



藥物治療新知—

DOACs 引起胃腸道出血之風險

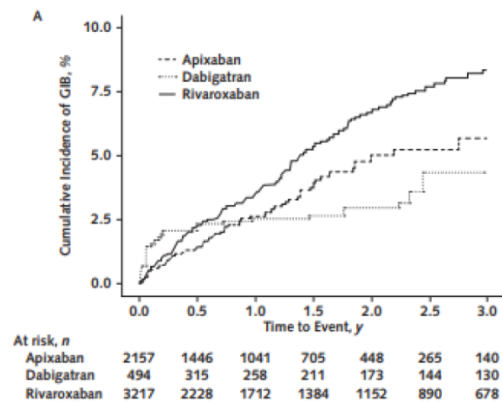
對於非瓣膜性心房顫動或靜脈栓塞之治療，直接口服抗凝血劑 (direct oral anticoagulants, DOACs) 通常優於 warfarin。胃腸道出血 (gastrointestinal bleeding, GIB) 是口服抗凝血劑常見且可能會危及生命的不良反應。過往研究證明相較於 warfarin，DOACs 引起嚴重 GIB 的發生率是比較低的。(1-4)



近期一個以冰島全國人口為基礎之世代性研究(2014-2019 年)，評估 5,000 多名非特定適應症之新服用 apixaban、rivaroxaban 或 dabigatran 造成的出血風險，研究結果顯示相較於 apixaban (2.5/100 人年) 及 dabigatran (1.9/100 人年)，服用 rivaroxaban 族群有較高的胃腸道出血風險發生比(3.2/100 人年)。且與

apixaban 及 dabigatran 的風險比分別是 1.42 倍 (95% CI:1.04-1.93) 及 1.63 倍 (95% CI:0.91-2.92)；嚴重胃腸道出血比則為 1.5 及 1.39 倍(圖一、表一)。(5)

圖一、比較 GIB 事件累積發生率的 Kaplan-Meier 圖



表一、比較服用 rivaroxaban、apixaban 和 dabigatran 病人中胃腸道出血發生率

OAC	GIB 事件 /100 人年	HR(95% CI)		
		Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
總體(Overall) GIB				
Apixaban	2.5		1.15(0.61-2.17)	0.71(0.52-0.96)
Dabigatran	1.9	0.87(0.46-1.65)		0.61(0.34-1.10)
Rivaroxaban	3.2	1.42(1.04-1.93)	1.63(0.91-2.92)	
嚴重(Major) GIB				
Apixaban	1.4		0.93(0.42-2.08)	0.67(0.45-1.00)
Dabigatran	1.4	1.08(0.48-2.40)		0.72(0.35-1.48)
Rivaroxaban	1.9	1.50(1.00-2.24)	1.39(0.67-2.88)	
上胃腸道出血				
Apixaban	0.8		2.90(0.98-8.55)	0.77(0.44-1.35)
Dabigatran	0.3	0.35(0.12-1.02)		0.27(0.35-1.48)
Rivaroxaban	1.0	1.30(0.74-2.27)	3.75(1.32-10.71)	
下胃腸道出血				
Apixaban	1.2		0.65(0.31-1.39)	0.65(0.43-1.00)
Dabigatran	1.7	1.53(0.72-3.24)		1.00(0.51-1.95)
Rivaroxaban	1.7	1.53(1.00-2.33)	1.00(0.51-1.96)	

