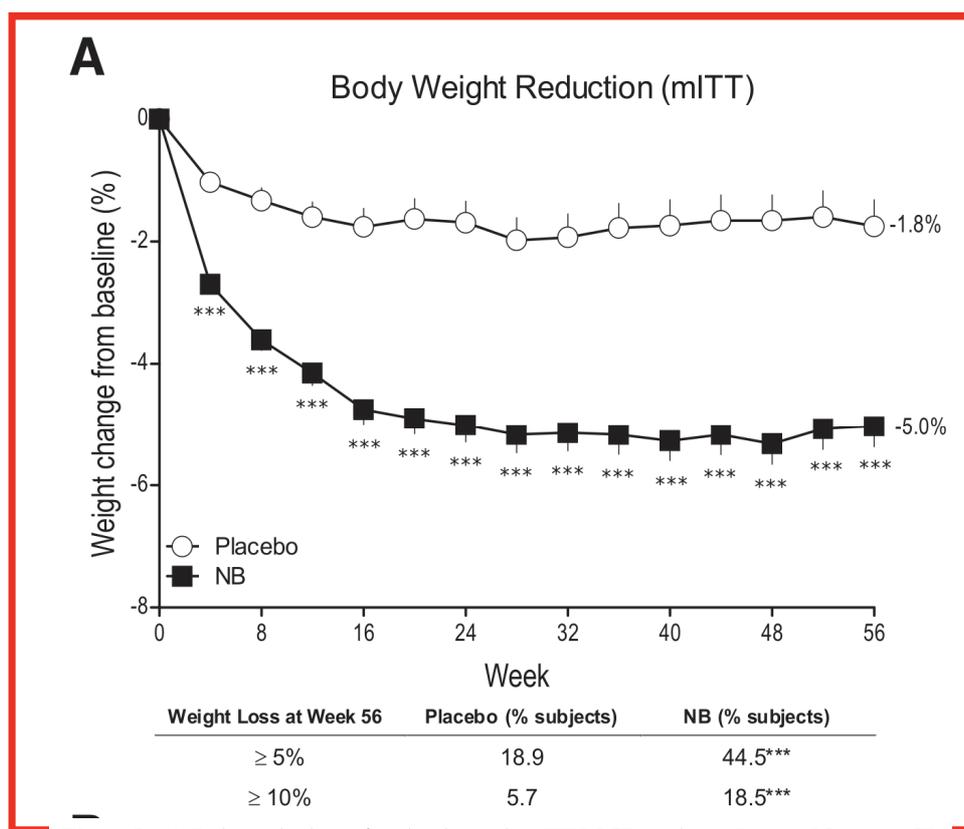


Figure 1—A: Body weight change from baseline in the mITT LOCF population. Data are LS mean \pm SE. Placebo, n = 159; NB, n = 265. ***P < 0.001 vs. placebo; except for change from baseline to week 56 end point for mITT LOCF population, P values are nominal (i.e., not adjusted for multiple comparisons) and associated with exploratory analyses.

在安全性的分析(表三)中，Contrave 組別以腸胃道不適的症狀為最主要的副作用，特別是噁心、嘔吐、便秘和腹瀉這幾個副作用的發生率明顯高於 Placebo 組，而高血壓的副作用，Contrave 組為 9.9%，也是高於 Placebo 組。所有受試者中，因為噁心而停藥的比例為 9.6%。研究裡也提到大部分的副作用發生於開始使用藥物的前四週，第六週後，出現副作用的人數不到 1%。

表三、發生副作用的比例與因副作用而停藥的比例

	Placebo	NB
N	169	333
Patients reporting		
any adverse event	85.2	90.4
Nausea	7.1	42.3
Constipation	7.1	17.7
Vomiting	3.6	18.3
Diarrhea	9.5	15.6
Headache	8.9	13.8
Dizziness	5.3	11.7
Insomnia	5.3	11.1
Nasopharyngitis	13.6	8.4
Hypertension	4.1	9.9
Upper-respiratory tract infection	9.5	7.8
Hypoglycemia	7.1	7.5
Tremor	2.4	6.6
Dry mouth	3.0	6.3
Anxiety	1.2	5.4
Upper abdominal pain	1.8	5.1
Patients discontinued		
due to adverse event	15.4	29.4
Gastrointestinal disorders		
Nausea	0	9.6
Vomiting	0	3.0
Nervous system disorders		
Headache	0	1.8
Psychiatric disorders		
Depression	1.8	0.6
Metabolism and nutrition disorders		
Diabetes	1.2	0.3
Hyperglycemia	1.2	0

