



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

112年1月
第33卷第1期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Ivermectin無法減少輕中症 COVID-19惡化

張立人

自從COVID-19疫情爆發以來，科學家們不斷的在找尋有效治療或預防的藥品，除了主流的疫苗、remdesivir、nirmatrelvir-ritonavir以及molnupiravir，其他如hydroxychloroquine、lopinavir-ritonavir、metformin、pegylated interferon lambda、ivermectin、flvoxamine也都有許多研究，其中ivermectin因為價格便宜、多數國家皆有上市且容易取得，所以備受期待。此藥原本作為抗寄生蟲藥物，可連接其肌肉或神經上的麩胺酸閘門氯離子通道 (glutamate-gated chloride channels)，促使氯離子流出而過極化細胞膜，進而癱瘓蟲體。可治療蟠尾絲蟲病 (onchocerciasis)、糞小桿線蟲病 (strongyloidiasis) 以及體外寄生蟲感染 (ectoparasites) 如疥瘡 (scabies)。另外，也有被研究用於治療SARS-CoV-1、HIV、登革熱病毒、黃熱病等，但確切的機轉未知，且尚未獲得適應症。在SARS-CoV-2亦有體外研究發現具有抑制病毒進入宿主細胞的能力，以及少數早期小型的隨機對照試驗發現有治療與預防重症的效果，但多數研究的樣本數低於百人、證據等級不足，實驗結果不一，甚至有部分論文涉及違規行為與統計偏差而被撤銷出版。

直到2022年2月與5月分別在JAMA與NEJM刊登了兩篇大型的隨機對照試驗，揭曉了ivermectin對於COVID-19的治療效果。首先刊登在JAMA為於馬來西亞進行的開放性試驗 (open-label trial) I-TECH (The Ivermectin Treatment Efficacy in COVID-19 High-Risk Patients)，收錄50歲以上輕中症具重症風險之COVID-19確診者，共490位住院病人，分成使用ivermectin 0.4 mg/kg PO QD共5天加上標準照護，與單純標準照護組。結果顯示ivermectin無法減少輕中症具重症風險之COVID-19確診者症狀惡化 (21.6% vs. 17.3%, RR 1.25, 95% CI 0.87-1.80, $p=0.25$)，其他次要試驗目標如插管率、進住加護病房率、28天內住院死亡率等皆無顯著差異。本藥最常見副作用為腹瀉，整體副作用發生率用藥組為13.7%、對照組為4.4%，嚴重副作用在用藥組為4件、對照組為1件。根據Krolewiecki等人的研究認為此藥物的抗病毒效果與其濃度具相關性，其他研究使用ivermectin劑量範圍在0.2-0.6 mg/kg/day，但此研究發現0.4 mg/kg/day已有副作用升高的趨勢，故增加劑量的效益仍存疑，然而本研究非雙盲試驗，可能會使治療組的副作用被高估、對照組的副作用被低估。

刊登在NEJM於巴西執行的更大型雙盲隨機對照試驗TOGETHER (Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19)，收錄18歲以上出現症狀7天內之高住院風險門診確診者，共1358人，分成使用ivermectin 0.4 mg/kg PO QD共3天與安慰劑組。主要試驗目標為28天內因COVID-19的住院或送急診超過6小時的比率、次要試驗目標為第3與第7天病毒清除率、任何原因的住院率、住院天數、症狀恢復時間、全因死亡率、插管率、呼吸器使用天數、生活品質等。結果顯示全部皆無顯著差異，代表ivermectin無法減少高住院風險門診COVID-19病人的住院率 (14.7% vs. 16.3%, RR 0.89, 95% CI 0.70-1.16, $p=0.90$)，不管是用intention-to-treat、modified intention-to-treat還是per-protocol的方式統計皆無顯著差異，在副作用

方面，兩組發生率亦無顯著差異。

此兩篇研究的結論與WHO公布的治療指引方向相同，不建議使用ivermectin來治療任何嚴重度之COVID-19病人，即便它廉價又容易取得，因為此藥物的療效證據力非常薄弱，目前只在臨床試驗使用。若在COVID-19病人族群過度濫用此藥，會造成排擠效應，使的原本真正寄生蟲感染的病人反而無藥可用。但若是在寄生蟲流行的疫區，COVID-19病人使用類固醇可能惡化疾病，經驗性使用ivermectin則是合理的做法，但無法減少輕中症COVID-19惡化。

參考資料：

1. Lim SCL, Hor CP, Tay KH et al. Efficacy of ivermectin treatment on disease progression among adults with mild to moderate COVID-19 and comorbidities: The I-TECH randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2022;182:426-35.
2. Reis G, Silva EASM, Silva DCM et al. Effect of early treatment with ivermectin among patients with COVID-19. N Engl J Med 2022;386:1721-31.