GIB=胃腸道出血；HR=風險比率；OAC=口服抗凝血劑

然 2020 年，一篇針對臺灣某地區醫院患有心房顫動，服用 rivaroxaban 或 apixaban 病人進行實際血中濃度波峰及波谷值之研究結果顯示，相較於先前研究所獲得之預期值血中濃度範圍，rivaroxaban 較 apixaban 易出現超出預期之極端值($p < 0.001$)；而造成較低波谷值的原因，可能與不正確使用劑量有關。文中針對此，提出可能的解釋，與部分病人使用劑量乃參照日裔族群之建議劑量，日裔患者根據藥動學的特性，使用劑量為每日一次，每次 15 毫克，相較在全球臨床試驗 ROCKET-AF 中，全球的受試者(包含台灣)其 $CrCl > 50$ mL/min 時所服用的 rivaroxaban 劑量為 20 毫克； $CrCl$ 介於 30 至 50 mL/min 時服用的 rivaroxaban 劑量為 15 毫克，另外，相較於白人，rivaroxaban 半衰期在華裔患者中的表現似乎更短(7.57 hours vs. 9.07 hours)，藥品投藥時間不一致，且藥品使用頻次為每日一次時，投藥時間與監測時間的差異可能也會影響藥品血中濃度監測結果。^[7]

Rivaroxaban 本身在藥物動力學的變化性屬於中度，其變異係數為 30%-40%，^[8]年齡、腎功能、體重和食物和使用劑量等均會影響使用者血中濃度的表現，併用某些藥物如 naproxen、aspirin 或 clopidogrel 雖不會增強抑制 Xa 因子作用及延長 PT，但會增加出血時間。^[8] 使用 DOACs 藥物治療前，了解個別藥品的差異及病人的肝腎功能，再進行選用及監控，對於用藥安全是很重要的照護重點。

參考資料：

- 1) Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., & RE-LY Steering Committee and Investigators. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 361(12), 1139-1151.
- 2) Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., & Wallentin, L. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(11), 981-992.
- 3) Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., & Rocket AF Steering Committee. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 883-891.
- 4) Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., & Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 369(22), 2093-2104.
- 5) Ingason, A. B., Hreinsson, J. P., Ágústsson, A. S., Lund, S. H., Rumba, E., Pálsson, D. A., & Björnsson, E. S. (2021). Rivaroxaban Is Associated With Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding Than Other Direct Oral Anticoagulants: A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Annals of Internal Medicine*.
- 6) Lin, S. Y., Kuo, C. H., Yeh, S. J., Tsai, L. K., Liu, Y. B., Huang, C. F., & Jeng, J. S. (2020). Real-World Rivaroxaban and Apixaban Levels in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 107(1), 278-286.
- 7) Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban.
- 8) Mueck, W., Stampfuss, J., Kubitz, D., & Becka, M. (2014). Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clinical pharmacokinetics*, 53(1), 1-16.

本院新進藥品—

櫻普立®(ENSPRYNG®)皮下注射劑 120 毫克

泛視神經脊髓炎 (Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 是一種罕見中樞神經系統自體免疫性疾病，以視神經和脊髓的炎性病變為特徵。在流行病學上，發現亞洲人罹患視神經脊髓炎的比率高於歐洲人，女性發病率是男性的 10 倍，病例多見於兒童和老年人。NMOSD 患者常經歷復發性疾病過程，反復發作導致神經損傷和失能，症狀包括視力損傷、運動功能障礙和可影響生活品質之疼痛(75%-80%)。NMOSD 發作亦可能導致部分病例死亡。



約 70%-80% 的 NMOSD 患者血液中可檢出致病性抗體：水通道蛋白 -4 IgG (anti-aquaporin-4-immunoglobulin G, AQP4-IgG) 抗體，水通道蛋白(Aquaporin, AQP)在腦水腫病理生理學中扮演重要的角色，AQP4 是腦內最多的 AQP，與腦水腫形成和消除有關，是膠細胞(glial cells)、腦脊液及血管間的水分調節平衡及運輸的重要結構。AQP4-IgG 靶向作用於並損傷一種特殊的中樞神經細胞—星形膠質細胞，導致視神經、脊髓和腦部發生炎性脫髓鞘病變。目前研究顯示，炎性細胞因子 IL-6 是 NMOSD 發病機制中的重要因素。

NMOSD 急性發作時，初步予以靜脈注射高劑量 methylprednisolone 連續 5 天，進行治療；若病情嚴重和對 methylprednisolone 治療反應不佳，則建議同時予以血漿置換術治療，每隔一天進行置換，置換上限為 7 次。

