

抗生素封存療法用於導管感染的療效探討

嘉義長庚紀念醫院藥劑科藥師 林佩姿、鄭奕帝

高雄長庚紀念醫院藥劑部藥師 王芙蓉

摘要

中央靜脈導管的使用已成為整體醫學治療的一部分，對於亟需仰賴導管治療的患者，當發生導管相關感染，為降低導管的移除率，此時在治療策略尚可選擇抗生素封存療法。但當導管感染為複雜性的膿腫感染、有化膿性血栓靜脈炎、心內膜炎及骨髓炎時，不論導管使用時間長短，皆建議將導管移除，並以全身性抗生素治療。封存溶液在配置及使用時需考慮到相容性及安定性問題。臨床上已有許多用於治療導管相關感染的案例，但大多數研究多非隨機分配、雙盲，且觀察樣本數不足，缺乏設計優良的研究加以探討，且抗生素封存治療的時間在不同研究差異很大，多半和全身性抗生素一起併用，鮮少單獨使用於導管感染的患者。目前仍有一些尚未解決的問題，因此並沒有明確的臨床使用規範。未來可以在有疑義處做深入研究及探討，補強臨床證據，制定標準的治療規範及建議，以嘉惠更多病患。

關鍵字：導管相關感染、抗生素封存、catheter related infection、antibiotic lock

壹、前言

中央靜脈導管的使用在現代醫學治療中已經成為整體醫學治療的一部分，尤其是在長期需要周邊靜脈營養，化學治療和血液透析的病患，儘管導管放置過程有經過適當的殺菌和消毒，但導管感染造成的菌血症為仍為主要的併發症。每20個使用導管的病患

中有1個會造成全身性感染，平均會延長6.5天的住院天數和增加治療的花費，且有高達25%的死亡率。

對極度仰賴導管的病患，發生導管相關感染時，導管的留存與否需有審慎的評估，雖可給予全身性抗生素治療，但部分病人治療效果不佳，此時抗生素封存療法則為可行的治療策略之一。

