



新光醫療財團法人

新光吳火獅紀念醫院

SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新光藥訊

探討睪固酮荷爾蒙 替代療法治療和其潛在之 心血管疾病風險

陳聖鑫 劉人璋

104年02月 第133期

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

一、前言

睪固酮(testosterone)是男性荷爾蒙(又稱雄激素)當中產量最多、作用最強的賀爾蒙，在男性和女性體內都會分泌，男性主要是由睪丸負責分泌，女性則由卵巢和腎上腺合成，其對於正常性發育(sexual development)和維持人體許多器官正常運作扮演相當重要的角色，通常睪固酮分泌低下的男性患者，可藉由睪固酮荷爾蒙替代療法(hormone replacement therapy)來改善因缺乏睪固酮所造成的不適症狀。

美國食品藥物管理局(FDA)曾於2014/1/31發布公告^[1]，將對睪固酮補充劑之心血管風險(例如：中風、心臟病發及死亡)進行安全性評估，另外，美國食品藥物管理局(FDA)因陸續接獲上市後通報關於民眾接受睪固酮補充劑後出現靜脈血栓(venous thromboembolism, VTE)，包括深層靜脈栓塞(deep vein thrombosis, DVT)及肺栓塞(pulmonary embolism, PE)等問題，由於睪固酮補充劑可能引起紅血球細胞異常增加(polycythemia)易使得血液發生過於粘稠，進而造成靜脈血栓，然而，這些案例多與紅血球細胞異常增加沒有關聯，因此於103年6月發出安全性警訊^[2]，提醒醫療人員及民眾無論紅血球細胞是否異常增生，接受睪固酮補充劑的患者都要特別注意靜脈血栓(VTE)問題。歐洲藥物管理局(EMA)曾於2014/4/11亦發布使用睪固酮

本期要目

探討睪固酮荷爾蒙替代療法治療和其潛在之心血管疾病風險 陳聖鑫藥師 P1
淺談乳癌新藥Eribulin (Halaven®) 吳郁雯藥師 P7
新藥介紹 Ivabradine(Coralan®) 廖淑眉藥師 P12
新光吳火獅紀念醫院103年12月及104年1月藥品異動總覽 編輯室 P17
藥物不良反應相關公告 編輯室 P19

發行人：吳東進

網址：<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

局版台誌第 10144 號

發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路 95 號

電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw

執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

補充劑可能會增加心肌梗塞的風險之相關警訊^[3]，加拿大衛生部則於2014/7/15完成睪固酮補充劑的安全性評估^[4]，發現越來越多的證據顯示使用睪固酮補充劑與嚴重且可能危及生命的心臟及血管問題（例如：心臟病發作、中風、肺或腿部栓塞及心跳增加或不規則）有關；然而，藥物安全風險評估委員會(PRAC)與歐盟協調小組(CMDh)分別於2014/10/10和

2014/11/21公告相關評估結果^[5,6]，經分析現有之試驗數據及上市後之安全性相關資料，發現並未有一致的證據可確認睪固酮用於性腺功能低下的男性會提高其心臟方面問題之風險。因此，透過此篇追蹤國外法規單位發布相關之安全訊息並就現有文獻證據，深入地瞭解睪固酮補充劑之相關風險。

二、疾病介紹與藥物治療

一般而言，男性血中睪固酮含量之正常標準濃度值為：300-1,100 ng/dL。根據台灣男性學醫學會的統計，約有27%的台灣中老年男性，有睪固酮過低的情形。約三分之一的男性過了五十歲之後，以每年1-2%的速率慢慢降低，漸漸開始出現睪固酮低下的(Hypogonadism)的情況，但是對於這群健康中老年男性，並不涵蓋在睪固酮補充之適應症範圍內，唯有正確診斷確認為男性荷爾蒙低下症之後才能給予最恰當的治療，診斷條件必須符合下列2項：(1)血中睪固酮濃度測量結果必須低於正常值(小於300 ng/dL)，(2)病患必須診斷有相關的症狀，醫師會先進行病史問診、臨床症狀評估、理學檢查以及抽血檢查，確定是符合睪固酮缺乏之症候且血中睪固酮濃度不足，才會建議荷爾蒙補充治療。

男性賀爾蒙不足的原因大致可分為原發性與繼發性兩大類^[7]。前者可能為先天性睪丸發育不完全或構造缺損，當出現睪固酮濃度低與促性腺激素濃度高時，可診斷原發性性腺機能不足(primary

hypogonadism)；繼發性性腺機能不足又稱為下視丘-腦下腺缺損，當同時出現睪固酮與促性腺激素濃度低時，可診斷繼發性性腺機能低下(secondary hypogonadism)，後天性造成睪丸缺損的成因有可能為病毒性睪丸炎、創傷、放射線、藥物(spironolactone, alcohol, ketoconazole, cyclophosphamide)、環境毒素、自體免疫、肝腎疾病、雄性激素抗性等等。

