



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

102年4月 主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw 版權所有
第23卷第4期 編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千澐、李婉詩、王苾如 翻印必究

處方討論

Rx Focus

序列性療法 根除幽門螺旋桿菌之新策略

莊承芳

案例：A先生，77歲，因胃潰瘍解黑便入院，經胃鏡切片發現幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 感染，醫師為提高幽門螺旋桿菌根除率而選擇序列性療法(sequential therapy)，處方esomeprazole (Nexium®) 40 mg qd和amoxicillin (Supercillin®) 1 g bid使用5天，接著再併用esomeprazole 40 mg qd、clarithromycin (Klaricid®) 500 mg bid及metronidazole (Flagyl®) 500 mg bid 5天。

討論：幽門螺旋桿菌是引發胃潰瘍及胃癌的重要因子之一，由於近幾年許多國家發現標準三合一療法(併用質子幫浦阻斷劑、amoxicillin和clarithromycin 7-10天)對於幽門螺旋桿菌的根除率已低於80%，因此一些可提高根除率之治療新策略被一一提出，包含延長治療天數至14天、序列性療法或加入其他抗生素如levofloxacin等療法。研究顯示序列性療法效果優於7天或10天三合一療法，其對clarithromycin抗藥性菌株的有效性亦優於三合一療法，因而被視為有潛力成為第一線根除幽門螺旋桿菌的治療方法之一。然而，若要將序列性療法取代三合一療法成為標準治療尚有些議題需要釐清，第一、大部份的研究皆無進

行敏感性試驗且因抗藥性菌株的盛行率各不相同，因此不同國家無法採用相同之治療策略；第二、缺乏比較序列性療法與14天三合一療法療效的大型試驗；第三、若將10天序列性療法延長至14天之療效是否優於14天三合一療法尚不得而知；第四、如何根據區域性之抗藥性菌株的盛行率來選擇最適當的療程？

針對上述疑問，Liou等人在2012年發表一多中心、開放性、隨機對照試驗比較10天或14天序列性療法和14天三合一療法三者之療效。試驗從台灣6個醫學中心納入共900位診斷為幽門螺旋桿菌感染者(其中699位病患進行胃鏡切片採樣培養菌株)，隨機分派至三種療程組合：第一組為10天序列性療法，前5天併用lansoprazole和amoxicillin，後5天併用lansoprazole、clarithromycin和metronidazole；第二組為14天序列性療法，前7天併用lansoprazole和amoxicillin，後7天併用lansoprazole、clarithromycin和metronidazole；第三組為lansoprazole、amoxicillin和clarithromycin併用14天之三合一療法。結果顯示14天序列性療法對於幽門螺旋桿菌根除效果顯著優於14天三合一療法(90.7% vs. 82.3%； $p=0.003$)，且10天序列性療法根除率比起14天三合一療法亦有較優的療效趨勢，但統計未達顯著差異(87.0% vs. 82.3%)。此外，本研究還分析菌株抗藥性、CYP2C19基因多型性、CagA和VacA細菌

毒性因子(bacterial virulence factors)等可能會影響療效的因素，實際對於三組治療根除率的影響，結果顯示菌株抗藥性是影響根除率最重要的因子，其中對clarithromycin有抗藥性菌株所有療程之療效皆明顯降低，而對metronidazole有抗藥性菌株則會降低序列性療法療效，但CYP2C19基因多型性及細菌毒性因子均不會影響各組之根除率。於此作者將本試驗之三組不同治療療程選擇對照於抗菌劑感受性的結果建立一決策模型，可依當地抗藥性菌株盛行率來準確預測不同療程之根除率，資料顯示14天序列性療法在全球各區皆為最有效的療程。然而，在clarithromycin抗藥性菌株盛行率>40%和<5%地區以及metronidazole抗藥性菌株盛行率>80%地區，14天序列性療法沒有明顯優勢；10天序列性療法之成效僅在metronidazole抗藥性菌株盛行率<40%地區優於14天三合一療法。總括上述結果，作者建議14天序列性療法適用於metronidazole抗藥性菌株盛行率介於40-80%及clarithromycin抗藥性菌株盛行率5-40%之地區，且在metronidazole抗藥性菌株盛行率<40%地區療程可從14天縮短為10天。此研究不僅支持序列性療法可當作治療幽門螺旋桿菌感染的第一線治療，亦與歐洲第四版的馬斯垂

克共識(Maastricht IV Consensus Report)提出應該根據當地幽門螺旋桿菌抗藥性之盛行率來選擇第一線治療療法的結論一致，並建立一個可依地區性抗藥盛行率來選擇最佳之殺菌療法的決策模型，此創新的治療策略可望成為新幽門桿菌治療準則之依據。

