

# Rivaroxaban 引起出血之國內 不良反應通報資料分析

黃妤婕、黃薇伊、柯韋名、陳文雯、蔡翠敏

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心



## 前言

Rivaroxaban 為新一代非維他命 K 拮抗劑之口服抗凝血藥品 (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs)，我國核有含 rivaroxaban 成分藥品許可證共 3 張，為 Xarelto® film-coated tablet 10 mg、15 mg、20 mg，共同核准之適應症為「用於非瓣膜性心房顫動且有下列至少一項危險因子之成人病患，預防中風及全身性栓塞。危險因子例如：心衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲、糖尿病、曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作。」；15 mg 與 20 mg 劑量者另核有「治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。」；而 10 mg 劑量者則另核有「靜脈血栓高危險群（曾發生有症狀之靜脈血栓症）病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症。」<sup>1</sup>之適應症。

文獻中 rivaroxaban 用於非瓣膜性心房顫動患者引起主要出血事件

之發生率為 5.6%<sup>2</sup>；於深層靜脈栓塞或肺栓塞患者為 1%<sup>3,4</sup>；於髖關節或膝關節置換手術患者為 0.3%<sup>5,6,7</sup>。考量口服抗凝血藥品可能會增加出血風險，英國國家健康與臨床卓越機構指引 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 建議此類患者於使用口服抗凝血藥預防中風前，可使用 HAS-BLED（如表一）評估出血風險，以作為是否須加強監控之參考。

Rivaroxaban 迄今無法使用相關實驗室檢查作為療效劑量調整之依據。本藥品之成效易受藥效學（如同時併用影響凝血機制之藥品）、藥物動力學（rivaroxaban 代謝與腎臟功能相關或併用其他影響 rivaroxaban 藥品代謝之藥物）及病患固有疾病（如出血風險史等）等方面影響，進而提高病患在使用本品時出血的風險。本文以全國藥物不良反應通報中心所蒐集的通報案例進行分析，進而了解國內相關案例通報資料型態，提供本土藥品安全風險評估之參考。

表一 HAS-BLED SCORE：評估心房顫動患者使用口服抗凝血藥出血風險<sup>8,9,10</sup>

Risk factor	Score
Hypertension (systolic blood pressure > 160 mm Hg)	1
Abnormal renal and liver function (1 point each)*	1 or 2
Stroke	1
Bleeding tendency/predisposition <sup>†</sup>	1
Labile INRs (e.g., TTR < 60%, applies only if the patient is taking warfarin)	1
Elderly (e.g., age > 65 y, frail condition)	1
Drugs or alcohol excess (1 point each) <sup>‡</sup>	1 or 2
Maximum score	9

HAD-BLED 評估結果  $\geq 3$  表示為出血高風險族群，建議應更審慎評估其用藥並提高追蹤頻率。

\* Abnormal renal function 定義為長期洗腎、腎臟移植或 Scr  $\geq 2.3$  mg/dL; abnormal liver function 為患有慢性肝臟疾病（如：肝硬化）或有明顯肝功能失調之生化檢驗證據（如：bilirubin  $\geq$  正常值上限之 2-3 倍或 AST/ALT/alkaline phosphatase  $\geq$  正常值上限之 3 倍）。

<sup>†</sup> Bleeding tendency/predisposition 指有出血病史或貧血患者。

<sup>‡</sup> Drugs or alcohol excess 指合併 antiplatelets、NSAIDs 或酒精  $> 80$  毫升 / 週。

### 分析方法

搜尋全國藥物不良反應系統資料庫，統計至 104 年 7 月 31 日止疑似因使用 rivaroxaban 引起不良反應案件。通報症狀依據 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 之器官系統分類 (System Organ Class, SOC) 分組，並進行通報案例背景分析，如年齡、性別、不良反應後果等。為了解 rivaroxaban 引起出血相關不良反應情形，依 Standardised MedDRA Queries (SMQs) 中 haemorrhage (narrow term) 囊括之 Preferred Term (PT) 篩選檢索相關不良反

應案件。此外亦針對腎功能、合併用藥與出血病史等相關風險因子進行分析，並評估通報案件之 HAS-BLED score。腎功能之評估使用 Cockcroft-Gault equation，計算通報資料中使用藥品期間或不良反應發生前之肌酐廓清率。合併用藥則為通報資料中使用期間與 rivaroxaban 重疊之藥品，並根據 CCIS 藥品資料庫分析是否有藥物交互作用風險。由於分析資料來自自發性不良反應通報系統，所分析資料可能受通報者或評估者主觀考量、通報品質不齊、低通報率等因素干擾；另因缺乏實際藥品使用數，故無法得知不良反應的確切發生率。