處方討論

Rx Focus

Isavuconazole應給予6劑負載劑量

黃偉倫

案例：

M先生，57歲，因肺炎伴隨呼吸衰竭與敗血性休克，並引發急性腎衰竭 (acute kidney injury)，故置入氣管內管使用呼吸器，進入加護病房治療。由於檢驗發現 Aspergillus galactomannan antigen index為1.6 (參考值： <0.5)，且肺部電腦斷層掃描顯示實質化陰影及雙側毛玻璃狀變化，懷疑為侵襲性麴菌感染 (invasive aspergillosis)，故開立liposomal amphotericin B (Ambisome[®]) 5 mg/kg qd IV，然而治療一週後臨床症狀未顯著改善，且伴隨腎功能惡化，血清肌酸酐 (serum

creatinine) 由0.8 mg/dL 上升至2.1 mg/dL，肌酸酐廓清率 (creatinine clearance)為 40.5 mL/min，因此醫師改以isavuconazole (Cresemba[®]) 200 mg qd IV治療。臨床藥師訪視後建議isavuconazole之負載劑量應改為200 mg q8h IV，共施打6劑，而維持劑量則為200 mg qd IV。經藥物治療，病人臨床狀況穩定後，轉出至普通病房，並順利出院。

討論：

侵襲性麴菌感染常發生於免疫不全的病人，死亡率達30-40%。過去常使用voriconazole、am-

photercin B等抗黴菌藥治療，雖治療效果佳，可改善病人之死亡率，然而療程至少需 6-12 週，藥物耐受性問題與 voriconazole 之藥物交互作用往往增加治療的複雜與困難程度。Isavuconazole 是廣效型的 triazole 類抗黴菌藥品，其靜脈注射製劑 isavuconazonium sulfate 為前驅藥 (prodrug)，進入人體後由血漿的酯酶 (esterase) 快速分解為具活性之 isavuconazole，經由抑制 14- α -demethylase 而阻斷 lanosterol 轉化為 ergosterol，導致細胞膜內甲基化固醇前驅物累積與 ergosterol 缺乏，進而破壞黴菌細胞膜的結構和功能，達到殺死黴菌的作用，常用於念珠菌感染 (candidiasis)、麴菌感染 (aspergillosis) 及白黴菌感染 (mucormycosis)。

Isavuconazole 主要經由肝臟 CYP3A4/5 代謝，具線性藥物動力學之特性，且血中濃度於個體差異較小，不需常規進行療劑監測 (therapeutic drug monitoring, TDM)。Isavuconazole 的半衰期約 115 小時，於療程的最初 48 小時需給予 6 劑負載劑量 (loading dose)，即 isavuconazole 200 mg q8h IV，確保可以快速達到足夠的血中濃度，並於最後一劑負載劑量 12-24 小時後，開始給予維持劑量 (maintenance dose) 200 mg qd IV。當病人臨床狀況穩定，腸胃功能良好、且可使用口服劑型時，由於 isavuconazole 口服生體可用率達 98%，靜脈注射劑型可直接等量轉為口服劑型 (200 mg qd PO)。由於 isavuconazole (isavuconazonium sulfate) 之水溶性佳，故靜脈注射劑型不需環糊精 (cyclodextrin) 作為助溶劑，用於腎功能不全的病人無蓄積的疑慮；相反地，voriconazole 與 posaconazole 靜脈注射劑型皆含 sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) 助溶劑，於腎功能不全 (Ccr <50 mL/min) 病人可能有蓄積、並進一步造成腎功能損傷的疑慮，因此使用時需謹慎評估治療之效益與風險。

