



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：許惠恆 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：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

110年02月
第31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：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品諮詢

Question & Answer

DOACs造成危及生命出血之緊急處置

陳柏璋

問：85歲男性病人因心房顫動使用apixaban 2.5 mg BID，服藥一陣子後出現呼吸困難，檢查發現為嚴重血胸導致呼吸困難，已立即停用apixaban，並輸注紅血球、血小板及給予tranexamic acid，仍持續出血，故醫師詢問院內有哪些反轉劑可緊急處置直接口服抗凝血藥 (direct oral anticoagulants, DOACs) 造成之危及生命出血？

答：2018年歐洲心臟學會 (European society of cardiology, ESC) 針對服用抗凝血藥出血情形提供治療方針，若為輕度出血，則可考慮延遲下一個劑量的抗凝血藥，或是停止服用，並重新檢視用藥選擇。若為大出血但不危及生命，除上述停藥步驟，需給予支持性措施，如給予機械性止血、內視鏡止血、手術止血、輸注紅血球或血小板，並可考慮給予tranexamic acid，若出現大出血且危及生命，除上述步驟外應再給予專一解毒劑 (如idarucizumab或andexanet alfa) 並可考慮給予非專一性的反轉劑如ciraparantag、凝血酶原複合物濃縮劑 (prothrombin complex concentrate, PCC)及活化的凝血酶原複合物濃縮劑 (activated prothrombin complex concentrate, aPCC)。

目前院內DOACs品項包括凝血酶直接抑制劑 (direct thrombin inhibitor, DTI) dabigatran (Pradaxa[®])、及凝血因子Xa抑制

劑 (factor Xa inhibitor) 如apixaban (Eliquis[®])、rivaroxaban (Xarelto[®]) 及edoxaban (Lixiana[®])。服用DOACs病人若需緊急接受侵入性診療或出現危及生命等嚴重出血時，需使用反轉劑快速反轉其抗凝血作用，目前已有專一性反轉劑及非專一性反轉劑。專一性反轉劑含idarucizumab (Praxbind[®])、andexanet alfa。Idarucizumab與dabigatran及其代謝物進行強力、具專一性的結合，並中和其抗凝血作用，故僅限用於dabigatran過量或使用dabigatran但需緊急手術避免大量出血之病人，對其他DOACs或傳統的warfarin、heparin無效，使用方法為靜脈注射2.5 g分兩次輸注，兩次最多間隔15分鐘。凝血因子Xa抑制劑之專一解毒劑為andexanet alfa，其機轉為競爭性結合Xa抑制劑，進而達到逆轉抗凝血作用。美國FDA目前核准作為rivaroxaban、apixaban解毒劑，需根據DOACs之最後服用時間及劑量評估本藥之使用方法 (如表)；然edoxaban因臨床資料樣本數不足無法確認其解毒效果，故為適應症外使用 (off-label use)。

非專一性反轉劑ciraparantag利用與抗凝血劑鍵結的方式而達到拮抗作用，可反轉DTI、凝血因子Xa抑制劑、heparin和低分子量heparin之作用，但目前仍在進行臨床試驗。PCC或aPCC可處理緊急且危及生命之出血情形。此病人因心房顫動，CHA₂DS₂-VASc分數6分 (高血壓、心衰竭、中風史、年齡 >75歲) 使用apixaban，

出現嚴重血胸合併呼吸急促 (每分鐘28次) 及血色素從8.5 g/dL下降至6.5 g/dL (參考值：男性13.0~18.0) 等情形需緊急止血後進行引流，考慮給予非專一性解毒劑PCC或aPCC，惟本院目前只有aPCC (Feiba®)，故建議此病患使用Feiba®作為本例的出血處置藥物。

Feiba®的成份包含不活化的第II、IX、X凝血因子及活化的第XII凝血因子，每1單位的Feiba®中至多含有0.1單位的第VIII凝血因子抗原，健保核准之適應症為治療A型及B型血友病發生抗第VIII及第IX凝血因子抗體者，含第VIII、XI、XII凝血因子抑制子之非血友病病人；因此應用於抗凝血藥品之解毒劑時，需自費使用。此藥使用於口服抗凝血劑造成危及生命出血之用法用量為50 U/kg靜脈注射或輸注，給藥速率勿超過每分鐘2 U/kg。使用禁忌症為瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation,

DIC)、急性血栓症或栓塞症 (包含心肌梗塞)。另外使用Feiba®的病人須監測血小板，若血小板數量低下可能導致Feiba®效果不佳。

本案病人因心房顫動使用apixaban，但出現危及生命之出血情形，已根據2018 ESC治療指引予以停藥，並輸注紅血球、血小板及給予tranexamic acid。經醫師評估後再使用Feiba® 2000 U infusion pump緊急處置後止血，於隔日置入胸管引流出2650 ml的血紅色引流液，血色素從6.5逐漸回升到10.1 g/dL，病人生命徵象回復穩定後出院。

參考資料：

1. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-93.
2. Adam Cuker, Allison Burnett, Darren Triller, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the anticoagulation forum. *Am J Hematol* 2019; 94: 697-709.