## 國內藥物不良反應通報案例分 析結果

經查全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至 104 年 7 月 31 日止，共接獲 139 件疑似因使用 rivaroxaban 引起不良反應之通報案例，其中女性共計 72 件 (51.8%)，通報個案平均年齡為  $74.02 \pm 16.64$  歲 (平均  $\pm$  標準差)，所通報之不良反應後果最多為導致病人住院或延長病人住院時間，共計 80 件 (57.6%)，其他有 24 件死亡案例 (17.3%) 及 3 件危及生命案例 (2.2%)。

所有通報案件經 SMQ-haemorrhage narrow term 篩選後，共計有 50 件通報出血相關不良反應案件，當中刪去重複通報個案 (n = 3) 後，共 47 件案件納入分析。這些通報出血不良反應之個案平均年齡為  $74.25 \pm 12.84$  歲 (平均  $\pm$  標準差)，通報之不良反應後果最多為導致病人住院或延長住院時間，共 24 件；死亡通報個案則有 4 件；無危及生命通報案例詳見表二。通報症狀之器官系統分類以 gastrointestinal disorders 最多，占 39.3% (如表三)，當中包含 1 件死亡案例通報，為一名 77 歲女性，過去病史包含氣喘及因心房顫動而使用 warfarin 預防中風。病人於使用 rivaroxaban 20mg QD (CrCL : 70 mL/min) 後 74 日發生腹內出血，雖經停藥並給予輸血及藥物治療，仍於隔日因腹腔內大出血併休克死亡。通報 nervous

system disorders 之案件數則居次 (19.6%)，當中包含 2 件死亡案例，其中 1 例因通報資料過少無法評估；另 1 例為 77 歲女性，過去病史包含高血壓、糖尿病、腦血管疾病、心房顫動、中風及使用 warfarin 治療。病人在使用 rivaroxaban 20mg/day (腎功能未知) 預防中風，於 56 日時發生 cerebral haemorrhage，停藥並入院接受藥物治療，然於住院期間陸續發生 seizure、pneumonia、sinus occlusion/ thrombosis、GI bleeding 及 atrial fibrillation 等併發症，經給予藥物治療後，病人仍因休克死亡。另有 1 例通報 haemoptysis 之死亡案例，因資料不足而無法評估。

表二 疑似 rivaroxaban 引起出血之不良反應個案基本資料

基本資料	案件數 (%)
<b>性別</b>	
女性	22 (46.8%)
男性	24 (51.1%)
未知	1 (2.1%)
<b>年齡 (歲)</b>	
平均值 $\pm$ 標準差	$74.25 \pm 12.84$
範圍	31-92
<b>不良反應後果</b>	
死亡	4 (8.5%)
危及生命	0 (0.00%)
導致病人住院或延長病人住院時間	24 (51.1%)
其他嚴重不良反應	11 (23.4%)
非嚴重不良反應	8 (17.0%)
<b>總計</b>	<b>47 (100%)</b>

表三 通報 rivaroxaban 引起出血之不良反應通報依症狀分類 ( N = 56\* )

器官系統分類 / 症狀	症狀數	器官系統分類 / 症狀	症狀數
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>1</b>	<b>Investigations</b>	<b>2</b>
Ecchymosis	1	Blood urine	1
<b>Cardiac disorders</b>	<b>1</b>	Blood urine present	1
Pericardial haemorrhage	1	<b>Nervous system disorders</b>	<b>11</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>22</b>	Basal ganglia haemorrhage	1
Diverticulum intestinal haemorrhagic	1	Cerebellar haemorrhage	1
Gastric haemorrhage	1	Cerebral haemorrhage	8
Gastric ulcer haemorrhage	2	Haemorrhage intracranial	1
Gastrointestinal haemorrhage	5	<b>Renal and urinary disorders</b>	<b>4</b>
Gastrointestinal polyp haemorrhage	1	Haematuria	4
Gingival bleeding	2	<b>Reproductive system and breast disorders</b>	<b>1</b>
Haematemesis	1	Genital haemorrhage	1
Haematochezia	2	<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>1</b>
Intra-abdominal haemorrhage	2	Haemoptysis	1
Lower gastrointestinal haemorrhage	2	<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<b>4</b>
Melaena	1	Ecchymosis	3
Upper gastrointestinal haemorrhage	2	Subcutaneous haematoma	1
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	<b>3</b>	<b>Vascular disorders</b>	<b>6</b>
Contusion	1	Contusion	1
Procedural haemorrhage	1	Haematoma	2
Traumatic intracranial haemorrhage	1	Haemorrhage	2
		Petechiae	1