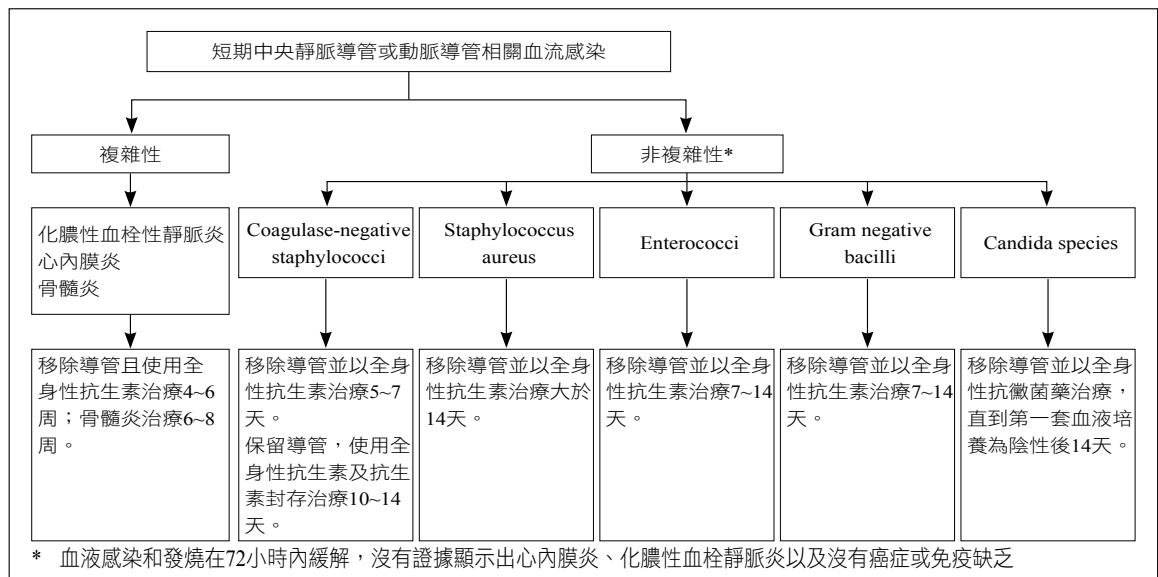
貳、導管感染常見菌種及導管相關感染的處置

導管相關感染常見菌種，近二十年來美國的統計分析如表一所示，以葛蘭氏陽性菌種占大多數，葛蘭氏陰性菌種及黴菌感染

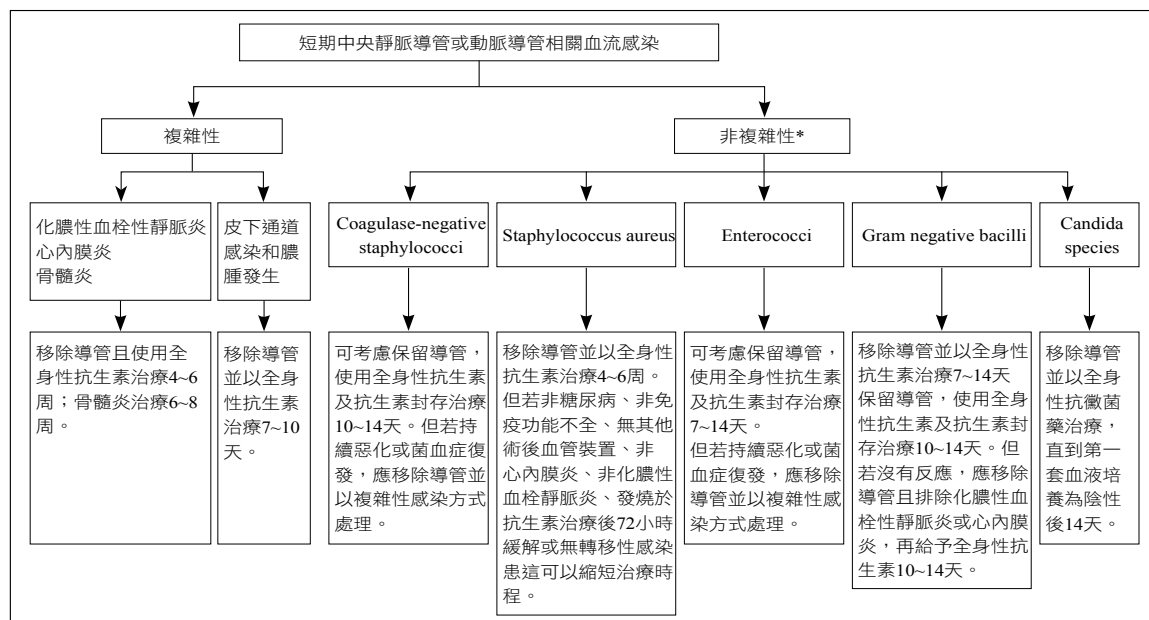
則占少數。而導管相關感染的處置，可依據 Infection Disease Society of American 於2009年制定的準則。依導管使用時間的長短、感染程度、菌種及相關病情有不同的處置方式，如圖一、圖二所示¹。

表一 導管感染常見菌種^{2,3}

	1986~1989 (%)	1992~1999 (%)	1995~2002 (%)
葛蘭氏陽性菌			
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	27	37	31
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	13	20
Enterococci	8	13	9
葛蘭氏陰性菌			
<i>Escherichia coli</i>	6	2	6
<i>Klebsiella species</i>	4	3	5
<i>Pseudomonas species</i>	4	4	4
<i>Enterobacter species</i>	5	5	4
<i>Serratia species</i>	-	-	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	1
黴菌			
<i>Candida species</i>	8	8	9



圖一 短期（小於14天）中央靜脈導管或動脈導管相關血流感染處置方式¹



圖二 長期中央靜脈導管或內植是輸液管相關菌血症或真菌血症¹

參、抗生素封存療法

一旦導管置入血管內，宿主蛋白質會黏附在導管內和外的表面，並會被當成微生物黏付的基座，而微生物附著在管壁上的能力和導管的材質、微生物及宿主的蛋白質有關。造成導管感染的微生物，會在導管內部產生由纖維糖盞 (fibrous glycoalyx) 構成的黏質 (slime) 或由細胞外多聚醣 (exopolysaccharides) 構成的生物膜，這些物質因藥物不易穿透，所以不易被清除，因此有了抗生素封存療法的構想。

抗生素封存療法是將高濃度的抗生素置入導管腔中，封存一段時間，以清除管腔中滋生的細菌，抗生素選擇的依據是根據管腔所感染的菌種而定，藥物使用濃度是全身性給予抗生素血中濃度的100至1000倍，每次封存時間不超過48小時。於封存液中加入肝素，可以增加抗生素對生物膜的穿透，建議肝素使用濃度介於3500~10000 U/mL，若小

