

建佑 藥訊

主編：建佑醫院藥劑科
地址：高雄市林園區東
林西路 360 號
<http://www.chien-yu.com.tw>

CHIEN-YU HOSPITAL 追求卓越·永續經營

關懷·希望·創新·賦權·專業 *Care·Hope·Innovation·Empower·Profession*

本·期·內·容

1. 含 DOACs 類成分藥品不建議用於 APLS 病人.....1
2. HPV 疫苗之接種建議.....2
- 3 新藥介紹-Tresiba.....4

用藥安全簡訊

~全國藥物不良反應中心公告~

含 DOACs 類成分藥品不建議用於 APLS 病人

2019/7/3 瑞士醫藥管理局(Swissmedic)發布 DOACs 類藥品不建議用於抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome, APLS) 之病人, 因其可能會增加發生復發性血栓之風險之安全性資訊。

依據一項多中心研究(TRAPS study)結果顯示, 在具血栓病史的抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome, APLS) 病人中, 相較於使用 warfarin, 使用含 rivaroxaban 成分藥品可能會增加發生復發性血栓之風險。

因 apixaban、edoxaban 及 dabigatran 用於 APLS 病人的臨床試驗尚未完成, 故目前關於這些成分用於 APLS 病人的臨床數據仍有限。然而相較於 vitamin K 拮抗劑 (例如: warfarin 或 phenprocoumon), 含 apixaban、edoxaban 及 dabigatran 成分藥品亦可能會增加發生復發性血栓之風險。

含 DOACs 類成分藥品不建議用於 APLS 病人, 特別是高風險病人(如下列3項抗磷脂試驗皆為陽性之病人: lupus anticoagulant、 anticardiolipin antibodies 及 anti-beta 2 glycoprotein I antibodies)。

對於目前使用含 DOACs 類成分藥品預防血栓堵塞之 APLS 病人(特別是高風險病人), 應評估繼續使用此類藥品是否適當, 並建議考慮改使用 vitamin K 拮抗劑。

HPV 疫苗之接種建議

林美吟 藥師

人類乳突病毒 (Human papillomavirus, HPV) 感染，是子宮頸癌、外陰癌、陰道癌、肛門直腸癌與口咽癌的危險因子，約有70%的子宮頸癌與HPV 16，HPV 18兩型相關，90%的肛門生殖器疣與HPV 6，HPV 11兩型相關。2006年4價HPV疫苗引進台灣，接著是2008年的2價HPV疫苗，以及2016年的9價HPV疫苗。2017年，世界衛生組織建議HPV疫苗應納入全國常規接種時程，台灣也將在2018年起，由國民健康署全面補助國一女生接種HPV疫苗。

三種疫苗的主成份都是將HPV病毒主要外鞘蛋白 (L1 protein) 所形成的類病毒微粒 (virus like particles, VLPs) 予以純化後製備而得，不具致病性。即使HPV 16與HPV 18 是三者共同的成份，類病毒微粒含量還是不盡相同。所有子宮頸癌中，HPV 16是最常感染的病毒，佔了60.6%。HPV 16與HPV 18是三種疫苗共有的病毒型，可預防70.8%的子宮頸癌，若再加上9價疫苗才有的HPV 31, 33, 45, 52, 58幾型，更能預防九成以上的子宮頸癌。

世界衛生組織於2017年建議HPV疫苗應納入全國預防接種時程，截至2018年5月，全球有80個國家將這支疫苗納入國家預防接種時程中。

HPV經由性接觸傳染，因此最理想的接種時機需早於初次發生性行為。依據台灣仿單，2價疫苗的接種對象為9-25歲女性、4價及9價皆適用於9-26歲的男女性，男性接種的目的是預防第6與第11型HPV所引起的生殖器尖形濕疣。

三種疫苗皆為肌肉注射，接種時程略有不同，較年輕的族群可選擇2劑或3劑的接種方式，因研究顯示9-14歲接種兩劑女性，免疫反應不遜於15-24歲接種三劑的女性。

若曾經接種過4價疫苗，間隔一年要再打9價是安全的，主要好處是提供舊疫苗未防護到的病毒株保護力，一樣按照年紀決定接種時程，但目前ACIP並未特別建議常規進行再接種，應視風險程度的不同，與醫師討論個人化的決定。

