



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06月
第31卷第6期

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

COVID-19疫苗引起 血栓併血小板低下症候群

盧志嘉

嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2型 (SARS-CoV-2) 引起的2019年冠狀病毒疾病 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) 仍在全球蔓延，截至2021年6月15日，全球共通報約1.76億確診病例和3.81百萬死亡病例，死亡率達2.17%；國內則累計13,241確診病例和460死亡病例，死亡率達3.47%。由於COVID-19疫情耗費巨大的醫療、社會成本，引起全球各國高度重視，無不積極尋求解決方案。目前仍無專一有效的治療藥品，所以現階段以接種疫苗作為終結疫情、恢復正常生活的最有效方法。

已獲美國或歐盟緊急使用授權的COVID-19疫苗包括RNA疫苗 (如Pfizer-BioNTech、Moderna疫苗) 與以腺病毒為載體之DNA疫苗 (如AstraZeneca、Janssen疫苗) 已在全球各地廣泛施打。常見副作用包括注射部位疼痛/腫脹/發紅、疲倦、頭痛、發燒、虛弱、肌肉酸痛、關節痛、噁心、嘔吐、紅疹、皮膚搔癢等，通常出現在接種後第1至3天。然而今年2-4月國外開始出現少數AstraZeneca (AZ) 疫苗或Janssen疫苗接種者發生血栓且合併血小板低下的情形。在英國，接種AZ疫苗第一劑後的發生率約百萬分之12.3、歐盟則約為百萬分之6.5，而國內發生率則為百萬分之2.1。國際血栓暨止血學會 (International Society on Thrombosis and Haemostasis,

ISTH) 將該綜合症狀稱為疫苗引起之免疫血栓性血小板低下症 (vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT)，美國疾病管制與預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 與美國藥物食品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 則將其更名為血栓併血小板低下症候群 (thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS)。

施打COVID-19疫苗後引發TTS以腺病毒為載體之DNA疫苗為主，但發病機制尚不清楚，推測由血小板釋出的血小板第四因子 (platelet factor 4, PF4) 及疫苗中游離的DNA結合，形成具抗原性的PF4-DNA，誘發體內產生IgG抗體後再與PF4-DNA結合形成複合物，該IgG-PF4-DNA透過血小板上的Fc受體活化血小板，釋出更多的PF4與具促進凝血反應的物質，進而造成TTS，與肝素誘發之血小板低下 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 機轉相似。根據一項收集23位因施打AZ疫苗而產生TTS之研究，中位數年齡為46歲 (21至77歲)，其中61%的病人為女性、70%年齡小於50歲。除了1名病人有深層靜脈血栓病史、1名服用口服避孕藥，其他先前健康狀況良好，無疾病史或使用可能導致血栓形成的藥物。TTS發生於接種第一劑AZ疫苗後之第6至24天 (中位數為12天)，其中1例無血栓形成

但有明顯瘀血，另13例臨床特徵與腦靜脈血栓一致(1例同時併發急性門靜脈血栓和肺栓塞)、4例肺栓塞(1例伴隨深層靜脈血栓)、1例深層靜脈血栓及雙側腎上腺出血、2例缺血性中風、2例門靜脈血栓(1例併發急性心肌梗塞、1例併發影像上的主動脈血栓形成)。此外，多數病人d-二聚體(d-dimer)明顯偏高，部份病人纖維蛋白原(fibrinogen)偏低，22例病人抗PF4抗體呈現陽性反應。由於初期發現AZ疫苗引起血栓疑慮尚待釐清，因此，衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)從嚴考量女性服用之避孕藥和荷爾蒙治療亦會增加血栓風險，故建議服用避孕藥或荷爾蒙治療者應先暫緩接種AZ疫苗。然而，後續並未發現服用此兩類藥物與疫苗接種後的血栓風險相關，所以，已於5月21日公告取消避孕藥與荷爾蒙治療列為接種AZ疫苗之禁忌症，改為正在服用避孕藥或荷爾蒙治療的女性，經醫師評估亦可接種。但對於曾發生血栓合併血小板低下或HIT者，則建議避免接種。

TTS之處置主要參考過去針對HIT或自體免疫血栓性血小板低下的經驗，依據中華民國血液病學會、ACIP及衛福部疾管署共同發佈之治療指引，建議包括支持性治療、抗凝血治療及免疫治療。因為輸注血小板可能加重血栓形成，除非發生嚴重出血情形，支持性治療建議避免輸注血小板；另TTS也常會fibrinogen低下，建議補充維持fibrinogen大於100-150 mg/dL，但由於國內無常規使用的fibrinogen製劑，故可考慮使用冷凍沈澱品(cryoprecipitate, cryo)補充。

