



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 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

109年1月
第30卷第1期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=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

藥品評估

Drug Evaluation

治療VRE (Vancomycin Resistant Enterococci) 之藥品比較

吳建興

腸球菌為革蘭氏陽性球菌，是存在於人體腸道中的正常菌叢。過去在分類學上屬於D群鏈球菌，後來獨立成為一屬，其中最常見的菌種為糞腸球菌 (*Enterococcus faecalis*) 及屎腸球菌 (*Enterococcus faecium*)。正常情形下，vancomycin與細菌形成細胞壁肽醣的前質末端D-alanine-D-alanine具有高度親和力，可阻止前質加到正在生長的肽醣上，進而抑制腸球菌細胞壁合成。但抗藥性菌株，因前質末端的D-alanine-D-alanine改變成D-alanine-D-X (X=lactate或serine) 或D-alanine，使得vancomycin對其親和力降低，導致無法抑制腸球菌細胞壁的合成。Vancomycin抗藥性腸球菌 (vancomycin resistant Enterococci, VRE) 感染的病患可能造成腹腔內及骨盆腔感染、菌血症、心內膜炎、腦膜炎及敗血性休克等。

另外，VRE患者常常同時對beta-lactams及aminoglycosides有抗藥性，以致於用藥選擇受限制，往往只剩三種藥品治療VRE：包括daptomycin (Cubicin[®]，救必辛，500 mg/vial)、linezolid (Zyvox[®]，采福適，600 mg/tab、bag) 及tigecycline (Tygacil[®]，老虎黴素，50 mg/vial)。Daptomycin作用機轉為與細菌細胞膜結合引起膜電位快速的去極化，造成細菌DNA、RNA、蛋白質的合成受到抑制，最後導致細菌死亡。Linezolid和tigecycline作用機轉則分別為與細菌核糖體的50S和30S subunit結合來抑制細菌蛋白質合成達到抗菌效果。

Balli等人於2014年發表的研究指出，967位大於18歲的病患以daptomycin或linezolid治療

VRE菌血症，結果顯示daptomycin相較linezolid會增加病患30天所有原因導致死亡率 (OR 1.61, 95% CI 1.08-2.4)、感染相關的死亡率 (OR 3.61, 95% CI 1.42-9.2)、住院內死亡率 (OR 1.83, 95% CI 1.05-3.2) 及整體死亡率 (OR 1.41, 95% CI 1.06-1.89)，而在VRE菌血症復發率、微生物的治癒率及臨床治癒率則無統計學上的差異，因此病患如血液培養顯示VRE感染，首選藥品為linezolid，其次才為daptomycin。

Daptomycin和linezolid抗菌範圍相似，對抗藥性格蘭氏陽性菌有效 (如MRSA、VRE等)，而tigecycline另外對抗藥性格蘭氏陰性菌 (如MDRAB、CRE等)、厭氧菌、非典型菌有效。對於肝腎功能不全者，需注意daptomycin於腎功能不全者 (Ccr<30 ml/min、HD或CVVH) 須調降頻次到每2日一次，tigecycline於重度肝功能不全者 (Child-Pugh C) 維持劑量須調降一半。另外，daptomycin與含糖稀釋輸液不相容，tigecycline於血液及尿液濃度低，故若血液及尿液檢體培養VRE時，治療效果反而差。在交互作用方面，daptomycin與HMG-CoA reductase inhibitors (statins) 併用時，會增加肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 上升或肌肉病變症狀產生，當病患CK大於10倍正常值上限或CK升高大於5倍正常值上限且有肌肉病變症狀產生時，皆應立即停藥。因此建議治療前應測量病人CK基準值且在治療期間需每星期監測一次，並觀察有無肌肉病變症狀產生。Linezolid治療時需避免食用含大量tyramine的飲食及adrenergic agonists，以避免血壓上升；而與選擇性血清素再吸收抑制劑、

