

# 臺北醫學大學附設醫院藥劑部



## 北醫藥訊

發行人：邱仲峯

總編輯：陳必立


執行編輯：石丹萍


電話：27372181-8136


地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十年四月一日 出刊

第 92 期

本期內容： 嗜伊紅性肉芽腫多發性血管炎的治療選擇 / 陳磊 藥師

 慢性阻塞性肺病新藥 Trimbow®(喘寶®)簡介 / 林佳君 藥師

 COVID-19 疫苗比較 / 吳佳霖 藥師



### 嗜伊紅性肉芽腫多發性血管炎的治療選擇

陳磊 藥師

#### 簡介

嗜伊紅性肉芽腫多發性血管炎（Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis，EGPA），舊稱 Churg—Strauss Syndrome 或是 allergic granulomatosis and angiitis，與顯微多發性血管炎（Microscopic polyangiitis，MPA）、肉芽腫併多發性血管（Granulomatosis with polyangiitis，GPA，舊稱 Wegener’ s granulomatosis）同屬於抗嗜中性白血球相關的血管炎（Anti—neutrophil Cytoplasmic Autoantibody—Associated Vasculitides，AAV）的一種，在原發性血管炎的分類中被歸類在小管徑的血管炎。

## 流行病學與症狀

台灣於 1997 年至 2008 年間的健保分析指出，GPA 的盛行率只有百萬分之 0.37，而 EGPA 的盛行率相比之下又更低，華人地區（表一）、日本、歐美皆然。主要侵犯的部位為肺臟，其次是皮膚，也有可能影響心臟、腸道、肌肉骨骼及神經系統。EGPA 患者通常有氣喘或過敏的病史，主要發生在中年、男性族群，平均被診斷時的年紀為 50 歲。EPGA 的臨床表徵可粗分為三個階段，不過並不是所有病患的病情都會依照此進程，1. Prodromal phase—通常發病於 20—30 歲的人，症狀有異位性疾病、過敏性鼻炎和氣喘 2. Eosinophilic phase—表徵包含周邊性嗜伊紅性白血球增多症、偏重於肺部和腸道等多重器官嗜伊紅性白血球浸潤，進展至此期的病人在惡化成全身性血管炎之前有四成的人會出現毛玻璃狀的肺部、氣喘和周邊性嗜伊紅性白血球增多症 3. Vasculitic phase—足以致死的全身性中小血管炎，常見表徵包括發燒、體重減輕、疲憊。

## 致病原理

致病原理尚不清楚，從免疫來看，百分之 40 到 60 的病人是屬於 ANCA 陽性，不過無法證實這個現象是疾病的致因或是結果。另外，有小型研究指出 HLA—DRB1\*07 和 HLA—DRB4 基因在 EPGA 的病人群中較為普遍，是可能的致病因子。

	EPGA (%)	GPA (%)	MPA (%)	總人數
Hung et al., 2004	0 (0)	4 (22.2)	14 (77.8)	18
Wu et al., 2015	2 (8.3)	8 (33.3)	14 (58.3)	24
Liu et al., 2008	2 (0.4)	199 (37.5)	329 (62.1)	530
Zhang et al., 2009	25 (14.0)	61 (34.0)	93 (52.0)	179
Chen et al., 2008	3 (2.9)	14 (13.9)	84 (83.2)	101

表一:MPA、GPA 和 EPGA 在華人地區的發生比例

臨床表現	發燒、關節或肌肉疼痛	30–50%
	皮膚	紫癍、假性蕁麻疹（50–70%）
	耳、鼻、喉	過敏性鼻炎、非破壞性鼻竇息肉（20–80%）
	肺部	嗜伊紅性白血球增生、胸腔積水，少結節（約50%）
	哮喘	約100%
	腎絲球腎炎	20%
	心肌病	10–50%
	周圍神經病變	65–75%
	靜脈血栓	7–8%
檢驗分析	一般檢測	嗜伊紅性白血球增生、非特異性炎症症候群
	ANCA 陽性率	30 – 40%（Uptodate:30 – 60%）
X光/CT	胸部	不穩定與短暫的肺部浸潤（少肺泡出血或結節）
	鼻竇	非糜爛性鼻竇炎
病灶處病理		肉芽腫、嗜伊紅性白血球增生、小型血管壞死性血管炎

表二、臨床症狀與發生率

## 診斷

常見的診斷標準有 American College of Rheumatology（ACR）的 six criteria for the classification of EGPA 和 Lanham criteria

ACR six criteria	Lanham criteria
Asthma	Asthma
Eosinophils > 10%	
Mononeuropathy or polyneuropathy	Peak peripheral blood eosinophilia in excess of 1500 cells/microL
Migratory or transient pulmonary opacities detected radiographically	
Paranasal sinus abnormality	Systemic vasculitis involving two or more

Biopsy containing a blood vessel showing the accumulation of eosinophils in extravascular areas	extra-pulmonary organs
至少符合 4 項	必須符合上述 3 項