禁忌症

使用此藥品的禁忌症為未受控制的高血壓、有癲癇病史的病人、有中樞神經系統的腫瘤、有躁鬱症或自殺傾向的病人、重度肝功能不全的病人、已經在使用含有 Bupropion 成份藥物的病人。如果有在使用 MAOI 的病人，至少要停用 12 天，才能夠使用 Contrave。

院內品項比較

商品名	Contrave 康纖芙	Xenical 羅鮮子	Saxenda 善纖達
成分	Naltrexone 8mg/ Bupropion 90mg	Orlistat 120mg	Liraglutide 6mg/mL
藥理分類	μ opioid receptor antagonist/ Catecholamine reuptake inhibitor	Lipase Inhibitor	GLP-1 agonist
劑量頻次	每週調整 1~4 錠/天 一天兩次	一次 120mg 一天三次	0.6~3mg 一天一次
劑量調整	肝腎功能中度不佳： 1tab BID 肝功能嚴重不佳： 不能使用	肝腎功能不佳： 沒有資料，。	肝腎功能不佳： 不需調整劑量。
價格	4200 元/月	3150 元/月	6000~8000 元/月
副作用	噁心、嘔吐、腸胃不適	腸胃不適、油便	胃腸不適、噁心、嘔吐、便秘
禁忌症	未受控制的高血壓、癲	慢性吸收不良症、膽汁	個人或家族有甲狀腺髓

	癩、已在服用 Bupropion 成分之藥物	鬱滯	質癌病史、第 2 型多發性內分泌腫瘤綜 合症、懷孕
--	---------------------------	----	---------------------------------

相較於其他的減肥藥物，雖然 Contrave 在減少病人體重的幅度上，沒有像 Saxenda 這麼的明顯，但是因為 Contrave 有雙重的作用機轉，除了可以維持飽足感，也能夠有效的抑制心理上的飲食衝動。而且在使用藥物上，相較於 Saxenda 需要每日注射，Contrave 則是口服錠劑，對於服藥順從性也會增加。

在 Contrave 的仿單中也有提到，在使用維持劑量治療 12 週後，應進行減重療效的評估，如果病人減少的體重沒有 $\geq 5\%$ ，就應該停止使用此藥，因為在繼續治療後能達成具有臨床意義的減重效果極小。

總結

Contrave 此藥為口服劑型，服藥順從性高，也在美國上市多年，長期的安全性資料齊全與且耐受性佳，再加上有著多重的藥理機轉，能有效的控制病人飲食慾望，相信能夠提供減重門診病人的另一個用藥選擇。

參考資料

1. Kim KH, Park SK, Lee DR, Lee J et al. The Relationship between Handgrip Strength and Cognitive Function in Elderly Koreans over 8 Years: A Prospective Population-Based Study Using Korean Longitudinal Study of Ageing. *Korean J Fam Med*. 2019 Jan; 40(1): 9-15.

2. Contrave 仿單

3. Xenical 仿單

4. Saxenda 仿單

5. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E; COR-II Study Group et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013 May; 21(5): 935-43.

6. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, Klassen P, Fujioka K; COR-Diabetes Study Group et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Dec; 36(12): 4022-9.