據此，反觀國內幽門螺旋桿菌抗藥性情況，依Chang等人於2009年研究顯示國內clarithromycin抗藥性菌株盛行率約為10.6%，而metronidazole抗藥性菌株盛行率則約為26.7%，顯示在台灣地區常規使用14天三合一療法可能不是治療幽門螺旋桿菌的最佳選擇，雖然未來序列性療法可望晉升成為第一線根除幽門螺旋桿菌之治療方法，然而這並非表示序列性療法一定優於傳統三合一療法。臨床上尚須多方考量藥費、病人服藥順從性(序列性療法之用法較為複雜)及藥品副作用等因素，依病人情況選擇合適治療策略，始能達到最佳治療目標。

參考資料：

1. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013;381:205-13.
2. Greenberg ER, Chey WD. Defining the role of sequential therapy for *H pylori* infection. *Lancet* 2013;381:180-2.

藥品評估

Drug Evaluation

新一代口服抗凝血藥之探討

陳靖文

傳統治療或預防血管栓塞症，不外乎使用肝素(heparin/ LMWH)或warfarin，但heparin因非口服，使用較不便利，口服劑型的warfarin，則有多重藥品與食物交互作用及增加出血風險而需定期監測INR，故造成諸多的限制。因此新一代的口服抗凝血劑，在21世紀相繼問市，如factor Xa inhibitor rivaroxaban (Xarelto[®], 拜瑞妥)於2008年獲歐盟許可、apixaban於2012年獲歐盟及美國FDA許可，而

direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate (Pradaxa[®], 普栓達)則於2010年由美國FDA核准上市。此二類全新機轉口服抗凝血劑，為近年首次療效不劣於甚至優於heparin或warfarin且無需監測INR及副作用較少之新藥。

Gómez-Outes等人於2012年系統性評估rivaroxaban、dabigatran、apixaban與針劑LMWH-enoxaparin用於下肢重大骨科手術後靜脈血栓栓塞症之療效與安全性，研究結果顯

示rivaroxaban療效顯著優於enoxaparin (RR 0.48, 95% CI 0.31-0.75)，而dabigatran與apixaban相較enoxaparin，其療效則無差異，相對風險分別為 (RR 0.71, 95% CI 0.23-2.12) 及 (RR 0.82, 95% CI 0.43-0.99)。然而，相對出血風險評估顯示，rivaroxaban具較高風險 (RR 1.25, 95% CI 1.05-1.49)，dabigatran並無顯著提高出血風險 (RR 1.12, 95% CI 0.94-1.35)，反觀apixaban，還具有較低出血風險之優勢 (RR 0.82, 95% CI 0.69-0.98)，故結論顯示新一代口服抗凝血劑用於預防靜脈血栓栓塞療效均不劣於warfarin，但因dabigatran在台尚未許可此適應症，又apixaban尚未經衛署核可，故僅能以rivaroxaban作為替代用藥。

針對預防AF導致中風或全身性栓塞，Miller等學者於2012年統合分析比較dabigatran、rivaroxaban、apixaban與warfarin，RE-LY試驗發現dabigatran預防效果不亞於甚至優於warfarin (RR 0.66, 95% CI 0.53-0.82)，ROCKET AF的統計結果指出，rivaroxaban與warfarin預防效果相當 (RR 0.88, 95% CI 0.75-1.03)，ARISTOTLE試驗結論apixaban也較warfarin佳 (RR 0.80, 95% CI 0.67-0.95)。同時，三個

試驗統合後，主要出血事件發生率與warfarin相比無顯著差異 (RR 0.88, 95% CI 0.71-1.09)，而臨床較擔心的顱內出血副作用亦較warfarin風險低 (RR 0.49, 95% CI 0.36-0.66)，但腸胃道出血風險，warfarin則較低 (RR 1.25, 95% CI 0.91-1.72)，故治療指引建議，應衡量臨床效益及患者出血風險，作為選擇新一代口服抗凝血劑依據。

台灣已核准rivaroxaban三種劑量，其中10 mg用於預防下肢骨折術後之靜脈栓塞症，腎功能 >30 ml/min無需調整劑量，15 mg與20 mg用於非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞，中度腎功能30-50 ml/min應改用15 mg qd，而兩族群皆禁用於重度腎功能不全者(Ccr <30 ml/min)。常見副作用為胃腸不適(如上腹部痛、胃腸潰瘍、胃腸出血等)。與強效cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)及P-glycoprotein (P-gp)抑制劑(如azole類抗黴菌藥、ritonavir等)或CYP3A4及P-gp誘導劑(如rifampin)併用時，可能增加或降低其血中濃度，故應避免。健保給付限10 mg用於靜脈血栓高危險病患，接受人工髖或膝關節置換術或再置換術之術後靜脈血栓栓塞症之預防，其餘