### 血管炎嚴重度評估

其中一項評估嚴重度的評分表為 Five-factor score (FFS) (表三)，用來引導初期治療的選擇。分數範圍為 0 到 2，符合表中的一項及得一分，符合項目大於等於 2 項及得 2 分。

Five-factor score
Age >65
Cardiac insufficiency
Gastrointestinal involvement
Renal insufficiency (stabilized peak plasma creatinine concentration > 1.7 mg/dL [150 micromol/L])
Absence of ear, nose, and throat (ENT) manifestations (presence is associated with a better prognosis)

表三、Five-factor score (FFS)

### 初始治療

使病情達到緩解期，通常會需要 6–12 個月。

Glucocorticoids
Glucocorticoids 是 EPGA 的治療首選，大部分的病患僅依靠 glucocorticoids 便可達到緩解期。當發生全身性血管炎時，建議使用與 prednisone 0.5–1mg/kg/day 等效力的 glucocorticoids 進行治療，可依病情增高劑量，情況如呼吸衰竭、影響到心臟、腎絲球腎炎或是神經病變。若是出現多重器官的影響則建議先使用 methylprednisolone 1g/day 三天，再行轉至口服。有部分的病人則需使用長期低劑量的 glucocorticoids 以控制疾病。
Cyclophosphamide
當病人的 FFS > 2 或是 FFS > 1 且疾病進展至心臟/中樞神經時建議合併 glucocorticoids 當作初始治療，有專家則在 FFS > 1 且 ANCA 陽性、嚴重肺泡出

血、影響眼睛、急性多發性單一神經炎就建議合併 glucocorticoids 使用。Cyclophosphamide 可以經由口服或是脈衝式靜脈注射的方式給予，兩者效力相當，但脈衝式靜脈輸注的途徑有較少的膀胱副作用和較低的。口服的劑量是 1.5–2 mg/kg/day，脈衝式靜脈注射總共施打 6 劑，前三劑的劑量是每二周給予 15 mg/kg 或 0.6 g/m<sup>2</sup>，後三劑是每三周 15 mg/kg 或 0.7 g/m<sup>2</sup>，每次施用最大劑量為 1.2g。值得注意的是 cyclophosphamide 是需要依照腎調量的藥物，老年人及腎功能不全者使用時需特別注意。

### 維持治療

當達到初始治療達到緩解期後開始的療程，會希望將毒性較高的 cyclophosphamide 轉換成其他免疫抑制劑，在病情穩定的情況下緩慢進行 glucocorticoids 的調降，建議用 12 到 18 個月進行劑量調降，若病人在初始治療時只單用 glucocorticoids 但是劑量有達到 prednisone 10mg/day 的話也建議在調降 glucocorticoids 期間加上免疫抑制劑進行輔助。通常會進行 12 到 18 個月的維持治療，若反覆發作則可無限期延長，EULAR (European League Against Rheumatism) 則建議持續至少 24 個月。

#### Azathioprine

在維持治療中常見的免疫抑制劑選擇，用在初始治療時有合併 cyclophosphamide 或是單用 glucocorticoids 劑量大於 15mg/day 的病人。若病人在初始治療時有並用 cyclophosphamide，則投與時間點會依照 cyclophosphamide 的投與途徑而有所不同，之前每日口服的病人可以立即轉換，使用脈衝式靜脈注射的病人則需要等待 2 至 3 個星期。若是病人 WBC < 4000cells/microL 或是 ANC < 1500cells/microL 則需延後給予。劑量是 2mg/kg/day。

#### Methotrexate

EGPA 會導致肺部病變，同時監測會造成肺部相關不良反應的 methotrexate 變得相對困難，因而被排在 azathioprine 之後的順位。劑量是口服 0.3mg/kg/week，一開始建議最高劑量為 15mg/week，可以耐受的話則可以 2.5mg/week 的方式增加劑量至 20–25mg/week。建議病人每日補充 folic acid 1 mg/day 或是在服用完 methotrexate 24 小時之後補充 leucovorin 2.5–5 mg/week。

懷孕或是 CrCl < 50 mL/min 的病人需要避免使用。

#### Leflunomide

副作用多，被定位在較後線用藥，當病人無法使用 azathioprine 或是 methotrexate 時才會使用。劑量是 10–30mg/day。

#### Mepolizumab

為一 anti-interleukin (IL) –5 單株抗體，施用族群為單用 glucocorticoids 效果不佳、不須用到 cyclophosphamide、FFS < 2 的病人。FDA 核准用於「Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis」，Off label 用於「Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (relapsing or refractory)」。投與方法與劑量為每 4 周皮下注射 300mg。

### 其他用藥

無法使用上述藥物治療又或者使用了上述治療後病情仍然反覆加劇時所採取的選擇，這些藥物的使用實證多來自案例報告。

#### Mycophenolate mofetil

劑量為每日 1.5–3g，患有慢性腎臟疾病者，如 eGFR < 25ml/min，每日最大劑量為 2g。

#### Intravenous immune globulin

劑量為 0.4gm/kg/day，施打 5 天。

#### Hydroxyurea

有案例指出 Hydroxyurea 1500mg/day 合併與 prednisone 5.0–7.5 mg QOD 使用在初始治療讓病患維持了 18 個月的緩解期。