在抗凝血治療部份，由於肝素、低分子量肝素及warfarin在HIT會加重血栓，故建議避免使用；國內可選用之抗凝血治療包括皮下注射第Xa因子抑制劑fondaparinux或直接口服抗凝血劑(Direct oral anticoagulant, DOAC)如dabigatran、rivaroxaban、apixaban及edoxaban，考量TTS同時有血小板及fibrinogen低下，故抗凝血藥物應審慎使用，並嚴密追蹤是否有出血情形。免疫治療則建議可以高劑量IVIG 2 g/kg分成2-4天靜脈注射給予，以提升血小板數值；對於血小板數值小於50,000/mL病患亦可加入類固醇治療，初始劑量為prednisolone 1 mg/kg/day。另外，若血小板數值小於30,000/mL病患，且經IVIG及類固醇仍無法提高血小板數值時，可考慮進行血漿置換術。

目前TTS案例多數為20至55歲的女性，仍無其他可能的危險因子，整體而言，施打COVID-19疫苗仍是利大於弊。醫療人員對於接種AZ、嬌生疫苗者，應提醒TTS的發生率非常低但卻嚴重，仍不得輕忽，可能發生在接種疫苗後5至28天內，故於施打疫苗後28天內，若出現任何疑似血栓、血小板低下症狀(如表)，應儘速就醫檢查並說明疫苗接種史，及早處理以避免持續惡化。

參考資料：

1. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1
2. nCoV-19 vaccination. N Engl J Med 2021;384:2202-11.
3. 血栓併血小板低下症候群(疫苗引起之免疫血栓性血小板低下症)。民國110年6月4日，取自：衛生福利部疾管署網頁：<https://www.cdc.gov.tw/File/Get/rGDR4kOc-6JhcQVUuFRHRw>

表、血栓併血小板低下症候群之可能症狀

可能病症	症狀
腦靜脈竇血栓	嚴重持續性頭痛、視力改變或癲癇
腹內靜脈血栓	嚴重且持續腹痛超過24小時以上
肺栓塞	嚴重胸痛或呼吸困難
深層靜脈血栓	下肢腫脹或疼痛
血小板低下	皮膚出現自發性出血點、瘀青、紫斑等

藥品新知

Drug Update

Rufinamide用於Lennox-Gastaut症候群之輔助治療

王明業

雷葛氏症候群 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一種嚴重且罕見的癲癇類型，普遍好發於1至8歲的兒童，發病高峰期在3至5歲，佔癲癇兒童約1-4%。約兩成病人曾有韋斯特症候群 (West syndrome)，其症狀為嬰兒點頭式痙攣 (infantile spasms)、高振幅失律波 (hypsarrhythmia) 以及身心發展遲緩 (psychomotor retardation)。部份兒童在發病前就存在發展遲緩的情形，並在癲癇發生後更加退化。語言發展亦經常受到影響，伴隨著意念與表達緩慢，以及運動功能障礙。癲癇引起的跌墜發作 (drop attacks) 使得受傷風險大幅提高，故病人常需佩戴護具或由他人陪伴，嚴重影響生活品質。LGS病人常有多重癲癇發作型態，至今未有能強效控制LGS的單一抗癲癇藥物 (antiepileptic drug, AED)，因此常需併用多種AEDs，且往往無法完全控制，目前 lamotrigine、rufinamide、topiramate 與 felbamate 等AED已被證實有所助益。

Rufinamide (Inovelon[®]) 結構上屬於triazole衍生物，可調節鈉離子通道活性，延長鈉離子通道的非活性狀態，於2004年取得FDA與EMA之孤兒藥認定 (orphan drug designation)，並在2016年於臺灣取得藥證，獲准用於1歲(含)以上患者LGS相關癲癇發作之輔助治療，而後於2017年獲得全民健保給付，其健保給付規範為限用於4歲以上病患之LGS相關癲癇發作之輔助治療，且使用 lamotrigine、topiramate 無效或無法耐受副作用者。

