

# Piperacillin/tazobactam 延長輸注與連續輸注方式 給藥於重症病人臨床效益與安全性探討

林志忠<sup>1</sup> 吳明芬<sup>1</sup> 宋惠琳<sup>2</sup> 傅彬貴<sup>3</sup>

臺中榮民總醫院 <sup>1</sup>藥學部 <sup>3</sup>重症醫學部  
<sup>2</sup>衛生福利部南投醫院 藥劑科

## 摘 要

加護病房是最常使用抗生素的單位，而敗血症是使用抗生素的主要原因。敗血症也會影響抗生素藥物動力學變化，導致血中藥物濃度不足，使感染重症治療失敗機率上升。因此 2016 年敗血症治療指引建議，臨床醫師應根據藥物動力學採取不同的抗生素輸注策略，以提升敗血症治療成功率。 $\beta$ -lactam 類抗生素中，piperacillin/tazobactam 為最常用來對抗綠膿桿菌感染，屬於時間依賴型抗生素，可採取延長輸注 4 小時 (prolonged infusion, PI) 或者連續輸注 24 小時 (continuous infusion, CI) 這兩種策略。但 PI、CI 的輸注方式是否具有臨床上治療效益，或在不良反應發生率及醫療經濟成本上，具有不劣於甚至優於傳統輸注方式 (CII) 的優勢，值得進行文獻回顧。本文將探討以下三點：一、急重症病患病理生理變化與對抗生素藥物動力學之影響；二、使用 PI、CI 方式給與 piperacillin/ tazobactam 對重症病患以及嗜中性血球低下發燒症 (febrile neutropenia, FN) 之效益探討；三、使用 PI、CI 方式給與 piperacillin/ tazobactam 之安全性與醫療成本考量。結果發現，高疾病嚴重度的重症病患，使用 PI、CI 方式，可以提高血中藥物濃度，進而降低住院死亡率、治療天數以及抗生素暴露劑量以提高治療效益。其次，對於 FN 病患採 PI、CI 方式有較佳的臨床反應，尤其是已確認致病菌患者具有降低死亡率的優勢；第三，CI 方式對於接受連續性血液透析替代療法 (CRRT) 的重症患者，可以提高血中藥物濃度，但不會增加急性腎損傷 (AKI) 的發生率；最後，CI、PI 在醫療費用支出上，可顯著降低藥物的直接花費，甚至降低整體醫療照護支出費用。經由上述文獻，我們建議應推廣 PI、CI 在重症病患的使用，以達臨床及醫療經濟效益。

關鍵詞：抗生素 (Antibiotics)  
重症病患 (Critical ill)  
延長輸注 (Prolonged infusion)  
連續輸注 (Continuous infusion)  
藥物動力學 (Pharmacokinetics)

## 前言

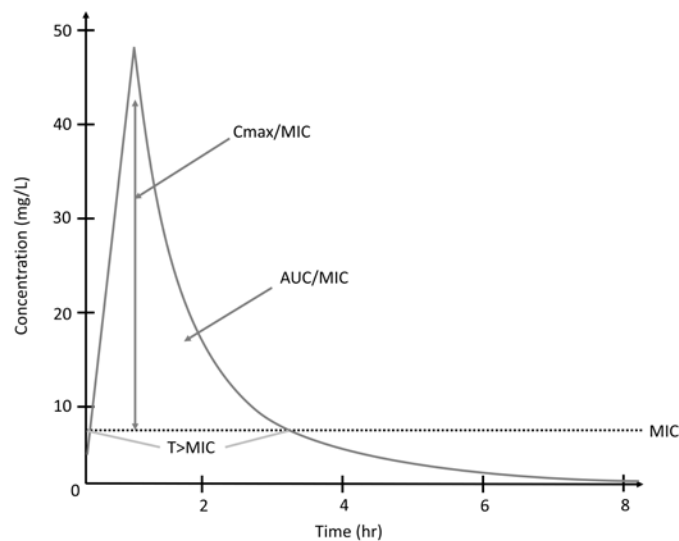
醫療機構中最常使用抗生素的單位是加護病房，而抗生素使用的原因以治療下呼吸道、泌尿道及皮膚/軟組織感染症居多<sup>1</sup>。當感染症進展至敗血症或敗血性休克時，病患死亡率也隨之上升，因此2016年美國重症醫學會的敗血症治療指引建議，對於此類的重症病患，應早期給予廣效型抗生素作為經驗性治療<sup>2,3</sup>。然而，反覆使用廣效型抗生素勢必會提高抗藥性的風險。因此，2016年敗血症治療指引也建議，臨床醫師須根據抗生素藥物動力學的特性及抗藥性流行病學，來合理調整使用抗生素<sup>3</sup>。

加護病房的重症患者，由於敗血症產生的病理生理變化會影響藥物動力學，因此使用抗生素的考量，相較於非重症患者更加複雜<sup>4</sup>。常用的廣效型抗生素有 carbapenem 或 penicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor (如 piperacillin/tazobactam 或 ticarcillin/clavulanate) 等<sup>3</sup>，就藥物動力學的觀點，這類藥物屬於時間依賴型 (time-dependent) 抗生素<sup>5</sup>，須在一日內數次投予才可確保療效，最常使用的輸注方式為傳統間歇性輸注 (conventional intermittent infusion, CII)，輸注時間為 20-30 分鐘。然而，新的抗生素藥物開發速度遠不及抗藥性產生的速度，有鑑於此，有學者開始提出延長輸注 (prolonged infusion，

PI) 或連續輸注 (continuous infusion, CI) 的給藥模式，以提高抗生素血中藥物濃度，並在近年來開始受到重視。但 PI、CI 的輸注方式是否具有臨床治療效益，或在不良反應發生率及醫療經濟成本上，具有不劣於甚至優於傳統輸注方式 (CII)，值得進行文獻回顧、撰寫綜論並提出建議。

本文以  $\beta$ -lactam 類藥物中的 piperacillin/tazobactam 作為 PI、CI 療效評估藥物，除了在臨床使用比例較高<sup>6</sup>，piperacillin/tazobactam 也是用來對抗綠膿桿菌院內感染的主力抗生素<sup>7</sup>。文獻回顧發現，有數篇以統合分析方法針對抗生素 piperacillin/tazobactam 採用 PI、CI 方式給予，探討是否具有臨床或經濟效益<sup>8-11</sup>。另外有 2 篇隨機分派研究與 6 篇回溯性研究也發現，以 PI、CI 方式給予 piperacillin/tazobactam 抗生素對於感染重症患者進行治療，在藥物動力學上是否具有合理性與療效性<sup>9</sup>。因此本文以 piperacillin/tazobactam 作為抗生素 PI、CI 治療策略之效益探討標的。

綜上本文將探討以下三點：一、急重症病患病理生理變化與對抗生素藥物動力學之影響；二、使用 PI、CI 輸注方式給與 piperacillin/tazobactam 對重症病患以及嗜中性血球低下發燒症之效益探討；三、使用 PI、CI 輸注方式給與