於1000 U/mL 易有沉澱產生，但主要還是需依據藥品相容性加以調整。

肆、臨床上的使用經驗

抗生素封存療法使用的開端是在1980年代，結至今日已有許多應於臨床的經驗。本文將針對成人導管感染進行探討，並將結果摘錄於表二。

一、全靜脈營養

1988年，Messing 首次嘗試用抗生素封存療法，治療11個使用全靜脈營養病患的導管相關感染⁴。其中22次導管相關感染，使用非隨機分配將病患分成兩組，11次使用始抗生素滯留療法治療16天 (I 組)；另外11次則是使用12天抗生素治療療法加上3天全身性抗生素 (II 組)。於抗生素滯留療法後2至4天，可以有效改善發燒症狀。各組皆有10位成功治療導管相關感染，兩組治療效果並無顯著差異，但平均住院天數第 I 組 (4天) 顯

著小於第Ⅱ組(7天)。研究發現，使用抗生素滯留療法不但可以有效治療導管相關的感染，避免導管的移除，也可以縮短治療時間和住院天數。此後有許多導管相關感染使用抗生素封存療法的研究，且獲得相當良好的成效。

二、血液透析

在血液透析患者上使用抗生素滯留療法，也有相關研究。於36個血液透析的患者中，發生13次的導管相關感染⁵，發生感染的病患除了給予全身性抗生素治療，並在兩次透析間使用抗生素封存治療15天，治癒率為100%，發燒的症狀在治療後48小時改善，無任何併發症產生，也沒有個案需要將導管移除。

可以發現對於血以透析患者，合併全身性及局部抗生素治療也有相當成效，但並沒有對照組互相比較全身性和抗生素滯留療法的相對成效，且樣本數少。

三、化學治療及後天免疫缺乏症候群

於化學治療及後天免疫缺乏的病人使用植入型靜脈裝置，16個感染個案中，僅有5次治癒¹⁴。使用抗生素封存療法治療導管感染相關菌血症，治療時間多為14至21天。但 Sanchez-Munoz⁶僅使用3天，即有86%的成功率，是因為主要是用對象為沒有併發症的導管相關感染的化學治療患者，且連續7天每天口服 levofloxacin 500 mg，或者依據細菌培養結果選擇適合抗生素。可以發現對於非複雜導管感染的患者，併用抗生素封存療法及口服治療，導管救援率高，並可避免病人住院、降低醫療花費及全身毒性。

四、綜合性研究

此外有針對包含血液透析、癌症、全靜

脈營養病人的綜合性研究。其中 Rijnders⁷及 Fortun⁸為隨機分配，且有照組的研究設計(只使用全身抗生素治療；因此實驗組為，全身抗生素加上抗生素封存療法)，但結果並不如預期。

Rijnders 研究結果並無顯著，研究對象除成人外，並包含部分小孩。封存藥物選擇為依據細菌培養結果，葛蘭氏陽性菌使用 vancomycin，葛蘭氏陽性菌使用 ceftazidime。在實驗組治療失敗率為33% (7/21)，而對照組為57% (13/23)，實驗組失敗率低，但並無達到統計學上意義，相同菌種復發率實驗組為14% (3/21)，而對照組為39% (9/23) 也無顯著差異。Fortun 的研究，封存藥物選擇為，葛蘭氏陽性菌使用 vancomycin，葛蘭氏陽性菌使用 ciprofloxacin 或 gentamicin。治療成功率對照組為65% (19/29)，實驗組則為84% (16/19)。成功率在實驗組較高，但兩組並無達到統計學上意義。

伍、結論

抗生素封存療法，雖然於隨機對照研究設計中改善程度為達顯著，但其他觀察研究中可降低導管更換率及改善感染控制，但建議需和全身性抗生素一起併用，不建議單獨使用於導管相關感染的治療。使用抗生素封存療法的優點是，在局部可產生較高的濃度，容易操作，方便門診病患使用，避免藥品產生全身性副作用。此外在醫療花費方面，和全身給予抗生素治療及經由手術移除感染的導管比較費用也相對便宜。缺點是臨床使用證據有限，若使用該方法治療失敗，易有全身菌血症及敗血性休克的問題發生。

