

2023 年 07、08 月文獻選讀

國泰醫院 吳子綺 陳薇安 陳紘秀 / 陳俐瑾

Potential for Maternally Administered Vaccine for Infant Group B Streptococcus

N Engl J Med. 2023 Jul 20;389(3):215-227

PMID: 37467497 DOI: 10.1056/NEJMoa2116045

產婦在待產期間施打的抗生素，通常只能預防新生兒前六天的感染（early-onset），而對於 7 到 89 天（late-onset）的感染無保護作用。在先前的研究顯示，自然產生的高濃度特異性多醣體抗體（anti-capsular polysaccharide IgG, anti-CPS IgG）與新生兒 B 型鏈球菌（Groups B Streptococcus, GBS）感染的風險降低有關。目前正在研發一種六價、CPS 交叉反應物的疫苗（GBS6），施打於懷孕的母體身上，以預防新生兒的感染。

本篇研究為此疫苗的 phase II 安慰劑對照試驗，對象為懷孕婦女，評估不同 GBS6 配方單次劑量的安全性和免疫原性，並分析了母親轉移的抗 CPS IgG。在血清流行病學研究中，自然獲得的抗 CPS IgG 濃度與嬰兒的疾病風險降低相關。確定與疾病風險減少 75% 至 95% 相關的 IgG 閾值為 0.184 至 0.827 μ g/ml。在母親或嬰兒中未觀察到 GBS6 相關的安全信號。母親和嬰兒的不良事件的發生率，在試驗組和安慰劑組之間相似；接種含磷酸鋁佐劑的 GBS6 的組別中，觀察到更多的局部反應。在嬰兒中，最常見的嚴重不良事件是輕微的先天畸形（臍疝氣和先天性真皮黑色素增生），但沒有證據顯示為疫苗相關。GBS6 成功誘導了對抗所有血清型的母體抗體反應，母體相較於嬰兒的抗體比例約為 0.4 至 1.3。Anti-CPS IgG 濃度超過 0.184 μ g/ml 的嬰兒比例因血清型和配方而異，有 57% 到 97% 的嬰兒可對其產生免疫反應。

本研究的結論：GBS6 可引起懷孕婦女對 B 群鏈球菌的抗 CPS 抗體反應，這些抗體可轉移至嬰兒，且其濃度可達到降低新生兒感染侵襲性 B 型鏈球菌的閾值。

Randomized Trial of Early Detection and Treatment of Postpartum Hemorrhage

N Engl J Med. 2023 Jul 6;389(1):11-21

PMID: 37158447 DOI: 10.1056/NEJMoa2303966

未能早期偵測產後出血或延誤治療，可能導致嚴重的併發症或死亡。本篇文章的目的是希望能夠提供客觀、準確的產後出血早期偵測方式，並通過組套性措施（Treatment Bundle）避免治療被延誤或遺漏。

本篇研究是一項跨國性的集群隨機分配試驗，針對陰道分娩的產婦，評估產後出血的多種臨床介入措施。介入組執行的措施為：1. 以一種有刻度的血液收集袋，早期偵測產後出血。2. 即時啟動組套性措施（包含子宮按摩、Oxytocin、tranexamic acid、靜脈輸液、檢查和進階處理）。對照組則是依照各醫

院的常規照護。本研究的 **primary outcome** 包含：嚴重型產後出血（失血量 \geq 1000 毫升）、因出血而進行腹部手術、或因出血導致產婦死亡。**Secondary outcome** 包括產後出血的偵測，以及對組套性措施的執行程度等。

共有 80 家位於非洲肯亞、尼日利亞、南非和坦桑尼亞的二級醫院參與本研究，共有 210,132 名陰道分娩病患，這些醫院被隨機分配到介入組或對照組。**Primary outcome** 的發生率在介入組為 1.6%，而在對照組則為 4.3%（**Risk ratio**, 0.40；95% CI, 0.32 to 0.50； $P < 0.001$ ）。產後出血的偵測率，在介入組有 93.1%，而對照組則為 51.1%（**Rate ratio**, 1.58；95% CI, 1.41 to 1.76）。組套性措施的執行循率分別為 91.2% 和 19.4%（**Rate ratio**, 4.94；95% CI, 3.88 to 6.28）。

本篇研究的結論：在陰道分娩的病患中，早期偵測產後出血、並使用組套性措施，能夠大幅降低嚴重型產後出血、因出血而進行腹部手術，或因出血導致死亡的風險。

Efficacy of Propranolol to Reduce Cesarean Delivery in Prolonged Labor: A Randomized Controlled Trial

Obstet Gynecol. 2023 Jul 1;142(1):71-79

PMID: 37290102 PMCID: PMC10330332 (available on 2024-07-01)

DOI: 10.1097/AOG.0000000000005232

自 1990 年代以來，臨床試驗證實 Propranolol-hydrochloride 能增加足月孕婦子宮的收縮力和頻率，並在分娩中安全使用。然而，作為催產劑的療效則不一致。本研究旨在評估靜脈注射 Propranolol 與安慰劑對於產程遲滯患者的剖腹產率，探究其治療效果。

