

# 抗生素封存療法用在預防與治療管路引起的血流感染簡介

林明燊 王春玉

新光吳火獅紀念醫院 藥劑部

管路所引起的血液相關感染，常發生在接受化療、血液透析、全靜脈營養及急重症的病患等，這些病人除了本身免疫狀況不佳外，常需要長時間 (> 14 天) 使用相關管路，使他們暴露在較高的感染風險，而引起導管相關的血液感染 (Catheter Related Bloodstream Infection, CRBI)，進而延長病人的住院天數甚至提高死亡的風險。根據美國感染科學會 (The Infectious Diseases Society of America, IDSA) 與美國疾病管制局 (Centers for Disease Control, CDC) 所建議的處置，如果病人的情況仍須保留現存管路，除了使用全身性的抗生素外，則可以考慮合併使用抗生素封存療法 (Antibiotic Lock Therapy, ALT)。作者在查詢相關文獻後，依據管路感染常見的菌種以及經驗性抗生素的給予，整理常見的抗生素在使用封存療法時，封存溶液的建議配置與建議封存時間，以及依據管路與封存溶液的性質，所需注入封存的容量。在成效方面，根據許多小型研究顯示，使用抗生素封存療法在保留的管路上，相較於僅使用全身性抗生素治療，在感染的預防及治療，可能可以延長管路的使用，降低感染的發生與復發。但在治療效果上，仍不比移除管路或是更換管路來的好，所以在臨床上仍需要依據病人的實際狀況，適當地決策使用時機。(感控雜誌 2013:23:88-94)

**關鍵詞：** 抗生素、抗微生物製劑、封存療法、導管相關血液感染

---

民國 101 年 12 月 1 日受理  
民國 102 年 2 月 8 日接受刊載

通訊作者：王春玉  
通訊地址：台北市士林區文昌路95號  
連絡電話：(02) 28332211

## 簡 介

管路所引起的血液相關感染，常發生在接受化療的病患、洗腎的病患、接受全靜脈營養的病患、急重症的病患等，這些病人除了本身免疫狀況不佳外，常需要長時間 (> 14 天) 使用相關管路，例如植入式注射座 (venous access implantable port)、中央靜脈導管 (central venous catheter) 等，這會使他們暴露在較高的感染風險，而引起血液相關的感染 (Catheter Related Bloodstream Infection, CRBI)，進而延長病人的住院天數甚至提高死亡的風險。

根據美國感染科學會 (The Infectious Diseases Society of America, IDSA) 與疾病管制局 (Centers for Disease Control, CDC) 所建議的處置，除了使用全身性的抗生素外，管路的處置可分為以下三個部分：1. 病人的情況允許下，最好可以移除引起感染的相關管路。2. 如果病人的情況仍需要使用管路，則考慮更換管路。3. 如果病人的情況仍須保留現存管路，則可以考慮全身性的抗生素由管路給予且合併使用抗生素封存療法 (Antibiotic Lock Therapy, ALT)。

## 方法原理

長時間使用管路的情況下，可能因為放置管路時消毒不完全或是後續操作不當，造成一些特定的菌種，例

如：表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 等，在管路內壁表面形成生物膜 (biofilm)，常需要使用抗生素達到大於 100~1,000 倍的最小抑菌濃度，才能發揮效果，然而傳統的抗生素療法很難達到此濃度，所以無法有效的將細菌殺死。所以利用配置高濃度的抗生素溶液，留置在需要保留的管路中，不但可以達到破壞生物膜達到殺菌的目的，又可以避免使用過高劑量的全身性抗生素造成的毒性。

## 不建議使用的對象

嚴重的敗血症 (severe sepsis)、使用抗生素超過 72 小時仍無法控制的感染、特定的菌種感染，例如：潛在抗藥性的金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、病人有出現危及生命的狀況，例如：敗血性休克 (Septic shock)。上述情況，如果沒有特殊的情形限制，例如：病人有重大的出血，建議優先更換或移除管路 [2]。

