

某醫學中心萬古黴素使用合理性之回溯性評估

黃莉英¹ 張藏能^{2,3} 王春玉^{1,2} 沈淑惠² 黃建賢^{2,3} 李淑華²

新光吳火獅紀念醫院¹ 藥劑部² 感染管制委員會³ 內科部感染科

萬古黴素(vancomycin)對於 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)引起的感染而言，經常是首選治療的藥物。爲了避免萬古黴素的濫用，及確保病人接受合理及有效的藥物治療，本研究之目的在評估某醫學中心萬古黴素的使用情形。收集 2000 年 10 月至 12 月所有使用萬古黴素的住院病患共 48 人，作回溯性的分析。使用萬古黴素的患者其年齡分佈 60 歲以上者佔了 56.7%(34 人)；在 48 人中，16 人(33.3%)爲菌血症，其中 11 人(22.9%)爲 MRSA，另 5 人(10.4%)爲 *S. epidermidis*。40 人符合萬古黴素的合理性使用。在臨床監測指標中，79.1%的病患在使用萬古黴素前，已做血清中肌酸酐(serum creatinine; Scr)的監測，而用藥過程中，病人接受血清中肌酸酐監測比率爲 64.6%；在治療結果方面，43.8%(21 人)在接受萬古黴素治療後，白血球的數目恢復正常的範圍內。另外，5 人(10.4%)在使用萬古黴素後腎功能變差，懷疑可能爲藥物所引起的腎毒性併發症。(感控雜誌 2002;12:144-51)

關鍵詞：萬古黴素、合理性使用

前 言

依據 Intercontinental Medical Statistics Company Limited(IMS)統計我國醫院、診所及藥局之國產藥品及進口藥品中抗生素之金額資料顯示，1997 年抗生素由醫院、診所及藥局使用所佔百分比，分別爲 76%、16%及 8%；1998 年，則各爲 80%、16%及 4%[1]；且世界衛生組織(World Health Organization)2000 年有關感染症克服細菌抗藥性(overcoming antimicrobial resistance)之報告指出，再不正視抗生素濫用或不當使用之情形，原來可治癒的疾病，都將變成無藥可治[2]，所以，如何正確使用抗生素也就越顯得重要。

自 1970 年代末期，MRSA(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)的高盛行率開始引起關切，1990 年代之後，MRSA 高盛行率的地區雖仍侷限於大型醫療機構，但不可諱言的，幾乎所有的醫療機構都曾報導過 MRSA 菌株的出現。對於 MRSA 引起的感染而言，萬古黴素(vancomycin)經常是治療的首選藥物，一旦萬古黴素抗藥性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci; VRE)將抗萬古黴素的基因轉移到上述細菌，將使常見的術後感染，心內膜炎到無藥可用的地步。根據美國國家院內感染監測系統(NNIS)的統計，美國非加護病房部分，VRE 比例由 0.3%增加到 15.4%約爲 51 倍[3,4]；而在加護病房方面，VRE 比例由 1989 年 0.4%至 1999 年 24.3%，增高了 61 倍[3,4]；1998 年全台灣多家大型醫學中心對於抗生素的抗藥性調查中，發現 VRE 的比例爲 14%[5]。根據中央健康保險局的統計，一年健保給付抗生素用藥費用高達 100 億元，約佔健保全年藥品費用支出 800 億元之八分之一，台灣抗生素使用的確相當驚人。萬古黴素中央健保給付規定原則中，需符合以下幾點：1.對其他抗生素有抗藥

性之革蘭氏陽性菌感染；2.病患對其他抗生素有嚴重過敏反應之革蘭氏陽性菌感染；3.治療抗生素引起之腸炎(antibiotics-associated colitis)，經使用 metronidazole 無效者始可使用口服萬古黴素；4.萬古黴素 10 gm(溶液用粉劑)限骨髓移植病例使用；或 5.其他經感染症專科醫師認定需使用者。在此次評估萬古黴素合理使用的適應症方面主要參考美國 ASHP(American Society of Hospital Pharmacist)出版之有關萬古黴素的使用準則(Criteria for Drug Use Evaluation)[6]，大多與國內中央健保給付標準相同，惟對於腎衰竭或尿毒症的病人在美國 ASHP 萬古黴素使用準則中是可以使用的，而國內並無明確的合理使用規定。