此雙盲、隨機、安慰劑對照試驗在一大型學術醫療體系內的兩家醫院進行。符合條件的患者懷孕週數必須達到 36 週以上，且為單胎妊娠，並且有產程遲滯情況。產程遲滯的定義包括：1. 潛伏期產程遲滯（在羊膜破裂且接受催產素輸注後 8 小時以上，子宮頸口擴張不足 6 公分），或 2. 活動期產程遲滯（子宮頸口擴張已達到 6 公分以上，但在羊膜破裂且接受催產素輸注下，子宮頸口擴張速度 2 小時內 $<$ 1 公分）。排除條件包括嚴重子癩前症、母親心率低於每分鐘 70 次、母親血壓低於 90/50 毫米汞柱、氣喘、分娩期間需要胰島素治療的糖尿病，或對 β -受體阻斷藥存在心臟禁忌症的患者。病患隨機分配至 Propranolol 組（每次 2 毫克靜脈注射）或安慰劑組（每次 2 毫升生理鹽水靜脈注射），可重複給予一次劑量。**Primary Outcome** 為剖腹產率，**Secondary Outcome** 包含產程持續時間、肩難產以及母嬰併發症。根據預估剖腹產率為 45%、 α 值為 0.05、檢定力為 80% 的情況下，每組需要 163 名患者以偵測出減少 15% 之剖腹產率。

從 2020 年 7 月到 2022 年 6 月，總共有 349 名符合資格的患者，其中 164 名被招募並隨機分配（Propranolol 組 84 名，安慰劑組 80 名）。結果顯示兩組剖腹產率無顯著差異（Propranolol 組 57.1% vs. 安慰劑組 57.5%，相對風險 [RR]

0.99，95% 信賴區間 0.76 至 1.29)。根據潛伏期產程遲滯 (n=123)、活動期產程遲滯 (n=41)、初產 (n=137) 和多產 (n=27) 區分的患者子群的結果皆類似。雖統計學上未達顯著差異，但 Propranolol 組產後出血比率偏高 (Propranolol 組 20% vs. 安慰劑組 10%，RR 2.02，95% CI: 0.93 ~4.43)。故在本試驗進行期間進行了期中分析，並因無效且有增加產後出血的疑慮而提前停止了試驗。

本研究的總結：在這個多醫院雙盲對照隨機分配試驗中，Propranolol 對於產程遲滯患者的剖腹產率無法有效降低，且可能增加產後出血風險，故不建議作為處理產程遲滯的方法。

Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression

Am J Psychiatry. 2023 Sep 1;180(9):668-675

PMID: 37491938 DOI: 10.1176/appi.ajp.20220785

產後憂鬱症 (PPD) 是常見的周產期併發症，對母親和嬰兒都有不良影響。目前治療選項包括常規抗憂鬱藥物，但需時長達 12 週。考慮到未治療產後憂鬱症的嚴重影響，急需迅速有效的治療。Zuranolone 是作用於 GABA A 型受體及神經活性類固醇的正向異位性調節劑。先前研究顯示每日 30 毫克 Zuranolone 相較於安慰劑對於產後憂鬱症患者有效，且耐受性佳。本篇第三期試驗旨在評估每日 50 毫克的 Zuranolone 對比安慰劑在產後憂鬱症患者中的療效和安全性。

在此雙盲試驗中，產後憂鬱症婦女以 1:1 比例隨機分配，接受每日 50 毫克的 Zuranolone 或安慰劑治療 14 天。Primary Endpoint 是評估與基準線相比，在第 15 天的 17 項漢氏憂鬱量表 (HAM-D) 總分的變化；主要的 Secondary Endpoint 包括在第 3、28 和 45 天的憂鬱量表總分相較於基準線的分數變化，以及在第 15 天的臨床整體評估嚴重度 (Clinical Global Impressions Severity, CGI-S) 評分與基準線相比的變化。安全性和耐受性則藉由不良反應事件進行評估。

在這項隨機分配的 196 名患者試驗中 (Zuranolone 組 N=98；安慰劑組 N=98)，共有 170 人 (86.7%) 完成了為期 45 天的研究。相較於安慰劑，Zuranolone 組在第 15 天呈現明顯憂鬱症狀改善 (基線最小平方平均變化 least squares mean [LSM] change from baseline in HAM-D score, -15.6 vs. -11.6; LSM difference, -4.0, 95% CI=-6.3, -1.7)，第 3、28、45 天報告亦有明顯改善。Zuranolone 組在第 15 天的臨床整體評估嚴重度 (CGI-S) 評分顯著改善。使用 Zuranolone 最常見的不良反應事件 (發生率>10%) 為嗜睡、頭暈和鎮靜。並無觀察到意識喪失、戒斷症狀或增加自殺意念/行為。

此篇試驗結論：Zuranolone 對產後憂鬱症狀有顯著改善，且耐受性良好，未來有成為新一代可迅速治療 PPD 之口服藥物的潛力。

Early (Days 1–4) post-treatment serum hCG level changes predict single-dose methotrexate treatment success in tubal ectopic pregnancy