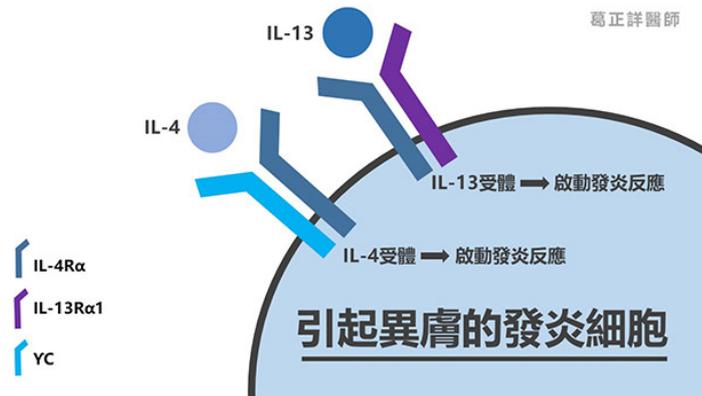


前言

異位性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD)，屬於慢性發炎性皮膚病，最常見的臨床症狀是搔癢、紅腫與結痂(scab)，且好發於兒童與青少年，這些症狀都會嚴重影響日常生活，甚至學習與睡眠，若抓傷皮膚造成傷口滲出也會增加感染的風險，因此治療異位性皮膚炎有著高度的重要性。異位性皮膚炎在每個病人的嚴重程度有所不同，不同的嚴重性的病人需要以不同藥理機轉的藥物治療，在症狀輕微時可以用抗組織胺 (antihistamine)來控制搔癢的症狀，搭配局部塗抹的類固醇藥膏消炎消腫，加強皮膚保溼，遠離過敏原(動物皮屑、毛髮、絨毛娃娃)，讓症狀得到控制。當這些治療方式都未能有效緩解異位性皮膚炎時，就會用後線的免疫調節劑來治療，但過去常用的口服免疫調節劑如 Sandimmun 新體睦(Cyclosporin)會有牙齦腫脹發炎和食慾下降等副作用，而新一代免疫調節劑為高專一性的標靶藥物，可以改善這些讓病人不適的副作用；且藥物專一性結合在發炎細胞的受體抑制發炎反應更提高藥效，有效緩解中重度異位性皮膚炎。本文將介紹異位性皮膚炎與本院新進用的異位性皮膚炎治療標靶藥物-**銳虎 Rinvoq** 與**杜避炎 Dupixent**，分別介紹此類藥物的藥理機轉、適用的對象與注意事項。

異位性皮膚炎的病因

我們的體內有許多促發炎細胞激素控制人體的免疫反應，異位性皮膚炎屬於由**促發炎細胞激素 (IL-4 與 IL-13)**誘發的第二型免疫反應(type 2 pathway or type 2 helper T cell)。發病是因為體內的 IL-4 與 IL-13 與其受體結合，啟動體內的發炎反應，進一步引起不同細胞的發炎(如白血球、角質細胞、纖維母細胞等)，造成皮膚紅腫，搔癢是感覺神經元活化觸發的感受，進而導致皮膚結痂甚至受傷。



異位性皮膚炎的分期

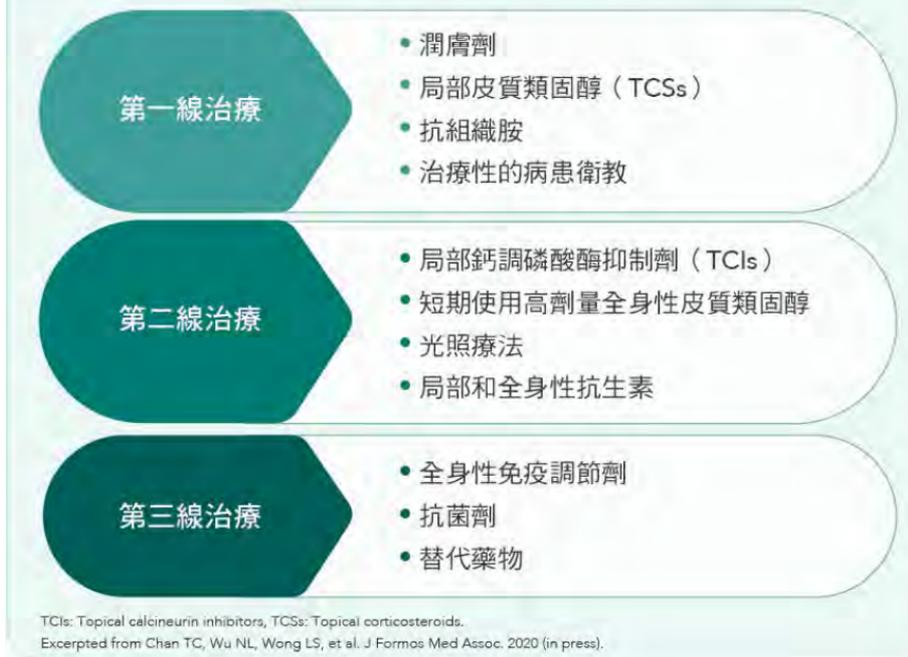
癢及皮膚乾燥是主要的臨床症狀，皮膚病病灶的型態與分佈會隨著年齡而改變，在臨床上可分為三期：