一項雙盲隨機對照試驗收錄138位介於4-30歲之LGS病人，在經過28天的baseline期間之後

分別以 rufinamide (n=74) 或安慰劑 (n=64) 作為輔助治療84天，以釐清 rufinamide 的療效。受試者最常併用的AED包含 valproate、lamotrigine 和 topiramate。在baseline時，rufinamide 和安慰劑組的中位28天癲癇發作次數分別為290次和205次，其中強直-失張性癲癇發作次數分別為92.0次和92.5次。經過84天的治療發現，rufinamide 相較於安慰劑可顯著降低癲癇發作頻率，中位整體癲癇發作頻率分別下降32.7%及11.7% ($p=0.0015$)；強直-失張性癲癇發作頻率分別下降42.5%及41.1% ($p<0.0001$)，皆達統計上顯著差異。此外，相比於安慰劑組，rufinamide 也能明顯改善癲癇的嚴重度 ($p=0.0041$)，整體和強直-失張性癲癇頻率降低50%以上的患者比例 (50% responder rate) 也明顯較高。另一項於日本進行的多中心臨床試驗納入59位4-30歲的LGS病人，分別以 rufinamide (n=29) 或安慰劑 (n=30) 作為輔助治療12週，評估強直-失張性癲癇發作頻率的變化。多數病人同時使用其它AEDs，包含 valproate、lamotrigine 和 clobazam。試驗結果顯示，rufinamide 相較於安慰劑顯著降低患者的癲癇發作頻率，rufinamide 組與安慰劑組的中位強直-失張性癲癇發作頻率分別下降24.2%和3.3% ($p=0.003$)。Rufinamide 的整體癲癇頻率下降32.9%，明顯優於安慰劑組的3.1% ($p<0.0001$)。此外，次分析顯示在不同次族群中，rufinamide 療效一致呈現優於安慰劑組的趨勢。

對於特殊族群如老人或腎功能不全患者，rufinamide 無須調整劑量，中度肝功能不全者則不建議使用。Rufinamide 藉由水解代謝，經肝臟

cytochrome P450酵素代謝的程度較不顯著，且不會抑制cytochrome P450酵素的活性，故鮮少發生與肝代謝相關藥物交互作用。然而，研究指出rufinamide與valproate併用會提高rufinamide的血中濃度(根據併用valproate的劑量多寡與年齡，rufinamide血中濃度上升16-70%)，作用機轉未明。

Rufinamide的使用劑量必須依據是否併用valproate而進行調整：1歲以上未滿4歲之孩童若未接受valproate治療，治療起始劑量為10 mg/kg/day，分二次給藥，依據其臨床反應和耐受性，每隔2天可增加至多10 mg/kg/day，目標劑量為45 mg/kg/day。1歲以上未滿4歲之孩童若同時接受valproate治療者，起始劑量、用法與劑量調升方式相同，唯最大建議劑量為30 mg/kg/day。滿4歲且體重小於30公斤，治療起始劑量為每日200 mg。依據臨床反應和耐受性，每隔2天可增加200 mg/day，未接受valproate治療者之最大建議劑量為1000 mg/day；若同時接受valproate治療，則最大建議劑量為600 mg/day。體重≥30公斤之成人、青少年或滿4歲之孩童，治療起始劑量為每日400 mg。依據臨床反應和耐受性，可每隔1天增加400 mg/day，再依據同時使用valproate與否調整至最大建議劑量，詳如附表。

臨床試驗中的受試者對於rufinamide的耐受性普遍良好，副作用主要為嗜睡(24.3%)、嘔吐(21.6%)、發熱(13.5%)和腹瀉(5.4%)，少有受

試者出現嚴重的不良事件。另一於日本進行之試驗中顯示，使用rufinamide的患者有61%出現藥物引起的不良事件，皆為輕至中度，包含食慾不振(17.2%)、嗜睡(17.2%)和嘔吐(13.8%)。真實世界研究中，LGS病人使用rufinamide之不良事件發生率約為11.5~58.3%，最常見的副作用與臨床試驗結果相似，未有患者發生嚴重不良事件。其他臨床上需留意的副作用，有研究發現rufinamide引起的QTc波間隔縮短與藥物血中濃度具相關性，故仿單提醒醫師應評估是否處方rufinamide予具相關風險的患者；另現有證據無法排除rufinamide提高自殺意念之風險的可能性，因此也建議臨床醫師應監測自殺意念與攻擊行為。

Rufinamide能降低LGS病人癲癇發作頻率與嚴重度，且無嚴重或致命性之副作用。臺灣健保給付已開放使用於「4歲以上病患之Lennox-Gastaut症候群相關癲癇發作之輔助治療，且使用lamotrigine、topiramate無效或無法耐受副作用者」，可為過去藥物治療反應不佳的病人增加另一治療選擇。

參考資料：

1. Glauser T1, Kluger G, Sachdeo R, et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70:1950-8.
2. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Res* 2014;108:1627-36.

表、滿4歲病人之rufinamide最大建議劑量

體重 (kg)	未併服valproate				併服valproate			
	<30	30-50	50.1-70	≥70.1	<30	30-50	50.1-70	≥70.1
最大建議劑量 (mg/day)	1,000	1,800	2,400	3,200	600	1,200	1,600	2,200