圖一：抗生素藥物動力學之濃度與時間關係圖<sup>13</sup>。時間依賴型抗生素以血中濃度維持時間大於最小抑菌濃度 ( $T > MIC$ ) 作為主要指標；濃度依賴型抗生素以未結合藥物濃度最大值與最小抑菌濃度的比值 ( $C_{max}/MIC$ ) 作為主要指標；另一類抗生素則是以曲線下面積除以最小抑菌濃度比值 ( $AUC/MIC$ ) 作為主要指標。

piperacillin/ tazobactam 之安全性與醫療成本考量。

## 一、急重症病患病理生理變化與對抗生素藥物動力學之影響

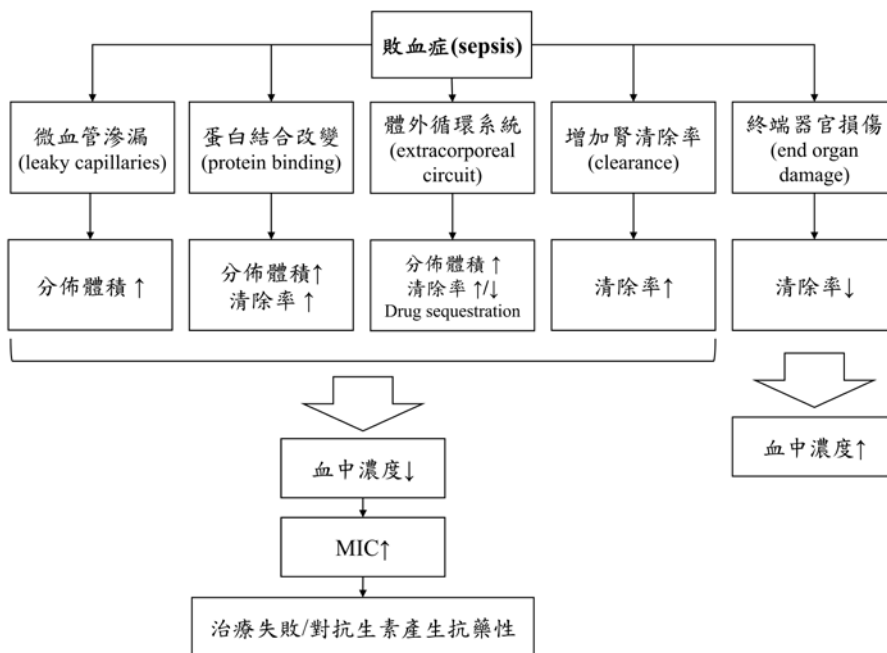
### (一) 依照藥物動力學之抗生素分類

如圖一所示，依照抗生素藥物動力學特性與主要療效指標可分成三種類型：一、 $fC_{max}/MIC$  (concentration-dependent, 濃度依賴型)：藥物在血中濃度高低會直接影響到抗菌效果，此外還具有後抗生素效應 (post-antibiotic effect, PAE)，即使體內抗生素濃度不足但仍可維持一定療效，故通常只需每日單次給藥即可，例如氨基糖苷類 (aminoglycoside)；二、 $fT > MIC$  (time-dependent, 時間依賴型)：這類藥物必須維持血中濃度在最小抑菌濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 以上才具有抗菌效果，因此每日需採多頻次給予，例如  $\beta$ -lactam 類抗生素；三、 $fAUC/MIC$ ：這類藥物主要以曲線下面積 (area under the curve, AUC) 除以最小抑菌濃度作為抗菌能力的指標 ( $fAUC/MIC$ )，如 glycopeptide 類<sup>12-14</sup>。如前所述，我們了解

time-dependent 類抗生素 (如 piperacillin) 由於半衰期 (half-life) 較短，故使用 PI 或 CI 策略來確保其療效。因此若為半衰期較長的抗生素 (如 ceftriaxone) 或者在末期腎病的族群上一般而言不需使用 PI 或 CI 即有類似療效。此外，抗生素由於其本身化學結構之特性，有親水或親脂性等不同程度的細胞或組織等通透性，也同樣會影響藥物動力學 (表一)<sup>15</sup>。

### (二) 急重症病患病理生理變化與對藥物動力學之影響

急重症病人常伴隨敗血症或敗血性休克，因此病理生理變化比一般病患更加複雜，主要變化有：微血管通透性增加造成滲漏、白蛋白結合率下降、急性腎臟或肝臟等器官衰竭，甚至需要使用體外循環，導致兩個關鍵因素的改變：第一是抗生素在體內的分佈體積 (volume of distribution, Vd)，其次是藥物清除率 (clearance, Cl)<sup>4</sup>。如圖二所示，會影響敗血症病患最終抗生素血中藥物濃度下降的主因是藥物分佈體積上升 (如微血管通透性增加所致) 以及清除率上升 (如升壓劑的使用間接引起 augmented renal



圖二：敗血症與抗生素藥物動力學之關係<sup>4</sup>：由敗血症所導致的病理變化影響抗生素在人體的分佈體積 (volume of distribution) 與清除率 (clearance)，藥物血中濃度也隨之變化，最終可能因藥物累積而發生相關副作用 (adverse effects) 或濃度不足造成細菌抗藥性導致治療失敗。

表一：急重症病患之病理生理變化對抗生素產生的藥物動力學影響<sup>15</sup>

藥物動力學	一般病患	急重症病患
親水性抗生素 (hydrophilic)	分佈體積 (Vd) 較小	分佈體積 (Vd) 增加
	主要由腎臟清除	根據當時腎功能影響清除率
	細胞內通透性差	細胞間質 (interstitial) 通透性降低
代表性藥物：β-lactams, carbapenems, aminoglycosides, glycopeptides, linezolid		
親脂性抗生素 (lipophilic)	分佈體積 (Vd) 較大	分佈體積 (Vd) 不變
	主要由肝臟清除	根據當時肝功能影響清除率
	細胞內通透性佳	細胞間質 (interstitial) 通透性不變
代表性藥物：fluoroquinolones, macrolides, tigecycline, lincosamides		

Vd: volume of distribution.

clearance 所致) 兩個因素，而藥物濃度下降則容易產生抗藥性細菌，導致最後的治療失敗。值得注意的是，腎臟功能受損，會導致清除率下降，使血中藥物濃度上升。許多抗生素的使用必須根據腎功能調整劑量，其目的之一也是希望能夠減少藥物產生的腎功能損傷，因此，使用 PI、CI 在重症病患會不會增加腎功能損傷的風險，也是值得探討的議題。

### (三) 延長輸注策略以提高 piperacillin/tazobactam 抗生素 $fT > MIC$ 之基礎研究

在基礎研究中，通常以 probability of target attainment (PTA) 呈現抗生素  $fT > MIC$  之療效程度。一般而言，piperacillin/tazobactam 的 PTA 需達到 50%  $fT > MIC$  以上才具有殺菌效果<sup>13,16</sup>。對於時間依賴型抗生素而言，提高病患的  $fT > MIC$  治療策略，可分成兩種方式，第一種就是在不改變給藥的頻次下，增加給藥的劑量，但效果不一定有等量的劑量效應關係<sup>17</sup>。另外一種方式，就是將輸注時間延長到至少 4 小時以上 (PI) 甚至連續輸注達 24 小時 (CI)，這個方法可在不增加劑量的情況下，顯著提高  $fT > MIC$  以提高抗生素療效<sup>17,18</sup>。根據 2019 年熱病 (The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019) 的建議，使用 piperacillin/tazobactam 抗生素傳統間歇性輸注方式 (CII) 為 2.25-4.5g 每 6 小時或每 8 小時注射一次；延長輸注 (PI) 的定義則是在頻次不變的情況下，將輸注時間拉長到 4

表二：Piperacillin/tazobactam 輸注方式定義與常見使用劑量<sup>19,39</sup>

分類	一般常見劑量與輸注方式
傳統間歇性輸注 (conventional intermittent infusion, CII)	2.25g-4.5g Q6H 或 Q8H 每劑輸注 20-30 分鐘
延長輸注 (prolonged or extend infusion, PI)	3.375g Q8H 每劑輸注大於 4 小時
連續輸注 (continuous infusion, CI)	13.5g 連續輸注大於 24 小時

小時 (3.375g Q8H，整日劑量 10.125g)；連續輸注 (CI) 則是將輸注時間持續進行至 24 小時 (整日劑量為 13.5g) (參見表二)<sup>19</sup>。以下對於相關基礎藥物動力研究進行整理：