分期	年齡	病徵
嬰兒期 (Infancy)	出生 ~2 歲	好發於 雙頰 ，表現為急性、亞急性濕疹。頭皮、耳後黃色厚痂(crust)
兒童期 (Childhood)	3~11 歲	屈側(手肘、膝蓋)受影響更加明顯， 苔癬化皮膚病變 (lichenification)為其特徵，有癢疹(prurigo)和濕疹斑(常為錢幣狀)
青年期與成人期 (Adolescence)	>12 歲	皮疹好發於面、頸、 四肢屈側 和 軀幹上半部 ，主要症狀為瘙癢、苔癬化皮膚病變、癢疹、抓痕(striation)、結痂(scab)

異位性皮膚炎的治療概論

在臺灣皮膚科醫學會(Taiwanese Dermatological Association)發布的異位性皮膚炎臨床治療指引(Taiwanese Dermatological Association Consensus for the Management of Atopic Dermatitis)，將異位性皮膚炎的治療依嚴重度分成三線。

表 3. 臺灣皮膚科醫學會建議之異位性皮膚炎各線治療³⁷



異位性皮膚炎在治療第一步會先用**抗組織胺(antihistamines)**與**局部類固醇(topical corticosteroids, TCS)**藥膏(如:皚膚美得乳膏 Elomet)治療,但若搔癢症狀仍然未得到緩解,會進入第二線治療,使用**口服類固醇(systemic corticosteroids)**與**光照治療(phototherapy)**。第二線治療仍效果不佳時,則會使用第三線的**全身性免疫調節劑(systemic immunomodulatory agents)**。過去的全身性免疫調節劑有口服的 Sandimmun 新體睦(Cyclosporin),藥物和細胞內的 cyclophilin 結合,抑制 calcineurin 的磷酸酶功能,使得 T 淋巴球受體(T cell receptor)活化後信號傳遞的路徑受阻,影響細胞激素(cytokine) Interleukin-2 的轉錄以及分泌,進而抑制體內免疫反應。新一代的全身性免疫調節劑有銳虎 Rinvoq (Upadacitinib)與杜避炎 Dupixent (Upadacitinib),兩者為高專一性的標靶藥物,分別結合在促發炎細胞激素受體上的 Janus 激酶(JAK) 和 IL-4R α 次單位上,抑制體內發炎反應,治療中重度異位性皮膚炎。

本院的異位性皮膚炎治療標靶藥物比較

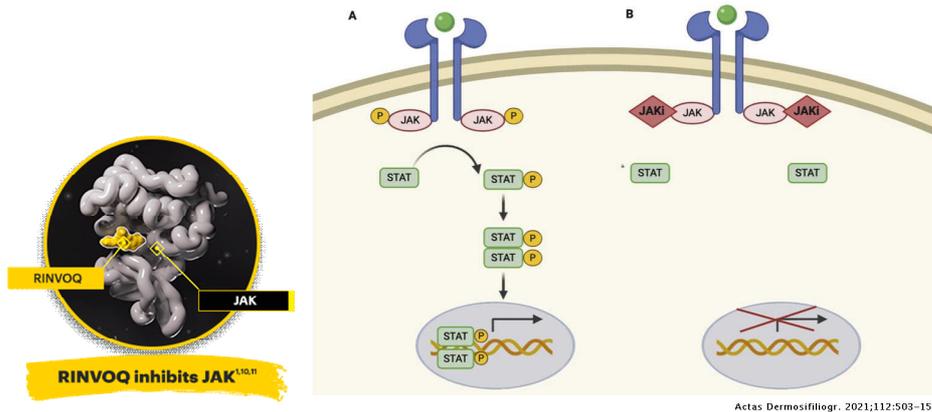
許多父母會擔心兒童服用類固醇藥物會對健康造成不良影響，新型治療異位性皮膚炎的標靶藥物是一種完全不含類固醇的全身免疫調節劑，藥物有如標靶，可專一性的結合在發炎物質受體，抑制免疫細胞合成細胞激素的功能，進而抑制免疫體內免疫反應，緩解異位性皮膚炎發炎症狀。由於不會影響纖維母細胞合成膠原蛋白的功能，因此大大地降低了副作用的發生。

