



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：侯明志 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

112年8月
第33卷第8期

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

藥品諮詢 Question & Answer

Edoxaban用於高齡具高出血風險 病人之劑量建議

陳柏璋

問：85歲男性病人體重43公斤，血肌酸酐濃度 (serum creatinine, Scr) 為1.3 mg/dl，肌酸酐清除率 (creatinine clearance) 為25 ml/min，有心房顫動、高血壓、心衰竭、心肌梗塞等疾病史，曾吃抗凝血劑後出現腸胃道出血、瘀青等出血史，目前每日使用edoxaban 30 mg，但醫師擔心病人高齡及可能有再度出血的風險，詢問藥師對於抗凝血藥之劑量調整建議？

答：計算該病人CHA₂DS₂-VASc分數為5分 (心衰竭、高血壓、心肌梗塞史、年紀>75歲)，每年中風機率為6.7%，需使用抗凝血藥預防中風。Edoxaban用於非瓣膜性心房顫動者預防中風或梗塞事件時，一般建議劑量為每日60 mg，當符合下列任一條件時則調整成每日30 mg：體重<60公斤、肌酸酐清除率介於15-50 ml/min、併用P糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 抑制劑 (如 cyclosporine、dronedarone或erythromycin等)。本例病人體重43公斤，且肌酸酐清除率為25 ml/min，故每日使用edoxaban 30 mg為合理劑量。但病人為高齡病人，且曾有腸胃道出血史，欲調整抗凝血用藥劑量避免再次出血，依據ELDERCARE-AF臨床試驗結果，建議可以調整為edoxaban 每日15 mg以預防中風。

ELDERCARE-AF係於日本進行之臨床試驗，針對高齡且有出血風險疑慮的病人進行edoxaban的劑量研究，為多中心、隨機分派、雙盲及安慰劑對照的第3期臨床試驗，收錄族群為年齡在80歲以上、有非瓣膜性心房顫動病史及CHADS₂評分為2分以上的病人，且符合以下一種或多種原因，如不適合以推薦的治療強度 (warfarin) 或以標準劑量使用口服抗凝血劑、低肌酸酐清除率 (15-30 ml/min)、重要器官或胃腸道出血的出血史、體重≤45公斤、持續使用非類固醇消炎止痛藥 (NSAIDs) 或目前正在使用抗血小板藥品。

試驗共收錄984名病人，男性病人占42.6%，平均年齡為86.6±4.2歲，體重平均為50.6±11.0公斤，肌酸酐清除率平均為36.3±14.4 ml/min，試驗時間中位數為466.0天，CHADS₂分數平均為3.1±1.1，HAS-BLED分數平均為2.3±0.9。病人以1:1的比例被隨機分派，492名病人使用edoxaban每日15 mg，而另外492名病人則使用安慰劑。其主要試驗終點為中風或全身性栓塞，主要安全性終點是根據國際血栓與止血學會定義的重大出血。次要有效性終點包括心血管原因死亡、中風、系統性栓塞的綜合終點；主要不良心血管事件為非致命性心肌梗塞、非致命性中風、非致命性系統性栓塞、心

血管原因出血或死亡的綜合終點。

在主要試驗終點，edoxaban組共15例病人發生中風或全身性栓塞(每病人年2.3%)，安慰劑組為44例(每病人年6.7%) (HR 0.34; 95% CI, 0.19-0.61, $p < 0.001$ for superiority)；次要有效終點的年化率在edoxaban組為7.8%，在安慰劑組為10.9% (HR 0.72; 95% CI, 0.50-1.03)。主要心血管不良事件年化發生率為edoxaban組7.7%，而安慰劑組為11.0% (HR 0.70; 95% CI, 0.49-1.01)。以大出血事件包含顱內出血、腸胃道出血及致命性出血作為安全性終點，edoxaban組共發生20件(每病人年3.3%)，安慰劑組共11件(每病人年1.8%) (HR 1.87; 95% CI, 0.90-3.89, $p = 0.09$)：顱內出血共發生6件，edoxaban組為2件(每病人年0.3%)，安慰劑組有4件(每病人年0.6%)且其中1件為致命案例。在胃腸道出血事件中edoxaban組為14件(每病人年2.3%)，顯著高於安慰劑組5件(每病人年0.8%) (HR 2.85; 95% CI, 1.03-7.88)。Edoxaban組未發生致命性出血事件，安慰劑組則有2件。

先前的口服抗凝血藥里程碑的試驗所收錄

之病人平均年齡或中位數位於70-73歲，相較心房顫動病人的平均年齡小5-10歲，而ELDER-CARE-AF試驗則證實在高齡且有出血風險疑慮的病人，使用edoxaban每日15 mg對於預防中風或全身性栓塞之作用確實優於安慰劑。雖edoxaban組的大出血事件發生率較安慰劑組高，但統計學上無意義；而腸胃道出血風險則是edoxaban組顯著高於安慰劑組。本院的病人平均年齡偏高，若因心房顫動需使用口服抗凝血藥預防中風，可根據劑量調整依據給予適當劑量(如附表)，若為高齡且有出血風險疑慮之病人，可考慮給予edoxaban 15 mg之劑量作為預防中風之劑量，惟仍須注意腸胃道等出血風險。

參考資料：

1. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-45.
2. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021: euab065.
3. Edoxaban. Lexi-Drugs. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc Available at: <https://online.lexi.com>. Accessed April 30, 2023.