抗生素使用的不當，易衍生出病患治療時抗藥性問題，因此，基於萬古黴素用藥的安全性、適切性及有效性，我們收集 2000 年 10 月至 12 月某醫學中心所有使用萬古黴素的住院病患，進行萬古黴素之使用評估。

研究方法

主要參考美國 ASHP 出版之有關萬古黴素的使用準則[6]，研究設計為回溯性(retrospective)藥物使用評估(drug use evaluation; DUE)。個案進入研究的標準(inclusion criteria)：包括以電腦資料庫搜尋出 2000 年 10 月至 12 月所有使用萬古黴素的住院病患。記錄項目包括(1)病患基本資料(姓名、出生年月日、性別及病歷號)；(2)處方型態(處方醫師、就診科別及是否會診感染科)；(3)用藥期間之副作用，包括紅頸及紅人症候群(red-neck/red-man syndrome)、腎毒性及耳毒性；(4)處方期間(2000 年 10-12 月)之實驗室檢查值、體溫的變化、細菌培養、藥品使用紀錄(包括劑量、間隔、天數)；(5)治療結果(依據體溫是否下降、白血球是否回復正常及感染細菌培養是否仍然存在等評估)。

結果

此評估計劃於民國 90 年元月完成，共 48 人，其中女性佔 43.8% (21 人)，男性佔 56.3%(27 人)；年齡平均為 64.9±17.2 歲(中位數為 70 歲)，分佈以 60 歲以上為主，佔了 56.7%(34 人)；主要潛在疾病包括：糖尿病(41.7%)，尿毒症(29.2%)，肝硬化(4.2%)及陳舊性腦中風(6.3%)。感染部位方面(表一)，10 人為原發性 MRSA 菌血症感染，1 人為次發性 MRSA 菌血症感染，7 人為 MRSA 呼吸道感染；8 人為 MRSA 傷口感染；5 人為多重部位感染 MRSA；另外有 5 人為原發性 MRSE 菌血症；其他 10 人中，2 位為感染性心內膜炎，臨床上診斷醫師懷疑為革蘭氏陽性菌，雖無培養出 MRSA，但對青黴素(penicillin)過敏，3 人細菌培養未有陽性結果，5 位細菌培養(4 位取樣為痰液，1 位為傷口)為革蘭氏陰性菌。大多數使用萬古黴素的病患(83.3%)都合乎使用適應症；平均萬古黴素的使用天數為(12.8±12.3, 中位數 10 天)，最長使用天數為 48 天，另有 3 位為當天開藥，當天就因病危自行帶回或改其他更適合的藥物而停止使用萬古黴素治療。62.8%(27 人)的病人在接受萬古黴素治療前 48 小時內，已有適當的細菌培養報告證實使用萬古黴素的必要性；另外，在臨床監測指標中(表二)，79.1% (34 人) 的患者在接受萬古黴素的治療前 48 小時內，先測得接受藥物治療前的血清中肌酸酐(serum creatinine; Scr)或尿液肌酸酐清除率(urine creatinine clearance; Ccr)；95.3%(41 人)至少每週測一次白血球的檢驗值；每週監測二次血漿中肌酸酐值者佔 72.1%；在 43 位的患者中，16.3%(7 人)的患者接受萬古黴素血中濃度的監測，其中 2 位萬古黴素的波峰值高於標準值(peak concentration>50 μg/mL)[7]，波谷濃度