2016 年 S. Zelenitsky 等人<sup>20</sup> 進行細胞實驗探討 piperacillin/tazobactam 在不同的給藥方式下之最小抑菌濃度的殺菌效果。該研究在使用 piperacillin/tazobactam 劑量均為 3.375g 下，分成三組：Q6H 輸注 30 分鐘、Q6H 輸注 3 小時、Q8H 輸注 4 小時。結果發現在 MIC=8mg/L 或 MIC=16mg/L 的條件下，使用傳統輸注 30 分鐘組 (CII) 與延長輸注組 (PI) (3 小時或 4 小時)，其殺菌指標 BK<sub>f</sub> (initial bacterial kill rate over 4 h) 並無統計顯著差異；然在 MIC=32mg/L 的條件下，可發現到 PI 組的 BK<sub>f</sub> 明顯高於 CII 組 2 倍 (2.43 ± 0.47 vs. 1.05 ± 0.39 log<sub>10</sub>cfu/ml,  $p < 0.0001$ )。此外，使用 CII 只能達到最多 75%



$fT > MIC$  的殺菌效果，而使用 PI 則可達到最多 93%  $fT > MIC$  的殺菌效果。實驗結果顯示 PI 組相較於 CII 組可有助於治療 MIC 較高的綠膿桿菌感染。

根據上述文獻回顧，在 piperacillin/tazobactam 抗生素採用 PI、CI 輸注策略對於藥物動力學之影響可以做出以下結論：【如果綠膿桿菌感染症的 MIC 較高，應採用延長輸注 (3 或 4 小

時) 的方式給予 piperacillin/tazobactam，以達到 90% 以上的 PTA，提高對具抗藥性綠膿桿菌的殺菌效果】<sup>17,19,20</sup>。

## 二、使用延長輸注方式給與 piperacillin/tazobactam 對重症病患以及嗜中性血球低下發燒症之治療效益探討 (表三)

表三：使用 piperacillin/tazobactam 延長輸注 (PI) 或連續輸注 (CI) 與傳統間歇性輸注 (CII) 相比的臨床實證效益

臨床問題	重要發現及引用文獻
1. 延長輸注或連續輸注策略是否可以提高 $fT > MIC$ ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>在 MIC=32mg/L 的條件下，PI 組的 <math>BK_T</math> 明顯高於 CII 組 2 倍 (<math>2.43 \pm 0.47</math> vs. <math>1.05 \pm 0.39</math> <math>\log_{10} \text{cfu/ml}</math>, <math>p &lt; 0.0001</math>)。此外，使用 CII 只能達到最多 75% <math>fT &gt; MIC</math> 的殺菌效果，而使用 PI 則可達到最多 93% <math>fT &gt; MIC</math> 的殺菌效果<sup>20</sup>。</li> </ul>
2. 延長輸注或連續輸注策略對重症病患是否具有治療效益?	<p>回溯性研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>單中心敗血症患者 (N=843)，PI 組與 CII 組在住院死亡率、加護病房住院天數或總住院天數，皆無顯著統計學差異。但在治療天數上，PI 組可顯著縮短使用 piperacillin/tazobactam 的治療天數 (PI vs. CII: 5.8 天 vs. 6.8 天, <math>p &lt; 0.001</math>)<sup>21</sup>。</li> <li>針對格蘭氏陰性菌感染症，以 piperacillin/tazobactam 治療，採 PI 組比起 CII 組顯著減少住院死亡率或 30 天再住院率 (odds ratio: 0.2, 95% CI: 0.07-0.57, <math>p=0.003</math>)<sup>22</sup>。</li> <li>針對一般加護病房與心臟加護病房以 piperacillin/tazobactam 治療，PI 組與 CII 組相比：住院死亡率無統計差異，但能顯著縮短加護病房住院天數 (PI vs. CII: 8.32 天 vs. 12.06 天, <math>p=0.025</math>)、總住院天數 (PI vs. CII: 11.32 天 vs. 19.7 天, <math>p=0.006</math>)、呼吸器天數 (PI vs. CII: 2.98 天 vs. 8.33 天, <math>p=0.014</math>)，並降低抗生素總使用劑量 (PI vs. CII: 56.3g vs. 72.5g, <math>p=0.036</math>)<sup>23</sup>。</li> <li>以 DALI study 資料庫進行次分析，PI 組與 CII 組相比：對於呼吸道感染重症病患可以顯著提高 30 天存活率 (PI vs. CII: 86.2% vs. 56.7%, <math>p=0.012</math>)。對於 SOFA score 較高的病患，可以顯著提高臨床治癒率 (PI vs. CII: 73.3% vs. 35.0%, <math>p=0.035</math>) 及存活率 (PI vs. CII: 73.3% vs. 25.0%, <math>p=0.025</math>)<sup>24</sup>。</li> </ul> <p>前瞻性研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>單中心成人加護病房研究 (N=185)，使用 piperacillin/tazobactam 治療至少 48 小時之加護病房病患，兩組病患的 14 天死亡率無統計上顯著差異 (PI vs. CII: 11.5% vs. 15.7%, <math>p=0.29</math>)；但疾病嚴重度較高 (APACHE II <math>\geq 29.5</math> 分) 且確認為綠膿桿菌感染的行次分析顯示，使用 PI 組可以顯著降低 14 天死亡率 (PI vs. CII: 12.9% vs. 40.5%, <math>p=0.01</math>)、顯著減少 2 天退燒所需時間 (PI vs. CII: 4 days vs. 6 days, <math>p=0.01</math>; log rank test: <math>p=0.02</math>)。對已確認感染菌的病人族群次分析，結果顯示 PI 組顯著降低整體死亡率 (PI vs. CII: 9.3% vs. 22.4%, <math>p=0.01</math>)<sup>25</sup>。</li> <li>針對院內感染性肺炎進行隨機分派試驗 (N=50)，兩組 APACHE II 為 23 分。結果發現，PI 組有較高的臨床治療成功率、較低的臨床治療失敗率，但皆無統計顯著差異。但在不同 MIC 下的 %<math>fT &gt; MIC</math> 兩組相比較，PI 組則有顯著較高的 %<math>fT &gt; MIC</math> (PI vs. CII: 93% vs. 42%, <math>p &lt; 0.01</math>)，可以維持血中濃度高於 MIC 的優勢<sup>26</sup>。</li> </ul> <p>系統性回顧與統合分析：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>共收納了 18 個研究，共 3401 位重症病患接受 piperacillin/tazobactam 治療，當中有 56.7% 採用延長輸注模式給予抗生素。結果顯示，使用 PI 組可以顯著降低 1.46 倍的死亡率 (odds ratio: 1.46, 95% CI: 1.20-1.77, <math>p &lt; 0.05</math>)、顯著提高 1.77 倍的臨床治癒 (OR: 95% CI: 1.24-2.54, <math>p &lt; 0.05</math>) 以及提高 1.22 倍微生物學治癒率 (odds ratio: 95% CI: 0.84-1.77, <math>p &gt; 0.05</math>)<sup>27</sup>。</li> </ul>
3. 延長輸注或連續輸注策略對嗜中性白血球低下發燒症 (febrile neutropenia) 是否具有治療效益?	<p>前瞻性研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>單中心成人加護病房研究，採用 PI 注射方式，對於成人 febrile neutropenia 且疾病嚴重度較高 (APACHE II <math>\geq 29.5</math> 分)、確認為綠膿桿菌感染的病患，可顯著降低 14 天死亡率、減少 2 天退燒所需時間<sup>25</sup>。</li> </ul>

表三：使用 piperacillin/tazobactam 延長輸注 (PI) 或連續輸注 (CI) 與傳統間歇性輸注 (CII) 相比的臨床實證效益 (續前)