#### Rituximab

許多案例將 rituximab 用在反覆發作的 EGPA，劑量為每周 375 mg/m<sup>2</sup> 施打 4 周。

#### Interferon – alpha

許多對於使用 glucocorticoids 加上 cyclophosphamide 當初使治療沒有療效的病人在轉成 glucocorticoids 加上 Interferon – alpha 後有明顯的改善，在一個 phase

II study 中的投與方法為皮下注射每周 3 次，每次三百萬單位。

### Plasma exchange

使用時機為 SCr > 5.7 mg/dL、出現迅速惡化的腎絲球腎炎或是彌漫性肺泡出血。

### 結語

EGPA 是個相當罕見和難以診斷的疾病，也因此常常無法及時發現而造成器官的損壞，當被診斷時須迅速投與類固醇等藥物以避免病情迅速惡化，並讓病患接受長期疾病及藥物不良反應的追蹤才能有效的控制病情。

### 參考資料

1. King, T. E. "Clinical features and diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss)." *Up To Date* (2018) .
2. King, T. E. "Epidemiology, pathogenesis, and pathology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss)." (2019) .
3. King Jr, Talmadge E., Richard J. Glasscock, and Bruce S. Bochner. "Treatment and prognosis of eosinophilic granulomatosis with poly–angiitis (Churg–Strauss)." *UpToDate*. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss> (2018) .
4. 李世瑜, 王宏斌, 陳宗賢, 洪培豪, & 洪冠予. (2020). 抗嗜中性白血球相關之血管炎. *內科學誌*, 31 (2) , 91–105.
5. Groh, Matthieu, et al. "Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg – Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management." *European journal of internal medicine* 26.7 (2015) : 545–553.
6. Yates, Max, et al. "EULAR/ERA–EDTA recommendations for the management of ANCA–associated vasculitis." *Annals of the rheumatic diseases* 75.9 (2016) : 1583–1594.
7. McGeoch, Lucy, et al. "CanVasc recommendations for the management of antineutrophil

- cytoplasm antibody—associated vasculitides."The Journal of rheumatology43.1 (2016) : 97—120.
8. Assaf, C., et al. "Churg – Strauss syndrome: successful treatment with mycophenolate mofetil."British Journal of Dermatology150.3 (2004) : 598—600
  9. Tsurikisawa, Naomi, et al. "Treatment of Churg—Strauss syndrome with high—dose intravenous immunoglobulin."Annals of Allergy, Asthma & Immunology92.1 (2004) : 80—87.
  10. Pepper, R. J., et al. "Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg – Strauss syndrome and is associated with diminished T—cell interleukin—5 production."Rheumatology47.7 (2008) : 1104—1105.
  11. Lee, Rachel U., and Donald D. Stevenson. "Hydroxyurea in the treatment of Churg—Strauss syndrome."Journal of Allergy and Clinical Immunology124.5 (2009) : 1110—1111.
  12. Metzler, C., et al. "A phase II study of interferon—alpha for the treatment of refractory Churg—Strauss syndrome."Clinical & Experimental Rheumatology26.3 (2008) : S35.
  13. Guillevin, Loïc, et al. "The Five—Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort."Medicine90.1 (2011) : 19—27.





### 摘要

Trimbow 為含有 long-acting beta agonist(LABA)、long-acting muscarinic agonist(LAMA)及類固醇(ICS)的三合一定量噴霧劑。此藥於歐洲藥品管理局(European Medicines Agency)取得藥品許可證，用於緩解中度至嚴重之慢性阻塞性肺病(COPD)病人之症狀。本文將簡介 Trimbow 之藥品特性、臨床試驗之研究結果及使用時之注意事項。