\*通報案件之不良反應器官數目可能大於一個以上，因此總不良反應器官數目大於通報案件數。

將納入分析之 47 起出血不良反應案例依照不良反應後果分組，通報為死亡者列組別一；通報為導致病人住院或延長病人住院時間者及

其他嚴重不良反應者列組別二；通報為非嚴重不良反應者列組別三，以此三組進行比較分析（如表四）。

表四 Rivaroxaban 引起出血不良反應之個案基本資料分析

	組別一* N = 4	組別二* N = 35	組別三* N = 8	總合 N = 47	資料缺失 筆數
性別					1
女性	2 (50.0)	19 (55.9)	3 (37.5)	24 (52.2)	
男性	2 (50.0)	15 (44.1)	5 (62.5)	22 (47.8)	
年齡 (平均 ± 標準差)	82 ± 7.07	72.39 ± 13.69	79.24 ± 8.75	74.25 ± 12.84	1
≥ 65 歲 (人次, % ‡)	4 (100)	26 (74.3)	6 (85.7)	36 (78.3)	
< 65 歲 (人次, % ‡)	0	9 (25.7)	1 (14.3)	10 (21.7)	
腎功能					
有效資料人數	1	17	3	21	26
平均血清肌酐酸濃度 (mg/dL)	0.8	1.4775	0.9	1.357	
範圍 (mg/dL)	-	0.63-6.3	0.51-1.1	0.51-6.3	
有效資料人數	1	14	2	17	26
平均肌酐廓清率 (mL/min) †	70	50.34	75.95	54.51	
範圍 (mL/min)	-	11.24-112.80	41.9-110	11.24-112.80	
> 50 mL/min (人次, % ‡)	1 (100)	5 (35.7)	1 (50)	7 (41.2)	
30-50 mL/min (人次, % ‡)	0	6 (42.9)	1 (50)	7 (41.2)	
15-30 mL/min (人次, % ‡)	0	2 (14.3)	0	2 (11.8)	
< 15 mL/min (人次, % ‡)	0	1 (7.1)	0	1 (5.9)	
使用劑量					
有效資料人數	3	32	8	43	4
平均使用劑量 (mg/day)	18.33	16.09	18.50	15.91	
範圍 (mg)	15-20	10-40	4,285-30	4,285-40	
> 15 mg/day (人次, % ‡)	2 (66.7)	9 (28.1)	1 (12.5)	12 (27.9)	
10-15 mg/day (人次, % ‡)	1 (33.3)	23 (71.89)	6 (75.0)	30 (69.8)	
< 15 mg/day (人次, % ‡)	0	0	1 (12.5)	1 (2.3)	
適應症 (人次, % ‡)					
有效資料人數	4	31	7	42	5
非瓣膜性心房顫動患者預防中風及全身性栓塞	4 (100)	21 (67.7)	1 (14.3)	26 (61.9)	
治療及預防深層靜脈栓塞與栓塞	0	3 (9.7)	4 (57.1)	7 (16.7)	
靜脈栓塞高危險群，以預防其接受下肢重大骨科手術後之靜脈栓塞栓塞症	0	7 (22.6)	2 (28.6)	9 (21.4)	
不良反應發生日距					
有效資料人數	3	33	7	43	4
平均不良反應發生日距 / 中位數 (天)	113.67/68	71.73/26	37.71/7	69.12/26	
範圍 (天)	57-216	2-312	1-185	2-312	
≤ 7 days (人次, % ‡)	0	11 (33.3)	4 (57.1)	15 (34.9)	
8-30 days (人次, % ‡)	0	6 (18.2)	1 (14.3)	7 (16.3)	
≥ 30 days (人次, % ‡)	3 (100)	16 (48.5)	2 (28.6)	21 (48.8)	
HAS-BLED (人次, % ‡)					
≥ 3	0	5 (14.3)	0	5 (10.6)	
< 3	4 (100)	30 (85.7)	8 (100)	42 (89.7)	

\* 組別一為通報死亡案例者，組別二為通報導致病人住院或延長病人住院時間者及其他嚴重不良反應者，組別三為通報非嚴重不良反應者。

† 肌酐廓清率公式使用 Cockcroft-Gault equation:  $(140 - \text{age}) / (\text{serum creatinine}) * (\text{weight} / 72)$ , multiple by 0.85 for female.