三環抗憂鬱藥品、meperidine等併用時，可能發生serotonin syndrome，應避免併用，若病人正在使用抑制單胺氧化酶藥品(如phenelzine、isocarboxazid等)或停用不到兩週，linezolid則不建議併用。在不良反應方面，daptomycin要小心CK上升或肌肉病變症狀、嗜伊紅性白血球肺炎等，linezolid則為骨髓抑制、乳酸中毒等，tigecycline為高膽紅素血症、急性胰臟炎等。有關治療VRE藥品之比較如附表。

腸球菌原是存在於人類腸道中的正常菌叢之一，但近來已成為感染的重要致病菌。由於抗生素濫用的問題，使其很容易產生多重抗藥性腸球菌，成為治療上的一大難題。因此抗生

素合理的管控，才是避免其抗藥性產生的重要關鍵。VRE治療藥品的選擇臨床使用上應考慮病人細菌培養檢體、肝腎功能、併用之交互作用、不良反應等選用。此外，要避免腸球菌接觸傳染，造成交互感染的情況，務必要落實勤洗手、加強環境消毒及作好隔離措施，才是最重要的預防方式。

參考資料：

1. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000;342:710-21.
2. Balli EP, Venetis CA, Miyakis S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Antimicrob Agents and Chemother* 2014;58:734-9.

表、治療VRE藥品之比較

學名	Daptomycin	Linezolid	Tigecycline
英文商品名	Cubicin [®]	Zyvox [®]	Tygitil [®]
中文商品名	救必辛	采福適	老虎黴素
規格含量	Vial, 500 mg	Tab, bag, 600 mg	Vial, 50 mg
蛋白質結合率	90-93%	31%	71-89%
半衰期	8.1 小時	6.4 小時	27.1 小時
主要排除途徑	尿液	尿液	糞便
劑量	6 mg/kg qd	600 mg q12h	Loading: 100 mg Maintenance: 50 mg q12h
輸注時間	> 0.5 小時	0.5-2 小時	0.5-1 小時
腎功能異常	Ccr<30 ml/min, HD ^a , CVVH ^b : qod	不須調整劑量	不須調整劑量
肝功能異常	不須調整劑量	不須調整劑量	Child-Pugh C: Loading: 100 mg Maintenance: 25 mg q12h
健保單價	3,261元/vial	644元/tab,1,029元/bag	1,526元/vial
每日健保費	3,261元	Tab:1,288元,bag:2,058元	3,052元

^a HD (hemodialysis): 血液透析

^b CVVH (continuous venous venous hemofiltration): 連續性靜脈對靜脈血液過濾

藥品新知

Drug Update

Lenvatinib治療轉移性肝細胞癌

胡晉嘉

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是成人常見的肝臟原發腫瘤，根據世界衛生組織2018年的統計，肝癌為全球第6大癌症，在臺灣每年約有6000到7000人死於此疾病，發生

率和年齡成正比，在60到70歲達到高峰，男女比為2.4：1。常見的危險因子包括B型肝炎帶原者、慢性B或C型肝炎、酒精性肝炎(酗酒)、脂肪肝、肝硬化、肝癌家族史及黃麴毒素等，

較為罕見的則有遺傳性血鐵沉積症 (genetic hemochromatosis) 和 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症 ($\alpha 1$ -antitrypsin deficiency) 等；此外，原發性膽汁性膽管炎 (primary biliary cholangitis) 到了末期也可能導致肝癌。由於肝癌的臨床症狀不明顯，故只能靠抽血檢查如甲型胎兒蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 來輔助診斷，若AFP超過400 mcg/ml則應以螺旋電腦斷層或動態對比核磁共振進一步確認。