## 常見的抗生素封存療法配置

依據管路感染常見的菌種以及經驗性抗生素的給予，作者在查詢相關文獻後，整理常見的抗生素在使用封存療法時，封存溶液的配置與封存時間 (表一)，以及依據管路與封存溶液的性質，所需注入封存的容量 (表二及表三)。

表一 常見的抗生素封存療法溶液的配置[10-18]

抗生素	配置劑量	肝素溶液量	封存時間
Ampicillin	10 mg/ml	10~5,000 IU/mL	< 48 hrs
Cefazolin	5~10 mg/ml	2,500~10,000 IU/mL	72 hrs
Vancomycin	5 mg/ml	10~5,000 IU/mL	≥ 72 hrs
Gentamicin	1~5 mg/ml	2,500 IU/mL	72 hrs
Amikacin	1~2 mg/ml	none	≥ 24 hrs
Cefazolin/Gentamicin	5/1 mg/ml	2,500 IU/mL	72 hrs
Vancomycin/Gentamicin	2.5/1 mg/ml	2,500 IU/mL	72 hrs
Ceftazidime	0.5 mg/ml	100~10,000 IU/mL	72 hrs
Ceftriaxone	83.3 mg/ml	none	12 hrs
Ciprofloxacin	0.2 mg/ml	5,000 IU/mL	72 hrs
Teicoplanin	10 mg/ml	none	48 hrs
Tigecycline	2 mg/ml	none	4 hrs
Daptomycin	5 mg/ml	100 IU/mL	12~24 hrs
Linezolid	2 mg/ml	2,000 IU/mL	12~24 hrs
Ethanol	70%	none	2~24 hrs

表二 放置管路內封存溶液量 (Lock solution volumes) 建議[19]

抗生素封存療法管路內封存溶液量 (ALT catheter volumes)	體重 < 10 kg	體重 10~30 kg	體重 > 30 kg
非隧道式中央靜脈導管 (Non-tunneled Central Venous Catheter)	2 mL	3 mL	3 mL
隧道式中央靜脈導管 (Tunneled Central Venous Catheter)	3 mL	3 mL	5 mL

表三 使用酒精封存療法 (ethanol lock therapy, ELT) 放置管路內封存溶液量 (Lock solution volumes) 由於溶液特性以及相關研究較少，所以建議劑量會更加精準與嚴格，年齡小於 6 個月或體重小於六公斤者，不建議使用[19]

酒精封存療法管路內封存溶液量 (ELT catheter volumes)	正常量	最大量
單腔導管 (Single-lumen Tunneled Catheter)	0.8 mL	2 mL
雙腔導管 (Double-lumen Tunneled Catheter)	1.2 mL	2 mL
靜脈留置注射座 (Port-A-Catheter)	1.4 mL	2 mL

## 成效與結果

依據美國感染科學會的指引以及所搜尋的文獻發現，使用抗生素封存療法的效果，會因感染的菌種、選用的抗生素或是感染的管路不同而有差異性[2]。以使用血液透析管路(Hemodialysis catheter)的病患為例，治療的成功機率大約 40~100% [10,21-24]，而靜脈留置注射座 (Port-A-Catheter)，治療的成功機率大約 18~100% [25-27]。在感染菌種方面，對於潛在抗藥性的金黃色葡萄球菌的治療效果較差，在 2004 年的一篇文獻中，使用抗生素封存療法治療血液透析管路引起感染的病人，整體成功率有 70%，其中因革蘭氏陰性菌屬 (Gram-negative) 感染治療成功率 87%、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 感染的族群則是 75%，而金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 感染的族群的治療成功率僅有 40% ( $P = 0.04$ ) [24]，這也是美國感染科學會不建議使用抗生素封存療法在這類感染族群的原因。

整體來看，在 2011 年的一篇收納 5 篇觀察性研究 (observational study) 以及一篇隨機分派研究 (randomized, placebo-controlled trial) 的整合分析 (meta-analysis) 中，全身性抗生素加上抗生素封存療法 (ALT) 相較於僅使用全身性抗生素治療管路引起的血流感染 (CRBI)，不管在需要更換管路 (odds ratio [OR] 0.20, 95% CI 0.10-0.39)

