



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 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：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

103年8月

第24卷第8期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、陳奇良、王斯郁、周千滢、李婉詩、王苾如

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

版權所有

翻印必究

藥品新知

Drug Update

Zoster Virus Vaccine Live 活性帶狀疱疹疫苗

陳靖文

水痘帶狀疱疹病毒 (Varicella-zoster virus, VZV) 為DNA病毒，通常於孩童時期感染，在皮膚表面引發水痘，初次感染後，VZV會潛伏在感覺神經節 (sensory ganglia)，帶狀疱疹 (herpes zoster) 即為該病毒再度被活化所導致，臨床特徵為疼痛性水泡皮疹 (vesicular rash) 分佈於單側神經皮節上，常見併發症為疱疹後神經痛 (postherpetic neuralgia, PHN)。根據美國疾病管制署統計，50歲以上帶狀疱疹之發生率大幅增加，終其一生每3人中即有1人會罹患帶狀疱疹。帶狀疱疹急性期主要以抗病毒藥 (如 acyclovir, famciclovir 及 valaciclovir) 治療以緩解疾病惡化，不過PHN依然會隨著時間發生，而PHN處置既複雜且成效有限，致使多數患者之生活品質受嚴苛考驗。2006年美國FDA核准活性減毒帶狀疱疹疫苗 (Zoster virus vaccine live, Zostavax[®]) 用以預防 ≥ 60 歲之成人帶狀疱疹，2011年放寬 $\geq 50-59$ 歲成人亦可接種。有別於水痘疫苗 (Varicella virus vaccine live, Varivax[®])，Zostavax[®]一劑0.65毫升提供 ≥ 19400 溶斑形成單位 (plaque-forming units, PFU) 的Oka/Merck株水痘帶狀疱疹病毒 (Varicella-zoster virus, VZV)，而水痘疫苗Varivax[®]一劑僅含 ≥ 1350 PFU的相同活性減毒病毒，且縱使接種過水痘疫苗，仍無法遏止帶狀疱疹的發生。新藥Zostavax[®]臨床試驗顯示，不僅能有效預防 ≥ 50 歲成人之帶狀疱疹

發生，亦間接降低了發生PHN的機會，為首個針對預防帶狀疱疹顯著成效的新藥。

Oxman等學者於2005年所進行多中心、隨機、雙盲、安慰劑控制組之臨床試驗第三期研究 (Shingles Prevention Study, SPS)，評估Zostavax[®]免疫生成性 (immunogenicity) 的效果，針對38,546位 ≥ 60 歲之成人，隨機分配半數受試者注射0.5 ml疫苗 (n=19270)，平均追蹤中位數時間為3.12年，排除注射疫苗後30天內發生帶狀疱疹或退出試驗者，主要終點評估因帶狀疱疹所產生的疾病負擔 (burden of illness, BOI)，結果指出用藥組其BOI明顯低於安慰劑組 (RR 61.1%, 95% CI 51.1%-69.1%, $p < 0.001$)。另採modified intent-to-treat評估帶狀疱疹預防效果，顯示帶狀疱疹發生率也較安慰劑組少51.3% (用藥組：5.42/千人年，安慰劑組：11.1/2千人年)，而PHN發生率少66.5% (用藥組：0.46/千人年；1.38/千人年)，結論認為Zostavax[®]可有效降低帶狀疱疹與PHN之發病率。另外，ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial (ZEST) 納入22,439位年齡50-59歲受試者，追蹤時間中位數為1.3年，結果顯示疫苗在此族群所降低帶狀疱疹發生率達69.8% (95% CI 54.1%-80.6%)。後續多篇研究指出，在施打疫苗後五年內，罹患帶狀疱疹的風險有明顯降低，雖預防效果隨著時間有遞減趨勢，但接種過的人，其患病所造成的疼痛持續時間與嚴重

