

嚴重敗血症及敗血性休克患者的 抗生素降階使用與低死亡率相關

病情嚴重的感染疾病患者，適當使用抗生素能夠降低死亡率及疾病程度。當病原菌被分離出來時，應針對經驗性抗生素作調整，減少種類，縮小抗菌範圍。此類「降階療法」的策略，理論上可讓治療更為適切，也可降低支出。先前研究顯示降階療法可用在加護病房院內感染肺炎病人，甚至能降低死亡率。然對嚴重敗血症及敗血性休克患者，無隨機對照試驗或設計良好的觀察性研究來證明它的好處；甚至其效果及安全性，曾在一篇系統性綜論中被質疑過。

此前瞻性觀察研究在西班牙一40床的內外科加護病房進行。2008年01月01日至2012年05月31日期間，本研究納入所有嚴重敗血症或敗血性休克成年患者，只分析每位患者第一次事件。根據該地區治療指引，患者先接受經驗性廣效抗生素治療，得知培養結果時則建議降階治療，唯最終抗生素選用仍由照護醫師定奪。抗生素變更策略分為「維持」、「升階」、「降階」三種，「降階」包含撤除、使用窄效藥物或合併兩者。

研究期間含括 712 位嚴重敗血症

或敗血性休克患者，84 人培養結果出來前已死亡，將其排除。餘下 628 位患者，481 (76.7%) 位有微生物學感染證據，其中 241 (76.7%) 位有菌血症，而 403 (87.6%) 位患者接受適切經驗性抗生素治療。628 位患者有中 47.1% 接受單一經驗性抗生素治療，39.7% 接受兩種經驗性抗生素。單一抗生素使用排名依序為 piperacillin-tazobactam (72.3%)，carbapenem (22.2%)，第三、四代 cephalosporin (2.4%)，fluoroquinolone (1.7%)，及其他 (1.4%)。多重抗生素治療則以第三、四代 cephalosporin 加上 fluoroquinolone 最常見，carbapenem 加上 glycopeptide 次之。所有患者中有 219 人 (34.9%) 接受降階治療，其中 108 人 (49.3%) 為撤除抗生素，80 人 (36.5%) 改用較窄效的藥物，31 人 (14.2%) 合併減少藥物種類及抗菌範圍。

病人加護病房死亡率為 29.5%，院內死亡率 33.4%；90 天死亡率 35.2%。多變數分析顯示院內死亡率相關獨立因子有敗血性休克 (adjusted odds ratio [aOR] = 1.76, $p = 0.030$)、培養結果當天 Sequential Organ Failure

Assessment (SOFA) 分數 (aOR = 1.14, $p < 0.001$)、不適切經驗性抗生素 (aOR = 1.98, $p = 0.034$)，及抗生素降階 (aOR = 0.58, $p = 0.026$)。傾向分數 (propensity score, PS) 調整回歸分析亦顯示降階治療為住院及 90 天死亡的負相關因子 (adjusted by PS OR = 0.57, $p = 0.019$)。

本篇降階治療，半數是減少藥物種類，半數是縮小抗菌範圍，這與其他研究減少藥物種類為主有所差異。本研究也看出手術患者比內科患者較少接受降階治療，可能手術疾病如腹膜炎或複雜軟組織感染，常為多菌種感染，不易做藥物降階。作者指出降階治療與低死亡率相關，可能與選擇使用毒性低、組織濃度高、或更有效藥物，如革蘭陽性球菌感染使用 beta-lactam 取代 glycopeptide；窄效藥物能減少多重抗藥性菌院內感染。

【譯者評】重症患者病情嚴重時接受廣效抗生素治療，後續降階治療是否安全，一直是重症醫師關注課題，尤其嚴重敗血症患者，第三天培養結果出來，病情可能剛有起色，如降階治療對病人有些許負面影響，將使先前努力搶救化為烏有。

此研究提供目前為止最好的證據，顯示降階治療與較低死亡率有關，以傾向分數校正其他因素後，相關性仍然顯著。即便排除開始抗生素使用不適當的病人，降階治療與低死亡率關係仍然存在。此結果支持降階

療法在敗血性休克及嚴重敗血症患者實用程度。雖說觀察性研究結果，不可避免被許多非控制變因影響，目前已有針對這問題進行前瞻性臨床試驗。

降階治療概念除本研究的減少抗生素種類、縮小抗菌範圍外，也包含最短治療時間。最近一系統性綜論分析，也指出對敗血性休克及嚴重敗血症患者，進行 procalcitonin 導引抗生素治療，能明顯縮短抗生素使用天數，而不影響死亡率及住院天數。

降階治療臨床實作面，有賴多重努力，如治療前診斷評估、微生物檢體收集完整性、實驗室檢測率提升、檢體處理及報告流程最佳化、臨床決策資訊整合支援系統改良、抗生素使用規範與時俱進、不同專科間溝通無礙、對抗生素負面作用的認知、跨院即時醫療資訊分享共用，甚至提供經濟誘因等等。致病菌抗藥性已成為今日重要臨床問題，降階治療更是顯得重要；但如何實踐，還是醫界奮力克服的眾多臨床難題之一。**【成大醫院 謝宗達/李南瑤 摘評】**

參考文獻

1. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, et al: De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:32-40.
2. Silva BNG, Andriolo RB, Atallah AN, et al: De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD007934.

3. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al: Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock-a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:R291.
4. Thursky KA, Buising KL, Bak N, et al: Reduction of broad-spectrum antibiotic use with computerized decision support in an intensive care unit. *Int J Qual Health Care* 2006;18:224-31.
5. Assistance Publique Hopitaux De Marseille. De-escalation of empirical antimicrobial therapy study in severe sepsis. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000-[cited 2013 Dec 24]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01626612> NLM Identifier: NCT01626612.