Hum Reprod. 2023 Jul 5;38(7):1261-1267

PMID: 37178269 PMCID: PMC10320483 DOI: 10.1093/humrep/dead089

過往以 single dose MTX 來治療輸卵管外孕，會以第 7 天與第 4 天 serum hCG 數值是否有下降 15%，作為藥物有效性的指標。過去有研究發現，第 1 天和第 4 天之間的 serum hCG 變化可早期預測治療的成功率，但皆為回顧性研究。故本研究旨在以前瞻性的實驗設計，探討 serum hCG 在 single dose MTX 治療後第 1 天和第 4 天之間的變化，能否作為預測輸卵管外孕治療成功的指標。

此為在英國進行之前瞻性世代研究，總共納入 322 位異位性妊娠女性，其初始 hCG 數值在 1000 至 5000 IU/l 之間，並且以 single dose MTX 進行治療。治療成功的定義為在不需要額外治療下，serum hCG 可降至 < 30 IU/l。

研究結果顯示，single dose MTX 治療成功率為 59%。治療後第 1 天至第 4 天 serum hCG 有任何下降，預測治療成功的敏感性為 58%、特異性為 84%、陽性預測值 85%、陰性預測值為 57%。如果以第 1 到第 4 天的 serum hCG 上升 < 18% 做為閾值，其預測治療成功的敏感性為 79%，特異性為 74%，陽性預測值為 82%，陰性預測值為 69%。

本研究結論：在初始 hCG 數值在 1000 至 5000 IU/l 之間，以 single dose MTX 治療，其第 1 天到第 4 天 serum hCG 呈現下降時，具有 85% 的治療成功機率。即使第 1 天到第 4 天 serum hCG 上升但僅有輕微程度 (< 18%) 的婦女，也有 82% 的治療成功機率。這些信息可以幫助臨床醫師對病情有更好的掌握，並減輕病人的焦慮。

Management of late-onset fetal growth restriction: pragmatic approach

Ultrasound Obstet Gynecol. 2023 Jul;62(1):106-114

PMID: 36864542 DOI: 10.1002/uog.26190

對於晚發型 (late-onset) 胎兒生長遲滯 (FGR) 的處理，以及其與胎兒過小 (SGA) 如何區別，目前的前瞻性研究證據有限。本研究目的在於前瞻性評估一個新的流程 (protocol)，此流程以超音波將疑似晚發型 FGR 的女性分為兩類：低風險組，保守管理直至預計的分娩日期；高風險組，在懷孕 37 週後不久進行分娩。作者亦將本前瞻性研究的結果與舊有的處理進行比較，以評估此流程對母嬰的影響。

這是一個前瞻性的研究，於 2018 年 2 月至 2019 年 9 月間，在倫敦的一家三級醫院，收錄 321 位懷孕超過 32 週無胎兒異常的單胞胎 FGR 孕婦。胎兒生長遲滯定義為胎兒預估體重 $\leq 10^{\text{th}}$ centile、或預估體重 $> 10^{\text{th}}$ 合併肚圍較前次小 50 centiles 以上，伴有 umbilical artery PI $> 95^{\text{th}}$ centile、或 cerebroplacental ratio $< 5^{\text{th}}$ centile。這些孕婦再分為高風險組和低風險組，高風險組定義為胎兒預估體重 $< 3^{\text{rd}}$ centile 伴隨 umbilical artery PI $> 95^{\text{th}}$ centile、或胎兒預估體重介於 3^{rd} - 10^{th}

centiles 之間合併腹圍比例異常減少或異常 Doppler findings。

321 名婦女中，156 名被分為低風險組，165 名被分為高風險組。低風險組在妊娠 41 週前都是觀察，除非情況惡化並滿足高風險標準；而高風險組則在懷孕滿 37 週後即進行分娩。本篇研究 Primary outcome 為不良新生兒結果，包含低體溫、低血糖、需要治療的黃疸、疑似感染或敗血症、餵食困難、第一分鐘 Apgar score 低於 7 分、再入院、新生兒急救或死亡，或是其他腦部或心臟或呼吸道的併發症。Secondary outcome 為不良母親結果，包含因胎兒心跳異常進行的 operative delivery 和嚴重的不良新生兒結果。研究結果發現，低風險組的不良新生兒結果比高風險組為低 (45% vs 58%; adjusted odds ratio (aOR), 0.6 (95% CI, 0.4–0.9); P = 0.022)；兩組之間的不良母親結果或嚴重不良新生兒結果沒有顯著差異。和以往相比，以 new protocol 分出來的低風險孕婦，不良新生兒結果率比舊有的處理來的低(45% vs 58%; aOR, 0.6 (95% CI, 0.4–0.9); P = 0.026)。

本研究的結論：對晚發型 FGR 建立適當的風險分層，並有相對應的不同處理，可減少低風險組的不良新生兒結果。本研究建議對低風險的晚發型 FGR 進行 expectant management 即可，可能有助於改善新生兒預後和長期發展。不過對新生兒死亡率以及長期神經系統發展的影響還需要更多高品質研究來評估。

周產期會訊 Article