度卻顯著較低。

Zostavax[®]台灣核准適應症雖為預防50-79歲成人之帶狀疱疹，但2014年美國疫苗實務諮詢委員會 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 建議給予年齡≥60歲成人，以預防帶狀疱疹及其併發症 (包括疱疹後神經痛) 之發生，但無法預防初次的水痘感染，故不應給予孩童或青少年。該疫苗為單一劑量接種，在SPS研究已確認其在施打後4年仍有帶狀疱疹預防效果，是否需再追加接種，目前仍無定論。根據臨床試驗報告，接種疫苗後的反應普遍具良好耐受性，常見副作用多為頭痛、注射部位血腫、四肢疼痛等，在接種後1-5天，注射部位可能會出現紅斑、腫脹或觸痛等不良反應。而本身具免疫不全之相關疾病/狀態 (如急慢性白血病、淋巴瘤、HIV感染等)、正接受免疫抑制治療 (含高劑量類固醇)、未治療之活動性肺結核、懷孕及曾對neomycin產生過敏反應者 (疫苗內含微量neomycin)，皆禁止接種Zostavax[®]，惟若只是接受局部或吸入性類固醇、低劑量全身性類固醇 (prednisone <20 mg/d)，抑或是類固醇僅作為替代療法使用者，則不列於禁忌症。疫苗保存方式在未拆封時，應冷儲於2-8冰箱，可維持六個月，而於室溫可保存12小時，但泡製後應於30分鐘內皮下注射於上臂三角肌處，以免效價減弱，且禁止靜脈注射使用。

醫療人員臨床常被諮詢的問題包括，是否可同時接種其他疫苗？流感 (influenza vaccine)

及肺炎鏈球菌疫苗 (pneumococcal polysaccharide vaccine) 屬於成人常規施打疫苗，研究顯示合併給予流感及疱疹疫苗並不會對免疫生成性有不利的反應；但若併用肺炎鏈球菌疫苗，疱疹疫苗之免疫生成性恐降低，雖近期一大型回溯性世代研究指出，同時接種後帶狀疱疹之發生風險並無提升，但為確保療效，仍建議間隔4週分開給予。另外，有固定服用aspirin者，是否不適合接種？使用指引針對接種水痘疫苗後，孩童應在六星期內禁止使用aspirin，以避免併發雷氏症後群 (Reye syndrome)，然此現象僅限於兒童，成人不受限制。再者，對於水痘病史不明或無感染過水痘者，應先做血清學檢驗確認是否具水痘免疫，若未曾施打過或僅接種過一次水痘疫苗者，應優先完成接種水痘疫苗 (水痘疫苗先共須完成二次接種)，而不可直接接種帶狀疱疹疫苗。目前Zostavax[®]為第一個取得預防帶狀疱疹之適應症新藥，惟需自費，且因Zostavax[®]使用上有一些注意事項，建議醫療人員應於事前妥善詢問欲接種之民眾，以確保用藥安全。

參考資料：

1. Keating GM. Shingles (herpes zoster) vaccine (zostavax[®]): a review of its use in the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in adults aged ≥50 years. *Drugs*. 2013;73:1227-44.
2. Recommended Adult Immunization Schedule, United States- 2014. Retrieved April, 2014, from the World Wide Web: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.htm>.

藥品交互作用

Drug Interaction

活性碳口服膠囊可能降低 Cyclosporine之血中濃度

黃瑩瑀

案例：C女士，61歲，10年前因末期腎病接受腎臟移植手術，移植後常規服用免疫抑制劑cyclosporine (Sandimmun Neoral[®]，新體睦，25 mg/cap)、mycophenolate (Cell-

cept[®]，山喜多，250 mg/cap) 和prednisolone以預防器官排斥。C女士近期幾次門診追蹤發現cyclosporine血中濃度浮動不穩定，原來cyclosporine血中濃度約可維持50-60 ng/ml，近半年曾有