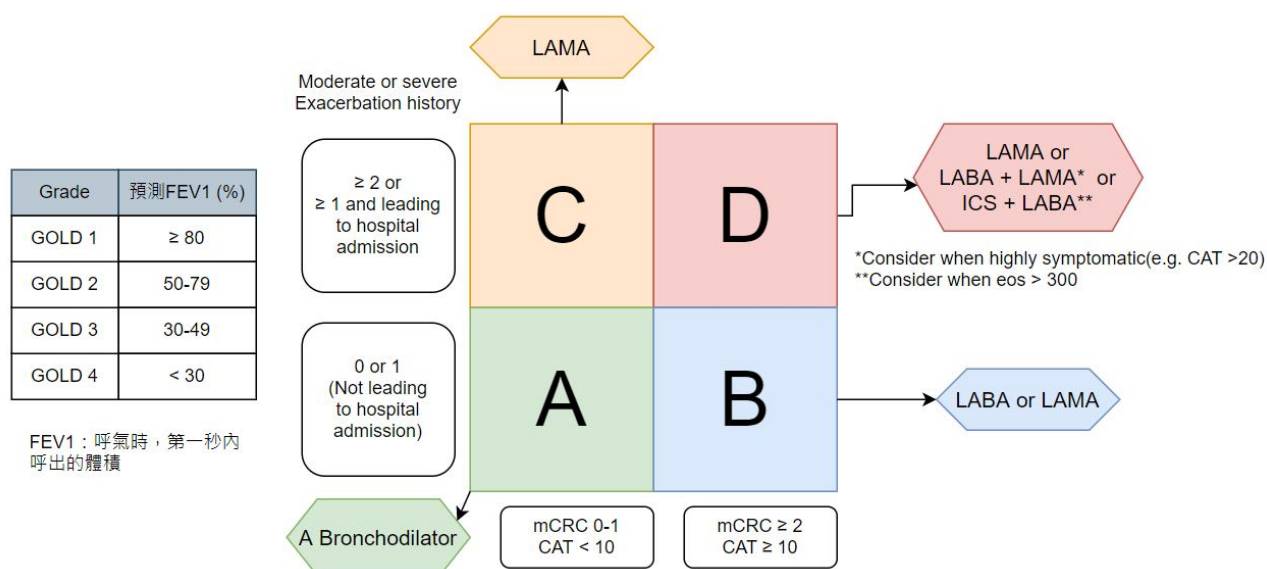
### 前言

慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease，簡稱 COPD)是一種呼吸道長期發炎導致無法恢復之呼吸道阻塞，使得氣體無法通暢地進出呼吸道的疾病。此疾病無法以藥物完全恢復，通常是漸進式惡化。若使用支氣管擴張劑後用力呼氣一秒率(FEV1)小於 70%，加上用力呼氣一秒量小於預測值的 80%時可以確定呼氣氣流受限，而且是不可完全恢復的。慢性阻塞性肺病的存在會使病患的肺功能降低，繼而造成行動及日常生活的限制，影響患者之日常生活品質。若平時疾病控制不佳，則會增加病患發生急性發作的機率。急性發作之主要症狀為呼吸困難，常伴有喘鳴、胸悶、痰量增多及咳嗽次數增加，嚴重時會導致病人住院，使病人的生活品質及經濟均受到衝擊。COPD 患者藉由藥物治療可以減少症狀及併發症，以達到增加病患生活品質及減少急性發作之頻率。

### 現行 COPD 治療之準則及 Trimbow®之治療地位

醫師會根據病患呼吸數值之測定結果及症狀嚴重度選擇使用含有 long-acting beta agonist(LABA)、long-acting muscarinic agonist(LAMA)或類固醇(ICS)的藥物。LABA 會使肺部氣管之平滑肌放鬆；LAMA 使氣管表皮之黏液分泌減少；類固醇可減少氣管內之發炎腫脹現象，選擇 COPD 藥物時會根據病人的分級來選用不同的藥物組合來治療。

COPD 病患之嚴重度分級以美國國家心肺與血液研究所(NHLBI)所出版的 GOLD 指引為分類指標(圖一)。GOLD 指引建議醫師在診斷病人時以病人的呼吸困難嚴重度(mCRC)、健康狀態(CAT)及疾病嚴重發作次數作為分類標準，將病患分為 ABCD 四種類型後再決定病患的起始用藥。其中 A 型需要長效或短效的支氣管擴張劑；B 型會給予 LABA 或 LAMA 兩種藥物擇一；C 型會給予 LAMA 藥物；D 型依據病患狀況選用 LAMA、LABA+LAMA(病患症狀明顯時)或 ICS+LABA(嗜酸性白血球大於 300/uL 時)等藥物來治療，若兩種類型藥物仍無法控制病人之症狀，則可以考慮 LABA+LAMA+ICS 的三種藥物併用治療。



圖一、GOLD guideline 之 COPD 疾病分類方式及建議起始治療藥物

### 藥品基本資料

Trimbow 主要由三個臨床隨機對照試驗證實此藥物在改善 COPD 病患的肺功能、急性發作機率及生活品質的同時，也有穩定的安全性。TRILOGY、TRIBUTE 及 TRINITY 試驗收錄 ≥ 40 歲以上、曾經或現在仍在吸菸的 COPD 患者(FEV1 <50%, CAT ≥ 10%、一年內曾經有過一次中度或重度急性惡化現象)，且這些病人在進入試驗前兩個月使用過 ICS/LABA、ICS/LAMA、LABA/LAMA 二合一或 LAMA 單方的藥品。TRIMBOW 試驗中發現 Trimbow 在 52 週試驗後，相較於 ICS/LABA 之二合一藥品可以改善病患之肺功能(pre-dose FEV1 ↑ 63ml, 95% CI 0.032-0.94, p < 0.001)，降低 23% 的 COPD 的中重度急

性發作率 (RR 0.77, 95 % CI 0.65-0.92, p = 0.005)。TRIBUTE 試驗中，Trimbow 相較 LABA/LAMA 二合一藥品在 52 週後可降低 15%病患之中重度急性發作率 (RR 0.848, 95% CI 0.723-0.995, p = 0.043)，並使病人之生活品質(SGRQ score)改善。為期 52 週的 TRINITY 試驗中，Trimbow 相較 LAMA 單方藥品可降低患者 20%的中重度急性發作率 (RR 0.80, 95% CI 0.69-0.92, p = 0.0025)，並能使病人的肺功能增加(pre-dose FEV1 ↑ 61ml, 95% CI 0.037-0.086, p < 0.0001)。副作用方面，Trimbow 常見的副作用為肺炎、口腔念珠菌感染、肌肉痙攣及口乾。相較於其他含 ICS 的吸入劑，Trimbow 並不會增加 COPD 患者肺炎的感染率。

