



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：馬旭 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

110年05月
第31卷第5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

藥品評估

Drug Evaluation

心房顫動病人接受經皮冠狀動脈介入治療之抗血栓藥品比較

翁如潔

根據2018年歐洲心臟學會 (European Society of Cardiology, ESC) 治療指引建議，心房顫動 (atrial fibrillation, AF) 且CHA₂DS₂-VASc₂≥2分的病人應長期使用口服抗凝血劑預防中風與栓塞。臨床上可選擇固定劑量之直接口服抗凝血劑 (direct oral anticoagulants, DOACs)，包括直接凝血酶抑制劑 (direct thrombin inhibitor) 如dabigatran，或凝血因子Xa抑制劑 (factor Xa inhibitor) 如apixaban、edoxaban及rivaroxaban；亦可選擇warfarin，調整劑量至INR值 (international normalized ratio) 介於2-3。已使用抗凝血劑之AF病人，若因急性冠心症或冠狀動脈疾病而接受經皮冠狀動脈介入治療 (percutaneous coronary intervention, PCI) 後，需再加上抗血小板藥品以有效預防支架內再栓塞，因此會以單一口服抗凝血劑併用雙抗血小板藥品 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 之「triple therapy」，或單一口服抗凝血劑併用單一抗血小板藥品之「dual therapy」，擇一組合使用至最長12個月，後續可單用口服抗凝血劑。由於病人處於高栓塞風險須併用多種抗血栓藥品，卻因而增加病人出血風險，在尚無隨機對照試驗結果前，如何選擇用藥組合及療程以確保療效及安全，為臨床上相當棘手的課題。

直至2016年至2019年間有研究團隊陸續發表AF病人接受PCI裝置支架後，4種DOACs與抗血小板藥品併用之療效與安全性試驗結果，

提供臨床上較明確的選藥依據，整理用藥組合與重要資訊如表。關於DOACs用藥注意事項，rivaroxaban單用於AF預防栓塞事件之一般劑量為20 mg qd，若進行dual therapy之一般劑量為15 mg qd，若進行triple therapy，則需使用非常低劑量至2.5 mg bid。Dabigatran之RE-DUAL PCI臨床試驗中，美國地區以外之80歲以上老人未納入150 mg bid臨床試驗組，老人選用dabigatran時需審慎評估出血風險並考慮選用其他抗凝血劑。選用apixaban或edoxaban之劑量調整則與AF適應症相同，劑量調整如表之附註。關於抗血小板藥品之選擇，P2Y₁₂抑制劑主要選用clopidogrel 75 mg qd。有關用藥組合，dabigatran與edoxaban皆為dual therapy，沒有併用低劑量aspirin。Rivaroxaban之dual therapy組合中，抗血小板藥品為P2Y₁₂ inhibitor，triple therapy組合之DAPT治療期可依栓塞風險為1、6或12個月，期滿轉為rivaroxaban 15 mg qd併用aspirin 100 mg qd。治療滿1年可單用口服抗凝血劑。Apixaban之AUGUSTUS試驗結果顯示無論選用apixaban或warfarin之triple therapy，其180天出血風險高於dual therapy (HR 1.89, 95% CI 1.59-2.24, $p<0.001$)。

幾乎所有DOACs組之安全性 (出血風險) 優於warfarin組，唯edoxaban組於治療前14天之出血風險高於warfarin組 (HR 2.42, 95% CI 1.27-4.63)。DOACs之預防栓塞療效不劣於warfarin

或與warfarin相當，apixaban之死亡或住院風險甚至優於warfarin (HR 0.83, 95% CI 0.74-0.93, $p=0.002$)。根據2020年ESC治療指引，AF病人因接受非複雜性PCI，若支架內栓塞風險低或考量病人出血風險，建議triple therapy可於1周內轉換為dual therapy，急性冠心症病人可治療達12個月，穩定冠狀動脈疾病病人可治療達6個月，其P2Y₁₂抑制劑建議選用clopidogrel [Class of recommendation (COR) I, level of evidence (LOE) B]；若評估病人支架內栓塞風險高於出血風險，可考慮延長triple therapy至1個月 (COR IIa, LOE C)。高出血風險的病人，若選用rivaroxaban，建議選用劑量為15 mg qd，若選用dabigatran，建議選用劑量110 mg bid (COR IIa, LOE B)。然現有試驗結果尚無病人中風風險CHA₂DS₂-VASc、冠狀動脈栓塞嚴重程度、裝置支架類別與病人出血風險的次族群分析結果，故臨床上之DOACs

選用、dual therapy與triple therapy之選擇除了依據已發表之文獻，仍須評估前述因子並與病人完整溝通後，方能擬定最終用藥方案以維護病人用藥療效與安全。

參考資料：

- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24.
- Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335-43.