肝細胞癌的治療方式可根據巴塞隆納臨床肝癌分期 (barcelona clinic liver cancer, BCLC) 選擇，依照病患的體能狀態 (performance status, PS) 和肝硬化程度 (Child-Pugh class) 分為stage 0、A、B、C、D。Stage 0一般以手術切除即可；stage A可考慮治癒性療法如消融法 (ablation)、放射線治療和肝臟移植，其中消融法最常用的是射頻燒灼 (radiofrequency ablation, RFA)，其他還有冷凍消融 (cryoablation)、經皮穿刺酒精注射 (percutaneous alcohol injection) 和微波 (microwave)；stage B則以肝動脈栓塞療法為主，包括化療栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE)、載藥微球栓塞 (tace with drug-eluting beads, DEB-TACE)、釔-90放射性栓塞 (radioembolization with yttrium-90, Y-90-RE)，須注意失償性肝硬化 (decompensated cirrhosis) 及肝門脈血流不足的病人不可使用肝動脈栓塞療法；出現遠端轉移的病人則屬於stage C，以全身性藥物治療為主；stage D已屬於末期並無有效之療法，只能以支持性療法來緩解病患的不適。

肝癌細胞的代謝與解毒能力強，對於化療的反應不佳，故現今臨床上均以標靶藥品作為肝細胞癌藥物治療的主力。一線治療藥品除了sorafenib (Nexavar[®]) 可用於Child-Pugh A或B外，近年還多了lenvatinib (Lenvima[®])，可更顯著延長整體存活期，但須注意lenvatinib只能用在Child-Pugh A的病人。對於治療失敗的病人則可選擇二線用藥regorafenib (Stivarga[®])、cabozantinib (Cabometyx[®])、ramucirumab (Cyramza[®]) 及免疫療法的nivolumab (Opdivo[®]) 和pembrolizumab (Keytruda[®])，除了nivolumab無論Child-Pugh A或B都可以使用外，其他藥品都只能用在Child-Pugh A的病人，對於AFP大於400 ng/mL的患者，建議優先使用ramucirumab來治療；另外thalidomide雖然沒有肝細胞癌的適應症，但具有抗血管新生的效果，且有文獻證實其療效。

Lenvatinib於2015年在美國核准上市，原本是用來治療甲狀腺癌及腎細胞癌，隨後在2018年又取得了肝細胞癌的適應症，衛生福利部也在同年核准本藥品用於無法手術切除且不適合局部治療的晚期肝細胞癌患者。Lenvatinib為廣效型tyrosine kinase inhibitor，可抑制VEGFR 1 & 2 & 3、FGFR1 & 2 & 3 & 4、PDGFR- α 、KIT及RET等proinvasive receptor tyrosine kinase以阻斷癌細胞生長訊息傳遞。根據2018年一項隨機雙盲的第三期不劣性試驗，將954名經由組織學或細胞學診斷為無法以手術切除的肝細胞癌病人以1:1分成每日給予lenvatinib 12 mg (體重 ≥ 60 公斤) 或8 mg (體重 < 60 公斤) 的實驗組及給予sorafenib每日兩次400 mg的對照組，以28天為一個療程，主要療效指標為總體存活期中位數，lenvatinib組為13.6個月，sorafenib組則為12.3個月 (HR 0.92, 95% CI 0.79-1.06)，結果顯示lenvatinib的療效並不低於sorafenib。Lenvatinib組常見的不良反應為高血壓 (42%)、腹瀉 (39%)、食慾下降 (34%) 和體重減輕 (31%)，sorafenib組則是手足症候群 (52%)、腹瀉 (46%)、高血壓 (30%) 和食慾下降 (27%) 等，整體來說lenvatinib的副作用較輕微，也較不影響病人生活品質，和sorafenib相比起來安全性較高。

Lenvatinib用於肝細胞癌的建議劑量須依病人實際體重區分，60公斤以上者每日口服一次12 mg，60公斤以下者每日口服一次8 mg即可；因本藥品可能對胎兒造成傷害，故女性在治療期間及療程結束後30天內建議採取有效避孕措施；雖然本藥品不須依肝腎功能調整劑量，但若在治療期間出現肝腎毒性，如第三級以上的肝損傷 (Child-Pugh C)、腎損傷 (KDIGO stage 3) 或蛋白尿 (24小時內尿蛋白含量超過2公克)，則須暫停治療，待毒性程度降到第一級以下再考慮重新以較低劑量給藥或永久停止治療。發生不良反應時的劑量調整方式為每發生一次就降低4 mg，若已降至隔日一次4 mg的最低劑量仍發生不良反應，則應停止使用本藥品。本品膠囊可整粒吞服或溶解於小杯液體後服用，溶解方式為將膠囊放入15毫升的水或蘋果汁中 (不需打開或壓碎)，靜置至少10分鐘，再攪拌至少3分鐘。飲用混合液後，再加入15毫升的水或蘋果汁於玻璃杯中，攪勻後飲用完水或蘋果汁即可。本藥品可空腹或隨餐服用，建議每日於固定時間服用，平時應置於30°C以下的陰涼乾燥