### **Trimbow®臨床使用時的注意事項**

Trimbow 未開封儲存時需置於冰箱，以維持其藥品安定性。離開冰箱並開封後可於室溫存放三個月。此藥品使用前不須搖晃。由於 Trimbow 內的成分含有類固醇，所以每次使用完此類型吸入劑應漱口，以減少聲音嘶啞及口腔念珠菌感染等副作用的發生率。若氣切患者想要使用此藥品，將 Trimbow®的出口端直接連接在氣切管路上即可使用。

## 目前院內 COPD 常用藥物及與 Trimbow®之比較

商品名	Trimbow	Trelegy Ellipta	Ultibro	Spiolto	Relvar Ellipta
劑型	定量吸入劑	乾粉吸入劑	吸入膠囊	噴霧型吸入劑	乾粉吸入劑
衛服部核准適應症	COPD				
每日劑量	2 dose BID	1 dose QD	1 dose QD	2 dose QD	1 dose QD
健保使用限制	FEV1 <50% 使用 ICS+LABA 後仍無法有效控制 COPD 之患者	Gold 指引 group D，使用 ICS+LABA 後仍無法有效控制 COPD 之患者	-	-	-
劑型特殊性	可用於使用呼吸器之病人	-	-	可用於使用呼吸器之病人	-
懷孕/授乳分級	N/A	C	C	C	C
藥理分類	ICS+LABA+LAMA	ICS+LABA+LAMA	LABA+LAMA	LABA+LAMA	ICS+LABA
副作用	口腔念珠菌症、肌肉痙攣、口乾	(同左)	頭痛、口咽疼痛、咳嗽	(同左)	口腔念珠菌症、頭痛
健保價(元)	1770	1770	1267	1557	818
每日藥費(元)	59	59	42.2	51.9	29.21
優點	適用於吸氣力道小及呼吸器依賴的患者	與 Relvar Ellipta 使用方式相同，升階使用時較容易轉換	-	適用於呼吸器依賴的患者	-

## 結論

慢性肺阻塞藥物(COPD)之治療目標為預防病患之急性發作及延緩病患之疾病惡化。新的 ICS/LABA/LAMA 之三合一藥物 Trimbow®，在嚴重病患(FEV1 < 50%、GOLD guideline group D)上的安全性及療效相較於 ICS/LABA、LABA/LAMA 二合一或 LAMA 單方之藥物有更好的治療效果，且不會增加患者的肺炎感染率。常見副作用有肺炎、口腔念珠菌症、肌肉痙攣及口乾。其中口腔念珠菌症可透過使用後漱口來減少其發生機率。由於其劑型設計，Trimbow®也適合使用在氣切病患及吸氣力道小的患者身上，使得此藥品在臨床上佔有一席之地，可做為 COPD 患者的另一個新選擇。

## 參考資料

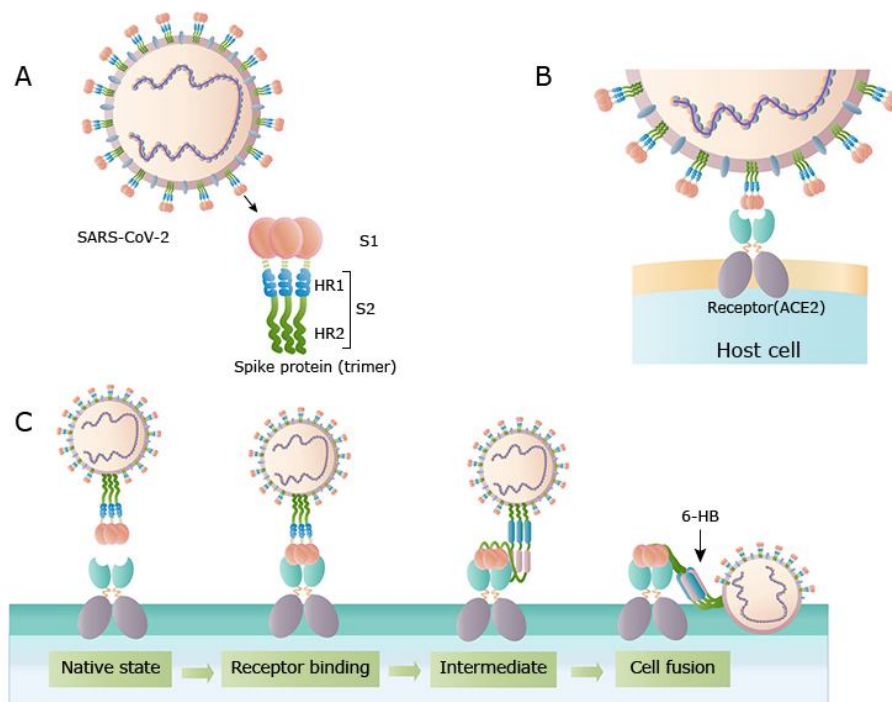
1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD, 2021.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 report), 2019.
3. Trimbow®仿單
4. Alberto P, Jørgen V, Leonardo F, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076–84.
5. Jørgen V, Alberto P, Massimo C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1919–29.
6. Dave S, Alberto P, Massimo C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963–73.