表、口服抗凝血藥品劑量比較表

學名	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
商品名	Pradaxa [®]	Xarelto [®]	Eliquis [®]	Lixiana [®]
Prodrug	Yes	No	No	No
非腎、腎清除比例	20%，80%	65%，35%	73%，27%	50%，50%
依腎功能建議劑量				
Ccr >50 ml/min	150 mg BID	20 mg QD	5 mg BID ¹	60 mg QD ²
Ccr 30-50 ml/min	110 mg BID	15 mg QD	5 mg BID ¹	30 mg QD
Ccr 15-30 ml/min	禁用	15/10 mg QD	2.5 mg BID	30 mg QD ³
Ccr <15 ml/min 或洗腎	禁用	禁用	禁用	禁用

註1：下列三種條件符合兩種以上，調整apixaban 劑量為2.5 mg BID：年齡≥80歲、體重≤60公斤、血清肌酸酐濃度≥1.5 mg/dl。

2：(1) Ccr>95 ml/min，edoxaban較 warfarin顯著增加缺血性中風的風險，故無建議劑量。

(2) 符合下列任一條件，調整edoxaban 劑量成每日30 mg：體重<60公斤、肌酸酐清除率介於15-50 ml/min、併用P醣蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 抑制劑。

3：重要器官或胃腸道出血的出血史、體重≤45公斤、持續使用非類固醇消炎止痛藥(NSAIDs)或目前正在使用抗血小板藥品，則調整edoxaban劑量為每日15 mg。

處方討論

Rx Focus

經肝動脈化學栓塞療法之安全性與禁忌

施立于

案例：S先生，53歲，為B型肝炎帶原者，2008年診斷為早期肝細胞癌 (hepatic cell carcinoma, HCC) 接受手術切除，隔年癌症復發進行射頻灼燒術、sorafenib (Nexavar[®])、免疫治療、經肝動脈化學栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 等治療，目前進展至晚期肝癌 (BCLC stage C)，已接受多次TACE治療，本次入院預計再行TACE，醫師開立 doxorubicin (TACE) inj 30 mg IA stat，但因肝指數上升 (total bilirubin: 3.02 mg/dL、ALT: 186 U/L、AST:174 U/L)、ALB 3.5 g/dl、INR 1.09、PLT 90000/uL，沒有腹水及肝性腦病變，計算Child-Pugh為8分屬於B級，腹部超音波顯示有中度黃疸，為TACE療法之絕對禁忌，因此藥師電詢醫師討論後，決定暫停治療，待肝指數與黃疸恢復後再行TACE。

討論：肝癌主要發生在本身具有肝臟疾病者 (如B型肝炎、C型肝炎、酒精性肝炎等)，早期肝癌可進行手術切除、消融術或肝臟移植；進展至中期無法手術者，可採取局部的經肝動脈治療，包括TACE及肝動脈灌注化療等，其中最常使用的是TACE。此外，TACE亦可用於早期肝癌作為降期治療以符合進行移植或手術的條件，或於等待移植時間過長時作為橋接治療；甚者，有些晚期病人使用TACE亦有相當療效。

正常肝臟的血液供應約75%來自肝門靜脈，其餘25%來自肝動脈。由於大部分肝臟腫瘤的血液供應來自肝動脈而非肝門靜脈，透過栓塞肝動脈減少腫瘤細

胞的血液供應可以誘導選擇性缺血，導致腫瘤細胞代謝停止並加速死亡，協同增強化療藥的細胞毒殺作用，使腫瘤完全壞死。而健康的肝細胞仍可藉由肝門靜脈供應血流。

進行TACE時將導管引導到肝動脈的適當位置，接著注入化療藥到為腫瘤供血的肝動脈分支，隨後注入栓塞劑阻斷血流。傳統TACE是注入碘油 (lipiodol) 乳化的化療藥再給予栓塞劑。碘油可作為化療藥的傳遞介質，能夠持續釋放化療藥，增加目標腫瘤血管內藥物的穩定性。而使用載藥微球 (drug-eluting microspheres, DEB) 裝載化療藥是較新的TACE方法。載藥微球同時具有傳遞及栓塞的功能，能夠緩慢釋放化療藥至少一週，使得腫瘤中的化療藥濃度更高，全身性藥物暴露減少。DEB-TACE的適應症及使用禁忌與傳統TACE相同。