含睪固酮成分補充劑僅核准用於經臨床徵象及實驗室檢驗確認因睪固酮缺乏之男性生殖腺功能不足症(Hypogonadism)的替代治療、男性機能減退、男性更年期障礙等問題之用途，睪固酮的分泌量會隨著年齡增長而逐漸減少，當下降到正常值以下從腦部、骨骼、肌肉、皮膚到內分泌系統都可能受到影響，可能出現的徵候和症狀為性發育不完全、性功能下降、不孕、疲勞、心情憂鬱、肌肉質量和力量減少、貧血、體脂肪增加等。

各種睪固酮製劑介紹

目前台灣核准含有睪固酮成份藥物之劑型包括口服錠劑(膠囊)、注射針劑、外用塗抹軟膏、凝膠或溶液。目前皆不屬於健保給付範圍，病患必須自費負擔。

睪固酮補充治療最傳統方式是肌肉注射給予庚酸睪固酮(testosterone enanthate)^[8]或環戊丙酸睪固酮(testosterone cypionate)^[9]，施打劑量依個別血中睪丸脂酮的濃度、年齡及體重而有所差異，施打時間從每3~6週一次至每月一次不等，藥效可維持2~4週；另有一種更長效型針劑(十一酸睪固酮，testosterone undecanoate)^[10]，成人每次注射1,000 mg/一安瓿，每三個月注射一次即可，在注射後約7天濃度會到達尖峰，藥效可以持續10週，不會有肝臟首渡效應。

現有的口服劑型主要含有甲基睪固酮單方成份或結合雌激素的複方錠劑(膠囊)，口服須特別注意甲基睪固酮成份長期使用高劑量可能會產生肝毒性的問題。Andriol Testocaps® 為現有十一酸睪固酮口服膠囊

^[11]，其利用睪固酮加上11個碳的脂肪酸，可以經腸道進入淋巴系統吸收，因此有部分可避免肝臟所進行的首渡代謝去活性作用(first-pass inactivation)。

另外較新的劑型是經皮膚給予的睪固酮，AndroGel® 凝膠^[12]每天塗抹一次於相同時間使用5毫克，於早晨塗抹於無傷口肩部、手臂和/或腹部，不可以直接塗抹於生殖器。

在開始補充睪固酮前，患者必須接受詳細的檢查以排除可能原先存在(pre-existing)的前列腺癌的風險，且必須按照建議方法(直腸指診和評估血清攝護腺特定抗原指數(prostate specific antigen, PSA)以定期監測前列腺和乳房狀況，一般而言，至少每年檢查一次，而老年人或高風險患者(有臨床上考量或家庭因素)，則每年檢查兩次，長期接受睪固酮補充療法的病患除了定期檢查睪固酮濃度外，亦必須定期檢查血紅蛋白、血球容積比，和肝功能等數值的變化^[13]。

三、探討藥物安全性疑慮

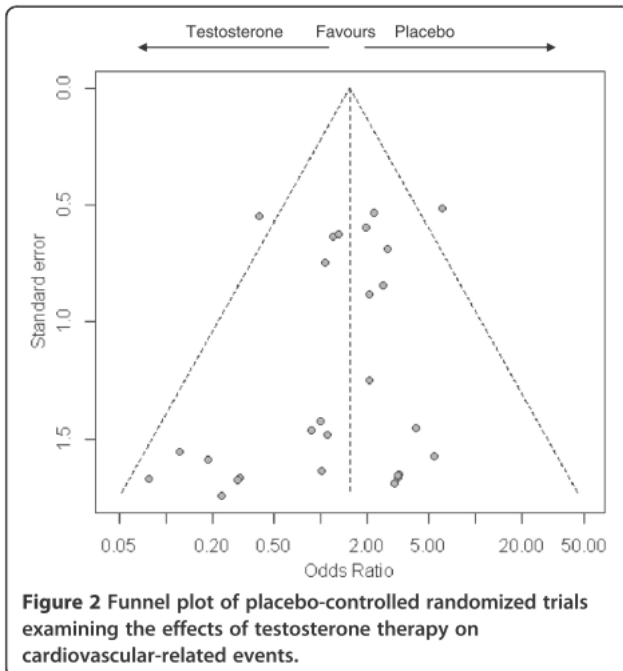
由於最新發布的一篇研究^[14]指出65歲以上男性，以及原先存在(pre-existing)心臟疾病的年輕男性使用睪固酮補充劑會增加發生心肌梗塞(心臟發作)的風險，即對於所有接受睪固酮補充劑者，其相對風險比值(Rate ratio, RR)為1.36, 95%信賴區間=1.3~1.81；在大於65歲男性其相對風險比值為2.19, 95%信賴區間=1.27~3.77，故歐洲藥品管理局(EMA)於2014年04月11日