臨床問題	重要發現及引用文獻
	<ul style="list-style-type: none"> <li>單中心隨機分派研究，採用 PI 注射方式，在整體治療反應率達顯著統計優於 CII 組 (PI vs. CII: 74% vs. 55.1%, <math>p=0.04</math>)；有臨床證實感染症 (細菌培養陽性) 的病患，PI 組有較佳的臨床治療反應 (PI vs. CII: 68.4% vs. 35.7%, <math>p=0.039</math>)；診斷為肺炎的病患使用 PI 組有較佳的臨床改善效益 (PI vs. CII: 80% vs. 0%, <math>p=0.007</math>)<sup>31</sup>。</li> </ul> <p>前瞻性藥物動力學研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>針對 21 位兒童合併 febrile neutropenia 且使用 piperacillin/tazobactam 的病患進行研究，結論是：針對兒童的 febrile neutropenia，抗生素治療策略若以傳統輸注方式 (CII) 應採每 4 小時注射一次的高頻率，否則應採取延長輸注 (PI) 或持續輸注 (CI) 的策略，才能提高 PTA<sup>29</sup>。</li> <li>以體外藥物動力學實驗模擬 febrile neutropenia，結果發現，使用 CII，即便提高治療劑量 (4g Q8H 或 Q6H)，其 50% <math>fT&gt;MIC</math> 仍無法達到 PTA&gt;85%。但使用 PI (4g Q8H 輸注 4 小時或 4g Q6H 輸注 3 小時) 或是 CI (12g/day 或 16g/day 連續輸注 24 小時，) 皆可達到 MIC=8mg/L 時 50% <math>fT&gt;MIC</math> 的 PTA&gt;90% 或是 MIC=16 mg/L 時 50% <math>fT&gt;MIC</math> 的 PTA&gt;90% 這樣的療效<sup>30</sup>。</li> </ul>
4. 延長輸注或連續輸注策略是否會影響 CRRT 病患血中藥物濃度？	<p>前瞻性藥物動力學研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>針對內外科加護病房的重症病患 (N=20)，且正在使用 24 小時連續性血液透析替代療法 (CRRT) 合併抗生素 piperacillin/tazobactam 治療，採延長輸注 4 小時 (PI) 之前瞻性藥物動力學研究，於洗腎開始前 (T0) 至洗腎後的 8 小時內，每個小時採集樣本。結果發現到血中濃度 T0 至 T8 期間病人平均血中濃度皆高於綠膿桿菌的藥物敏感濃度 16mg/L，甚至都能高於 MIC<sub>90</sub> 的標準<sup>32</sup>。</li> <li>針對三家醫學中心成人加護病房接受 CRRT 病患進行研究，比較延長輸注方式 (輸注 4 小時，PI) 與傳統間歇輸注 (輸注 30 分鐘，CII) 的藥物動力學。結果發現，延長輸注組的 PTA 比傳統間歇性輸注組有較高的 PTA (PI vs. CII, <math>p&lt;0.01</math>)<sup>33</sup>。</li> </ul>
5. 延長輸注策略是否會增加急性腎損傷 (AKI) 的發生率？	<p>回溯性研究</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2017 年 Cotner 等人比較使用 piperacillin/tazobactam 採延長輸注與傳統間歇性輸注對急性腎衰竭的影響，結果發現，兩組在 AKI 發生率無顯著差異 (PI vs. CII: 21.6% vs. 18.6%, <math>p=0.104</math>)。即使根據 RIFLE criteria 分層後，兩組發生率也無差異。進行多變量分析，結果顯示 PI 組相較於 CII 組，不會增加 AKI 發生率 (odds ratio: 1.07, 95% CI: 0.83-1.39)<sup>35</sup>。</li> </ul> <p>前瞻性研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2015 年 McCormick 等人比較使用 piperacillin/tazobactam 採延長輸注與傳統間歇性輸注對急性腎衰竭的影響，結果發現，兩組發生急性腎損傷 (AKI) 的發生率無統計學顯著差異 (PI vs. CII: 9% vs. 11%, <math>p=0.637</math>)<sup>34</sup>。</li> </ul>
6. 延長輸注策略是否可以減少合併其他抗生素治療產生 AKI 的風險？	<p>回溯性研究</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2016 年 Karino 等人探討同時合併使用 piperacillin/tazobactam 以及 vancomycin 治療的病患 (N=320)，結果發現延長輸注 piperacillin/ tazobactam 合併使用 vancomycin，並不會增加 AKI 的發生率，不論是根據 RIFLE criteria (PI vs. CII: 32.5% vs. 33.1%, <math>p&gt;0.05</math>)、AKIN (PI vs. CII: 35.0% vs. 35.6%, <math>p&gt;0.05</math>) 或是 vancomycin consensus guideline 所訂定 criteria (PI vs. CII: 26.9% vs. 28.1%, <math>p&gt;0.05</math>)，結果均一致<sup>36</sup>。</li> </ul>
7. 延長輸注策略是否具醫療成本經濟效益？	<ul style="list-style-type: none"> <li>2007 年 Lodise 等人計算出採用 PI 可減少 25%-50% 的 piperacillin/tazobactam 每日所需使用劑量，換算下來，一年可以為該醫院間省下美金 \$68,750 至 \$135,750 的年度藥費<sup>37</sup>。</li> <li>2015 年 Brunetti 等人統計使用延長輸注比起傳統間歇性輸注方式，可顯著降低整體醫療費用 (PI vs. CII: \$565.90 vs. \$648.30, <math>p&lt;0.001</math>)、降低藥品相關費用 (PI vs. CII: \$436.50 vs. \$522.30, <math>p&lt;0.001</math>)，但同時也會增加輸注費用申報的費用 (PI vs. CII: \$96.75 vs. \$82.06, <math>p&lt;0.001</math>)<sup>38</sup>。</li> <li>2016 年 Schmees 等人發現延長輸注與傳統輸注相比，顯著降低治療花費 (PI vs. CII: \$120.21 vs. \$155.17, <math>p=0.035</math>)<sup>23</sup>。</li> <li>2017 年 Bao 等人發現，使用延長輸注相較於傳統輸注可顯著較少醫療支出 (PI vs. CII: \$1351 vs. \$1782, <math>p=0.001</math>)<sup>26</sup>。</li> <li>2016 年 Winstead 等人發現，使用延長輸注相較於傳統輸注，延長輸注組的整體醫療費用 (包括直接與非直接費用) 較高，但無統計學顯著差異 (PI vs. CII: \$17,522 vs. \$15,688, <math>p=0.447</math>)<sup>22</sup>。</li> </ul>

### (一) 延長輸注方式給與 piperacillin/tazobactam 對重症病患治療效益探討

由藥物動力學的觀點來說，piperacillin/tazobactam 需要維持一定的  $fT > MIC$ ，才能提升其抗綠膿桿菌甚至是其他具感受性菌種的臨床治療效果。然而，在重症病人族群病生理狀態更為複雜的情況下，使用 piperacillin/tazobactam 要維持一定的  $fT > MIC$  勢必更加困難，因此需採取 PI、CI 以達最佳治療效益。

2014 年 Cutro 等人<sup>21</sup> 進行單一醫學中心針對敗血症患者 (N=843) 進行回溯性研究，將使用 piperacillin/tazobactam 的病人分別給與 4 小時延長輸注 (PI 組, N=662) 與傳統輸注 (CII 組, N=181)，該研究病患中，有 7 成為加護病房重症病患 (PI vs. CII: 74.5% vs. 76.2%,  $p=0.626$ )。Modified acute physiology and chronic health evaluation (mAPACHE) II score 兩組平均皆為 14 分。結果發現，兩組病患在住院死亡率、加護病房住院天數或是總住院天數等變項，皆無顯著統計學差異。但在治療天數上，使用 PI 組可顯著縮短使用 piperacillin/tazobactam 的治療天數 (PI vs. CII: 5.8 天 vs. 6.8 天,  $p < 0.001$ )。

