

國內外新知

以 Vancomycin 之建議劑量 治療兒童侵入性 MRSA 感染 效果堪慮

編輯部

由於社區型金黃色葡萄球菌株的出現，MRSA 造成兒童的侵入性感染比率也上升。目前 vancomycin 仍是 MRSA 的治療首選，但即使培養落於有效範圍中，仍有治療失敗的例子，推測可能與最低抑制濃度 (MIC) 的上升或異質抗藥性的出現有關，故對於 MIC 落於有效範圍上限的 MRSA 感染可考慮提高 vancomycin 的劑量或改用 linezolid, daptomycin 等替代藥物。

成人的二十四小時濃度時間曲線下面積與 MIC 比值 (AUC_{24}/MIC) 可用來預測 vancomycin 的治療效果，一般而言這個值在 400 以上療效較佳，然而對腎功能正常的人(尤其是孩童)施打標準劑量的狀況下，能否達到這個目標則有待證實。根據美國加州大學附設醫院的經驗，受 MRSA 侵入性感染而治療失敗的孩童，其 vancomycin 的波谷濃度多半低於 $5\mu\text{g/mL}$ ，因此研究團隊推測 vancomycin 濃度不足為失敗主因，進而設計研究評估施打

兩種建議劑量後 AUC_{24}/MIC 值的變化，證實提高 vancomycin 劑量是否為改善療效的方法。評估方法：

1. MIC

蒐集加州大學附設兒童醫院 2007 年 7 月至 2008 年 6 月間，所有培養為 MRSA 的兒童檢體，以 microdilution 的方式檢測 vancomycin 的 MIC 值，發現 MIC 為 ≤ 0.5 、 $=1.0$ 、 $=2.0\mu\text{g/mL}$ 的菌株比例分別 40%、59% 及 1%。

2. AUC_{24}

至於 AUC_{24} 則用 vancomycin 的每日劑量除以廓清率來計算，考量到新生兒與嬰兒的腎臟功能成熟速度快，對於 vancomycin 的廓清狀況無法用一般兒童的模型來估算，因此僅針對兩歲至十二歲的兒童做計算。

3. Vancomycin 每日劑量

使用 vancomycin 做經驗療法時，兒童的建議劑量多為 40mg/kg/d ，當懷疑中樞神經受感染時則提高至 60mg/kg/d ，故取 40 與 60mg/kg/d 做

計算。

4. Vancomycin廓清率

廓清率主要由兩種方式得出：(1) 共 4 篇文獻提出根據兒童血中 vancomycin 濃度直接計算的模型；(2) 共 7 篇文獻提出根據身高、體重、血中肌酸肝濃度間接推測的模型。

結果發現，使用 vancomycin 血中濃度直接計算廓清率的 4 個模型中，對 MIC 為 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 的菌株使用 40 或 $60\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 的劑量都可使 $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 達到 400 以上；對 MIC 為 $1.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 的菌株使用 $40\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 的劑量則全部小於 400，必須將劑量提高到 $60\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 才有 3 個模型可達到 400；至於 MIC 為 $2.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 的菌株不管使用何種劑量皆無法達到 400 的目標。至於使用相關數據間接推測 vancomycin 廓清率的 7 個模型中，對 MIC 為 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 的菌株使用 $40\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 的劑量即可使 $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ 達到 400 以上；對 MIC 為 $1.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 的菌株使用 $40\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 的劑量則全部小於 400，必須將劑量提高到 $60\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 才有 4 個模型可達到 400；至於 MIC 為 $2.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 的菌株不管使用何種劑量皆無法達到 400 的目標。

結論是以傳統建議劑量($40\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$)治療 MIC 值 $1.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上的 MRSA 菌株，是無法達到 $\text{AUC}_{24}/\text{MIC} > 400$ 的目標的。這告訴我們在治療兒童嚴重 MRSA 感染時必須考慮將劑量提高至 $60\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ ，隨時偵測 MIC 值的變動趨勢對於治療劑量的選擇是有

幫助的，至於多少才是對兒童最適當的劑量則有待進一步藥物動力學的研究證實。

[譯者評] 近年來隨著我們對藥物特性的了解，影響臨床治療成功與否的因素不再侷限於微生物種類、感染嚴重程度、或敏感度測驗結果，藥物動力學是另一個需要考慮的變數，如何恰當調整劑量，達到預期的治療目標則是每個感染科醫師都要面對的課題。Vancomycin 屬於 time-dependent 的抗生素，血漿中藥物濃度超過 MIC 的時間越久，抗菌效果越佳，因此動態監測 vancomycin 濃度隨時間的變化 (AUC_{24} 、 $\text{T} \% > \text{MIC}$ 等指標)，比起傳統的尖峰/波谷濃度監測更能代表治療效果。上述研究也讓我們了解到，並非照著建議劑量施打，就一定能達到預期抗菌範圍，尤其兒童對藥物代謝的個別差異極大，這都是臨床工作上需要注意的。[馬偕紀念醫院 宋季純/邱南昌 摘評]

參考文獻

- Adam F, Adam LH, Leslie ZB, et al: Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. Pediatr Infect Dis J 2009;28:398-402.
- Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, et al: Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2582-6.
- Sakoulas G, Moellering RC Jr. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Clin Infect Dis 2008;46:360-7.

4. Soriano A, Marco F, Martinez JA, et al: Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008;46:193-200.
5. Mohr JF, Murray BE. Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007;44:1536-42.