或是感染復發上 (OR: 0.43, 95% CI: 0.18~1.03)，治療效果皆有些微的優勢 [28]，然而特別注意的是，其中唯一的隨機分派研究顯示的結果，兩者並沒有顯著差異，但由於該篇研究的統計強度不夠，仍有討論的空間，所以目前的美國感染科學會的指引仍建議可以使用抗生素封存療法來延長管路的使用時間而減少管路更換，或是不適合更換或移除管路的病人所引發的血液感染的預防與治療，但仍需要依據臨床上病人的狀況，適當地決策使用時機[2]。

## 結 論

根據許多小型研究顯示，使用抗生素封存療法在保留的管路上，感染的預防及治療，可能可以延長管路的使用，降低感染的發生與復發，但在治療效果上，仍不比移除管路或是更換管路來的好[2]。而在使用的時機及療程上，一般建議在使用全身性的抗生素 72 小時內應該合併使用抗生素封存療法或酒精封存療法 (ethanol lock therapy, ELT)，全身性的抗生素療程通常為 7~14 天不等，而抗生素封存療法) 可在全身性抗生素結束後，繼續使用 7 天作為治療與預防，如果有發現黴菌感染，可以依據培養的結果，額外給予抗黴菌藥物，能幫助感染的控制，降低復發率及住院天數[2]。

最後，在配置封存溶液 (Lock solution) 是否一定要加入肝素 (heparin)

理論上，肝素 (heparin) 可以降低管路裡血液凝集而造成的栓塞，然而還須依據管路的特性以及藥物的相容性來予以建議，常見的抗生素配置建議詳見表一至表三，根據文獻上的建議，加上肝素相較於僅使用生理食鹽水效果來的好，但僅使用生理食鹽水可能會比較安全且符合經濟效應，所以是否需要加入肝素，仍需要更大型的研究來釐清與證實[2,20]。

### 參考文獻

- Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2011). Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. Centers for Disease Control and Prevention. Available <http://www.cdc.gov/hicpac/bsi/06-bsi-background-info-2011.html>
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
- Pascual A, Ramirez de Arellano E, MartínezMartínez L, et al: Effect of polyurethane catheters and bacterial biofilms on the in-vitro activity of antimicrobials against *Staphylococcus epidermidis*. *J Hosp Infect* 1993;24:211-8.
- Gaillard JL, Merlino R, Pajot N, et al: Conventional and nonconventional modes of vancomycin administration to decontaminate the internal surface of catheters colonized with coagulase-negative staphylococci. *J Parenter Enter Nutr* 1990;14:593-7.
- Simon VC, Simon M: Antibacterial activity of teicoplanin and vancomycin in combination with rifampicin, fusidic acid or fosfomycin against staphylococci on vein catheters. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;72:14-9.
- Ramirez de Arellano E, Pascual A, Martínez-Martínez L, et al: Activity of eight antibacterial agents on *Staphylococcus epidermidis* attached to Teflon catheters. *J Med Microbiol* 1994;40:43-7.
- Guggenbichler JP, Berchtold D, Allerberger F, et al: In vitro and in vivo effect of antibiotics on catheters colonized by staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:408-15.
- Kropec A, Huebner J, Wursthorn M, et al: In vitro activity of vancomycin and teicoplanin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* colonizing catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:545-8.
- Pascual A, Ramirez de Arellano E, Martínez Martínez L, et al: Effect of polyurethane catheters and bacterial biofilms on the in-vitro activity of antimicrobials against *Staphylococcus epidermidis*. *J Hosp Infect* 1993;24:211-8.
- Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, et al: Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int* 2002;61:1136-42.
- Droste JC, Jeraj HA, MacDonald A, et al: Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:849-55.
- Robinson JL, Tawfik G, Saxinger L, et al: Stability of heparin and physical compatibility of heparin/antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:951-3.
- Nuria FH, Benito A, Raquel C, et al: Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1172-80.
- Sofroniadou S, Revela I, Smirloglou D, et al: Linezolid versus vancomycin antibiotic lock solution for the prevention of non-tunneled catheter-related blood stream infections in hemodialysis patients: a prospective randomized study. *Semin Dial* 2012;3:344-50.
- Andris DA, Krzywda EA, Edmiston CE, et al: Elimination of intraluminal colonization by antibiotic lock in silicone vascular catheters. *Nutrition* 1998;14:427.
- Lee JY, Ko KS, Peck KR, et al: In vitro evaluation of the antibiotic lock technique (ALT) for the treatment of catheter-related infections caused by staphylococci. *J Antimicrob Chemother*