2016 年 Winstead 等人<sup>22</sup> 進行回溯性研究評估使用 piperacillin/tazobactam 延長輸注 3 小時 (PI 組, N=86) 或傳統輸注 20-30 分鐘 (CII 組, N=95)，對於治療格蘭氏陰性菌感染症的效益。兩組的 APACHE II score 平均分別為 14.7 分 (PI) 與 13.5 分 (CII) ( $p=0.36$ )，APACHE II score 為 17 分以上的病人比例各為 38.4% (PI) 與 25.3% (CII) ( $p=0.058$ )。研究顯示，PI 組可顯著降低 30 天再住院率 (PI vs. CII: 1.2% vs. 13.7%,  $p=0.002$ )，但在住院天數、醫療花費、住院死亡率或併發症發生率等指標上，兩組間皆無統計差異 ( $p > 0.05$ )。經過校正相關干擾因子後發現，使用 piperacillin/tazobactam 採 PI 組相較於 CII 組，能夠顯著減少住院死亡率或是 30 天再住院率 (odds ratio: 0.2, 95% CI: 0.07-0.57,  $p=0.003$ )。

2016 年 Schmees 等人<sup>23</sup> 收納一般加護病房與心臟加護病房有使用 piperacillin/tazobactam 的病人 (N=113) 進行回溯性研究，分別給予延長輸注 4 小時 (PI 組, N=61) 或是給予傳統輸注

(CII 組, N=52)。兩組的 APACHE II score 平均分別為 20 分 (PI) 與 21 分 (CII)。結果發現，加護病房住院期間死亡率兩組並無差異 (PI vs. CII: 14.8% vs. 21.1%,  $p=0.37$ )，但 PI 組能顯著縮短加護病房住院天數 (PI vs. CII: 8.32 天 vs. 12.06 天,  $p=0.025$ )、總住院天數 (PI vs. CII: 11.32 天 vs. 19.7 天,  $p=0.006$ ) 以及呼吸器使用天數 (PI vs. CII: 2.98 天 vs. 8.33 天,  $p=0.014$ )。延長輸注組所使用抗生素總劑量也顯著較傳統輸注組來的低 (PI vs. CII: 56.3g vs. 72.5g,  $p=0.036$ )。

2016 年 Abdul-Aziz 等人<sup>24</sup> 使用 DALI (Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients) study 病患資料進行次分析 (該資料病患遍及 10 個國家的 68 個加護病房)，以探討重症病患在使用 piperacillin/tazobactam 以及 meropenem 兩種抗生素時，採取延長輸注與傳統輸注方式對於病患預後之影響，總共收納了 182 位成人病患 (包括 PI 組 67 人與 CII 組 115 人)。兩組的 APACHE II score 中位數分別為 20 分 (PI) 與 18 分 (CII) ( $p=0.215$ )，sequential organ failure assessment (SOFA) score 中位數皆為 5 分 ( $p=0.797$ )。結果發現，這個族群中腎功能較差以及抗生素使用延長輸注策略的病患，在統計學上可以顯著提高 PTA。在次分析中發現，呼吸道感染重症病患在使用  $\beta$ -lactams 抗生素治療時，若採取延長輸注與傳統輸注策略相比，30 天的存活率提高達統計學顯著差異 (PI vs. CII: 86.2% vs. 56.7%,  $p=0.012$ )。此外，在病患較高的 SOFA score 的情況下，使用延長輸注策略與傳統輸注策略相比，可提高臨床治癒率 (PI vs. CII: 73.3% vs. 35.0%,  $p=0.035$ )，以及存活率 (PI vs. CII: 73.3% vs. 25.0%,  $p=0.025$ )。

2017 年 Fan 等人<sup>25</sup> 針對單中心成人加護病房的族群進行前瞻性研究，收案條件為罹患細菌感染或是嗜中性白血球低下合併發燒患者，且使用 piperacillin/tazobactam 治療至少 48 小時之成年感染症病患，將使用抗生素輸注方式分為延長輸注組 (PI) 和傳統間歇性輸注組 (CII)。PI 組使用的劑量頻次為 4.5g Q8-12H 輸注 4 小時以上；CII 組為 4.5g Q6-8H 輸注 30 分鐘。該研究主要目標是觀察 14 天內的死亡



率，其次為住院死亡率、退燒所需時間、呼吸器使用天數、加護病房天數與住院天數等，研究總共收納 367 人 (PI 組，N=182；CII 組，N=185)。兩組的 APACHE II score 平均分別為 25.4 分 (PI) 與 26.2 分 (CII) ( $p=0.4$ )，APACHE II score 為 29.5 分以上的比例約為 30.8% (PI) 與 32.97% (CII) ( $p=0.51$ )。結果發現，兩組病患的 14 天死亡率並無統計上顯著差異 (PI vs. CII: 11.5% vs. 15.7%,  $p=0.29$ )，進一步考量時間變數進行分析，也無統計學顯著差異 (log rank test  $p=0.235$ )。但若針對疾病嚴重度較高 (APACHE II  $\geq 29.5$  分) 且確認為綠膿桿菌感染的病患進行次分析，則結果顯示，使用 PI 組可以顯著降低 14 天死亡率 (PI vs. CII: 12.9% vs. 40.5%,  $p=0.01$ ) 與顯著減少 2 天退燒所需時間 (PI vs. CII: 4 days vs. 6 days,  $p=0.01$ ; log rank test:  $p=0.02$ )。但住院期間死亡率、呼吸器使用天數、加護病房或是整體住院天數兩組皆無顯著差別。研究針對已確認感染菌的病人族群進行次分析，兩組整體死亡率則是 PI 組較低 (PI vs. CII: 9.3% vs. 22.4%,  $p=0.01$ )。

2017 年 Bao 等人<sup>26</sup> 針對一般成年病患罹患院內感染型肺炎 (Hospital-acquired pneumonia, HAP) 使用 piperacillin/tazobactam 治療，共 50 名進行隨機分派試驗。在排除敗血症性休克或同時有腎臟衰竭的病人後，將 50 名受試者分派為延長輸注 3 小時組 (PI 組，N=25) 或傳統輸注組 (CII 組，N=25)，兩組的 APACHE II score 平均值各約為 23 分。結果發現，PI 組有較高的臨床治療成功率 (PI vs. CII: 88% vs. 80%)、較低的臨床治療失敗率 (PI vs. CII: 12% vs. 20%)，但皆無統計顯著差異。但在不同 MIC 下的 % $fT > MIC$  兩組相比較，研究結果發現 PI 組有顯著較高的 % $fT > MIC$  (PI vs. CII: 93% vs. 42%,  $p < 0.01$ )，代表使用延長輸注策略具有維持血中濃度高於 MIC 的優勢。

2018 年 Rhodes 等人<sup>27</sup> 進行一個系統性文獻回顧與綜論分析，總共收納了 18 個研究共計 3401 位重症病患接受 piperacillin-tazobactam 治療，當中有 56.7% 病患採用延長輸注模式給予抗生素。該研究顯示，接受延長輸注模式可以

顯著降低 1.46 倍的死亡率 (odds ratio: 1.46, 95% CI: 1.20-1.77,  $p < 0.05$ )、顯著提高 1.77 倍的臨床治癒 (odds ratio: 1.77, 95% CI: 1.24-2.54,  $p < 0.05$ ) 以及提高 1.22 倍微生物學治癒率 (odds ratio: 1.22, 95% CI: 0.84-1.77,  $p > 0.05$ )。該研究顯示，給予 piperacillin/tazobactam 抗生素治療時，採用延長輸注策略，顯著降低重症病患死亡率及提高臨床治癒機率。