Satralizumab 由中外及羅氏製藥共同研發生產，是一種 pH 依賴性結合抗 IL-6 受體之人類化抗體，抑制 IL-6 信號通路。基於兩項針對視神經脊髓炎和 NMOSD 的全球 III 期臨床研究中，使用 satralizumab 聯合免疫抑制治療(SAKuraSky; NCT02028884)或單藥治療(SAKuraStar; NCT02073279)，均達到主要終點的結果，satralizumab 皮下注射劑-- Enspryng[®] 於 2020 年在加拿大全球首次被核准上市，用於治療成人及 12 歲以上青少年的水通道蛋白 4 自體抗體陽性(anti-aquaporin-4 [AQP4] antibody positive)的 NMOSD。隨後在日本、瑞士和美國也相繼獲得核准，歐盟及其他國

家也陸續進行審查中。



Satralizumab 為皮下注射劑型，建議施打劑量為第 0、2 和 4 週時予以負荷劑量(loading dose)，分別施打 120 mg，接下來維持每 4 週投與 120 mg。目前最佳治療方案及持續時間仍未確定。

使用 satralizumab 可能導致病人免疫力降低，進而造成帶有結核桿菌者的結核病發作及病毒性肝炎復發。所以每位病人在接受 satralizumab 治療前，應先接受完整結核病篩檢評估，若為結核病患者應先接受標準結核病藥物治療，暫不得使用 satralizumab。若為潛伏結核感染者，須先接受至少一個月的 isoniazid (INH) 治療後，才能開始使用 satralizumab，但仍須完成 INH 9 個月療程。另外，每位考慮使用 satralizumab 治療之病人，也必須實施 B 型肝炎及 C 型肝炎篩檢，包括 HBsAg、anti-HBs、anti-HBc 和 anti-HCV 的檢測，必要時還應檢測 HBV-DNA 和 HCV-RNA。治療期間，前 3 個月應每 4 週做一次肝功能檢查，之後每 3 個月監測一次，為期 1 年；另治療開始後 4 至 8 週需監測嗜中性白血球，之後則根據臨床指示進行監測。Satralizumab 治療常見副作用包括鼻咽炎、頭痛、上呼吸道感染、胃炎、皮疹、關節痛、四肢疼痛、疲憊、噁心等。

NMOSD 是一種終身性疾病，其免疫治療往往需持續多年，以預防疾病復發導致嚴重殘疾如失明和癱瘓等進程。

參考資料

- 1) Heo, Y. A. (2020). Satralizumab: first approval. *Drugs*, 1-6.
- 2) CC Glisson(2021).Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): Treatment and prognosis. Abstract retrieved from UpToDate.

專題—懷孕婦女弓形蟲感染之治療

為杜絕傳染病之發生、傳染及蔓延，本國制定傳染病防治法，中央主管機關依致死率、發生率及傳播速度等危害風險高低，將傳染病分為第一至第五類法定傳染病。其中『第四類傳染病』屬於「低危害風險」，經中央主管機關認定有監視疫情發生或施行防治必要之已知傳染病或症候群。目前屬於第四類的法定傳染病有：水痘併發症、恙蟲病、流感併發重症、侵襲性肺炎鏈球菌感染症及弓形蟲感染症等，計 17 項。其中弓形蟲感染症是常受忽視的寄生蟲感染性疾病。在美國，有超過 4,000 萬人帶有此寄生蟲，通常透過免疫系統的防禦機制可阻止此寄生蟲引起疾病發生，但免疫系統受損或懷孕者，因免疫狀況改變，較容易受病原體的感染。罹患急性弓形蟲感染之懷孕婦女通常是無或輕微非特异性症狀，如發燒、寒顫、頭痛、肌痛、咽炎、肝脾腫等，而有 20% 至 30% 會有明確的雙側、無觸痛性頸部淋巴結腫大。弓形蟲也可由孕婦經胎盤垂直感染胎兒，造成流產、死胎或新生兒罹患先天性弓形蟲感染症。