表、心房顫動病人接受經皮冠狀動脈介入治療之抗血栓藥品比較

藥品	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
發表年	2016	2017	2019	2019
試驗名稱	PIONEER AF-PCI	RE-DUAL PCI	AUGUSTUS	ENTRUST-AF PCI
AF合併PCI	15 mg qd ¹	150 mg bid	5 mg bid ⁴	60 mg qd ⁵
DOACs用法	2.5 mg bid ²	110 mg bid ³		
選用之P2Y ₁₂ 抑制劑 (比例)	clopidogrel (>93%)	clopidogrel (most patients)	clopidogrel (92.6%)	clopidogrel (>92%)
是否選用低劑量aspirin	dual therapy 15 mg qdcc組：否 triple therapy 2.5 mg bid組：是 對照組warfarin：是	否 對照組warfarin：是	dual therapy組：否 (apixaban與warfarin) triple therapy組：是 (apixaban與warfarin)	否 對照組warfarin：是
安全性 (出血風險)	rivaroxaban組優於warfarin組	dabigatran (dual therapy) 優於warfarin (triple therapy)	apixaban優於warfarin dual therapy優於triple therapy	用藥14天內：warfarin優於edoxaban 整體360天：Edoxaban不劣於warfarin
療效	rivaroxaban組與warfarin組相當	dabigatran不劣於warfarin	死亡或住院：apixaban優於warfarin 缺血事件：apixaban與warfarin相當	edoxaban與warfarin無差異

¹ Dual therapy，Ccr介於30-50 ml/min需減量為rivaroxaban 10 mg qdcc。

² Triple therapy。

³ 年紀≥70歲，請選用dabigatran 110 mg bid；若<70歲，依病人栓塞及出血風險選用劑量。

⁴ 符合2項以上的條件如年紀≥80歲、體重≤60 kg、或Crea≥1.5 mg/dL，需減量為apixaban 2.5 mg bid。

⁵ Ccr介於15-50 ml/min、體重≤60 kg、或併用強效p-glycoprotein抑制劑，需減量為edoxaban 30 mg qd。

藥品新知

Drug Update

Durvalumab用於 第三期非小細胞肺癌及小細胞肺癌

施立于

肺癌死亡率占所有癌症之冠，依細胞型態分為非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 及小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)。NSCLC治療以疾病分期為依據，初期以手術切除為主，當進展至第三期若腫瘤仍有機會切除者，會先進行前輔助性 (neoadjuvant) 化學治療使腫瘤縮小再評估是否可切除，若仍無法切除或初始評估即無法手術者之標準治療為放射線合併含鉑類化學治療，晚期則以化學治療、標靶治療及免疫檢查點抑制劑治療為主。SCLC可分為侷限期及擴散期，近三十年來擴散期SCLC (extensive stage-small cell lung cancer, ES-SCLC) 第一線標準治療為etoposide合併鉑類化療，多數病人治療後6個月內會復發，整體存活期 (overall survival, OS) 中位數僅有10個月，5年存活率小於7%。

Durvalumab屬免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors, ICIs)。由於免疫檢查點PD-L1 (programmed death-ligand 1) 會與T細胞的PD-1 (programmed death 1)受體結合，抑制T細胞增生及細胞激素生成進而抑制體內免疫反應之平衡，故某些腫瘤會增加PD-L1之表現並與PD-1受體結合，便可抑制T細胞免疫反應，使癌細胞免於凋亡，durvalumab可與PD-L1結合，幫助體內免疫系統辨識及攻擊癌細胞。

Durvalumab的第三期臨床試驗PACIFIC納入713位無法手術切除且接受放射線合併化學治療後尚未惡化之第三期NSCLC病人，受試者以2:1比例隨機接受每二週靜脈注射durvalumab 10 mg/kg或安慰劑，至多可接受治療12個月。結果顯示，durvalumab組有較佳的無惡化存活期 (progression free survival, PFS) (16.8個月 vs. 5.6個月) 及反應率 (28.4% vs. 16.0%, $p<0.001$)，可使

惡化風險下降48% (95% CI 0.42-0.65, $p<0.001$)。與安慰劑相比，durvalumab可顯著延長整體存活期 (HR 0.68, $p=0.0025$)，有較佳的一年存活率 (66.3% vs. 55.6%, $p=0.005$)，發生死亡或遠端轉移的時間中位數為28.3個月及16.2個月。安全性方面，3級以上不良事件發生率分別為30.5%及26.1%，因不良反應終止此試驗則佔15.4%及9.8%。CASPIAN則為durvalumab用於SCLC的第三期臨床試驗，納入795位未接受過治療的ES-SCLC病人，以1:1:1比例隨機接受每三週靜脈注射鉑類合併etoposide±durvalumab或durvalumab+tremelimumab。鉑類可依研究者選擇cisplatin (75-80 mg/m²) 或carboplatin (AUC=5-6)，etoposide (80-100 mg/m²) 須連續施打3天。免疫治療組加上durvalumab 1500 mg±tremelimumab 75 mg，合併化療至多施打4個療程，之後單獨給予durvalumab 1500 mg做為維持治療，單獨化療組至多接受6個療程。期中分析 (interim analysis) 先發表化學治療合併durvalumab試驗結果，發現合併durvalumab可顯著改善病人OS (13.0個月 vs. 10.3個月)，並使死亡風險下降27% (95% CI 0.59-0.91; $p=0.0047$)，具有統計及臨床意義上的改善。

