

延長輸注 Piperacillin/Tazobactam 療效

嘉義長庚紀念醫院藥劑科藥師 林佩姿

摘要

Piperacillin/tazobactam 屬時間依賴型廣效型抗生素，建議輸注時間須超過30分鐘，但半衰期短 (0.7-1.2小時)，因此出現了延長給藥時間策略，以維持理想血中濃度。UpToDate 根據 Kim 和 Shea 等人以蒙地卡羅模擬法的研究，於藥品使用資訊中補述 piperacillin/tazobactam 於核准標示以外的用法，可採用延長輸注時間的方式 (每次超過3或4小時) 給予，但此並非實際應用於臨床治療的結果。以實證方法探討後，發現使用延長輸注方式，可顯著改善死亡率 (RR:1.87, 95% CI 1.19-2.94)，但所納入的研究缺乏一致性，存在研究上的限制。因此，目前的資料並不足以佐證此方法可以有意義地提升臨床治療效果，未來需要更多設計良好的前瞻性試驗，證明新的給藥策略在治療上是具有優勢的。

關鍵字：延長輸注、piperacillin/tazobactam、死亡率

壹、前言

Kim 等人研究發現¹，於每日使用相同總劑量下 (13.5克/天、18克/天、20.25克/天)，採用延長輸注方式 (每次輸注時間超過3或4小時)，其累積反應比率 (cumulative fraction of response, CFR) 的結果會較傳統輸注法 (每次輸注時間大於30分鐘) 理想。後續 Shea 等人也提出²，採用延長輸注方式 (每8小時4.5克，每次輸注時間超過4小時) 其累積反應比率和特定最小抑菌濃度值達成率 (probability of target attainment, PTA) 將優於傳統輸注法 (每8小時4.5克或每6小時3.375克)。因此 UpToDate 根據 Kim 和 Shea 等人的研究，於藥品使用資訊中補述 piperacillin/tazobactam 於核准標示以外的用法，採用

延長輸注時間的策略時，每8小時使用3.375 g-4.5 g 且輸注時間超過4小時，或每6小時使用4.5 g 且每次輸注超過3小時，以治療感染相關症狀。但此兩篇研究採用蒙地卡羅模擬法 (Monte Carlo Simulation)³，並非實際應用於臨床治療的結果，因此回顧新給藥策略於臨床治療上的相關文獻是有其必要性的。

貳、Piperacillin/Tazobactam 簡介及臨床應用

Piperacillin/tazobactam 屬廣效型抗生素，抗菌範圍包含革蘭氏陽性及陰性和厭氧菌，常用於住院型肺炎、皮膚及軟組織感染、腹腔感染和嗜中性白血球下降之發燒…等嚴重感染的治療。Piperacillin/tazobactam 為時間依賴型殺菌劑，理想的殺菌效果為50%

$fT > MIC$ (大於最小抑菌濃度的百分比時間)，但嚴重感染需要75% $fT > MIC$ 。使用劑量須依腎功能調整，腎功能正常者，建議劑量為每天12至16 g，分成每6至8小時使用，輸注時間須超過30分鐘，藥品配製後可穩定儲存於室溫下48小時。由於 piperacillin/tazobactam 半衰期短 (0.7-1.2小時)，於給藥間隔中可能會使藥物的血中濃度低於最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC)，因此出現了延長給藥時間的策略，以期提升血中濃度大於 MIC 之時間，以增加療效。

參、文獻搜尋

於 Pubmed 使用 continuous infusion、prolonged infusion、extended infusion、piperacillin、tazobactam 關鍵字，限制於人體執行和英文發表的文獻進行初步文獻搜尋，共獲72篇。此外納入之條件亦包含，需使用包含兩種不同給藥方法 (傳統每次輸注大於30分鐘的給藥方式和延長輸注) 之研究和分析結果，此外亦須包括臨床效果 (死亡率、臨床治癒率、微生物治癒率) 或安全性。經由上述限制，共搜尋到3篇符合條件之世代研究文獻 (表一)。並運用 Revman5.1 統計軟體，評估整體療效，結果以相對風險及95%信賴區間呈現，異質性以 I^2 觀察之。