根據一項第三期隨機分派試驗 (SECURE study) 研究比較 isavuconazole 與 voriconazole 治療侵襲性麴菌感染之臨床療效與安全性，主要療效指標為 ITT (intention to treat) 族群之 42 天全因死亡率，結果顯示 isavuconazole 組 (n=258) 與 voriconazole 組 (n=258) 之 42 天全因死亡率不劣於 voriconazole 組，分別為 19% (n=48/258)、20% (n=52/258)，治療差異 -1.0% (95% CI -7.8% to 5.7%)。Isavuconazole 組發生肝膽相關副作用 (9% vs. 16%, $p=0.016$)、眼部不良反應 (15% vs. 27%, $p=0.002$)、皮膚不良反應 (33% vs. 42%, $p=0.037$)、藥物相關不良事件的比例顯著較低 (42% vs. 60%, $p<0.001$)，顯示 isavuconazole 具良好的療效與安全性，提供新的治療選擇。

目前 isavuconazole 之健保給付規定 (110 年 2 月 1 日生效) 為：限用於侵犯性麴菌症 (invasive aspergillosis)、使用於不適合接受 amphotericin B 的病人治療白黴菌病 (mucormycosis)。注射劑限用於無法口服之病人。本例由於腎功能不全，且使用 liposomal amphotericin B 後效果不佳，考量病人急性腎衰竭，與 voriconazole 相比，isavuconazole 是較佳的抗黴菌藥物選擇；然而負載劑量需給予 6 劑，才能確保能夠快速達到足夠的血中濃度，發揮療效。本院現有針對治療或預防侵襲性麴菌感染之 azole 類抗黴菌藥品如表。

參考資料：

1. Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, et al. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1033-44.
2. McCarthy MW, Moriyama B, Petraitiene R, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isavuconazole. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(12):1483-91.
3. Maertens JA, Raad I I, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387(10020):760-9.

表、本院現有治療或預防侵襲性麴菌感染之azole類抗黴菌藥靜脈注射型品項

學名	Isavuconazole	Voriconazole	Posaconazole
商品名	Cresemba [®]	Vfend [®]	Posanol [®]
劑型含量	200 mg/vial 及 100 mg/cap	200 mg/vial 及 200 mg/tab	300 mg/vial 及 100 mg/tab
用法用量	LD：200 mg q8h (最初 48 小時) MD：200 mg qd	LD：6 mg/kg q12h (最初 24 小時) MD：4 mg/kg q12h	LD：300 mg q12h (最初 24 小時) MD：300 mg qd
藥物動力學特性	1. 由CYP3A4、CYP3A5、UGT代謝 2. 半衰期約 115 小時 3. 線性藥物動力學	1. 由 CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4代謝 2. 非線性藥物動力學，半衰期不定	1. 主要經由UDP代謝 2. 半衰期約 27小時
藥品交互作用	為 CYP3A4、P-醣蛋白 (P-gp)、有機陽離子轉運蛋白 2 (OCT2) 抑制劑	為CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4之抑制劑	為CYP3A4 抑制劑
劑量調整	1. 無肝腎功能劑量調整建議 2. 可自費進行療劑監測 (therapeutic drug monitoring, TDM)	1. 無腎功能劑量調整建議 2. Child-Pugh A、B：維持劑量改為 2 mg/kg 3. 可自費進行 TDM	1. 無肝腎功能劑量調整建議 2. 可自費進行 TDM
副作用	噁心、頭痛、肝功能異常等	幻覺、視覺異常、肝功能異常、光毒性等	噁心、頭痛、肝功能異常等
備註	1. 賦形劑「不含」SBECD 2. 輸注需以0.22 -1.2 μ m之過濾器過濾 3. 輸注時間至少1小時 4. 會縮短 QTc 間期且與劑量相關。患有遺傳性短QT 症候群的病人禁止使用	1. 賦形劑含SBECD，用於Ccr <50 mL/min 者應評估治療利益與風險 2. 輸注時間 1-2小時 (速率最大為 3 mg/kg/h) 3. 可能會延長 QTc 間期，用於心律不整之病人需小心	1. 賦形劑含SBECD，用於Ccr <50 mL/min 者應評估治療利益與風險 2. 輸注需以0.22 μ m之過濾器過濾 3. 應由中央靜脈導管給藥輸注時間 90 分鐘，周邊靜脈導管 (限單次) 給藥輸注時間30 分鐘 4. 可能會延長 QTc 間期，用於心律不整之病人需小心

備註：

Cresemba[®]含量為isavuconazonium sulfate 342 mg /vial，相當於isavuconazole 200 mg /vial。

LD：負載劑量，loading dose；MD：維持劑量，maintenance dose。