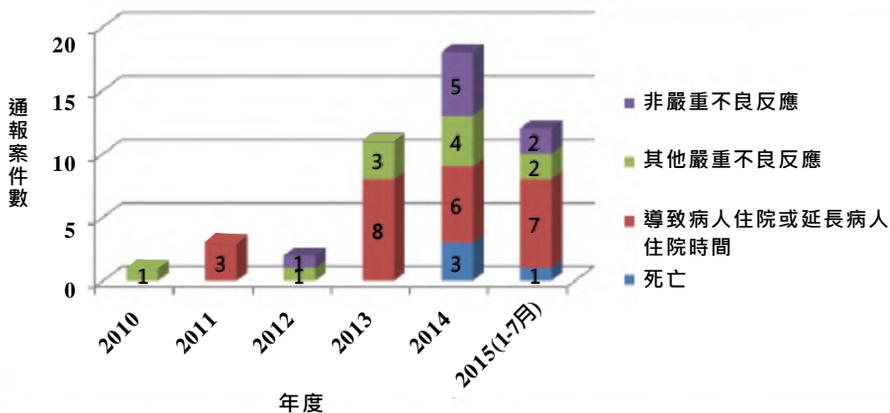
‡ 百分比依照該項目之有效資料人數計算。

結果發現，組別一之平均年齡為  $82 \pm 7.07$  歲，平均使用劑量為  $18.33 \text{ mg/day}$ （範圍：15-20  $\text{mg/day}$ ），統計自開始使用 rivaroxaban 至不良反應發生日距平均為 113.67 天（中位數：68 天，範圍：57-216 天）；組別二之平均年齡為  $72.39 \pm 13.69$  歲，平均使用劑量為  $16.09 \text{ mg/day}$ （範圍：10-40  $\text{mg/day}$ ），用藥至不良反應日距平均為 71.73 天（中位數：26 天，範圍：2-312 天）；組別三之平均年齡為  $79.24 \pm 8.75$  歲，平均使用劑量為  $18.5 \text{ mg/day}$ （範圍：4.285-30  $\text{mg/day}$ ），用藥至不良反應日距平均為 37.71 天

（中位數：7 天，範圍：1-185 天）。組別一與組別二之適應症皆以非瓣膜性心房顫動患者預防中風及全身性栓塞最多，組別三則為治療及預防深層靜脈栓塞與栓塞為主。在 HAS-BLED 分析中，因資料來源為自主性通報資料庫，通報品質不一，未能全面得知評估所需資料，故難以分析其結果。其它性別及腎功能結果等詳見表四。

Rivaroxaban 於 2009 年 12 月取得我國核准上市，分析上市後（首件接獲通報日期為 2010/11/22）至 2015 年 7 月逐年通報出血不良反應之案件數（如表五），發現整體通

表五 Rivaroxaban 引起出血不良反應個案之歷年通報案件數



不良反應後果 \ 年度	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (1-7月)	總計
死亡	0	0	0	0	3	1	4
導致病人住院或延長病人住院時間	0	3	0	8	6	7	24
其他嚴重不良反應	1	0	1	3	4	2	11
非嚴重不良反應	0	0	1	0	5	2	8
總計	1	3	2	11	18	12	47

報數量逐年增加，且從 2014 年開始出現死亡案例通報，相較於上市之前兩年，近 3 年通報之不良反應後果以導致病人住院或延長病人住院時間居多。

依照不良反應後果分析通報個案的年齡分布，發現以 76-85 歲占最多 (38.3%)，通報死亡案例者年齡皆大於 75 歲；通報導致病人住院或延長病人住院時間者最多為 65-75 歲；通報其他嚴重不良反應與非嚴重不良反應者最多，皆為 76-85 歲 (如表六)。

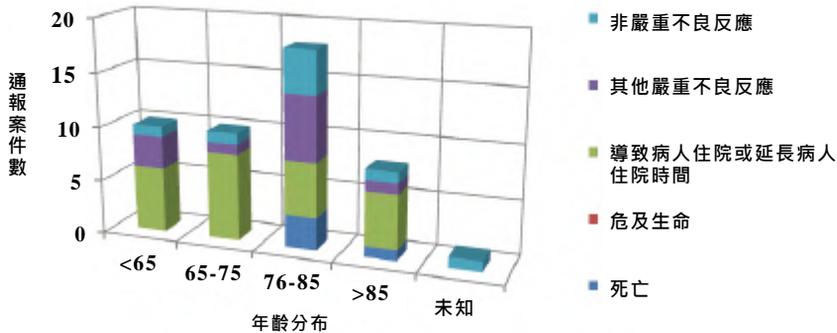
Rivaroxaban 於不同適應症需依照其肌酐廓清率調整劑量使用，故進一步分析通報出血不良反應個案之適應症、肌酐廓清率與處方劑量 (如表七)。在排除劑量未知案件後共納入 43 件通報案例進行分析，發現多數通報案件已依照其適應症與肌酐廓清率調整劑量給藥，有 6 例通報個案之肌酐廓清率介於 30-50 mL/min，其使用劑量有 5 件為每日 15 mg，1 件為 4.285 mg (15 mg，每周 1、4 使用)；另有 2 例通報個案之肌酐廓清率介於 15-30 mL/min，其使用劑量皆為每日 15 mg。然而，值得注意的是有 3 起不良反應通報中，分別發現：