亦高於標準值(trough concentration > 15 $\mu\text{g/mL}$)[7]；1位抽得的萬古黴素的波峰及波谷濃度皆低於標準值；1位抽得的萬古黴素的波峰及波谷濃度皆界於標準值間；其他則沒有報告結果。萬古黴素的療效與副作用和其血中濃度相關[7]，若在臨床上，能藉由血中濃度的測定，計算最適宜的給藥劑量，不但可避免藥物可能產生的毒性且可達到治療效果。

評估使用萬古黴素後，是否會造成過敏情形，例如：臉部、頸部及軀幹的局部充血或藥物引起的發燒(drug fever)，主要依據病歷詳細的記載及實際參與感染科專科醫師查訪病人時，發現4位(9.3%)因接受萬古黴素治療，皮膚起紅色疹子；及2位(4.7%)因萬古黴素引起的發燒。另外，在腎功能方面，有5位(10.4%)病患在接受萬古黴素治療期間，血清中肌酸酐至少上升超過0.5 mg/dL 甚至大於1 mg/dL，萬古黴素可能為造成腎功能變差的原因之一。

治療結果方面，在48人中，排除不符合使用規定者5人，在43位病患中，39.5%(17人)在接受萬古黴素的治療後，3天內，體溫至少下降1°C，30.2%(13人)在接受萬古黴素的治療前，並沒有發燒的情形；當停止萬古黴素的治療後(表三)，79.0%(34人)患者，隔天再次培養細菌報告為陰性或在停止使用萬古黴素後，原先還有其他的感染部位需再接受它種藥物治療；48.8%(21人)在接受萬古黴素治療後，白血球的數目恢復正常的範圍內，在43位的患者中，有7位在治療期間死亡，1位因病危由家屬自行帶回，另有14位(32.6%)患者，可能仍有其他的感染或原因，導致白血球的數目無法在正常的範圍內。

討 論

萬古黴素對金黃色葡萄球菌、Streptococcus、Enterococcus、Clostridium 等嗜氧性和厭氧性革蘭氏陽性菌具殺菌力，尤其是對 MRSA 有效。為了避免因藥物濫用而導致抗藥性菌種的產生及醫療資源浪費，原則上，萬古黴素的使用需確定為 MRSA、MRSE (methicillin resistant *S. epidermidis*)或其他抗生素產生抗藥性的革蘭氏陽性菌的感染或病人對 penicillin、cephalosporin 類抗生素產生過敏的情況才可使用[8]；且研究報告顯示，對於 MSSA，抗生素治療的臨床效果，以 oxacillin 優於萬古黴素[8]。萬古黴素在治療 MRSA 感染時，成人劑量為一日給予 2.0g 分 2 至 4 次給予；對 MRSA 之殺菌作用為時間依存性，其療效與藥物濃度超過最低抑菌濃度(minimum inhibitory concentration; MIC)的時間有關；當治療 MRSA 時，對萬古黴素之 MIC₉₀ 以 1.56 $\mu\text{g/mL}$ 至 3.13 $\mu\text{g/mL}$ 為理想。萬古黴素之血液中濃度以注射後 1-2 小時為 30-50 $\mu\text{g/mL}$ ，最低濃度以 5-15 $\mu\text{g/mL}$ 為宜，若點滴終了後 1-2 小時的濃度大於 80 $\mu\text{g/mL}$ ，且最低濃度持續在 30 $\mu\text{g/mL}$ 以上，則會發生聽障礙、腎機能障礙等副作用。在此次萬古黴素使用回溯性的評估整理中，對於肌酸酐清除率(creatinine clearance; Ccr)在 16.9 min/mL 至 42.4 min/mL 的患者，48%(12/25)的病患萬古黴素的劑量為 500 mg q8h，就可得到臨床上的療效；對於具尿毒症的患者，38.5% (5/13)萬古黴素的使用劑量為每週給予二次 500mg；另外，使用天數方面，此次 48 位病患平均萬古黴素的使用天數為 12.8 \pm 12.3，3 位為當天開藥，當天就因病危自行帶回或改其他更適合的藥物而停止使用萬古黴素治療；使用天數超過 14 天者有 17 人(35.4%)，在這 17 人當中，為心內膜炎的患者有 3 位，傷口感染或骨髓炎的的患者則有 8 位，其它 6 位為呼吸道的感染，骨髓炎的的患者最長使用天數為 48 天。