表一 使用延長輸注法於臨床感染症控制的研究

參考文獻	樣本數	傳統給藥方式	延長輸注方式	主要菌種	平均年齡	主要感染症種類	加護病房比例 (%)	APACHE II	死亡率	
									傳統給藥 n/N (%)	延長輸注 n/N (%)
Lodise ⁵ 2007	194	3.375 g q4h (n=4)、 3.375 g q6h (n=88)	3.375 g q8h (n=102)	<i>P. aeruginosa</i>	63	呼吸道感染為主	65	15.7	14/92 (15)	9/102 (8.8)
Patel ⁶ 2009	129	3.375-4.5 g q6-8h (n=59)	3.375 g q8h (n=70)	任何革蘭氏陰性菌 (<i>E. coli</i> 、 <i>P. aeruginosa</i> 、 <i>Proteus spp.</i> 、 <i>Klebsiella spp</i> 為主)	72	呼吸道和泌尿道感染為主	4	10.5	5/59 (8.5)	4/70 (5.7)
Yost ⁷ 2011	270	未明確說明劑量 (n=84)	3.375 g q8h (n=186)	任何革蘭氏陰性菌 (<i>E. coli</i> 、 <i>P. aeruginosa</i> 、 <i>Klebsiella spp</i> 為主)	63	泌尿道、呼吸、血液和皮膚感染為主	-	14.1	17/84* (20.2)	18/186* (9.7)

* p<0.05

肆、文獻回顧及統合分析⁴

Lodise 等人以回溯性非盲性試驗⁵，比較在全院實行延長輸注前後，對死亡率和住院天數之影響。納入條件為，有微生物培養證實為 *P. aeruginosa* 感染，且在感染後72小時內開始使用抗生素。共收案194人，主要感染症以呼吸道為主，平均年齡為63歲，平均 APACHE II 分數為15.7，65%之患者在未感染前就住在加護病房，56%使用呼吸器。全院實行延長輸注前後兩組病人之基本條件是相似的。整體而言，死亡率和住院

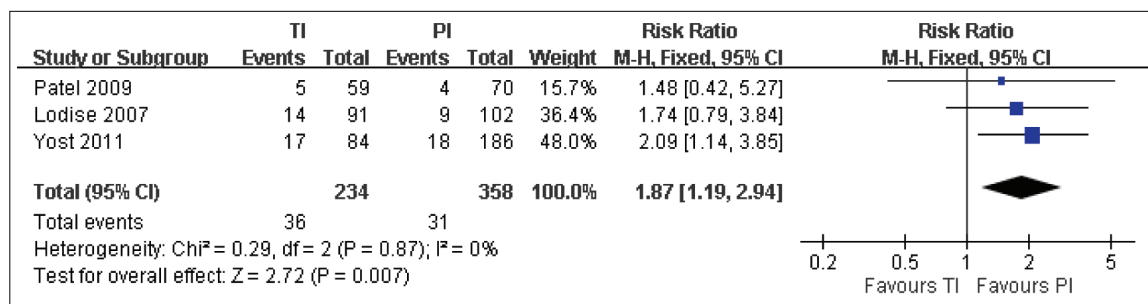
天數並無顯著差異，未有副作用之評估。但當針對嚴重患者 (APACHE II 大於17分) 執行次分析，發現14天之死亡率 (12.2% vs 31.6%；p=0.04) 和住院天數 (21天 vs 38天；p=0.02) 於使用延長輸注組有顯著下降。對於 APACHE II 較高者，會有較顯著的優勢，推測原因可能為需要較高的 $fT > MIC$ 以維持理想效果。但此研究有其限制，包含未於研究方法中詳述，如何以 APACHE II 分數進行次分析之研究方法，也未公佈使用多變數調整後之結果。