1. 肌酐廓清率小於 15 mL/min,
2. 適應症為預防接受下肢重大骨科手術後之靜脈栓塞症，但使用劑量為每日 20 mg 及
3. 未知適應症及腎

功能，但使用劑量為每日 40 mg 之未符合適應症或未依腎功能調整劑量的情形。

Rivaroxaban 可能之藥物交互作用包含因相似藥效學特性而增加出血風險，如：與抗血小板藥品或非類固醇類消炎止痛藥 (NSAIDs) 併用；或是影響 rivaroxaban 之藥物動力學，如：與 CYP3A4、P-glycoprotein (P-gp) 抑制劑併用，造成 rivaroxaban 血中濃度增加而提高出血風險。CCIS 建議<sup>11</sup>：除非其臨床效益大於出血風險，否則 rivaroxaban 用於肌酐廓清率 15-80 mL/min 之病人時應避免與 CYP3A4 或 P-gp 抑制劑併用。分析收納個案肌酐廓清率與合併藥品的分布情形 (如表八)，發現合併抗血小板藥品或 NSAIDs 之通報案件共有 11 件，當中肌酐廓清率介於 50-80 mL/min 之個案共 2 例；30-50 mL/min 計 1 例；腎功能未知者有 7 例。合併使用 CYP3A4 和 P-gp 抑制劑藥品者共 7 件，當中肌酐廓清率介於 50-80 mL/min 之個案共 2 例；30-50 mL/min 計 2 例；15-30 mL/min 計 1 例，為肌酐廓清率 22.83 mL/min 合併 CYP3A4 抑制劑藥品發生腸胃道出血導致住院案例；另腎功能未知者有 2 例。此外，同時併用有抗血小板藥物與 CYP3A4 抑制劑者共 2 例，其肌酐廓清率分別為 49.06 mL/min 及 71.78 mL/min。

表六 Rivaroxaban 引起出血不良反應之不良反應後果與年齡分布



不良反應後果 \ 年齡分布	< 65	65-75	76-85	> 85	未知	總計
死亡	0	0	3	1	0	4
危及生命	0	0	0	0	0	0
導致病人住院或延長病人住院時間	6	8	5	5	0	24
其他嚴重不良反應	3	1	6	1	0	11
非嚴重不良反應	1	1	4	1	1	8
總計	10	10	18	8	1	47

表七 Rivaroxaban 引起出血不良反應個案之適應症、肌酐廓清率與處方劑量分布

	非瓣膜性心房顫動患者預防中風及全身性栓塞					治療及預防深層靜脈栓塞與栓塞				
	> 50	30-50	15-30	< 15	腎功能	> 50	30-50	15-30	< 15	腎功能
	mL/min	mL/min	mL/min	mL/min	未知	mL/min	mL/min	mL/min	mL/min	未知
< 10 mg/day	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
10 mg/day	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-
15 mg/day	2	4	2	-	6	-	-	-	-	2
20 mg/day	2	-	-	-	4	1	-	-	-	1
> 20 mg/day	-	-	-	-	-	2*	-	-	-	-

	預防接受下肢重大骨科手術後之靜脈栓塞與深層靜脈血栓症					適應症未知				
	> 50	30-50	15-30	< 15	腎功能	> 50	30-50	15-30	< 15	腎功能
	mL/min	mL/min	mL/min	mL/min	未知	mL/min	mL/min	mL/min	mL/min	未知
< 10 mg/day	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 mg/day	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-
15 mg/day	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3
20 mg/day	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
> 20 mg/day	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1†