兩次cyclosporine血中濃度低於25 ng/ml，且腎功能逐漸惡化約30%。臨床藥師經仔細詢問C女士用藥及飲食狀況後發現，病人因擔心長期服用多種藥品可能對肝腎造成負擔，聽從親友建議開始自行購買活性炭膠囊（諾得膠囊[®]），陸陸續續服用約半年，希望達到保肝與排毒功效。因活性炭具有吸附性質，與藥品併用可能降低藥品的生體可用率，影響藥物濃度與療效，故藥師告知C女士活性炭膠囊對藥品可能造成的影響，請C女士停止服用諾得膠囊[®]，並強調未經醫師指示切勿擅自服用中藥、健康食品或其他西藥。

機轉：活性炭是細粒狀或粉末狀的無定型碳，由六環碳不規則排列組成，具多微孔性質而有高吸附能力，被廣泛應用於日常生活各方面，如香菸濾嘴、消臭劑、濾水器等；在醫療應用方面，利用其吸附性而常用於藥物中毒之急救。活性炭主要經由對藥品的吸附而降低腸胃道對藥品的吸收，此外，活性炭也會在腸道干擾藥品的腸肝循環，降低藥品在腸道的再吸收，增加藥品的腸道排除，因此活性炭與藥品併服，可能影響藥品的吸收並增加藥品排除，降低藥品療效。

Ceschi等學者自瑞士毒物資訊中心(Swiss Toxicological Information Centre)收集1995年至2011年共18例cyclosporine服藥過量案例，其中3例病人在就醫後投予大劑量活性炭，根據血中濃度監測結果推算活性炭能有效降低cyclosporine約80-90%的暴露量(drug exposure)，由此可知活性炭確實會降低cyclosporine藥物濃度。

Jürgens等學者於2009年進行一項統合分析，共收納64篇關於活性炭與藥

品吸收的研究，其藥品包括acetaminophen、citalopram、digoxin、quetiapine等，結果發現服用藥品後5分鐘之內服用活性炭，藥品暴露量會大幅降低88.4% ($p < 0.00001$)；服用藥品後4小時才服用活性炭，活性炭仍會降低藥品暴露量達27.4% ($p < 0.0006$)，顯示活性炭的吸附性會廣泛性的影響藥品的吸收與排除。此外，統計發現藥品暴露量的下降程度與藥品分佈體積(Vd)、達尖峰時間(time to peak concentration)、活性炭服用量有相關性，因此分佈體積大、達尖峰時間長的藥品受到活性炭的影響較大，而服用大劑量活性炭對降低藥品暴露量的影響也較大。

建議：研究證實活性炭確實會降低cyclosporine藥物濃度，雖然活性炭對prednisolone及mycophenolate的影響尚缺乏直接的文獻佐證，但活性炭的吸附性質也會影響prednisolone與mycophenolate藥品療效，不但減少藥品吸收，也可能增加藥品排除，因此建議器官移植病人應避免自行服用活性炭，以維持穩定的藥物濃度與免疫抑制治療。此外，為避免藥物交互作用影響免疫抑制劑藥效，器官移植病人應建立正確的用藥觀念，未經醫師指示切勿擅自服用中藥、健康食品或其他西藥，如欲使用其他藥品，應先向移植團隊之醫療人員諮詢，以維持移植器官機能並確保病人安全。

參考資料：

1. Jürgens G, Hoegberg LC, Graudal NA. The effect of activated charcoal on drug exposure in healthy volunteers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:501-5.
2. Ceschi A, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H, et al. Acute calcineurin inhibitor overdose: analysis of cases reported to a national poison center between 1995 and 2011. *Am J Transplant* 2013;13:786-95.