## 前言

「嚴重特殊傳染性肺炎」（COVID-19，又稱新冠肺炎、武漢肺炎）為第五類法定傳染病，全球自 2020 年截至 2021 年 3 月 31 日累計逾 1 億 2 千萬例確診病例，近 3 百萬例死亡。利用疫苗啟動人體的免疫機制，保護人體不染疫，進一步減少感染者人數，降低群體感染風險，遏止疫情繼續惡化，是各國目前重要的公衛議題。目前我國緊急授權使用之疫苗包含：AstraZeneca<sup>®</sup> COVID-19 疫苗、Pfizer-BioNTech<sup>®</sup> COVID-19 疫苗、以及 Moderna<sup>®</sup> COVID-19 疫苗。此三種疫苗作用方式、效力以及造成副作用均有不同，此文將簡單比較介紹。

## 疫苗作用機制



造成 COVID-19 的 SARS-CoV-2 病毒會生成棘蛋白（spike protein）和宿主細胞的 ACE2 受器結合進行細胞膜融合，病毒的核酸得以進入細胞核。利用抗體結合至

SARS-CoV-2 病毒的棘蛋白，可以避免病毒和宿主細胞融合，中和病毒毒性，棘蛋白成為疫苗發展主要的抗原目標。

目前核准使用的 COVID-19 疫苗，包括 mRNA 疫苗與病毒載體疫苗兩種。mRNA 疫苗含有一段可轉譯成 SARS-CoV-2 病毒棘蛋白的 mRNA，利用脂質載體進入人體，在核糖體內製造棘蛋白，釋出人體細胞外，刺激免疫系統產生對抗棘蛋白的免疫力。製造完棘蛋白的 mRNA 將被細胞內的酵素所破壞。

病毒載體疫苗則是利用攜有 SARS-CoV-2 病毒棘蛋白 DNA 核酸序列的腺病毒，接種後在人體細胞內製造棘蛋白，並自人體細胞釋出，誘發人體免疫系統產生保護力對抗病毒入侵。

#### 適用年齡、接種途徑、劑次、間隔比較

疫苗	AstraZeneca COVID-19 疫苗	Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗	Moderna COVID-19 疫苗
疫苗種類	病毒載體疫苗	mRNA 疫苗	mRNA 疫苗
適用年齡	18 歲以上	16 歲以上	18 歲以上
接種途徑	肌肉注射		
接種劑次	2 劑		
接種間隔	間隔至少 8 週	間隔至少 28 天	間隔至少 28 天

## 疫苗療效

疫苗療效（vaccine efficacy）為施打疫苗的疾病保護力，通常和對照組比較。疫苗療效因為不同試驗設計，非直接比較兩種疫苗（head-to-head），不能直接將數值大小作比較。

疫苗	AstraZeneca COVID-19 疫苗	Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗	Moderna COVID-19 疫苗
追蹤時間	（中位數） 接種完第一劑: 143 天 接種完第二劑: 83 天	接種完第二劑 7 天後	接種完第二劑 14 天後
接種人數	8,597	18,198	14,134
感染 COVID-19 案例數	84	8	11
安慰劑組人 數	8,581	18,325	14,073
感染 COVID-19 案例數	248	162	185
疫苗療效 （%） （95% CI）	66.7（57.4, 74.0）	95.0（90.3, 97.6）	94.1（89.3, 96.8）



## 疫苗安全性

疫苗	不良反應	發生率
AstraZeneca COVID-19 疫苗	接種部位疼痛；疲倦；頭痛；肌肉痛；發寒；關節痛；發燒（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）	非常常見（ $\geq 1/10$ ）
	嘔吐；接種部位硬塊	常見（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）
	淋巴結腫大；食慾降低；頭暈；腹痛；多汗症；搔癢；皮疹	不常見（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）
	非常罕見但嚴重不良反應：合併血小板低下之血栓	
	CVST 腦靜脈竇栓塞	169/34,000,000
	內臟靜脈血栓：	54 /34,000,000
Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗	接種部位疼痛；疲倦；頭痛；肌肉痛；發寒；關節痛；發燒（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）	非常常見（ $\geq 1/10$ ）
	接種部位腫脹、泛紅；噁心	常見（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）
	淋巴結腫大；不適	不常見（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）
	Bell's palsy	罕見（ $< 1/1000$ ）
	嚴重不良反應：過敏	約百萬分之五
Moderna COVID-19 疫苗	接種部位疼痛、腫脹；疲倦；頭痛；肌肉痛；發寒；關節痛；發燒；淋巴結腫大；噁心；嘔吐	非常常見（ $\geq 1/10$ ）
	接種部位紅斑；蕁麻疹；泛紅	常見（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）
	接種部位搔癢	不常見（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）
	Bell's palsy	罕見（ $< 1/1000$ ）
	嚴重不良反應：過敏	約百萬分之三