若原本想採用二劑的時程，但第二劑的接種時間短於最低建議時距 (2價5個月、4價及9價6個月)，則應完成第三劑接種，且與第二劑至少間隔3個月。國民健康署目前規劃2018年升上國中一年級的女生，接種兩劑HPV疫苗。

HPV疫苗屬於不活化疫苗，接種前不需考量免疫球蛋白、血液製劑的使用病史，亦可與其他疫苗 (不活化或活性減毒疫苗皆可) 同時接種，或間隔任何時間接種。若同時接種需分開不同部位，以利分辨紅腫等局部不良反應，是由何者造成。

疫苗接種產生的血清免疫反應，甚至比自然感染HPV還要強，抗體效價在完整接種後第4週達到高峰，18個月後維持穩定。單就預防子宮頸癌的效果來看，三種疫苗的效果相當，4價疫苗亦促使族群的生殖器疣盛行率快速下降。

接種疫苗後，反應最佳的族群是9-15歲的女性，根據現有的研究，接種後，2價HPV疫苗的抗體效價可維持至少10年，4價至少9.9年，9價至少5.6年。2價與4價疫苗的直接比較 (head-to-head comparison) 研究顯示，接種後第五年，2價疫苗產生針對HPV 16與HPV 18之抗體幾何平均效價 (geometric mean titers, GMTs) 皆高於4價疫苗，但未有足夠證據判定臨床

上的保護力是否有差異。

4價與9價疫苗的隨機對照試驗顯示，兩者對HPV 6,11,16,18的保護力相當，且接種七個月後血清陽轉率（sero-conversion rate）皆為100%，但9價疫苗第24個月的HPV 18血清陽轉率較高。

2016年1月，世界衛生組織的全球疫苗安全諮詢委員會（GACVS）做出結論，依據現有證據認定HPV疫苗無安全上的疑慮[16]。根據台灣預防接種受害救濟歷年審議統計，截至2018年3月為止，接種HPV疫苗後，僅有14例申請救濟，其中13例審議結果歸因於疫苗。

疫苗只含有病毒外鞘蛋白，不含抗生素與防腐劑，亦不帶DNA，無法在體內複製，因此接種後無感染HPV風險。接種的最大風險是對成份過敏而不自知，2價疫苗含有AS04佐劑（主成份為氫氧化鋁），4價和9價疫苗的製程使用了啤酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*），並以鋁鹽作為佐劑，對其過敏者絕不可接種，以防發生致命的過敏性休克反應。

三種HPV疫苗的接種後不良反應皆類似，以9價疫苗為例，最常出現的不良反應包括注射部位疼痛、腫脹、發紅、發癢、瘀青、出血、以及出現硬塊、頭痛、發燒、噁心、暈眩、疲倦、腹瀉、腹痛、喉嚨痛等。由於接種HPV疫苗後可能會發生暈厥的現象，有時導致跌倒受傷，因此建議施打疫苗後應觀察15分鐘。

根據美國CDC的疫苗安全性監控系統記錄，2006-2014年美國接種了6700萬劑HPV疫苗，通報的不良反應比例約萬分之四（25,176次），而且這些不良反應當中絕大多數（92.4%）都屬於不嚴重的（non-serious）暈針、頭暈、噁心、頭痛、發燒、注射部位腫痛等。

懷孕及計畫懷孕之婦女，不建議施打HPV疫苗，若接種後意外懷孕，則須停止接種、追蹤孕婦及胎兒的安全性，待生產結束，再完成後續接種。但2017年丹麥的一項研究，回溯過去意外接種4價疫苗的孕婦，和其他孕婦相比，疫苗並不會增加孕婦的流產率或胎兒生長發育的異常。

即使如此，孕婦仍不是這支疫苗的理想接種對象，會建議孕婦接種的疫苗只有流感、減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗（Tdap）兩種。所以醫師可以合理安慰意外接種的準媽媽不用太擔心，但並不會鼓勵在懷孕時施打這支疫苗。