商品名	銳虎 Rinvoq	杜避炎 Dupixent
成分	Upadacitinib Hemihydrate 15mg	Dupilumab 300mg
藥品外觀		
服藥途徑	口服	皮下注射
廠牌	瑞士商艾伯維(義大利)	賽諾菲(美國)
FDA核准	美國－2019 台灣－2020	美國－2017 台灣－2018
健保	需自費(健保給付仍在申請中)	限用於經照光治療及其他系統性（全身性）治療無效，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他系統性（全身性）治療之全身慢性重度之異位性皮膚炎患者。初次申請時，以6個月為1個療程，每6個月須再次申請續用。
適應症	異位性皮膚炎、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎	異位性皮膚炎、氣喘

成人劑量	1,若對每日一次 15 mg 劑量反應不足的病人，可能適用每日一次 30 mg 劑量。 2. 65 歲以上的病人，建議劑量是每日一次 15mg。	一劑起始劑量 600 毫克，接著以 300 毫克隔週注射一次		
兒童劑量	1.適用於 12 歲(含)以上青少年。 2.體重達 40 公斤以上青少年的 RINVOQ 建議劑量是每日一次 15 mg。	12-17 歲病人的建議劑量		
		體重	起始劑量 (Loading dose)	後續劑量 (maintenance dose)
		>60 kg	600mg	300mg
		<60 kg	400mg	300mg
藥理機轉	Upadacitinib 是一種 Janus 激酶 (JAK)抑制劑，可以抑制轉錄活化因子(STAT)磷酸化及活化	Dupilumab 是一種 IgG4 人類單株抗體，可專一性地結合於 IL-4 及 IL-13 受體進而抑制 IL-4 及 IL-13 的訊息傳遞		
注意事項	1.Rinvoq 錠劑應整粒吞服，不應剝半、攪碎或咀嚼 2.孕婦不可服用	1.注意結膜炎及角膜炎的副作用 2.Dupilumab®應保存於 2~8°C，		

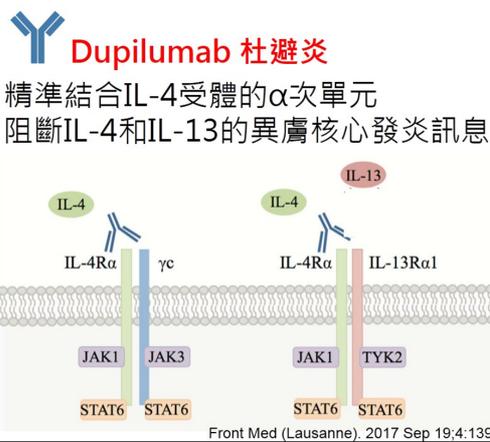
銳虎 Rinvoq 藥理作用圖解說明

異位性皮膚炎的病因主要由促發炎細胞激素 (包括 IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31 及 IFN- γ) 經 JAK1 路徑傳遞訊號，Upadacitinib 是一種 Janus 激酶(JAK)抑制劑。因 JAK 可將訊息傳導及轉錄活化因子(STAT)磷酸化及活化，而 STAT 可調節包括基因表現 19 在內的細胞內活性。Upadacitinib 能夠抑制 JAK 的訊息傳遞路徑，防止 STAT 發生磷酸化與活化，讓後續免疫反應無法進行。