Durvalumab用於NSCLC建議劑量為10 mg/kg每二週靜脈注射一次；用於SCLC，體重大於30公斤者建議劑量為1500 mg每三週施打一次，小於等於30公斤則為20 mg/kg，靜脈輸注60分鐘。Durvalumab常見副作用為咳嗽、疲倦、上呼吸道感染、呼吸困難、紅疹及輸注相關不良反應等。嚴重的副作用為體內免疫系統攻擊健康細胞或器官導致的免疫相關不良反應 (immune-related adverse events, irAEs)，如肺炎、肝炎、結腸炎、內分泌異常和腎炎等，以類固

醇治療通常於數天內可緩解症狀。此外，因durvalumab可能會對正在發展的胎兒造成傷害，婦女使用前須先告知其風險並提醒避孕。

近年來，免疫療法在肺癌之治療取得不錯的進展，目前本院用於治療肺癌的PD-1/PD-L1抑制劑比較如表。Durvalumab已於2018年2月獲美國FDA核准用於無法手術切除且接受放射線合併化學治療後尚未惡化之第三期非小細胞肺癌病人以減緩癌症惡化，為第一個取得此適應症之藥品；2020年3月再核准durvalumab與鉑類及etoposide併用作為ES-SCLC第一線治療，為

SCLC的治療帶來新突破。臺灣亦核准durvalumab用於此兩項適應症，目前皆未納入健保給付，病人須考量自身經濟狀況是否自費使用。

參考資料：

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
2. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1929-39

表、本院用於肺癌之PD-1/PD-L1抑制劑比較

學名	Nivolumab	Pembrolizumab	Durvalumab	Atezolizumab
英文商品名	Opdivo®	Keytruda®	Imfinzi®	Tecentriq®
中文商品名	保疾伏	吉舒達	抑癌寧	癌自禦
規格含量	Vial, 20 mg/2 ml Vial, 100 mg/10 ml	Vial, 100 mg/4 ml	Vial, 120 mg/2.4 ml	Vial, 1200 mg/20 ml
作用機轉	Anti-PD-1	Anti-PD-1	Anti-PD-L1	Anti-PD-L1
肺癌相關適應症	1. 接受含鉑化療後惡化的晚期NSCLC，若具EGFR/ALK基因突變，則須經EGFR/ALK抑制劑治療後惡化方可使用。 2. 併用ipilimumab用於具PD-L1 (≥1%) 且不具EGFR/ALK基因突變的晚期NSCLC第一線治療，若不具PD-L1需併用2個週期含鉑化療。	1. 具PD-L1 TPS ≥ 1%且不具EGFR/ALK突變的晚期NSCLC第一線治療，具EGFR/ALK突變則須經EGFR/ALK抑制劑治療後惡化方可使用。 2. 併用pemetrexed及含鉑化療，轉移性不具EGFR/ALK突變之非鱗狀NSCLC第一線治療。 3. 併用carboplatin及paclitaxel，轉移性鱗狀NSCLC第一線治療。 4. 至少已接受兩種治療的晚期SCLC後線治療。	1. 局部晚期、無法手術切除的NSCLC，且接受放射治療合併含鉑化療後病情未惡化的病人。 2. 併用etoposide及鉑類化療，擴散期SCLC第一線治療。	1. 接受含鉑化療後惡化之局部晚期或轉移性NSCLC。若具EGFR/ALK突變則須經EGFR/ALK抑制劑治療後惡化方可使用。 2. 與paclitaxel、carboplatin和bevacizumab併用，做為轉移性不具EGFR/ALK突變之非鱗狀NSCLC第一線治療。 3. 與carboplatin和etoposide併用，擴散期SCLC第一線治療。
用法用量	IV: 240 mg q2w	IV: 200 mg q3w	NSCLC: 10 mg/kg q2w SCLC: >30 kg: 1500 mg q3w; ≤30 kg: 20 mg/kg q3w	IV: 1200 mg q3w
健保價	4,4150元 (100 mg) 12,632元 (20 mg)	71,523元	23,737元 (自費)	132,450元
每週費用 (以60公斤為例)	56,782元 (健保)	47,682元 (健保)	NSCLC: 59,343元 SCLC: 102,860元	44,150元 (健保)

註：TPS: tumor proportion score, EGFR: epidermal growth factor receptor, ALK: anaplastic lymphoma kinase