授乳母親接種HPV疫苗的佐證資料不足，亦不確定病毒蛋白是否會分泌至乳汁中，仿單僅提及使用於授乳母親應謹慎，當效益超越風險時才考慮接種。

疫苗無法治療已存在之HPV感染，亦不能取代定期子宮頸癌篩檢。由於從感染人類乳突病毒到變成子宮頸癌約需要10至20年的時間，因此按時檢查通常能及時發現並治療。依照國民健康署的建議，30歲以上曾有過性行為的女性，每3年應至少接受一次子宮頸抹片檢查。

除了接種疫苗，避免過早發生性行為、減少性伴侶人數、安全性行為、全程使用保險套，都是有效預防子宮頸癌的方法。由於HPV感染後，需要10至20年甚至更久，才進展為子宮頸癌，所以已無性生活或停經，仍須定期作抹片檢查。

新藥介紹

Tresiba® FlexTouch®

諾胰保 諾特筆

楊玉鳳藥師

【作用機轉】

胰島素的主要活性為調節葡萄糖代謝。胰島素及其類似物會刺激周邊葡萄糖吸收(尤其是骨骼肌及脂肪)及抑制肝臟葡萄糖生成而降低血糖。胰島素也會抑制脂肪水解和蛋白質水解，並促進蛋白質合成。

【成分劑量】

長效型基礎人類胰島素類似物。3 mL 的拋棄式預填注射筆，為無菌、澄清無色的水性溶液，含 100 單位/mL (U-100) 的 insulin degludec。

【適應症】

治療 1 歲以上糖尿病患者，以改善血糖控制。

【用法與用量】

1. 注射到大腿、上臂或腹部的皮下。各次不同注射間，應在相同區域輪換注射部位。

2. 用於不曾接受胰島素治療患者的起始劑量
第一型糖尿病：建議起始劑量約為每日胰島素總劑量的 1/3 至 1/2。其餘的每日胰島素總劑量則應投予短效型胰島素，並於每日三餐間分次投予。一般情況下，可使用每公斤體重 0.2 至 0.4 單位胰島素來計算初始治療的每日胰島素總劑量。

第二型糖尿病：建議起始劑量為 10 單位每天 1 次。

3. 用於已接受胰島素治療患者的起始劑量：
第一型糖尿病與第二型糖尿病的成人患者：以和長效型或中效型胰島素每日總劑量相同的劑量單位數開始治療。

第一型糖尿病與第二型糖尿病的兒童患者(一歲以上)：以和長效型或中效型胰島素每日總

劑量 80% 的劑量單位數開始治療，以減少低血糖風險。

monoamine oxidase inhibitors、pentoxifylline、pramlintide、propoxyphene、水楊酸鹽、somatostatin 類似物及磺胺類抗生素、GLP-1 受體促進劑、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑。

2. 可能使降血糖效果減弱的藥物：非典型抗精神病藥物(如 olanzapine 及 clozapine)、皮質類固醇、danazol、利尿劑、雌激素、升糖素、isoniazid、niacin、口服避孕藥、phenothiazines、黃體素、蛋白酶抑制劑、生長激素、擬交感神經藥物及甲狀腺激素。

3. 可能使降血糖效果增強或減弱的藥物：酒精、β 阻斷劑、clonidine 及鋰鹽。Pentamidine 可能導致低血糖，有時可能隨後發生高血糖。

4. 可能掩蓋低血糖之徵兆和症狀的藥物：β 阻斷劑、clonidine、guanethidine 及 reserpine。

【不良反應】

低血糖、過敏反應、脂肪代謝障礙、注射部位反應、體重增加、周邊水腫、低血鉀症。

【懷孕等級】

目前並無用於懷孕女性中的資料說明藥物相關的重大先天缺陷或流產風險。

【禁忌】

禁用於低血糖發作時，以及對 Tresiba® 或其任一種賦形劑過敏的患者。

【注意事項】

1. 未使用時應儲存於 2°C-8°C 間，不可冷凍。過期請丟棄。

2. 開封使用中可於 30°C 以下室溫或 2°C-8°C 保存，最多保存 8 週。

3. 切勿於患者間共用，即使已換過針頭亦同，共用會帶來傳播血源性病原體的風險。

4. 每次注射前必須裝上新針頭，重複使用針頭會增加針頭堵塞的風險，可能導致劑量不足或過量。

參考資料：仿單