臨床監測指標中(表二)，首次給予萬古黴素劑量之前，有適當的培養報告及事先監測 Scr 分別佔 62.8%及 79.1%，表示有一半以上的醫生在使用萬古黴素前，已做細菌的培養報告及 Scr 的監測，而用藥後，72.1%的醫師會再次監測病患的 Scr。需

提醒醫師在使用萬古黴素前後，Scr 是腎毒性評估的重要指標，尤其在合併使用 aminoglycoside 或其他可能有腎毒性的藥物時，醫護人員須小心評估，避免腎毒性的產生。

在副作用方面，由於病歷上並無詳細記錄藥物引起的紅頸及紅人症候群(red-neck/red-man syndrome)，臉部、頸部及軀幹的局部充血等過敏反應或萬古黴素引起的發燒，評估副作用這方面較困難，因很難判斷是否單純為萬古黴素造成或早已造成，但因記載不詳，而低估萬古黴素可能造成副作用的比例。因此，建議各護理人員若發現類似的副作用產生，請通知醫師作完善的處理並填寫藥物不良反應通報單。

臨床結果方面，由於許多病人病情危急，因此，可能在還沒完成治療就因家屬要求出院或轉院，最後結果較難判定；另外，也有 12.5%的病人因傷口癒合，而在停藥後沒有再作細菌的培養，因此，造成結果判定上的困難。

在此 48 位案例中，平均住院天數為 68.3 ± 66.6 天(中位數為 49 天)，33.3%(16 人)的病患在加護病房，另外，許多病人為長期臥床或來自安養中心，因此，醫護人員需提高警覺，避免引起 MRSA 的交互感染，對於長期臥床的病人，應注意他們的傷口褥瘡及呼吸道插管的處理，減少院內感染的機會。

此次評估結果顯示，某醫學中心萬古黴素的使用適應症方面，符合使用規範者共 40 人，佔 83.3%，不符合使用規定者有 3 人細菌培養未有陽性結果，另外 5 位細菌培養為革蘭氏陰性菌，因此，大多數使用萬古黴素的病患都合乎使用適應症；由於此次萬古黴素之使用評估為回溯性的，且蒐集到的病患數目及評估期間長短都嫌不足，未來計劃能朝著年度回溯性暨進行性的藥物使用評估。

隨著革蘭氏陽性菌抗藥性的問題日益嚴重(VRE, vancomycin-resistant S.aureus; VRSA)[9]，美國食品藥物管理局(FDA)分別於 1999 年 9 月及 2000 年 4 月 18 日核准 quinupristin/dalfopristin(synercid R)和 linezolid(zyvox R)上市，可用於治療 VRSA 或 MRSA 感染，但抗生素濫用的情形若無法矯正，即使研發出新的抗生素，仍無法避免抗藥性的產生。

表一 使用萬古黴素治療的病人感染部位之分佈

| 感染部位 | 人次 (%) n=48 |
|----------------|----------------|
| MRSA 感染 | |
| 菌血症 | |
| 原發性 | 10(20.8) |
| 次發性 * | 1(2.1) |
| 呼吸道感染 | 7(14.6) |
| 傷口感染 | 8(16.7) |
| 泌尿道感染 | 2(4.2) |
| 多重部位感染 | 5(10.4) |
| MRSE 感染 | |
| 原發性菌血症 | 5(10.4) |
| 其他 ** | 10(20.8) |