- 2006;57:1110.
17. LaPlante KL, Mermel LA: In vitro activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on *staphylococcal* biofilms in a central venous catheter model. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2239.
  18. Raad I, Hanna H, Jiang Y, et al: Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related *methicillin-resistant Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1656
  19. New York-Presbyterian Hospital Sites (2011, March). All Centers Guideline: Medication Use Manual. Division of Infectious Diseases Columbia University Medical Center. Available <http://www.cumc.columbia.edu/dept/id/documents/Inhalation-EndotrachealAdministrationofAnti-infectives-AdultPatients.pdf>.
  20. Alexander H: Heparin Versus Normal Saline as a Flush Solution. *International Journal For The Advancement Of Science & Arts*. 2010;1:63-75.
  21. Boorgu R, Dubrow AJ, Levin NW, et al: Adjunctive antibiotic/anticoagulant lock therapy in the treatment of bacteremia associated with the use of a subcutaneously implanted hemodialysis access device. *ASAIO J* 2000;46:767.
  22. Capdevila JA, Segarra A, Planes AM, et al: Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:231.
  23. Maya ID, Carlton D, Estrada E, et al: Treatment of dialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2007;50:289.
  24. Poole CV, Carlton D, Bimbo L, et al: Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1237.
  25. Longuet P, Douard MC, Arlet G, et al: Venous access port-related bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome or cancer: the reservoir as a diagnostic and therapeutic tool. *Clin Infect Dis* 2001;32:1776.
  26. Del Pozo JL, Alonso M, Serrera A, et al: Effectiveness of the antibiotic lock therapy for the treatment of port-related enterococci, Gram-negative, or Gram-positive bacilli bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:208.
  27. Del Pozo JL, García Cenoz M, Hernáez S, et al: Effectiveness of teicoplanin versus vancomycin lock therapy in the treatment of port-related coagulase-negative staphylococci bacteraemia: a prospective case-series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:482.
  28. O'Horo JC, Silva GL, Safdar N: Anti-infective locks for treatment of central line-associated bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2011;34:415-22.

# Antibiotic Lock Therapy for Prophylaxis and Treatment of Catheter-related Bloodstream Infection

*Ming-Shen Lin, B.S., Yu Wang, M.S.*

Department of Pharmacy, Shin-Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital

Patients receiving chemotherapy, hemodialysis, or total parenteral nutrition, or those who are critically ill often suffer from catheter-related bloodstream infections (CRBI). Among them, immunocompromised conditions and a long duration of catheterization (> 14 days) increase the risk of CRBI, which may subsequently result in prolonged hospitalizations and increased mortality rates.

According to the guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Centers for Disease Control, patients can be treated for CRBI with systemic antibiotics combined with antibiotic lock therapy (ALT) when catheter removal is not a feasible option. This article reviewed the current literature on the empiric use of ALT for common pathogens, the concentrations of the ALT solutions administered, and the dwell time of the ALT solution.

Many small-scale studies have shown that standard therapy combined with ALT is more beneficial than standard therapy alone. It may decrease the rate of infection and relapse as well as delay catheter removal. The efficacy, however, is still inferior to either removing the catheters or replacing them. The IDSA recommends that CRBI be managed according to each patient's clinical condition and situation.

**Key words:** Antibiotics, antimicrobial agents, lock therapy, catheter-related bloodstream infection