傳染途徑

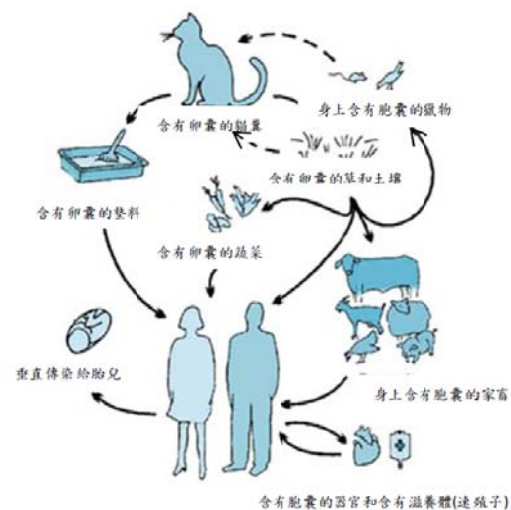
弓形蟲 (Toxoplasma gondii, 又名弓漿蟲、弓蟲) 是一種寄生在溫血脊椎動物細胞內的原蟲，全世界都有病例發生。弓形蟲生命週期分成胞囊 (cyst)、卵囊 (oocyst)、速殖子 (tachyzoite) 及緩殖子 (bradyzoite)，可以



感染大部分溫血脊椎動物，但以貓科動物為最終宿主，貓科以外的動物都只是中間宿主。弓形蟲可經食物或飲水傳染：食入受胞囊感染未經煮熟的動物肉或受卵囊感染的蔬菜，或雙手接觸卵囊未清洗乾淨而誤食（貓砂中貓糞排出的卵囊、含有卵囊或胞囊的泥土等）。台灣尚無詳細、具有代表性族群盛行率的研究報告，但由國內懷孕年齡婦女的血清抗體調查發現，弓形蟲感染率大約是 10% 左右。有 30% 的婦女感染後，產生可以保護胎兒不被感染的抗體，沒有抗體的懷孕婦女可能面對如前述胎兒死亡和先天畸形的可能。^[1]

胎兒感染通常發生在妊娠期急性母體感染之後，弓形蟲可以速殖子 (tachyzoite) 型態經由胎盤傳染給胎兒，速殖子侵入宿主細胞，特別是大腦和肌肉組織，新生兒出生後出現疑似弓形蟲感染症，如：腦鈣化、水腦、小腦症、視網膜脈絡膜炎、青光眼、肺炎、心肌炎、肝脾腫大、皮疹、新生兒黃疸等症狀。胎兒感染率與母體受感染時的懷孕週數有正相關，例如妊娠 13 週和 36 週，母嬰傳染率分別為 15% 和 71%，但最後形成先天性弓形蟲感染症風險則相反，分別為 61% 和 9%。圖一為弓形蟲生命週期和感染途徑，導致人類疾病的途徑以實線箭頭表示，導致貓感染的途徑以虛線箭頭表示。

圖一、弓形蟲生命週期和感染途徑



診斷

主要透過母體免疫血清學檢查判斷。抗弓形蟲之 IgG 抗體於感染後 1~2 星期出現，6~8 星期達高峰；IgM 抗體則在第 1 周後便能檢測到，但幾個月後會將低，半年後轉陰性。如果要檢查胎兒有沒有被垂直感染，可以檢查胎兒血液或是羊水裡面的弓形蟲抗體，其中針對羊水的蟲體 DNA 作 PCR 是最好的診斷方法，最好是在懷孕第 4~6 個月之後檢測，並至少在孕婦被感染四周後。PCR 量化的濃度可以預測胎兒的預後，通常越高疾病會越嚴重。