TACE最常用的化療藥是doxorubicin，傳統TACE常用劑量為30-75 mg/m²，最大劑量為150 mg；DEB-TACE能承載的劑量較高，常用劑量為75 mg/m²，或使用固定劑量150 mg，若total bilirubin介於1.5與2 mg/dL之間，可考慮降低doxorubicin劑量為50 mg/m²。需注意doxorubicin可能會引起心臟毒性，此副作用與累積劑量有關，故接受多次TACE治療者應定期檢查左心室射出率與監測累積劑量。

2021年Bessar等人發表的研究中，納入28名欲進行傳統TACE的中期肝癌病人，以1:1隨機分配接受doxorubicin 50 mg (A組) 或100 mg (B組)。A組納入15名病人共進行36次TACE，B組納入13名病人共進行32次TACE。結果顯示，治療反應與整體存活期，兩組皆無顯著差異；B組的疼痛分數顯著高於A組 (中位數 7分 vs. 4分, $p<0.001$)，發燒持續時間亦是B組顯著大於A

組 (中位數10天 vs. 5天, $p=0.003$)，而A組的無栓塞後症候群時間顯著小於B組 (平均數 7.2天 vs. 14.5天, $p<0.001$)，另外嘔吐、肝指數上升、INR 改變等其他不良反應，兩組皆無顯著差異。此研究發現使用較高的劑量進行傳統TACE並不會增加療效反而有可能會增加治療後的不良反應風險。

接受栓塞治療後，病人可能會覺得腹痛、噁心、腸梗阻、疲勞、發燒和短暫的肝指數上升等，統稱為栓塞後症候群 (post embolization syndrome, PES)，是TACE最常見的併發症；發生原因可能與正常肝實質的缺血性損傷與肝動脈被栓塞後引起局部組織缺血及壞死有關，而噁心、嘔吐主要與化療藥的全身性暴露有關。相關的不良反應會持續3至4天，給予症狀治療後，多數病人7至10天內會完全恢復。TACE導致的肝臟失償多為可逆性，但仍可能造成不可逆的肝臟失償，膽紅素上升、凝血時間延長、血清白蛋白低下、腎功能不全、腹水、肝性腦病變等，皆是TACE導致不可逆肝毒性的風險因子，故應列為執行TACE的禁忌。另，TACE是B肝病毒再活化的風險因子，因此B肝帶原者在進行TACE前應先給予抗病毒藥品預防B型肝炎復發。

執行TACE之禁忌可分為絕對禁忌與相對禁忌 (如表)，以避免TACE導致不可逆肝毒性。

表、經肝動脈化學栓塞之絕對禁忌與相對禁忌

絕對禁忌	相對禁忌
1. 缺乏肝門靜脈血流	1. 血清膽紅素 (bilirubin) 大於2 mg/dL
2. 失償性肝硬化 (包括Child-Pugh C級或B級大於8分、黃疸、肝性腦病變、難治性腹水和/或肝腎綜合症)	2. 涉及器官功能受損的共病症 (如活動性心血管疾病或肺病等)
3. 腎功能不全 ($SCr \geq 2$ mg/dL 或 $CCr \leq 30$ mL/min)	3. 天門冬氨酸轉胺酶 (aspartate transaminase, AST) 大於100 IU/L
4. 肝門靜脈栓塞、侵犯至兩葉 (bilobar) 的多發性肝癌	4. 腫瘤負荷大於一半的肝臟或腫瘤不小於10公分
	5. 乳酸去氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 大於425 IU/L
	6. 未經治療且具高出血風險的食道靜脈曲張
	7. 接受過經頸靜脈肝內門脈系統靜脈分流術 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)

由於TACE屬於侵入性治療，具有中度出血風險，故須先檢測病人的國際標準化比值 (international normalized ratio, INR) 小於1.5與血小板大於50,000/uL才能進行TACE，若病人正在服用抗凝血藥，則須停藥一定時間後才可進行TACE，臨床照護時應注意出血相關風險。當癌症進展至無法以TACE治療之階段，包括BCLC分期進展、病人體能狀況惡化、出現TACE的禁忌症或難以忍受的副作用時亦建議停用TACE。故每次進行TACE前，應評估前一次治療反應與是否出現TACE禁忌症等，以決定是否可繼續進行治療。

此案例為晚期肝癌病人，目前常規接受TACE-doxorubicin，但因肝指數上升，評估後Child-Pugh為B級，有中度黃疸，皆為失償性肝硬化之表現，為進行TACE之絕對禁忌，若接受TACE可能導致不可逆的肝臟失償，故應待肝指數與黃疸恢復後才可再行TACE，並且應定期追蹤病人的左心室射出率及監測doxorubicin累積劑量，以確保病人的用藥安全。

參考資料：

1. Miyayama S. Treatment strategy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Appl Sci 2020;10.
2. Bessar AA, Farag A, Abdel Monem SM, et al. Transarterial chemoembolisation in patients with hepatocellular carcinoma: low-dose doxorubicin reduces post-embolisation syndrome without affecting survival-prospective interventional study. Eur Radiol Exp 2021;5:10.