\*2 件通報個案之劑量為每日 30 mg，不良反應發生日距分別為 5 天與 7 天。

†通報個案之每日使用劑量為 40 mg，不良反應發生日距為 2 天。

排除劑量未知之通報個案 4 件，供納入 43 件通報分析。

加註網底為淺灰色為建議應謹慎小心使用或避免使用者。

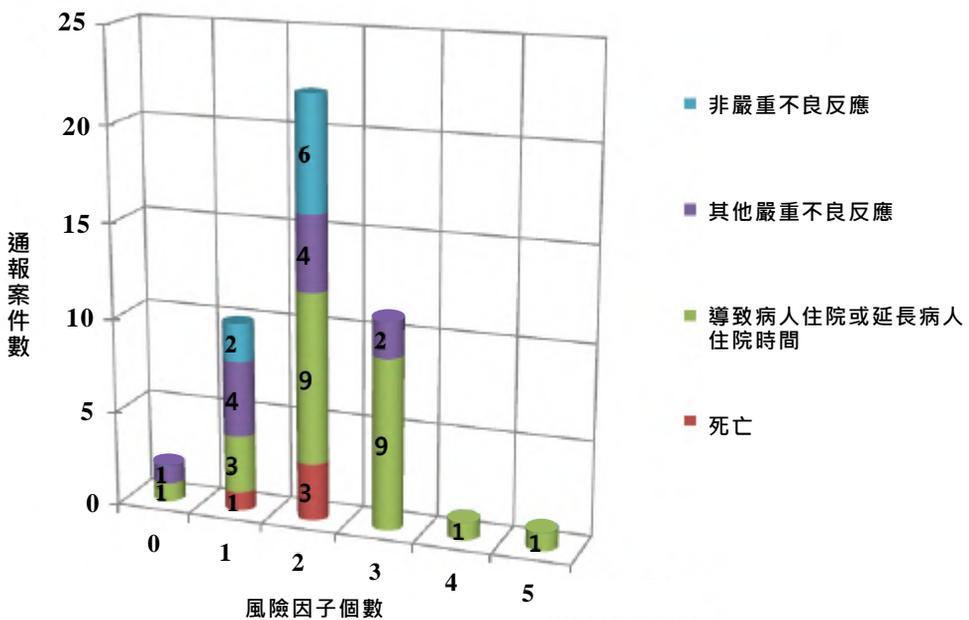
加註網底為深灰色為禁忌症或超出該適應症於該腎功能病人之建議劑量。

根據文獻與仿單，使用 rivaroxaban 引起出血不良反應之風險因子包含：1. 高齡、2. 腎功能不良、3. 曾有過胃腸道潰瘍、出血病史、出血性疾病或貧血、4. 中風病史、5. 合併使用抗血小板藥品、NSAIDs 或與 CYP3A4 和 P-gp 強效性抑制劑藥品同時使用。分析所納入之 47 件 rivaroxaban 引起不良反應通報案例之風險因子分布（如圖一、表九），發現死亡及導致病人住院或延長病

人住院時間之通報案例，其風險因子多約有 2-3 項，其他嚴重不良反應或非嚴重不良反應事件則多約有 1-2 項。整體來看，具有 3 項風險因子之通報案例共 11 件，具有 4 或 5 項風險因子者各 1 件。通報案件具有的風險因子最常見為 65 歲以上高齡患者，依次為具有胃腸道潰瘍、出血病史、出血性疾病或貧血與合併使用抗血小板藥品或與 CYP3A4 和 P-gp 強效性抑制劑藥品。

表八 Rivaroxaban 引起出血不良反應個案之肌酐廓清率與合併藥品分析

合併藥品 \ 肌酐廓清率 (mL/min)	> 80	50-80	30-50	15-30	< 15	未知
抗血小板藥品或 NSAIDs	1	2	1	0	0	7
CYP3A4 和 P-gp 強效性抑制劑藥品	0	2	2	1	0	2



圖一 Rivaroxaban 引起出血不良反應個案之風險因子個數分析

表九 Rivaroxaban 引起出血不良反應個案之風險因子分布

風險因子	死亡	導致病人住院或 延長病人住院時間	其他嚴重 不良反應	非嚴重 不良反應	總計
65 歲以上	4	18	8	6	36
肌酐廓清率小於 50 mL/min	0	8	1	1	10
具有胃腸道潰瘍、出血病史、 出血性疾病或貧血	2	15	3	2	22
中風病史	1	7	3	0	11
合併抗血小板藥品或 CYP3A4 和 P-gp 強效性抑制劑藥品使用	0	10	3	3	16