綜上文獻回顧可以發現，若不區分疾病嚴重度，則 piperacillin/tazobactam 使用 PI 與 CII 相比，並無法顯著降低死亡率；但在疾病嚴重度較高的敗血症病患，使用 PI 輸注方式給予 piperacillin/tazobactam 抗生素治療，有降低死亡率的優勢<sup>24,25,27</sup>。此外，PI 具有縮短住院天數、抗生素使用天數，或是減少發燒天數等好處。因此，不論從基礎藥物動力學研究、回溯性臨床研究或前瞻性研究的結果，可以做出以下建議：【對於嚴重度較高的重症感染症病患，若需使用 piperacillin/tazobactam 作為經驗性或治療性抗生素時，使用延長輸注方式 (PI) 或連續輸注 (CI) 方式，相對於傳統輸注方式 (CII)，可以提高藥物血中濃度，進而降低較嚴重病患的住院死亡率，縮短治療天數、降低整體抗生素暴露劑量，並提高治療效益】<sup>21-27</sup>。

## (二) 延長輸注方式給與 piperacillin/tazobactam 對嗜中性白血球低下發燒症 (febrile neutropenia, FN) 治療效益探討

嗜中性球低下 (neutropenia) 常因為病況複雜而需要住進加護病房，若合併發燒或懷疑敗血症時更應即時給予 antipseudomonal  $\beta$ -lactam 類藥物加上胺基糖苷類做為合併治療<sup>28</sup>。以下將針對 piperacillin/tazobactam 延長輸注應用於嗜中性球低下合併發燒 (FN) 進行實證文獻回顧與整理。

2015 年 Cies 等人<sup>29</sup> 針對 21 位兒童病患 (年齡為 3-10 歲)、合併 FN 且以 piperacillin/tazobactam 作為治療性抗生素進行一個藥物動力的臨床研究。該研究以達到 50%  $fT > MIC$  的 PTA 作為指標，以綠膿桿菌的 MIC=16mg/L 作為切點。結果發現，piperacillin/tazobactam 治療



劑量採 100mg/kg q8h 輸注 30 分鐘組的 PTA 只有 64.6%，但在劑量與頻率不變下，改採輸注 4 小時的 PTA 可達 100%。如果把頻率提高，採 100mg/kg q6h 輸注 30 分鐘組 (的 PTA 為 86.5%，但若進一步改為輸注 3 小時，則 PTA 可達 100%；採 400mg/kg 連續輸注 24 小時的 PTA 為 100%。如果不提高劑量與延長輸注，則要採取 50mg/kg q4h 輸注 30 分鐘，則 PTA 為 93.9%。該研究的結論是：針對兒童的 FN，抗生素治療策略若以傳統輸注方式 (CII) 應採每 4 小時注射一次的高頻率，否則應採取延長輸注 (PI) 或連續輸注 (CI) 的策略，才能提高 PTA。

2017 年 Sime 等人<sup>30</sup> 以體外藥物動力學模擬嗜中性球低下合併發燒症，利用 piperacillin 的標準劑量下探討不同輸注方式下是否會影響 piperacillin/tazobactam 的療效。首先探討使用間歇輸注的方式 (CII 組)，即便提高治療劑量 (4g Q8H 或 Q6H)，其 50%  $fT > MIC$  無法達到 PTA > 85%。但在延長輸注的方式使用下 (PI 組) (4g Q8H 輸注 4 小時或 4g Q6H 輸注 3 小時) 或是採取 24 小時連續輸注方式 (CI 組) (12g/day 或 16g/day) 皆可達到 MIC = 8mg/L 時 50%  $fT > MIC$  的 PTA > 90% 或是 MIC = 16 mg/L 時 50%  $fT > MIC$  的 PTA > 90% 這樣的療效<sup>30</sup>。這個研究顯示在嗜中性球低下症以延長輸注或連續輸注方式給予 piperacillin/tazobactam 注射治療的理論基礎。

臨床治療效益的部分，除了 2017 年 Fan 等人<sup>25</sup> 證實 piperacillin/tazobactam 採用 PI 輸注對於 FN 且疾病嚴重度較高 (APACHE II  $\geq$  29.5 分)、確認為綠膿桿菌感染的病患，可顯著降低 14 天死亡率、減少 2 天退燒所需時間。另 2018 年 Ram 等人<sup>31</sup> 進行單一中心的隨機分派研究，針對高風險 FN 的病人使用  $\beta$ -lactam 類抗生素 (如 piperacillin/tazobactam、ceftazidime)，使用劑量為 piperacillin/tazobactam 的 4.5g Q8H 與 ceftazidime 的 2g Q8H，依照注射方式分為延長輸注 4 小時 (PI 組) 或是傳統輸注 30 分鐘 (CII 組)。結果發現，在意圖治療分析法 (intention-to-treat analysis; ITT) 中，PI 組在整體治療反應率達顯著統計優於 CII 組 (PI vs. CII: 74% vs.

55.1%,  $p=0.04$ )，依計畫書分析法 (per-protocol analysis; PP) 中，雖然沒達到統計顯著差異，但可看出 PI 組有較佳的整體療效趨勢 (PI vs. CII: 81.4% vs. 62.5%,  $p=0.06$ )。進行次分析後發現，有臨床證實感染症 (細菌培養陽性) 的病患，延長輸注策略有較佳的臨床治療反應 (ITT: PI vs. CII: 68.4% vs. 35.7%,  $p=0.039$ ；PP: PI vs. CII: 81.2% vs. 42.8%,  $p=0.041$ )。此外，診斷為肺炎的病患也發現使用延長輸注策略有較佳的臨床改善效益 (ITT: PI vs. CII: 80% vs. 0%,  $p=0.007$ ；PP: PI vs. CII: 100% vs. 0%,  $p=0.003$ )。其它結果包括治療後 5 天後發生血液感染、再度發燒、30 天死亡率、整體住院時間等兩組間皆無顯著統計學差異。

根據上述文獻回顧，可以做出以下建議：**【使用 piperacillin/tazobactam 治療嗜中性白血球低下發燒症病患，採 PI 輸注方式，相較於 CII 輸注方式有較佳的臨床反應，尤其是在致病菌確認後的感染症上效益更顯著，有降低重症病患死亡率的優勢】**<sup>25,29-31</sup>。

### 三、Piperacillin/tazobactam 延長輸注安全性與醫療成本經濟效應探討

#### (一) Piperacillin/tazobactam 延長輸注給藥於急性腎損傷的議題

重症患者中，急性腎損傷是常見的併發症，在使用血液透析治療時，延長輸注策略是否會影響藥物血中濃度？這類病患在使用延長輸注策略時，與傳統給藥方式相比，是否會增加急性腎損傷的發生率？值得進一步探討。

#### 1. 延長輸注策略是否會影響 CRRT 病患血中藥物濃度？

2015 年 Awissi 等人<sup>32</sup> 針對內外科加護病房且進行 24 小時連續性血液透析替代療法 (CRRT) 的重症病患，進行 piperacillin/tazobactam 4.5g Q8H 採延長輸注 4 小時 (PI) 之前瞻性藥物動力學研究。該研究以綠膿桿菌的藥物敏感濃度 16mg/L 以及 MIC<sub>90</sub> (MIC = 64mg/L) 作為療效標準。平均 ultrafiltration rate 為 32ml/kg/hr (interquartile range: 25-39.8)。紀錄 20 個病人

給予至少三劑以上的 4 小時輸注後，於洗腎開始前 (T0) 至洗腎後的 8 小時內，每個小時採集樣本 (T1-T8)，並檢測 piperacillin/tazobactam 未結合型態的血中濃度。結果發現到血中濃度 T0 至 T8 期間病人平均血中濃度皆高於綠膿桿菌的藥物敏感濃度 16mg/L，甚至都能高於 MIC<sub>90</sub> 的標準，但值得注意的是在 T4 到達最高濃度後隨即開始下降，直到 T8 時已和 T0 的濃度相近。另外，於 2016 年 Shotwell<sup>33</sup> 等人也針對加護病房進行 CRRT (平均 ultrafiltration rate 為 26.6ml/kg/hr) 且使用 piperacillin/ tazobactam 的病人比較延長輸注方式 (輸注 4 小時, PI) 與傳統間歇輸注 (輸注 30 分鐘, CII) 兩者間的藥物動力學研究，並且以 MIC=16ml/L 作為評估標準。結果不分輸注方式的情況下給予 3.375g Q6H、4.5g Q6H 或 Q8H 的劑量下可以達到 PTA ≥ 90%，而 3g Q8H 可達到 PTA ≥ 80%，且在上述劑量固定的情況下，採用延長輸注的 PTA 比傳統間歇輸注有較高的 PTA (PI vs. CII,  $p < 0.01$ )。綜上，我們根據文獻可以做出以下結論：【延長輸注對於接受連續性血液透析替代療法 (CRRT) 的重症患者，可以提高血中藥物濃度】<sup>32,33</sup>。