表、Andexanet alfa使用劑量表

Xa抑制劑	最後一次劑量	距離最後一劑Xa抑制劑用藥時間	
		<8 小時或未知	≥ 8小時
Apixaban	≤5 mg	低劑量	低劑量
	>5 mg 或未知	高劑量	低劑量
Rivaroxaban	≤10 mg	低劑量	低劑量
	>10 mg 或未知	高劑量	低劑量

低劑量：以每分鐘30 mg給予400 mg，然後在2分鐘內開始以每分鐘4 mg輸注120分鐘。

高劑量：以每分鐘30 mg給予800 mg，然後在2分鐘內開始以每分鐘8 mg輸注120分鐘。

藥品新知

Drug Update

Cabozantinib用於晚期腎細胞癌

林子超

根據2017年癌症登記年報資料顯示，腎惡性腫瘤發生率排名於男性為第15位、女性第17位；死亡率排名於男性為第14位、女性第17位，且病人有日益增加之趨勢。其中腎細胞癌約佔所有腎惡性腫瘤的94%，依細胞型態分類

以亮細胞 (clear cell) 腺癌最多，約佔腎細胞癌的62%，依序為乳突狀 (papillary) 細胞癌和嫌色 (chromophobe) 細胞癌。由於腎細胞癌早期通常無症狀，當被診斷時通常已是局部晚期或晚期。

第一至第三期腎細胞癌之治療以腎臟腫瘤切除手術為主，第四期及復發的病人主要使用藥物治療，化學治療與放射治療對腎細胞癌的效果不好。腎細胞癌藥物治療早期以細胞激素 (cytokine) 為主，如interferon- α (INF- α) 或 interleukin-2 (IL-2)，但副作用多，如高燒、顫抖等常讓病人難以忍受；2005年後以抑制血管新生 (anti-angiogenesis) 標靶藥物為主，包括sunitinib (Sutent[®])、pazopanib (Votrient[®]) 等抑制血管內皮生長因子受體 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs)，及temsirolimus (Torisel[®])、everolimus (Afinitor[®]) 等mTOR (mammalian target of rapamycin) 抑制劑。2015年後，免疫治療臨床試驗結果陸續發表，被核准用於晚期腎細胞癌的藥物包括nivolumab (Opdivo[®]) 併用ipilimumab (Yervoy[®])、pembrolizumab (Keytruda[®]) 以及avelumab (Bavencio[®]) 等。

Cabozantinib (Cabometyx[®]) 是美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 2016年核准通過的多靶點藥物，除了具有一般TKI藥物可抑制血管內皮生長因子受體如VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3等酪氨酸激酶活性外，也增強對cMET (hepatocyte growth factor receptor) 及AXL (growth arrest-specific protein 6 receptor) 等受體的抑制，此二者的過度表現被認為與VEGFR抑制劑的抗藥性有關，因此cabozantinib除了能抑制腫瘤內血管新生、阻斷腫瘤增殖外，對第一線TKI產生抗性的腎細胞癌仍有效。目前本院治療晚期腎細胞癌之TKI藥物比較如附表。

2016年發表的多國、多中心、隨機分派、開放性 (open-label) 第三期臨床試驗 (METEOR)，納入658位18歲以上曾接受過一或多種VEGFR TKI治療的晚期或轉移性亮細胞腎細胞癌病人，以1:1隨機分派至cabozantinib組 (60 mg，每日一次) 及everolimus組 (10 mg，每日一次)。研究結果顯示，cabozantinib組 (330

人) 與everolimus組 (328人) 相比，能延長整體存活期中位數4.9個月 (21.4個月 vs. 16.5個月， $p < 0.001$)，且能改善無惡化存活期中位數 (median progression-free survival) (HR 0.51, $p < 0.0001$) 與客觀緩解率 (objective response rate, ORR) (17% vs. 3%, $p < 0.0001$)。CABOSUN試驗為多中心、隨機分派、開放性第二期臨床試驗，納入157位未接受過治療之轉移性亮細胞腎細胞癌病人，以1:1隨機分派至cabozantinib組 (60 mg，每日一次) 及sunitinib組 (50 mg，連續治療4週後，停藥2週)。研究結果顯示，cabozantinib組 (79人) 與sunitinib組 (78人) 相比，能顯著增加無惡化存活期中位數 (8.2 vs. 5.6個月)，且減少34%惡化或死亡的比率 (adjusted HR, 0.66; one-sided $p = 0.012$)，客觀緩解率分別為33% (95% CI 23-44%) 與12% (95% CI 5.4-21%)。Cabozantinib與先前治療腎細胞癌的二線首選及一線藥物相比較，無惡化存活期皆有顯著改善。