表、本院現有口服抗凝血劑之比較

學名	Warfarin	Rivaroxaban	Dabigatran
英文商品名	Coumadin [®] 、Cofarin [®]	Xarelto [®]	Pradaxa [®]
中文商品名	可邁丁、可化凝	拜瑞妥	普栓達
藥理分類	Vitamin K antagonist	Factor Xa inhibitor	Direct thrombin inhibitor
衛生署適應症	1.預防或治療靜脈血栓症及肺栓塞 2.預防或治療因心房纖維顫動或更換心臟瓣膜引起之血栓性栓塞症	1.用於非瓣膜性心房顫動且有危險因子 2.治療急性有症狀近端深部靜脈血栓或預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞
劑型含量	Tab, 1、5 mg	Tab, 10、15、20 mg	Cap, 110、150 mg
頻次	QD (依INR控制目標調整)	QD	BID
腎功能不全	無需調整	Ccr <30 ml/min禁用	Ccr <30 ml/min禁用
懷孕分級	X	C	C
監測INR	需要	不需要	不需要
解毒劑	Vitamin K	無	無
健保單價	5 mg: 4.98元 1 mg: 2.88元	10 mg: 98元 15 mg: 98元 20 mg: 98元	110 mg: 58元 150 mg: 58元

劑量也於102年2月取得用在非瓣膜性心房顫動給付。另台灣目前核准dabigatran二種劑量110 mg及150 mg皆用於非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞，並依RE-LY試驗設計制定健保規範。腎功能正常之成人建議起始劑量為150 mg bid，空腹或飯後服用，具出血風險者（如Ccr 30-50 ml/min、年齡 \geq 75歲、中風評估量表CHADS2 \geq 3、先前有腸胃出血）則建議使用110 mg bid。服用時應整粒吞服，不宜打開膠囊或咀嚼服用。若欲由warfarin轉換成dabigatran，需先停用warfarin且INR需降至2.0以下；若由dabigatran轉換成warfarin，則需應依據病患腎功能調整，Ccr $>$ 50 ml/min，在停用dabigatran 前3天開始使用warfarin，Ccr 31-50 ml/min，於停用前2天開始使用。常見副作用與rivaroxaban雷同。再者，因dabigatran非經CYP450代謝，少有藥品間交互作用，但前驅藥dabigatran etexilate為P-gp的受質，吸收時可能受P-gp誘導劑（如rifampin）或抑制劑（如ketoconazole、dronedarone）影響，故應避免同時併用。

新一代口服抗凝血劑，不僅可取代使用不便的heparin針劑亦可提供口服warfarin順從性不佳，導致無法有效控制INR者新的用藥選擇。因半衰期皆較warfarin短，病人若欲進行開刀或拔牙手術，無需等候一星期，加上藥品與食物間交互作用少，故更安全便利。然雖無需常規監測INR，可減少患者的不便性，但無法準確評估出血傾向，且尚無解毒劑可拮抗藥效，僅能以支持療法（如給予新鮮冷凍血漿）及停用藥品等處置，均為其缺點。另外，目前新一代口服抗凝血劑彼此間尚無直接療效評估研究，後續臨床使用之選擇與安全性仍值得觀察。本院口服抗凝血劑之比較如附表。

參考文獻：

1. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ*. 2012;344:e3675.
2. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110:453-60.

用藥新警訊

Medication Watch

2013年2月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
2.16	因針劑瓶內發現微粒，Gilead生物製劑公司主動回收cidofovir (Vistide [®])針劑藥品，批號B120217A。	Cidofovir可治療後天免疫缺乏症候群(AIDS)病人的巨細胞病毒視網膜炎(cytomegalovirus retinitis)，限靜脈輸注使用。經查該藥品未取得台灣藥品許可證。
2.23	因上市後報告顯示peginesatide (Omontys [®])針劑可能導致嚴重過敏反應，如危及生命的過敏性休克，美國FDA及Affermax、Takeda藥廠宣佈全面回收peginesatide (Omontys [®])10 mg及20 mg針劑，並建議停止使用該藥品。	2012年3月美國FDA核准紅血球生成刺激劑(erythropoiesis stimulating agent)：peginesatide (Omontys [®])用於治療慢性腎病且接受洗腎患者的貧血。報告顯示約0.2%的病人產生過敏反應，其中約0.02%的病人使用第一劑peginesatide的30分鐘內產生致死的過敏性反應。經查該藥品未取得台灣藥品許可證。