用藥新警訊

Medication Watch

2014年6月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
6/20	美國FDA發佈使用testosterone可能增加靜脈血栓風險，包括：深部靜脈栓塞(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)，同時要求廠商將此風險新增於藥品說明書之警語中。	Testosterone藥品說明書原已標示其可能造成紅血球過多(polycythemia)，進而造成靜脈血栓，然有許多上市後案例報告顯示病人使用testosterone治療後發生之靜脈血栓與紅血球過多無關，因此美國FDA決定統一更新所有testosterone藥品說明書。FDA表示本次藥品說明書變更，與正在進行之testosterone可能導致心血管風險調查無關，現階段FDA對於testosterone是否會造成中風、心臟病發及死亡，仍未有定論。
6/20	美國FDA提出警告，docetaxel含有酒精，可能導致病人治療期間或治療後產生酒精中毒或酒醉反應，並同時要求廠商將此風險新增於藥品說明書之警語中。	Docetaxel為taxane類化學治療藥物。市售的docetaxel均有含量不等之酒精，以溶解docetaxel，使其可用於靜脈注射。醫療人員處方docetaxel時應特別留意，病人是否有肝臟損傷、其他須避免或應降低酒精攝取之情況，並提醒病人於注射docetaxel後1-2小時，應避免開車、操作機械或從事其他具危險性之活動；此外，若正服用止痛藥、安眠藥可能與酒精發生交互作用，惡化酒精中毒或酒醉反應。若用藥後發生酒精中毒或酒醉反應，可降低輸注速率緩解症狀，或改用酒精含量較低之製劑。本院現有品項為Taxotere [®] inj 20 mg/1 ml，每小瓶內含0.5 ml之酒精(395 mg)；此外，同類藥品paclitaxel製劑亦依產品不同而有含量不等之酒精。
6/24	美國FDA已完成關於olmesartan (Olmotec [®])之安全性評估，顯示並無明確證據支持第二型糖尿病患者使用olmesartan會增加心血管疾病風險，因此現階段FDA仍認為使用olmesartan治療高血壓的效益大於其危險性。	Olmесartan屬angiotensin-receptor blocker (ARB)，用於治療高血壓。本次安全性評估源於ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study)試驗結果顯示，第二型糖尿病患者服用olmesartan可能增加心血管死亡風險；然而olmesartan組亦有較低之非致死性心臟病發風險，因此美國FDA遂納入其他研究，包括Medicare保險資料庫之大型流病資料，進行相關評估。然現有資料仍無明確之證據能確認第二型糖尿病患者使用olmesartan與心血管風險之相關性。故FDA現階段對olmesartan之使用建議並未變更，亦未提出糖尿病患應避免使用之建議。
6/25	美國FDA提出警告，使用含benzoyl peroxide或salicylic acid成份抗青春痘外用成藥，可能發生罕見但嚴重之全身性過敏反應，症狀包括：喉嚨緊縮、呼吸困難、感覺虛弱或眼、臉、唇舌腫脹等，若出現上述症狀時，應立即停用並就醫。現階段FDA尚無法證實過敏反應是由該成份藥品或賦形劑所引起。	Benzoyl peroxide與salicylic acid為常見之局部抗痘製劑成份，根據美國FDA接獲通報之個案顯示，相關過敏反應可能發生於使用後數分鐘至一天、甚至更久，建議初次使用時，可以少量試用於一兩處患部三天，觀察是否出現過敏反應，若無不適再繼續使用。根據全國藥物不良反應通報及全國化粧品不良品通報資料，國內目前尚未接獲因使用含該等成份之藥品及含藥化粧品發生嚴重過敏反應之案例。本院現有品項為Akana [®] cream (benzoyl peroxide 50 mg/g)及Salic [®] oint (salicylic acid 25 mg/g)。
6/18	因有可見顆粒物質，Hospira藥廠主動回收0.5% Marcaine [™] (Bupivacaine HCl Injection, USP), 30 mL, Single-dose Vial-Preservative Free (批號33-545-DD)。	本次回收源於使用者通報溶液中有可見微粒且嵌於玻璃瓶中，此瑕疵肇因於玻璃供應商端。經查該品項並未取得台灣許可證。