開始針對所有含testosterone成份藥品之效益與風險進行全面性的審查^[15]。美國FDA則因2013年發表於美國醫學協會期刊之退伍軍人健康照護研究^[16] (Veterans Health Care Study)開始重新評估其心血管相關之安全性，此研究亦表明具有原先存在心臟疾病的男性接受睪固酮補充劑相較於沒有接受者，發生中風、心臟病發作和死亡增加30%的風險(Hazard ratio=1.29,

95%信賴區間=1.04~1.58)。近期2013年生物醫學期刊(BioMed Central)發表一篇回顧性統合分析^[17]，納入27個試驗(共2,994位男性)，試驗主要終點為心血管複合事件(composite cardiovascular events)，嚴重心血管事件定義為因心肌梗塞、不穩定心絞痛、冠狀動脈再生術、冠狀動脈疾病、心律不整、短暫性腦缺血發作、中風或鬱血性心臟衰竭等疾病，不包括深層靜脈栓塞，而導致死亡、危及生命或住院，涉及永久性傷害或需醫療介入治療。由漏斗圖(圖一)的左半邊可以看到許多篇小型研究結果認為睪固酮補充劑可以降低心血管相關事件，然而並無相似的小型研究認為睪固酮補充劑會增加心血管相關事件，可能存在一些發表性偏差(publication bias)的問題。此統合分析之研究間的異質性(I²)<30%，以固定效應(fixed-effect)模式分析，森林圖(圖二)

顯示27個試驗間之異質性為7.8%， $p=0.3484$ ，統合結果為睪固酮補充劑的使用者罹患心血管方面嚴重不良反應之風險的機率高於非使用者，勝算比(Odds ratio, OR)為1.54, 95%信賴區間= 1.09~ 2.18。

然而，其他研究結果未能提供睪固酮補充劑會增加心血管疾病風險之相關性證據，Baillargeon J等人發表之9年觀察性研究^[18]，發現睪固酮補充劑的使用與增加心肌梗塞風險並無相關性(Hazard ratio=0.84, 95%信賴區間=0.69~1.02)。Robert Tan等人的研究結果^[19]顯示較低發生心肌梗塞和中風風險(心肌梗塞相對風險比值為0.14, 95%信賴區間=0.098 to 0.211, $p<0.0001$ ；中風相對風險比值為0.107, 95%信賴區間=0.06 to 0.21, $p<0.0001$)。Corona G等人發表之系統性回顧研究^[20]並不支持睪固酮補充劑的使用與心血管不良事件之間的因果關係。



圖一、漏斗圖-檢定安慰劑對照、隨機分配試驗分布情形(關於睪固酮補充劑與心血管相關事件)

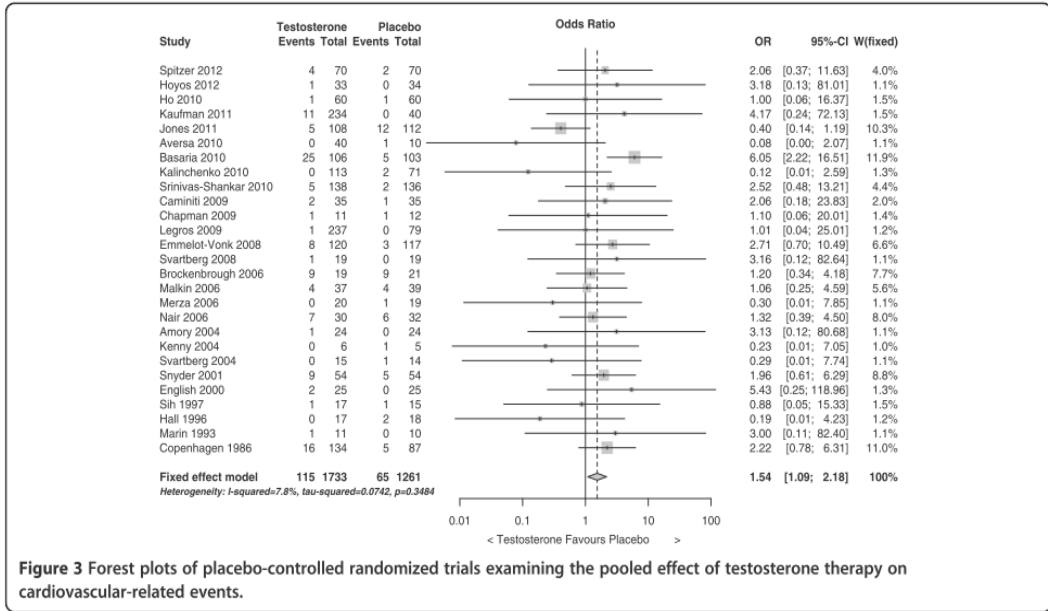


Figure 3 Forest plots of placebo-controlled randomized trials examining the pooled effect of testosterone therapy on cardiovascular-related events.