抗生素封存療法目前並沒有明確的治療指引及規範，因所使用抗生素的濃度，治療

時間長短，藥品封存時間長短，藥品相容性及穩定度仍有爭議。建議未來可以在有疑義

處做深入研究及探討，補強臨床證據，制定標準的治療規範及建議，以嘉惠更多病患。

表二 使用抗生素封存療法治療的臨床經驗結果摘要

參考文獻	使用抗生素封存療法的個案數	使用導管的對象	合併全身性抗生素	使用的抗生素種類及濃度	治療天數	成功率 (%)
Messing et al. ⁴	22	全靜脈營養	部份使用	Vancomycin 100 mg/L Amikacin 1500 mg/L Minocycline 200 mg/L	12~16	91
Messing et al. ⁹	27	全靜脈營養	部份使用	Vancomycin 100 mg/L Amikacin 1500 mg/L Minocycline 200 mg/L	7~20	93
Benoit et al. ¹⁰	7	全靜脈營養	部份使用	Vancomycin 5000 mg/L Gentamicin 5000 mg/L	7~13	100
Guedón et al. ¹¹	24	全靜脈營養	是	Teicoplanin 2500 mg/L	15	63
Capdevila et al. ⁵	13	血液透析	是	Vancomycin 100 mg/L Ciprofloxacin 100 mg/L	15	100
Krishnasami et al. ¹²	62	血液透析	是	Vancomycin 2500 mg/L Gentamicin 1000 mg/L Cefazolin 5000 mg/L	21	65
Poole et al. ¹³	47	血液透析	是	Vancomycin 2500 mg/L Cefazolin 5000 mg/L Ceftazidime 5000 mg/L	5~21	70
Sanchez-Munoz et al. ⁶	14	化學治療	是	Vancomycin 5000 mg/L Amikacin 5000 mg/L	3	86
Longuet et al. ¹⁴	16	後天免疫缺乏/化學治療	是	Vancomycin 5000 mg/L Teicoplanin 5000 mg/L Amikacin NR	4~15	31
Rijnders et al. ⁷	21	血液透析/化學治療/全靜脈營養	是	Ceftazidime 500 mg/L Vancomycin 500 mg/L	7~14	66
Fernandez-Hidalgo et al. ¹⁵	98	化學治療/血液透析/全靜脈營養/化學治療合併血液透析	是	Vancomycin 2000 mg/L Ciprofloxacin 2000 mg/L Gentamicine 2000 mg/L	7~16	82
Fortun et al. ⁸	19	化學治療/全靜脈營養	是	Vancomycin 2000 mg/L Ciprofloxacin 2000 mg/L Gentamicine 2000 mg/L	5~14	84

參考資料：

- 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):1-45.
- O'Grady NP , Alexander M, Dellinger EP, et al : Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. MMWR Recomm Rep 2002;51:1-29.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al : Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective Nationwide Surveillance

- Study. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):309-17.
4. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, et al : Antibiotic-lock technique: A new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988;12(2):185-9.
 5. Capdevila JA, Segarra A, Planes AM, et al : Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(3):231-4.
 6. Sánchez-Muñoz A, Aguado JM, López-Martín A, et al : Usefulness of antibiotic-lock technique in management of oncology patients with uncomplicated bacteremia related to tunneled catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(2):291-3.
 7. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, et al : Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(1):90-4.
 8. Fortun J, Grill F, Martín-Davila P, et al : Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(4):816-21.
 9. Messing B, Man F, Colimon R, et al : Antibiotic-lock technique is an effective treatment of bacterial catheter-related sepsis during parenteral nutrition. *Clinical Nutrition* 1990;9(4):220-5.
 10. Benoit JL, Carandang G, Sitrin M, et al : Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. *Clin Infect Dis* 1995;21:2186-8.
 11. Guedon C, Nouvellon M, Lalaude O, et al : Efficacy of antibiotic-lock technique with teicoplanin in staphylococcus epidermidis catheter-related sepsis during long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(2):109-13.
 12. Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, et al : Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int* 2002;61(3):1136-42.
 13. 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(5):1237-44.
 14. 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(12):1776-83.
 15. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, et al : Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(6):1172-80.



Antibiotic Lock Therapy in Clinical Use

Pei-Tzu Lin¹, Fu-Jung Wang², Yih-Dih Cheng¹

Department of Pharmacy, Chiayi Chang Gung Memorial Hospital Kaohsiung, Taiwan¹

Department of Pharmacy, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital Kaohsiung, Taiwan²

Abstract

Central vein catheters had been become one part of all medical therapy especially for highly needed catheter patient. When patient suffered from catheter-related infection, we may have another choice which is antibiotic lock therapy to reduce catheter-removing rate.

Removing infected-catheter and treating with antibiotic are the best strategy, when infections are complicated including suppurative thrombophlebitis, endocarditis and osteomyelitis whether how long the catheters indwell. However, preparation of lock solution should consider the stability and compatibility. We have a lot of clinical experiences which use antibiotic lock therapy to control catheter-related infection. But they usually did not well design to explore the efficacy and related-issues. The treatment duration are variable between different studies, and antibiotic lock therapy is usually combination with systemic antibiotic, rarely use alone. We still have some doubt about antibiotic lock therapy now, therefore there is no definitely clinical practice guidelines to tell medical staffs how to manage catheter-related infection by this way.

Future we could do more research and explore on doubtful things about antibiotic lock therapy, and strength the clinical evidence to make a practice guideline.