Patel 等人使用回溯性非盲性研究方法⁶，分析使用傳統輸注法和延長輸注法對於死亡率和住院天數的差異。納入條件為感染菌種為革蘭氏陰性菌，共收案129人，平均年齡為72歲，平均 APACHE II 分數為10.5。分析基本資料發現，主要感染部位為呼吸道和泌尿道，常見的菌種為 *E. coli*、*P. aeruginosa*、*Proteus spp.*、*Klebsiella spp.*，有4%在加護病房內，無個案使用呼吸器。缺乏副作用的相關評估。結果發現，即使考量不同的 APACHE II 分數，死亡率和住院天數沒有顯著差異。推測因 *P. aeruginosa* 的 MIC 較其他菌種高，而 Patel 的研究對菌種並無特別限制，且個案嚴重程度較 Lodise 輕微，以致無法顯示出差異性。

Yost 等人以非盲性回溯性方式⁷，分析延長輸注法和使用 cefepime、ceftazidium、imipenem / cilastatin、meropenem、doripenem、piperacillin / tazobactam 傳統輸注法對於住院中病人之死亡率之影響。並再進行次族分析，比較使用 piperacillin / tazobactam 傳統輸注法和延長輸注法對結果

影響的程度。革蘭氏陰性菌感染為納入的必要條件之一，共有270個案，平均年齡63歲，平均 APACHE II 分數為14.1。於傳統輸注組，有較高合併 aminoglycoside 類抗生素、呼吸道感染和 *P. aeruginosa* 感染的比例。研究整體而言，常見感染部位為泌尿道、呼吸、血液和皮膚，主要感染菌種為 *E. coli*、*P. aeruginosa*、*Klebsiella*。結果顯示住院死亡率在延長輸注組有顯著下降 (9.7% vs 20.2%； $p=0.03$)，和 Lodise 等人的研究結果相符，但對於住院天數、加護病房住院天數和使用抗生素的治療時間並沒有顯著差異。未有副作用相關資料之蒐集。發現延長輸注的使用是可以降低死亡率，但兩組人數差異大，且存在有選擇偏差和處方偏差，可能會對結果造成相當程度的影響，需要前瞻性隨機試驗加以證明此結果。

分析結果 (圖一) 發現，使用延長輸注方式，可顯著改善死亡率，相對風險為1.87，95%信賴區間介於1.19和2.49間，且無顯著異質性存在 (I^2 為0)。



註：TI：傳統輸注；PI：延長輸注。

圖一 延長輸注 Piperacillin/tazobactam 對死亡率之影響

伍、討論

統合研究顯示，延長輸注可顯著改善死亡率，但所納入的研究，人數不足導致無法明確顯示可信效度，感染的菌種、部位，疾

病嚴重程度，各研究缺乏一致性，即使有執行次研究發現對於較重症的患者存在好處，但是卻缺乏研究方法的交代。由上述回溯性試驗，僅可以看到一個假設的產生，但卻不

是一個假設的驗證。副作用方面評估，缺乏相關資料，但以藥物動理學推論，因為使用此法可以減少血中濃度波動，或許副作用會較少，但尚需加以驗證。目前尚需要良好研究設計的臨床試驗，以清楚的說明使用此方法在臨床上的優劣。

若以藥物動力學角度探討，有研究顯示在使用相同的每日劑量下，延長輸注時間和傳統給藥方法相較，可以有較高的 CFR 和 PTA 目標⁴。但同樣也存在應用上的限制，評估藥物動力學的方法為使用蒙地卡羅模擬法，缺乏和實際應用的連結且各研究使用模組不盡相同，每個研究間有相當大的異質性(包括年齡、感染種類、治療醫院)，MIC 的資料來源不同，多半使用 $fT_{>MIC}$ 代表效果，難以外推至實際情境中。

對於其他時間依賴型的 β -lactam 類抗生素，Tamma 等人發現延長給藥時間相對於傳統給藥方式⁸，無相對優勢改善死亡率及臨床治癒率，且存在研究方法上的不足。此外，因為藥物配置後穩定度關係，也不一定所有時間依賴型抗生素皆可用延長輸注方式給予，因此，外推至其他抗生素使用時須謹慎考量。