臺灣衛生福利部於2018年10月核准cabozantinib用於未曾接受過治療的中/重度風險及先前經抗血管新生療法治療 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。建議劑量為60 mg每日一次，因為高脂食物會增加吸收速率41%，建議空腹 (進食前至少1小時或進食後至少2小時) 服用，不與食物併服，且因為是膜衣錠，需完整吞服整粒錠劑，不可將藥錠磨碎。常見的副作用包括肝指數異常 (68-86%)、腹瀉 (63-74%)、高血壓 (33-61%)、腎功能異常 (58%)、三酸甘油酯增加 (53%)、肢端紅腫症候群 (42-50%) 及疲倦 (41-56%) 等。對於輕度至中度的腎功能不全病人無需調整劑量，目前沒有重度腎功能不全病人使用經驗；而對於中度肝功能不全 (Child-Pugh B) 病人，起始劑量應降低至每日一次40 mg，重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 病人應避免使用此藥物。當出現第3或4級不良反應、無法耐受之第2級不良反應或下顎骨壞死 (osteonecrosis of jaw, ONJ) 時，應暫停使用至改善 (或緩解到第1級不良反應)，之後劑量以初始治療劑量減

少20 mg重新開始，若已降至20 mg亦無法耐受則應停藥。因此藥為CYP3A4之受質，併用強效CYP3A4抑制劑如ketoconazole及食用葡萄柚相關產品時，應減少每日劑量20 mg，直到停用強效抑制劑二至三天後才恢復原本劑量；併用強效CYP3A4誘導劑如carbamazepine時，在病人可耐受的前提下，劑量增加20 mg，但每日最大劑量不可超過80 mg，直到停用強效誘導劑二至三天後才恢復原本劑量。

服用cabozantinib的病人因曾有出血、可逆性後腦白質病變症候群及血栓事件案例，因此曾有出血病史(包括咳血、吐血及黑便)，出現癲癇、頭痛、視力障礙、意識混亂或心智功能改變，發生急性心肌梗塞或嚴重動/靜脈血栓栓塞的病人不可服用此藥。雖然下顎骨壞死發生的機率不高，若有下顎疼痛、骨髓炎、牙齒或牙周感染、牙痛或牙科手術後口腔或下顎癒合減緩應提高警覺，並請病人養成良好的口腔衛生習慣，於治療前及治療期間定期做口腔檢查，進行牙科手術或侵入性牙科處置前至少28天暫停使用此藥。因cabozantinib會對胎兒造成傷害，女性在接受治療期間及最後一次服藥後四個月內應避孕，亦不要哺餵母乳。

Cabozantinib已於2019年12月1日納入健保，適用於先前經抗血管新生療法治療無效的晚期腎細胞癌病人，此藥須經事前審查核准後使用，每次申請療程以3個月為限。Cabozantinib具雙重標靶作用在VEGFR和MET上，增加cMET及AXL的抑制，因此對產生抗性的一線TKI仍有效果，且與先前治療腎細胞癌的二線首選及一線藥物相比較，無惡化存活期皆有顯著改善。美國國家綜合癌症網路(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)及歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)治療準則已將cabozantinib列為晚期腎細胞癌第二線治療首選用藥，已納入健保給付。

參考資料：

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27.
2. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017;35: 591-7.

表、本院晚期腎細胞癌之酪胺酸激酶抑制劑藥品比較

學名	Cabozantinib	Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib	Axitinib	Lenvatinib
英文商品名	Cabometyx®	Sutent®	Nexavar®	Votrient®	Inlyta®	Lenvima®
中文商品名	癌必定	舒癌特	蕾莎瓦	福退癌	抑癌特	樂衛瑪
規格/含量(mg)	Tab, 60	Cap, 12.5	Tab, 200	Tab, 200	Tab, 1/5	Cap, 4/10
腎細胞癌相關適應症	1. 中/重度風險晚期腎細胞癌 2. 經抗血管新生療法治療後的晚期腎細胞癌	1. 晚期/轉移性腎細胞癌(病理為亮細胞癌) 2. 高復發風險成人腎細胞癌腎切除後的輔助治療	已接受interferon-alpha或IL-2治療失敗，或不適合以上兩種藥物之晚期腎細胞癌病患	晚期腎細胞癌之第一線治療，或用於已接受過cytokine治療失敗之晚期腎細胞癌患者	治療已接受過sunitinib或cytokine治療失敗的晚期腎細胞癌病患	和everolimus併用治療曾經接受過一種抗血管新生療法的晚期腎細胞癌病人
用法用量	60 mg QD; Child-Pugh B: 40 mg QD	50 mg QD	400 mg BIDAC	800 mg QDAC; Child-Pugh B:考慮其他替代藥物或200 mg QD	5 mg q12h; Child-Pugh B: 2.5 mg q12h	18 mg QD; CrCl<30 mL/min或Child-Pugh C: 10 mg QD 4 mg 1,214/cap 10 mg 1,214/cap
健保價(元)	5,494/tab	1,064/cap	863/tab	609/tab	1 mg 208/tab 5 mg 937/tab	4 mg 1,214/cap 10 mg 1,214/cap
日藥費(元)	5,494	4,256	3,452	2,436	1,874	3,642