* 病患傷口先培養出 MRSA，爾後血液培養出 MRSA。

** 無培養出 MRSA、MRSE，為醫師經驗性療法或對青黴素過敏者。

表二 使用萬古黴素病人臨床監測指標結果

| 評估項目 | 符合準則人次 (%) (n=43) |
|----------------------------|----------------------|
| 有適當的培養報告 | 27(62.8) |
| 事先監測 Scr | 34(79.1) |
| 使用劑量 | |
| a. 每日 1.5-2.0 gm 分 2-4 次給予 | 25 |
| b. 尿毒症病人，每七至十天給予 1gm | 7 |
| c. 針對腎功能損害的患者調劑量 | 4 |
| 每週監測一次白血球數目 | 41(95.3) |
| 每日測量四次體溫 | 43(100) |
| 每週至少監測 Scr 二次 | 31(72.1) |

表三 萬古黴素的治療結果評估

| 評估項目 | 符合人次 (%) (n=43) |
|---------------------|--------------------|
| 再次培養的細菌報告為陰性 | 10(32.6) |
| 原先有其他感染部位需再接受它種藥物治療 | 24(55.8) |
| 轉院 | 1(2.3) |
| 病危或死亡 | 8(20.9) |

誌 謝

感謝資訊室與病歷室的協助，使本研究得以完成。

參考文獻

- 1.胡幼圃：抗生素的管理策略。Hope 2001; 35。
- 2.World Health Organization Report on Infectious Diseases 2000. Overcoming antimicrobial resistance:
<http://www.who.int/infectiousdisease-report/2000/>。
- 3.Leads from the Morbidity and Mortality Weekly Report Atlanta,Ga: osocomial enterococci resistant to vancomycin--United States,1989-1993.JAMA 1993; 270: 1796.
- 4.National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-Aprill 2000. Am J Infect Control 2000; 28: 429-48.
- 5.Ho M, McDonald C, Landerdale TL, et al: Surveillance of antibiotic resistance in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 1999; 32: 239-49.
- 6.ASHP Drug Information 95. Bethesda, MD.:American Society of Hospital Pharmacists,1995.
- 7.Winter ME: Vancomycin. In: Marry Anne KK,eds. Basic Clinical Pharmacokinetics. 3rd ed. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc,1996: 474-99.

8.Dajani AS, Karchmer AW, Wilson WR, et al:Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms.JAMA 1995; 274: 1706-13.

9.Drori-Zeides T, Raveh D, Yinnon AM, et al: Practical guidelines for vancomycin usage, with prospective drug-utilization evaluation. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 45-7.

An Evaluation of Vancomycin Usage at a Medical Center

Li-Ying Huang¹ Tsrang-Neng Jang^{2,3}, Chun-Yu Wang^{1,2}, Shu-Hui Shen²,
Chien-Hsien Huang^{2,3}, Shu-Hua Lee²

¹ Department of Pharmacy, ² Nosocomial Infection Control Committee, ³ Section of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital

Vancomycin has been used with increasing frequency for the treatment of infections caused by the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). We conducted a retrospective study of the appropriateness of the vancomycin usage on 48 patients hospitalized between October and December, 2000, at a medical center in Taipei. Thirty-three of them had MRSA infections of blood (11), respiratory tract (7), wound (8), urinary tract (2), and multiple sites (5); 5 had methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE) infections. Of the ten others, 2 had culture-negative infective endocarditis with history of allergy to beta-lactams; 3 had no growth in cultures; and 5 had growth of gram-negatives and were considered to have the drug used inappropriately. Average duration of the medication was 12.8±12.3 days, with median of 10 days (range: 1-48 days). Only 7 of them had the vancomycin serum level tested. Of the 43 patients who had good reasons to use the drug, 10 (32.6%) had negative conversion of the positive culture; and 24 (55.8%) required additional antibiotics. Twenty-one patients (48.8%) had normalization of the WBC after the therapy; 14 (32.6%) continued to have abnormal leukocyte count; 7 died; and 1 discharged in terminal condition. During the therapy, macular rashes developed in 4 (9.3%), drug fever in 2 (4.7%), and a rise in serum creatinine over 0.5 mg/dL in 5 (10.4%). (Nosocom Infect Control J 2002;12:144-51)

Key words: vancomycin, appropriateness use