處保存。另外本藥品為中致吐性，若病患有需求可使用預防性的止吐藥。

隨著近年來肝細胞癌藥物治療的蓬勃發展，現在不但有許多新的第二線藥品可供病患選擇，lenvatinib更因為有較好的療效及較低的副作用，而可望取代sorafenib成為肝細胞癌第一線治療藥品，待日後取得健保給付後將可造福廣大的肝細胞癌患者。

表、Lenvatinib和sorafenib的比較

學名	Lenvatinib	Sorafenib
英文商品名	Lenvima [®]	Nexavar [®]
中文商品名	樂衛瑪	蕾莎瓦
規格含量	Cap, 4 mg/10 mg	Tab, 200 mg
適應症	晚期分化型甲狀腺癌 晚期腎細胞癌 晚期肝細胞癌	晚期分化型甲狀腺癌 晚期腎細胞癌 晚期肝細胞癌
用法用量	PO BW ≥ 60 kg : 12 mg QD BW < 60 kg : 8 mg QD	PO 400 mg BID
藥價	1,335元/cap (自費)	863元/tab (健保)

用藥新警訊

Medication Watch

2019年12月藥物安全警訊

許櫻寶、周千滢、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
12/19	美國FDA發佈警訊，服用中樞神經抑制劑或罹患肺部疾病患者使用gabapentin (Neurontin [®] , Gralise [®] , Horizant [®]) 或 pregabalin (Lyrica [®] , Lyrica [®] CR) 可能會發生嚴重呼吸困難。FDA要求藥品仿單新增相關警語。	Gabapentin (Neurontin [®] , Gralise [®] , Horizant [®]) 及pregabalin (Lyrica [®] , Lyrica [®] CR) 核准適應症為治療局部癲癇發作之輔助治療、帶狀皰疹後神經痛，pregabalin (Lyrica [®] , Lyrica [®] CR) 亦可用於糖尿病週邊神經病變所引起的神經性疼痛、纖維肌痛及脊髓損傷所引起的神經性疼痛，兩者常見的副作用包括嗜睡、暈眩、弱視或複視、協調及專注機能異常、週邊水腫等。美國FDA回顧不良事件通報資料庫 (FAERS)，發現2012至2017年之間共有49件服用gabapentin或pregabalin發生嚴重呼吸困難的案例，其中有12件致死案例，個案皆具有至少一種呼吸道危險因子。FDA提醒醫療人員，使用gabapentin或pregabalin可能會發生嚴重、危及生命、甚至致命的呼吸困難，尤其是同時服用鴉片類止痛劑、benzodiazepine類等中樞神經抑制劑、罹患肺部疾病患者及年長者。用於上述對象時，應以最低劑量開始服用，並定期監測病人是否出現呼吸困難或嗜睡症狀。FDA提醒病人，應依醫囑服藥，若同時併用其它藥品，應主動告知醫師，服藥期間若出現精神紊亂、不尋常頭暈、極度嗜睡、呼吸淺慢或呼吸困難、應對無反應、嘴唇發紫等症狀，應立即儘速就醫。本院現有品項為Neurontin [®] cap 100 mg (gabapentin) 及Lyrica [®] hard cap 75 mg (pregabalin)。

參考資料：

1. Yang W, Wang D, Huang L, et al. Thalidomide Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) for Intermediate or Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and GRADE Approach. Asian Pac J Cancer Prev 2018;19:2043-55.
2. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018;391:1163-73.