杜避炎 Dupixent 藥理作用圖解說明

Dupilumab 是一種 IgG4 人類單株抗體，它能專一性地結合於 IL-4 及 IL-13 受體複合體上的 IL-4R α 次單位，進而阻斷 IL-4 及 IL-13 的訊息傳遞。Dupilumab 可藉由與第 I 類受體結合而抑制 IL-4 訊息傳遞，以及藉由與第 II 類受體結合而同時抑制 IL-4 及 IL-13 之訊息傳遞。表現 IL-4R α 的多種細胞 (例如: 肥大細胞、嗜酸性白血球、巨噬細胞、淋巴球、表皮細胞、杯狀細胞) 和發炎介質 (例如: 組織胺、類二十碳酸、白三烯素、細胞激素、趨化素) 皆與發炎有關，因此抑制異位性皮膚炎發炎症狀。



銳虎 Rinvoq 與杜避炎 Dupixent 在治療異位性皮膚炎的臨床試驗

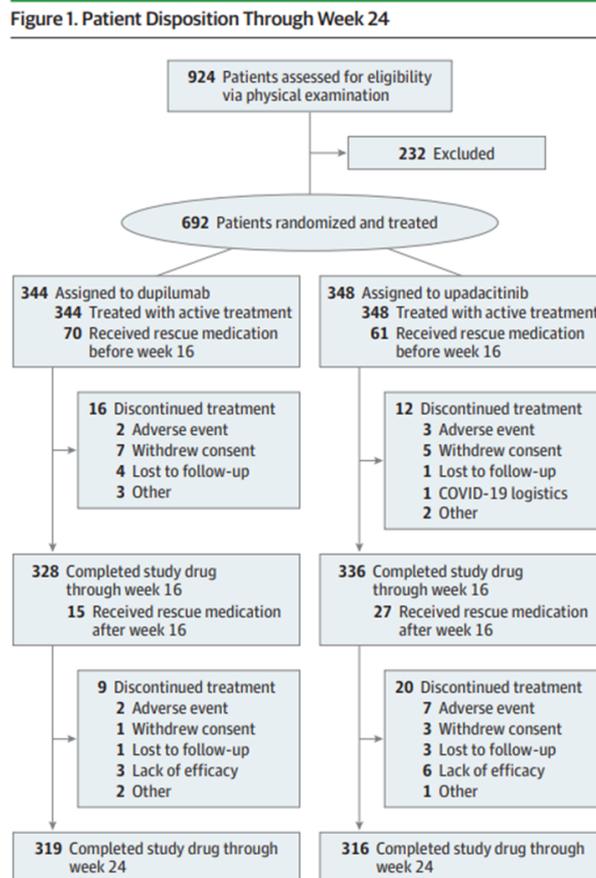
研究目的

比較 upadacitinib 和 dupilumab 兩藥物在中重度異位性皮膚炎的成人病人中的療效和安全性。

臨床試驗設計

將 692 名中重度的異位性皮膚炎成人病人以隨機（**randomized**）、雙盲（**double-blinded**）的方式分成兩組，分別以 upadacitinib 和 dupilumab 進行 24 周異位性皮膚炎治療，其中有 319 位病人完整服用 24 周的 upadacitinib；有 316 位病人以 dupilumab 完整治療 24 周。服用 upadacitinib 的病人的劑量為一天一次口服 30mg，以 dupilumab 治療的病人劑量為兩周一次皮下注射 300mg

（臨床試驗病人分配圖）



臨床試驗結果

臨床試驗結果以濕疹面積和嚴重程度指數（**Eczema Area and Severity Index, EASI**）為指標，在治療的第 16 周觀察病人異位性皮膚炎的改善程度。在達到試驗主要目標 EASI-75 (ESAI 數值改善 75%) 的部分兩種藥品效果差不多，在次要目標 EASI-90 (ESAI 數值改善 90%) 和 ESAI-100 (ESAI 數值改善 100%) 則以服用 upadacitinib 的病人比例高於以 dupilumab 治療的病人組。在此 24 周的臨床試驗中，upadacitinib 在治療異位性皮膚炎的數據中表現了比 dupilumab 更好的改善效果，且無明顯的藥物不良反應事件(Adverse Drug Reaction, ADR)發生。