當以藥物經濟學上之考量，使用延長輸注法，可因減低給藥劑量及增加給藥間隔，減少藥費支出和減輕醫護人員的負擔。Lodise 等人研究中也發現⁵，當全院執行延長輸注法時，可以降低每年25%至50%的藥費，於 Heinrich 和 Xamplas 等人的研究也有相同結果^{9,10}。但因目前無法針對療效部分給予明確定論，因此對於藥費支出減少是否可以達到療效的增加，確切展現於藥物經濟學上的優勢，也缺少相關證據支持。

陸、應用到病人身上及臨床實務考量

當考慮給予患者使用延長輸注法時，尚需考量到使用上的便利性。因輸注時間長，可能會對患者的活動造成限制，降低生活便利性，且對於需同時並用數種藥品的患者，需考量管線是否足夠和各藥品間之配伍禁忌，而導管的長期放置可能會增加感染的機會。同時也要提供臨床照護人員，關於特殊輸注法的給藥和護理相關教育。

柒、結論

由系統性回顧可發現，piperacillin/tazobactam 使用延長輸注時間的策略，可以降低死亡率，尤其是在重症患者和感染較高 MIC 的 *P. aeruginosa*。儘管使用該方法會達到較高藥效學的目標，但影響感染疾病治療效果的因素有很多，而更改抗生素使用方法只是其中一種，再加上研究的限制，目前的資料並不足以佐證此方法可以有意義地提升臨床治療效果，亦不支持常規使用，如果以經濟學上考量而選擇此治療方法，也需了解到對於療效的改善方面目前無法給予明確的結論。未來需要更多設計良好的前瞻性試驗，加以證明新的給藥策略在治療上是具有優勢的。

參考資料：

1. Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, et al: Optimal Dosing of Piperacillin-Tazobactam for the Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections: Prolonged or Continuous Infusion? *Pharmacotherapy* 2007;27(11):1490-7.
2. Shea KM, Cheatham SC, Smith DW, et al: Comparative Pharmacodynamics of Intermittent and Prolonged Infusions of Piperacillin/Tazobactam Using Monte Carlo Simulations and Steady-State Pharmacokinetic Data from Hospitalized Patients. *Ann Pharmacother* 2009;43(11):1747-54.
3. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(2):227-31.
4. Mah GT, Mabasa VH, Chow I, et al: Evaluating Outcomes Associated with Alternative Dosing Strategies for Piperacillin/Tazobactam: A Qualitative Systematic Review. *Ann Pharmacother* 2012;46(2):265-75.

- Lodise TP, Jr., Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44(3):357-63.
- Patel GW, Patel N, Lat A, et al: Outcomes of extended infusion piperacillin/tazobactam for documented Gram-negative infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;64(2):236-40.
- Yost RJ, Cappelletty DM. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RE-CEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy* 2011;31(8):767-75.
- Tamma PD, Putcha N, Suh YD, et al: Does prolonged β -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis* 2011;11(1):181.
- Heinrich LS, Tokumaru S, Clark NM, et al: Development and implementation of a piperacillin-tazobactam extended infusion guideline. *Journal of Pharmacy Practice* 2011;24(6):571-6.
- Xamplras RC, Itokazu GS, Glowacki RC, et al: Implementation of an extended-infusion piperacillin-tazobactam program at an urban teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67(8):622-8.

Clinical Outcomes of Extended-Infusion Piperacillin/Tazobactam

Pei-Tzu Lin

Department of Pharmacy, Chiayi Chang Gung Medical Hospital

Abstract

Piperacillin/tazobactam is a broad spectrum and time-dependent antibiotic. Recommendable infusion time is over 30 minutes. In order to maintain optimal blood concentration with the short half life agents (0.7-1.2 hours), extended-infusion is advocated. According to Kim and Shea et. al studies with Monte Carlo Simulation, UpToDate stats off-able use of piperacillin/tazobactam as extended-infusion with over 3 or 4 hours, but the results were not extracted from human studies. After discussing by evidence-base methods, extended-infusive could decrease mortality rate significantly (RR:1.87 , 95% CI 1.19-2.94), but the inclusive studies has methodology limitation with lacking inconsistency. As that, there are no enough evidences to approve extended-infusion in clinical to improve clinical outcomes. Future, more well-designed studies were needed to declare advantages with the new strategy.