治療

目前疾管署建議藥物為 pyrimethamine (Pyr) 加上 sulfadiazine (Sul) 組合性治療，但此二藥物，台灣並無藥品可選用。Pyr 先用 2 mg/kg/day (每天分兩次口服) 的起始劑量給 1 至 3 天，再改成 1 mg/kg/day (每天兩次) 的維持劑量服用四個星期；同時加上 sulfadiazine 100 mg/kg/day (每天分四次口服，至少服用四個星期。因兩者均為抗葉酸藥物，對骨髓會造成抑制作用，所以必需補充 folic acid 以防止副作用。對於『先天性』感染者，不論有無症狀均應予以治療，建議合併 sulfadiazine、pyrimethamine 和 folic acid 治療至少 1 年。若病人對 sulfonamides 無法忍受，可以用 clindamycin 取代之，即合併使用 clindamycin 和 pyrimethamine，這是目前治療愛滋病患者感染弓漿蟲感染症之第二線藥物。^[1]

懷孕婦女一旦診察出感染，應儘快接受抗生素治療，當寄生蟲生長型態轉變成卵囊時，抗生素對其作用效果不大。^[2] 於其他國家，除上述組合藥物外，依據藥物對胎兒的致畸胎影響，依據懷孕週數，予以替代藥物治療，懷孕後前 14 週，建議使用 spiramycin (Sp)，(效果差，但台灣也沒有藥)，14 週後使用 pyrimethamine + sulfonamides (致

畸胎，故避免孕程第一期使用，母體接受抗生素治療可預防或減少胎兒神經系統受損。^[2] 無 pyrimethamine+sulfonamides 使用時，Uptodate 建議可以 trimethoprim 加上 sulfamethoxazole (cotrimoxazole, Baktar[®]) 替代治療，建議劑量為 160 mg trimethoprim 加上 800 mg sulfamethoxazole，每天二次。^[2] 如果僅有 cotrimoxazole 可用，建議使用至分娩，新生兒接續治療。其他可能可以替代的組合藥物為 pyrimethamine+clindamycin 或 pyrimethamine+azithromycin (但台灣沒有 pyrimethamine)。^[3]

防治措施

預防弓形蟲原發性感染的基礎是避免接觸到感染源。落實下列行為可以有效降低感染風險：^{[1][3]}

- 1) 避免在任何環境下飲用未經過濾或煮沸的水。
- 2) 以肥皂洗手減少微生物傳遞的重要措施，接觸到泥土後要嚴格保持手部衛生，避免食入泥土。另外，水果及蔬菜亦應在食用前清洗乾淨。
- 3) 生肉或未煮熟的肉是重要的感染源，肉類食用前要以 66°C 以上加熱或煮熟，肉類貯於冷凍庫中(-20°C)應滿 24 小時，且在烹調的過程中應避免試吃。
- 4) 避免食用生貝類，因為海水也有可能受弓形蟲卵囊污染。
- 5) 懷孕婦女避免接觸來路不明的貓，並且避免清理貓砂，需要清理時，應戴手套，清理後必須洗手，以免被污染的貓糞感染。
- 6) 家中如有弓形蟲感染症患者，建議懷孕婦女應找婦產科醫師諮詢相關問題。
- 7) 小孩玩耍的沙盒要加蓋，並防止貓的進入。
- 8) 進行園藝工作或其它可能接觸到被野貓野狗糞便污染東西的工作時，應配戴手套。
- 9) 食用的蔬菜應清洗乾淨，特別是自己庭院種植的蔬菜。

- 10) 居家環境應加強消滅老鼠、蟑螂、蒼蠅，並且防止其它動物進入。
- 11) 家貓應餵食乾飼料、貓罐頭、或煮熟的食物，避免餵食未經煮熟的肉、內臟、或骨頭；垃圾筒應加蓋，以避免貓咪覓食。
- 12) 避免家貓出外覓食。
- 13) 豬舍應控制貓鼠進入及防範飼料被貓排泄物污染。

參考資料

- 1) 弓形蟲感染症防治工作手冊
(<https://www.cdc.gov.tw>)
- 2) Valentini, P., Buonsenso, D., Barone, G., Serranti, D., Calzetta, R., Ceccarelli, M., & Masini, L. (2015). Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *Journal of Perinatology*, 35(2), 90-94.
- 3) Petersen E, Mandelbrot L(2021) Toxoplasmosis and pregnancy. Abstract retrieved fromUpToDate.