Table 2. Primary and Ranked Secondary End Points

End point	Time point	Dupilumab, 300 mg (n = 344)	Upadacitinib, 30 mg (n = 348)	Difference	P value
Primary end point					
Achievement of EASI75 ^a	Week 16	210 (61.1) [55.9 to 66.2]	247 (71.0) [66.2 to 75.8]	10	.006
Secondary end points in order of ranking					
% Change from baseline in worst pruritus NRS ^b	Week 16	-49.0 (2.0) [-52.9 to -45.2]	-66.9 (1.9) [-70.6 to -63.2]	-17.84	<.001
No.		251	258		
Achievement of EASI100 ^a	Week 16	26 (7.6) [4.8 to 10.4]	97 (27.9) [23.2 to 32.6]	20.3	<.001
Achievement of EASI90 ^a	Week 16	133 (38.7) [33.6 to 43.9]	211 (60.6) [55.4 to 65.7]	21.8	<.001
% Change from baseline in Worst Pruritus NRS ^b	Week 4	-31.7 (2.2) [-36.1 to -27.3]	-59.5 (2.2) [-63.8 to -55.2]	-27.8	<.001
No.		310	333		
Achievement of EASI75 ^a	Week 2	60 (17.5) [13.5 to 21.5]	152 (43.7) [38.4 to 48.8]	26.0	<.001
% Change from baseline in Worst Pruritus NRS ^b	Week 1	-8.8 (1.8) [-12.3 to -5.3]	-31.4 (1.7) [-34.9 to -28.0]	-22.7	<.001
No.		327	337		
Worst Pruritus NRS improvement ≥ 4 points ^{a,c}	Week 16	120 (35.7) [30.7 to 41.0]	188 (55.3) [49.9 to 60.5]	19.3	<.001
No.	NA	336	340	NA	NA

Abbreviations: EASI75, 75% improvement in the Eczema Area and Severity Index; NA, not applicable; NRS, Numerical Rating Scale.

^a No. (%) [95% CI].

^b Least-squares mean (SD) [95% CI].

^c Analyzed for patients with Worst Pruritus NRS of 4 points or higher at baseline.

結論

嚴重的異位性皮膚炎會影響病人的日常生活，當病人以抗組織胺與類固醇治療都無法緩解發炎紅腫搔癢的症狀時，新型的免疫調節標靶藥物將會是治療中重度異位性皮膚炎的新選擇。銳虎(Rinvoq)與杜避炎(Dupixent)兩種藥物都能專一性的結合在促發炎的細胞激素的受體上，抑制發炎反應，更有效的緩解中重度異位性皮膚炎。在 2021 年 11 月 30 日，臺灣食藥署已核准銳虎 Rinvoq 用於治療 12 歲以上青少年和成人中重度異位性皮膚炎患者，Rinvoq 雖然在台灣上市的時間晚於 Dupixent，但在前述的臨床試驗結果看到 Rinvoq 緩解中重度異位性皮膚炎的療效優於 Dupixent，且無明顯的不良反應發生，且以口服方式使用也比針劑更能讓病人所接受，未來也期待有更多的藥品研發來造福更多飽受異位性皮膚炎之苦的病人。

參考文獻

1. 林政賢醫師.異位性皮膚炎標靶藥物「杜避炎」：療效、副作用、使用方式、費用解析. August 25, 2019
2. 台灣皮膚科醫學會臨床指引
3. 蔡逸群醫師.異位性皮膚炎新曙光杜避炎(Dupixent). September 4, 2018
4. 賴伯如醫師.銳虎(Upadacitinib)-開啟中重度異位性皮膚炎治療新篇章. December 3, 2021
5. 杜避炎 DUPIXENT 仿單
6. 銳虎 RINVOQ 仿單
7. Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 1 — General Considerations and Applications in Vitiligo and Alopecia Areata. June, 2021
8. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. JAMA .2023
9. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. JAMA .2021