COVID-19 疫苗接種後可能發生的反應大多為接種部位疼痛，通常於數天內消失，其他可能反應包含疲倦、頭痛、肌肉痠痛、體溫升高、寒顫、關節痛及噁心等類流感症狀，這些症狀通常輕微並通常於 48 小時內消失。可以利用含有 acetaminophen

（Paramol 500mg 普除痛錠）的止痛退燒藥來緩解症狀。

## 嚴重但罕見的疫苗不良反應

### 有關 AstraZeneca COVID-19 疫苗造成血栓

基於經歐洲藥物管理局（EMA）審查，AstraZeneca COVID-19 疫苗與注射後非常罕見的血栓併血小板低下事件可能有關聯。目前 AstraZeneca COVID-19 疫苗造成血栓的機轉尚不明確，推測可能為疫苗引起免疫反應，類似非典型肝素引起之血小板下降

（HIT），抗原物質的免疫反應使血小板清除率增加，大量活化血小板，使凝集成血塊而消耗，血小板數目因此下降。

英國和歐盟國家大約 3 千 4 百萬人在接種第一劑疫苗後，發生 169 起腦靜脈竇栓塞及 53 例內臟靜脈栓塞。大部分案例為小於 60 歲的女性，在施打疫苗 4 到 20 天內發生血栓事件，其中有案例伴隨低下的血小板數量（ $<150,000/\text{microL}$ ）及 HIT 抗體陽性。

容易引起血栓之危險因子，如服用避孕藥與接受荷爾蒙治療，例如 tamoxifen

（Nolvadex 10mg 諾瓦得士錠），現階段建議接種前後應停藥至少 28 天。接種完疫苗後，必須特別注意是否有注射部位持續瘀青，或者血栓發生的急性症狀，如呼吸急促、胸痛、下肢水腫、持續的腹痛、沒有緩解的嚴重頭痛、局部的神經學症狀或是癲癇發生。

發生上述症狀時，專家建議檢測進行 CBC、D-dimer、HIT 檢測、以及影像學檢查找出血栓。治療包含非 heparin 類之抗凝血劑跟 IVIG。

### 有關 mRNA COVID-19 疫苗造成 Bell's palsy 和過敏反應

貝爾氏麻痺（Bell's palsy）為急性、周邊性原因未明的顏面神經麻痺。在第三期試驗中，相對於對照組，施打 Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗的組別有四例發生貝爾氏麻痺；施打 Moderna COVID-19 疫苗的組別有三例發生貝爾氏麻痺，但兩者都並未超過一般此疾病發生率（每年每十萬人 15 至 30 例），且並未找到和 Bell's palsy 和 mRNA COVID-19 疫苗有直接相關的證據。

mRNA COVID-19 疫苗造成之嚴重過敏案例中，有 90% 的人在接種後 30 分鐘內發生，且超過八成有過敏史。為即時處理接種後發生率極低的立即型嚴重過敏反應，民眾在接種後應於接種後觀察至少 30 分鐘，無恙後再離開。若發生嚴重過敏反應，接種單位

應設置有接種後之休息區並備有急救設備，並備有 Epinephrine 以因應立即必要之處置，並應擬具緊急轉送流程。

mRNA COVID-19 疫苗在美國並沒有和任何引起血小板低下的嚴重血栓有關的通報案例。

## 特殊族群疫苗接種規定

### 懷孕

目前缺乏孕婦接種 COVID-19 疫苗之臨床試驗及安全性資料，而臨床觀察性研究顯示孕婦感染 COVID-19 可能較一般人容易併發重症。孕婦若為 COVID-19 之高職業暴露風險者或具慢性疾病而易導致重症者，可與醫師討論接種疫苗之效益與風險後，評估是否接種。

接種 COVID-19 疫苗前不需進行懷孕篩檢，接種 COVID-19 疫苗後亦不需避孕。

### 哺乳

若哺乳中的婦女為建議接種之對象（如醫事人員），應提供其接種。

目前對哺乳中的婦女接種 COVID-19 疫苗的安全性、疫苗對母乳或受哺嬰兒之影響尚未完全得到評估，但一般認為並不會造成相關風險。接種 COVID-19 疫苗後，仍可持續哺乳。

### 兒童

目前資料有限，因此暫時不建議兒童接種 COVID-19 疫苗。

### 曾經暴露有感染風險但未被證實感染者

建議於結束居家隔離/居家檢疫/加強自主健康管理/自主健康管理且無疑似感染症狀後，再行接種。

### 參加 COVID-19 疫苗臨床試驗者

想要接種緊急授權或已上市使用之 COVID-19 疫苗，須視所接受的臨床試驗疫苗是否經臺灣食品藥物管理署核准而訂。若臨床試驗尚未結束，則受試者需依照該臨床試驗疫苗的時程完成接種；若臨床試驗已經結束，且該疫苗未通過核准，可以在與最後一