圖二、森林圖-觀察安慰劑對照、隨機分配試驗統合結果(關於睪固酮補充劑與心血相關事件)

四、結論

關於睪固酮補充劑是否會造成心血管方面嚴重不良反應之風險，經評估現有的文獻證據後，發現未有一致的證據可確認睪固酮用於性腺機能低下的男性會提高其心臟方面問題之風險，但仍然認為睪固酮補充劑的好處大於其風險，並建議要求醫療人員必須確認患者的實驗室檢驗數值證明體內睪固酮濃度低於正常值，且確定患者有出現睪固酮低下之相關徵候和症狀，才能給予睪固酮製劑治療。

美國FDA認為睪固酮製劑應保留給

因醫療相關狀況(例如遺傳疾病或腫瘤)導致睪丸功能受損之男性使用，並限制睪固酮製劑不能用於年齡相關的睪固酮低下(age-related low testosterone)，另建議藥廠進行安全性研究，以評估睪固酮對於年紀增加而導致睪固酮分泌減少之男性造成心血管的風險。

待目前正在進行的睪固酮製劑與心血管風險之安全性研究完成後，提供我們未來使用睪固酮製劑的效益風險評估，並且持續地監視其用藥安全。

References

1. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm383904.htm> (Accessed on 2014/12/22)
2. Testosterone Products: FDA/CDER Statement - Risk of Venous Blood Clots. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm402054.htm> (Accessed on 2014/12/22)

Refereneeces

1. Review of testosterone-containing medicines started.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/04/news_detail_002069.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (Accessed on 2014/12/22)
2. Possible cardiovascular problems associated with testosterone products.
<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/40587a-eng.php> (Accessed on 2014/12/22)
3. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). review does not confirm increase in heart problems with testosterone medicines.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002184.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (Accessed on 2014/12/22)
4. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/11/WC500177618.pdf (Accessed on 2014/12/22)
5. Harrison's Manual of Medicine, 15th Edition, Chapter 174, p791-793.
6. Summary of Product characteristics of Testosterone Enantate 250 mg/ ml Solution for Injection. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/391> (Accessed on 2014/12/22)
7. “應元” 長效睪丸素注射液 中文仿單 Testosterone Cypionate Injection“Y.Y.”
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm\)\)/ShowFile.aspx?LicId=01017919&Seq=001&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm))/ShowFile.aspx?LicId=01017919&Seq=001&Type=9) (Accessed on 2014/12/22)
8. 耐必多注射劑 中文仿單 Nebido 1000 mg/4ml solution for injection.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02024688&Seq=004&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm))/ShowFile.aspx?LicId=02024688&Seq=004&Type=9) (Accessed on 2014/12/22)
9. 恩賜特膠囊 中文仿單 Andriol Testocaps® 40mg Capsules.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(f35umy45cnjcmiesj3b2sbbv\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02015457&Seq=004&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(f35umy45cnjcmiesj3b2sbbv))/ShowFile.aspx?LicId=02015457&Seq=004&Type=9) (Accessed on 2014/12/22)
10. 昂斯妥凝膠 中文仿單 Androgel® Gel.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02023988&Seq=002&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(e04pn0ehoxhlg3313zlvwjrm))/ShowFile.aspx?LicId=02023988&Seq=002&Type=9) (Accessed on 2014/12/22)
11. Summary of Product characteristics of Nebido 1000 mg / 4ml, solution for injection.
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15661> (Accessed on 2014/12/22)
12. Finkle et al. “Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men.” PLoS One. 2014 Jan 29;9(1):e85805.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Testosterone_31/Procedure_started/WC500165210.pdf (Accessed on 2014/12/22)
13. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Testosterone_31/Procedure_started/WC500165210.pdf (Accessed on 2014/12/22)
14. Vigen et al. “Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels” JAMA. 2013 Nov 6;310 (17):1829-1836.
15. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC Med. 2013;11:108.
16. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo Y-F, et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. Ann Pharmacother 2014; 48: 1138-44
17. Tan R, Cook KR, Reilly WG. Testosterone therapy is not associated with higher risk of myocardial infarction or stroke: the low T experience. Abstract Book of the 2014 Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), p. 238, abstract #1353. <https://www.aace.com/files/late-breaking-abstracts-2014.pdf>
18. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone boosting medications: a systematic review and meta analysis. Expert Opin Drug Safety 2014; 13: 1327-51.