## 2. 延長輸注策略是否會增加急性腎損傷的發生率？

2015 年 McCormick 等人<sup>34</sup> 比較延長輸注與傳統間歇性輸注發生急性腎損傷的機率有無差異，piperacillin/tazobactam 的劑量在 CII 組及 PI 組皆會根據腎功能進行劑量調整。結果發現，兩組發生急性腎損傷 (AKI) 的發生率無統計學顯著差異 (PI vs. CII: 9% vs. 11%,  $p = 0.637$ )。同樣的 2017 年 Cotner<sup>35</sup> 等人的回溯性研究，也進行 piperacillin/tazobactam 等  $\beta$ -lactam 類藥物使用延長輸注給藥或者傳統間歇性輸注兩組，急性腎衰損傷 (acute kidney injury, AKI) 發生率是否不同。該研究結果顯示，在 AKI 發生率方面，兩組並無顯著差別 (PI vs. CII: 21.6% vs. 18.6%,  $p = 0.104$ )，即使根據 RIFLE criteria 將腎功能分層後，兩組發生率比例也相似。進行多變量分析，結果顯示 PI 組相較於 CII 組，並不會增加 AKI 發生率 (odds ratio: 1.07, 95% CI: 0.83-

1.39)。但值得注意的是，piperacillin/ tazobactam 比起 cefepime 發生 AKI 的機率較高 (odds ratio: 1.95, 95% CI: 1.50-2.52)。綜上，我們根據文獻可以做出以下結論：【 $\beta$ -lactam 類藥物採用延長輸注方式與其他類抗生素相比，對於重症患者並不會增加 AKI 的發生率；但使用延長輸注策略在 piperacillin/ tazobactam 比 cefepime 可能有較高 AKI 發生率】<sup>34,35</sup>。

## 3. 採用延長輸注方式是否可以減少合併其他抗生素治療 (如具有腎毒性藥物 vancomycin 等) 所產生 AKI 的風險？

2016 年 Karino<sup>36</sup> 等人所發表的回溯性研究，探討同時須使用 piperacillin/ tazobactam 合併 vancomycin 治療的病患，分成延長輸注組 (3 小時) 或傳統輸注組 (30 分鐘) 各 160 位病患，其 AKI 的發生率均無統計學顯著差異，不論是根據 RIFLE criteria (PI vs. CII: 32.5% vs. 33.1%,  $p > 0.05$ )、AKIN (PI vs. CII: 35.0% vs. 35.6%,  $p > 0.05$ ) 或是 vancomycin consensus guideline 所訂定 criteria (PI vs. CII: 26.9% vs. 28.1%,  $p > 0.05$ )，結果均一致。綜上，根據文獻可以做出以下結論：【延長輸注 piperacillin/ tazobactam 合併使用 vancomycin，並不會增加 AKI 的發生率】<sup>36</sup>。

## (二) 延長輸注策略之醫療成本經濟效益

由於延長輸注時間可以在不增加藥物劑量的情況下提高血中藥物濃度，因此學者開始進行延長輸注策略對於醫療成本經濟效益的探討。如 2007 年 Lodise 等人<sup>37</sup> 計算出採用延長輸注方式可減少 25%-50% (1 至 3 個劑量) 的 piperacillin/tazobactam 每日所需總使用劑量，換算下來，若以該醫院於 2001 年使用 piperacillin/ tazobactam 總藥費美金 \$275,000 來計算，一年可以間接省下美金 \$68,750 至 \$135,750 的年度藥費。2015 年 Brunetti 等人<sup>38</sup> 的研究統計結果顯示延長輸注方式相對於傳統輸注可顯著降低整體醫療費用 (PI vs. CII: \$565.90 vs. \$648.30,  $p < 0.001$ ) 與藥品相關費用 (PI vs. CII: \$436.50 vs. \$522.30,  $p < 0.001$ )，但輸注費用則顯著增加 (PI vs. CII: \$96.75 vs. \$82.06,  $p < 0.001$ )。2016

年 Schmees 等人<sup>23</sup>的研究則發現延長輸注與傳統輸注相比，可顯著降低治療花費 (PI vs. CII: \$120.21 vs. \$155.17,  $p=0.035$ )。再如 2017 年 Bao 等人<sup>26</sup>的研究分析所有加護病房相關費用 (包括藥費、藥物製備、輸注相關費用、人力成本) 等等，結果使用延長輸注組相較於傳統輸注方式，顯著較少醫療支出 (PI vs. CII: \$1351 vs. \$1782,  $p=0.001$ )。另外，也有些文獻得到的結果顯示，延長輸注的整體花費並不一定能減少。如 2016 年 Winstead 等人<sup>22</sup>統計整體醫療費用 (包括直接與非直接花費)，與傳統間歇性輸注的總花費相比，延長輸注組的費用較高，但無統計學顯著差異 (PI vs. CII: \$17,522 vs. \$15,688,  $p=0.447$ )。此外，由於延長輸注必須增加管路，故執行此策略時應考量護理人員在臨床照護上的負擔。綜上，我們根據文獻可以做出以下結論：【大部分的文獻顯示，延長輸注 piperacillin/tazobactam，在醫療費用支出上，可顯著降低藥物的直接花費，甚至降低整體醫療照護支出費用】<sup>23,26,37,38</sup>。

## 結 論

急重症病患因生理生理變化會對抗生素產生藥物動力學之影響，進而導致抗生素血中濃度下降，其主要原因是藥物分佈體積上升以及清除率上升兩個因素，而抗生素血中藥物濃度下降，容易產生抗藥性細菌，最後導致治療失敗以及病患死亡。由於抗生素的研發速度遠比抗藥細菌產生的速度慢，因此在 2016 年敗血症治療指引中建議，根據藥物動力學採取不同輸注策略，可提升感染重症病患治療成功率。而 piperacillin/tazobactam 為  $\beta$ -lactam 類抗生素藥物中用來對抗綠膿桿菌院內感染的主力抗生素，屬於時間依賴型抗生素，可採取延長輸注 (3-4 小時以上) 或者連續輸注 (24 小時)，這兩種方法提高治療成功率。

本文綜合整理近十年相關研究文獻，以 piperacillin/tazobactam 為標的，針對三大議題進行探討：一、急重症病患生理病理變化與對抗生素藥物動力學之影響；二、使用延長輸注、連續輸注方式給與 piperacillin/ tazobactam

對重症病患以及嗜中性血球低下發燒症之效益探討；三、使用延長輸注、連續輸注方式給與 piperacillin/ tazobactam 之安全性與醫療成本考量。結論如下：第一、如果綠膿桿菌感染症的 MIC 較高，應採用延長輸注策略、連續輸注策略，提高對具抗藥性綠膿桿菌的殺菌效果；第二、對於高嚴重度的感染重症病患，使用延長輸注方式或連續輸注方式，可以提高藥物血中濃度，進而降低較嚴重病患的住院死亡率，縮短治療天數、降低整體抗生素暴露劑量，並提高治療效益；第三、對於嗜中性白血球低下發燒症病患，採延長輸注治療有較佳的臨床反應，尤其是致病菌確認後的效益更顯著，有降低重症病患死亡率的優勢；第四、延長輸注對於接受連續性血液透析替代療法的重症患者，可提高血中藥物濃度；第五、 $\beta$ -lactam 類藥物採延長輸注方式與其他類抗生素相比，不會增加重症病患急性腎損傷的發生率；第六、延長輸注在醫療費用支出上，可顯著降低藥物的直接花費，甚至降低整體醫療照護支出費用。由上述文獻，我們建議應推廣延長輸注或者連續輸注在重症病患的使用，以達到臨床效益及醫療經濟效益。