 討 論

本研究以討論我國藥物不良反應通報資料庫中 rivaroxaban 引起出血不良反應通報為主旨，截至 2015 年 7 月共接獲 47 件不良反應通報，以不良反應後果分組比較，發現不良反應後果較嚴重之組別中的個案，其使用劑量多為每日高於 15 mg 者；分析腎功能部分，雖因通報資料缺失無法加以詳細比較，但仍可看出不良反應後果較嚴重之個案有腎功能較不良者之傾向；以不良反應發生日距來看，使用時間愈長具有不良反應後果愈嚴重之趨勢，長期使用下應注意可能提高之出血風險。

於 ROCKET-AF<sup>2</sup> 之研究中，比較非瓣膜性心房顫動患者使用 rivaroxaban 與 warfarin 之風險效益，以主要出血 / 非主要但具有相對臨床意義出血事件 (major bleeding/

non-major clinically relevant bleeding events) 為其安全性終點 (safety endpoint)。整體結果顯示與 warfarin 相比並無顯著差異 (HR = 1.03; 95% CI, 0.96 – 1.11; p = 0.44)，而比較顱內出血發生率則是 rivaroxaban 低於 warfarin 組 (0.5% v.s. 0.7% per year; p = 0.02)；但在主要出血事件中，腸胃道出血則於 rivaroxaban 有顯著較高發生率 (3.2% v.s. 2.2% per year; p < 0.001)。於 J-ROCKET AF<sup>12</sup> 之研究中，以 non-inferior 設計比較 rivaroxaban 與 warfarin 之出血風險，結果認為 rivaroxaban 之出血風險不劣於 warfarin (18.04% v.s. 16.42% per year; HR = 1.11; 95% CI, 0.84-1.42)，另因收納人數限制並未針對個別器官出血風險比較統計學上差異；此外，不像 global ROCKET-AF 的結果，J-ROCKET-AF 之 rivaroxaban 在腸胃道主要出血事件有較低發生

率的傾向，被認為可能受種族差異、國家健康照護系統不同、民眾對於腸胃道出血之警示程度等因素影響。

於EINSTEIN-DVT/PE的合併分析研究<sup>13</sup>中，分析急性深層靜脈栓塞與急性肺栓塞病人使用 rivaroxaban 或標準療法（以 enoxaparin 治療後使用 warfarin）之風險效益，以主要出血 / 非主要但具有相對臨床意義出血事件（major bleeding/ non-major clinically relevant bleeding）為其主要安全性終點。整體而言兩者出血風險相近（9.4% v.s. 10.0%; HR = 0.93; 95% CI, 0.81-1.06），而主要出血事件於標準治療組中則有較高風險（1.0% v.s. 1.7%; HR = 0.54; 95% CI, 0.37-0.79; p = 0.002）。RECORD trials<sup>5,6,7</sup>分析髖關節或膝關節置換手術後使用 rivaroxaban 或 enoxaparin 之風險效益，以主要出血（major bleeding）為其主要安全性終點，結果發現無統計學上顯著差異，而 rivaroxaban 組發現有 1 件 major bleeding 死亡案例與 1 件危急之器官出血（critical organ bleeding）；enoxaparin 組則無致死案例，但有 2 件危急器官出血。

Abraham NS et al.<sup>14</sup>之回溯性世代研究比較使用新一代口服抗凝血藥（包含 rivaroxaban）與 warfarin 之腸胃道出血風險，發現於患有心房顫動患者之腸胃道出血發生率分別為 rivaroxaban：2.84/100 病人年和

warfarin：3.06/100 病人年；在非心房顫動患者則分別為 rivaroxaban：1.57/100 病人年及 warfarin：1.66/100 病人年。以傾向分數配對模型分析，發現心房顫動患者與非心房顫動患者於兩者之腸胃道出血風險相似（心房顫動患者 HR = 0.93; 95% CI, 0.69-1.25; 非心房顫動患者 HR = 0.89; 95% CI, 0.60-1.32）。此研究未根據其出血嚴重程度分析，但在出血風險因子分析發現年齡大於 65 歲後出血風險逐漸升高，尤其年齡高於 75 歲者為其高風險族群。

Goodman SG et al.<sup>15</sup>使用 ROCKET-AF 試驗結果分析可能導致出血之風險因子，整體來看年齡大於 65 歲以上，major bleeding 風險隨之增加，但 rivaroxaban 與 warfarin 兩組無統計學上差異（< 65, 65 to 74, ≥ 75 years; Pinteraction = 0.59）；而以多變項模型（multivariable model）檢驗則發現可能增加使用 rivaroxaban 發生 major bleeding 之風險因子包含有高齡、基本收縮壓大於 90 mmHg、COPD 病史、腸胃道出血、先前使用 acetylsalicylic acid 以及貧血。檢視我國通報案例，個案之風險因子整體而言以高齡患者為最多，而於發生嚴重不良反應如死亡、導致病人住院或延長病人住院時間之通報案例中，風險因子亦以 65 歲以上最多，當中大於 75 歲與小於 75 歲之案例各占 50%。另外，通報個