劑 COVID-19 疫苗間隔 28 天後，接種緊急授權或已上市使用之 COVID-19 疫苗；已經接種過核准上市的臨床試驗疫苗者，不建議再接種其他廠牌的 COVID-19 疫苗。

## 結論

目前臺灣透過 COVAX 獲配之 AstraZeneca COVID-19 疫苗，開放除了醫事人員之外，符合資格者自行到醫療院所進行接種。隨著疫苗的臨床試驗與核准逐步進行，未來將有更多疫苗可供選擇。

## 本院 COVID-19 疫苗預約接種資訊

目前本院開設 COVID-19 疫苗特別門診，提供公費及自費 COVID-19 疫苗施打，資訊如下：

項目	公費疫苗	自費疫苗
適用對象	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 醫事人員(含醫療院所非醫事人員)</li> <li>2. 中央及地方政府防疫人員</li> <li>3. 高接觸風險工作者</li> <li>4. 因特殊情形必要出國者：公費對象(外交或公務奉派出國、代表國家出國運動員或選手)</li> <li>5. 警察及憲兵</li> <li>6. 社服照護系統人員及受照顧者</li> </ol> <p>*掛號資格檢核：本院將於您掛號同時，藉由健保 API 預約機制或其他相關資訊系統檢視，若您不符政府主管機關規</p>	因特殊情形必要出國者：自費對象(商務人士、出國工作、留學或就醫等)

	範公費疫苗之相關資格，將無法完成預約。	
費用	180 元(掛號費)	550 元(含掛號費、診察費、注射費等)
門診時段	<p>公費疫苗預約接種時間： 週一 13:30、週三 13:30、週五 13:30</p> <p>報到時間： 第一批(01~10 號)：13:20 報到 第二批(11~20 號)：13:50 報到 第三批(21~30 號)：14:20 報到 第四批(31~40 號)：14:50 報到</p> <p>若您掛號結果的系統給號為[候補號]，則當日接種順序屬[候補]，亦即當日接種人數未達 8 人時，將優先通知您補位接種。</p>	<p>自費疫苗預約接種時間： 週一至週五 15:00</p> <p>報到時間： 開診當日 14:50 起開放報到至 15:30 截止(*4/29 為上午 10:00 開診、09:50 報到)</p> <p>掛號號碼非看診順序；開診當日依現場人數、報到順序及現場醫師評估，符合施打條件，且該場次可接種人數達政府規範（首瓶至少 8 人，最後一瓶至少 6 人），始可施打疫苗。</p>
攜帶文件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 健保卡</li> <li>2. 公費資格證明(如執業執照、工作證等)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 身分證</li> <li>2. 健保卡</li> <li>3. 護照(外國籍持有本國有效居留證請一併攜帶)</li> </ol>
洽詢電話	(02)27372181 由總機轉接相關單位	(02)27372181 分機 3032/3964/3968/3969

若您有下列情形，依政府規範，將無法接種 COVID-19 疫苗

1. 當日同時也於其他機構掛號接種 COVID-19 疫苗
2. 服用避孕藥及接受賀爾蒙治療者，建議暫緩接種
3. 已參加國內 COVID-19 疫苗臨床試驗

4. 接種前 14 日已施打不活化疫苗
5. 接種前 28 日已施打其他活性減毒疫苗

#### 接種前確認人數

若預約接種日前一天掛號人數未滿 8 人，本院將以簡訊通知該場次取消接種（請您務必填寫正確手機號碼，以免遺漏重要通知）

#### References

1. 衛生福利部疾病管制署. COVID-19 疫苗核心教材, COVID-19 疫苗介紹. Last update. 29 Mar 2021.
2. Kathryn M Edwards, MD. Walter A Orenstein, MD. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection. In: UpToDate, last updated: Apr 26, 2021.
3. Katherine R W Emary, FRCPath. Tanya Golubchik, PhD. Parvinder K Aley, DPhil. Cristina V Ariani, PhD. Brian Angus, MD. Sagida Bibi, PhD et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7) : an exploratory analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2021; 397: 1351–62.
4. Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020; 383:2603-2615.
5. Lindsey R. Baden, M.D., Hana M. El Sahly, M.D., Brandon Essink, M.D., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med 2021; 384:403-416.
6. N. Dagan, N. Barda, E. Kepten, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. N Engl J Med (2021) , 10.1056/NEJMoa2101765

7. Nina H. Schultz, M.D., Ph.D., Ingvild H. Sørvoll, M.D., Annika E. Michelsen, Ph.D., et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* (2021) , 10.1056/NEJMoa2104882
8. Huang Y, Yang C, Xu XF, et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* 2020; 41:1141. <https://www.nature.com/aps/>.
9. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) . Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) . Revised: 06 April 2021
10. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) . Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 Vaccine to Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) .
11. Information for Healthcare Professionals on COVID-19 Vaccine AstraZeneca. (<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca/information-for-healthcare-professionals-on-covid-19-vaccine-astrazeneca>)