## 參考文獻

1. Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, et al. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. *JAMA* 2014;312:1438-46.
2. Perner A, Gordon AC, De Backer D, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Med* 2016;42:1958-69.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486-552.
4. Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc* 2015;16:147-53.
5. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:272-82.
6. Damas MP, Vercheval C, Nys M, Lambermont B, Ancion A, Damas P. Use of beta-lactams antibiotics in ICU patients. *Intensive Care Med Exp* 2015;3:A399.
7. Gellatly SL, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: new



- insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis* 2013;67:159-73.
8. Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of beta-Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect Chemother* 2016;48:81-90.
  9. Yusuf E, Spapen H, Pierard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. *J Crit Care* 2014;29:1089-95.
  10. Yang H, Zhang C, Zhou Q, Wang Y, Chen L. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0116769.
  11. Yang H, Cui X, Ma Z, Liu L. Evaluation Outcomes Associated with Alternative Dosing Strategies for Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2016;19:274-89.
  12. Vogelman B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 1986;108:835-40.
  13. Kuti JL. Optimizing Antimicrobial Pharmacodynamics: A Guide for Your Stewardship Program. *Rev Med Clin Condes* 2016;27:615-24.
  14. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10; quiz 1-2.
  15. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2011;27:19-34.
  16. Quintiliani R, Sr., Quintiliani R, Jr. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics for critical care clinicians. *Crit Care Clin* 2008;24:335-48
  17. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of beta-lactams in the patient care setting. *Crit Care* 2008;12 Suppl 4:S2.
  18. Ribera A, Soldevila L, Rigo-Bonnin R, et al. Beta-lactams in continuous infusion for Gram-negative bacilli osteoarticular infections: an easy method for clinical use. *Infection* 2018;46:239-44.
  19. David N. Gilbert GME, Henry F. Chambers, Michael S. Saag, Andrew T. Pavia. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2019 Sperryville, VA, USA : Antimicrobial Therapy, Inc., [2019] ©1969-2019; 2019.
  20. Zelenitsky S, Nash J, Weber Z, Iacovides H, Ariano R. Targeted benefits of prolonged-infusion piperacillin-tazobactam in an in vitro infection model of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother* 2016;28:390-4.
  21. Cutro SR, Holzman R, Dubrovskaya Y, et al. Extended-Infusion versus standard-infusion piperacillin-tazobactam for sepsis syndromes at a tertiary medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4470-5.
  22. Winstead EM, Ratliff PD, Hickson RP, Mueller JE, Judd WR. Evaluation of an alternative extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing strategy for the treatment of gram-negative infections. *Int J Clin Pharm* 2016;38:1087-93.
  23. Schmees PM, Bergman SJ, Strader BD, Metzke ME, Pointer S, Valenti KM. Outcomes of an extended-infusion piperacillin-tazobactam protocol implementation in a community teaching hospital adult intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73:S100-5.
  24. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:196-207.
  25. Fan SY, Shum HP, Cheng WY, Chan YH, Leung SM, Yan WW. Clinical Outcomes of Extended Versus Intermittent Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Critically Ill Patients: A Prospective Clinical Trial. *Pharmacotherapy* 2017;37:109-19.
  26. Bao H, Lv Y, Wang D, Xue J, Yan Z. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:459-66.
  27. Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, et al. Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2018;46:236-43.
  28. Schnell D, Azoulay E, Benoit D, et al. Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF). *Ann Intensive Care* 2016;6:90.
  29. Cies JJ, Jain J, Kuti JL. Population pharmacokinetics of the piperacillin component of piperacillin/tazobactam in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:477-82.
  30. Sime FB, Hahn U, Warner MS, et al. Using Population Pharmacokinetic Modeling and Monte Carlo Simulations To Determine whether Standard Doses of Piperacillin in Piperacillin-Tazobactam Regimens Are Adequate for the Management of Febrile Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
  31. Ram R, Halavy Y, Amit O, et al. Extended vs Bolus Infusion of Broad-Spectrum beta-Lactams for Febrile Neutropenia: An Unblinded, Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2018;67:1153-60.
  32. Awissi DK, Beauchamp A, Hébert E, et al. Pharmacokinetics of an extended 4-hour infusion of piperacillin-tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy* 2015;35:600-7.
  33. Shotwell MS, Nesbitt R, Madonia PN, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Extended Infusion Versus Short Infusion Piperacillin-Tazobactam in Critically Ill Patients Undergoing CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1377-83.
  34. McCormick H, Tomaka N, Baggett S, et al. Comparison of

- acute renal injury associated with intermittent and extended infusion piperacillin/tazobactam. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:S25-30.
35. Cotner SE, Rutter WC, Burgess DR, Wallace KL, Martin CA, Burgess DS. Influence of beta-Lactam Infusion Strategy on Acute Kidney Injury. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
36. Karino S, Kaye KS, Navalkele B, et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury among Patients Receiving Concomitant Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:3743-50.
37. 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;44:357-63.
38. Brunetti L, Poustchi S, Cunningham D, et al. Clinical and Economic Impact of Empirical Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam in a Community Medical Center. *Ann Pharmacother* 2015;49:754-60.
39. Grupper M, Kuti JL, Nicolau DP. Continuous and Prolonged Intravenous beta-Lactam Dosing: Implications for the Clinical Laboratory. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:759-72.

## Piperacillin/tazobactam Prolonged or Continuous Infusion in Critical Ill Patients: Clinical and Medical Economic Benefits

Chih-Chung Lin<sup>1</sup>, Ming-Fen Wu<sup>1</sup>, Hui-Lin Sung<sup>2</sup>, and Pin-Kuei Fu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pharmacy, <sup>3</sup>Department of Critical Care Medicine, Taichung Veterans General Hospital;*

<sup>2</sup>*Department of Pharmacy, Nantou Hospital, Ministry of Health and Welfare*

In sepsis, pharmacokinetic of antibiotics should be addressed as an important factor of treatment failure due to inadequate serum drug concentration. The current guideline in 2016 recommended adopting different infusion strategies of antibiotics to improve the treatment outcomes. Piperacillin/tazobactam, a time-dependent beta-lactam antibiotic, is commonly used to treat pseudomonas-related infection. Prolonged infusion (PI) for 4 hours or continuous infusion (CI) for 24 hours has been proposed to improve outcomes. Plenty of researches have been published regarding the comparison among PI, CI and conventional intermittent infusion (CII) in clinical efficacy, adverse effect, and economic benefits. However, few comprehensive articles have been published in Chinese. The current article will focusing on three important issues: (1) Pathophysiology of acute critical ill patients (CIP) and its effect on antibiotic pharmacokinetics; (2) The benefits of using PI and CI strategy to administrate piperacillin/tazobactam to CIP or febrile neutropenia (FN); (3) The safety and economic benefits of using PI or CI strategy. Our review suggested that using PI or CI strategy in CIP with higher disease severity can increase drug concentrations in serum, thereby reducing the hospital mortality, total treatment days, and exposure dose of antibiotics to improve the therapeutic outcomes. PI or CI strategy in FN patients exist better treatment response, especially in those pathogens has been confirmed. The CI strategy could elevate the drug concentration during renal replace treatment and would not increase the incidence of acute kidney injury. Finally, we found the drug cost and total medical cost can significantly decrease by using of PI or CI strategy. In summary, we recommend PI or CI strategy in CIP to improve clinical efficacy and economic benefit in medical cost. (*J Intern Med Taiwan* 2020; 31: 189-201)