案同時包含有 3 項危險因子以上者共計 13 例，其不良反應後果多為導致病人住院、延長病人住院或其他嚴重不良反應，雖當中無死亡通報案，但因死亡案例之通報資料多有缺失，故不足以分析其風險因子。

Rivaroxaban 之建議劑量跟隨其使用適應症及病人腎功能有所不同，並將肌酐廓清率小於 15 mL/min 之患者列為其禁忌症之一。檢視通報案件中，發現有 1 件為肌酐廓清率小於 15 mL/min 之禁忌症使用者，另有 2 件為使用劑量超出該適應症之建議劑量者。同時，仍有 2 件已根據其腎功能（肌酐廓清率 15-30 mL/min）調整使用劑量，仍發生不良反應之通報案例。Rivaroxaban 仿單中建議於腎功能不良患者，尤其是肌酐廓清率小於 30 mL/min 之患者，除調整其使用劑量外，仍應謹慎小心使用，並適時監測其腎功能變化。而在腎功能不良病人合併用藥部分，也發現有 4 件為肌酐廓清率小於 50 mL/min 合併抗血小板藥品、NSAIDs 或 CYP3A4 和 P-gp 抑制劑藥品的案例。目前 rivaroxaban 未有根據合併用藥而須調整劑量的建議，僅建議於肌酐廓清率小於 80 mL/min 之病人使用前應衡量其風險效益，因此臨床上使用 rivaroxaban 合併此類藥品之前應再多加評估患者之適用性並注意其出血風險。



### 結論與建議

Rivaroxaban 為新一代口服抗凝血藥品，根據研究其與傳統口服抗凝血藥品 warfarin 相比之整體出血不良反應風險相似。然而其不同於 warfarin 者，乃是 rivaroxaban 目前仍無實驗室檢驗指標可供其作療效與出血風險監測，而其出血風險可能伴隨高齡、出血相關之潛在疾病及病史與合併用藥等風險因子而增加。目前 rivaroxaban 之劑量調整雖仍僅以病人腎功能為依據，但建議臨床醫療人員於使用 rivaroxaban 治療時，除依據腎功能給藥並定時監測外，應審慎評估患者是否合併有其他風險因子並於評估整體風險效益後始進行 rivaroxaban 治療。另給藥時應給予患者適當衛教，注意於治療過程中可能出現之出血不良反應癥候與症狀，以降低使用 rivaroxaban 之出血風險。



### 參考文獻

1. Product Information: Xarelto® oral tablets, rivaroxaban oral tablets. 台灣拜耳股份有限公司. 2014 Dec.
2. Patal MR. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8; 365(10): 883-91.
3. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23; 363(26): 2499-510.
4. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N*

- Engl J Med.* 2012 Apr 5; 366(14):1287-97.
5. Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26; 358(26): 2765-75.
  6. Kakkar AK et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008 Jul 5; 372(9632): 31-9.
  7. Lassen MR et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26; 358(26): 2776-86.
  8. National Institute for Health and Care Excellence (UK): Guidance. Atrial Fibrillation: The Management of Atrial Fibrillation. 2014 June.
  9. Pisters R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patient with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov; 138(5): 1093-100.
  10. Apostolakis S et al. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk–Prediction Scores in Nonwarfarin Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(3): 386-387.
  11. Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. On line Available at: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/FB29F6/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/25A830/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=rivaroxaban&UserSearchTerm=rivaroxaban&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#close](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/FB29F6/ND_AppProduct/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/25A830/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=rivaroxaban&UserSearchTerm=rivaroxaban&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#close) (cited: 11/13/2015).
  12. Hori M et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation—the J-ROCKET AF study-. *Circ J.* 2012; 76(9): 2104-11.
  13. Prins MH. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013 Sep 20; 11(1): 21.
  14. Abraham NS et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015 Apr 24; 350: h1857.
  15. Goodman SG et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mar 11; 63(9): 891-900.

## 藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿！

凡與藥物安全相關主題之研究著作、新知報導、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享，本會將依照衛生福利部稿費支付標準補助稿費（870元/千字）。

來稿請寄：

地 址：10092 台北市中正區愛國東路 22 號 10 樓 藥物安全簡訊 編輯組收。

電 話：(02) 2396-0100 E-mail：adr@tdrf.org.tw