



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：台北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日
98 年 7 月第 53 期

本期題目：

兩種 glycopeptides 在骨髓炎治療的角色：案例報告

兩種 glycopeptides 在骨髓炎治療的角色：案例報告

撰稿：林于瑄藥師；校稿：楊瑛碧組主任

壹、前言

Vancomycin 和 Teicoplanin 皆屬於 Glycopeptides 類抗生素，主要用於治療葛蘭氏陽性菌之感染，尤其針對具抗藥性的菌株：如 Oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ORSA) 等。但兩者雖屬同一抗生素之化學分類，其臨床上扮演的角色、副作用和藥價卻有所不同，導致其臨床使用會略有差異。本文以一名骨髓炎患者使用 teicoplanin 治療六週為例，探討此兩種 glycopeptides 的臨床角色。

貳、案例報告

36歲男性病患，約60-70公斤（下半身癱瘓無法站立，體重依營養師估計），因右側股骨疼痛持續兩個月來求診。此病患數年前因車禍導致下半身癱瘓、脊椎T12處骨折而植入鋼釘，長期有神經性膀胱(neurogenic bladder)、敗血性關節炎(septic arthritis)的就診紀錄。本次就診懷疑為骨髓炎，於98年3月21日收住入院。

入院後經osteomyelitis scan確診為骨髓炎，於4月1日開始使用Targocid® (teicoplanin) 400mg q12h治療，同時使用的藥物包括：Befon® (baclofen 10mg/tab) 1# tid，Tegretol CR® (carbamazepine 200mg/tab) 0.5# bid，Teradrin® (terazocin 2mg/tab) 1# qn，Celebrex (celecoxib 2200mg/cap) 1# bid，Sleepman® (zolpidem 10mg/tab) 1# hs，Through® (sennoside 12mg/tab)，Kascoal® (dimethicone 40mg/tab) 1# qid，MgO (magnesium oxide 250mg/tab) 1# qid。治療期間病患無不適主訴，無發燒情形、血液檢查數值（包括白血球、紅血球與血小板等）皆在正常範圍，患部疼痛狀況亦逐漸改善。Targocid®治療至5月7日（共37日，總價173,900元），病患持續住院接受復建，於5月25日出院。住院總花費為333,484元，注射藥費共178,358元。

參、討論

一、成人骨髓炎簡介

成人骨髓炎較常發生在經歷過外傷的部位，如：穿刺傷、開放性傷口或曾植入外來物（如人工關節）等，初期表現包括患部紅腫、疼痛、骨運動力減弱，可能併有ESR、CRP、白血球升高之現象^{1,2}。一般造成骨髓炎的菌株以*Staphylococcus aureus*、Coagulase-negative staphylococci為最多，少數是Streptococci、Enterococci、葛蘭氏陰性菌（如*Pseudomonas spp.*、*Escherichia coli*等）或厭氧菌，其它則非常少見。菌株亦可能因病患特性而有所不同，如靜脈藥品依賴者(intravenous drug user)可能肇因於葛蘭氏陰性菌感染，糖尿病患者足部感染則須考慮是厭氧菌造成之骨髓炎。診斷工具包括影像學檢查（bone scan, CT, MRI等）、骨切片檢查和細菌培養(bone biopsy and culture)^{3,4}。

成人骨髓炎多為慢性，常見伴有長期反覆性疼痛、發燒、ESR升高，白血球數則可能維持正常。這些菌株可能由傷口入侵，在骨深處潛伏，且很難經人體蝕骨、成骨細胞的修復機制清除。因此成人骨髓炎是一種難治療、易復發的感染症²。

二、骨髓炎之治療

骨髓炎之治療可分為手術清瘡與抗生素治療兩種，必要時會合併使用。抗生素除依細菌

培養結果選擇之外，另須考慮藥物對骨頭之穿透力(bone penetration)，穿透力較好者包括 penicillins, cephalosporins, glycopeptides, aminoglycosides, clindamycin⁵。為確保療效，骨髓炎之抗生素劑量應比照心內膜炎等深層感染，治療期間建議為四至六週以上。治療中可以病患臨床症狀、檢驗數值(ESR、CRP、WBC)等評估治療效果。

本案例病患車禍後在醫院內執行鋼釘植入手術，由於無法排除院內抗藥性菌株感染之可能，因此 glycopeptides 乃是較合理的選擇。若懷疑為一般外傷引起之骨髓炎，使用第一線抗生素如 oxacillin 1.5-2g IV q4h 或 cefazolin 1-2g q8h 即可^{5,6,7}。另有研究指出，對門診治療或希望降低住院日數的病患，可使用口服抗生素 cephalexin, clindamycin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole, fluoroquinolones 或 linezolid 完成療程，有助於簡化治療及降低醫療費用^{8,9}。

三、Glycopeptides 簡介

疑為抗藥性葛蘭氏陽性菌株感染之骨髓炎，glycopeptides 是首選的治療藥物。目前台灣可使用的 glycopeptides 有兩種：vancomycin 和 teicoplanin。

1. Vancomycin

Vancomycin 上市已超過 50 年，規格為 500mg/vial，健保價為 226 元/vial。它能在骨頭達到理想濃度，因此被列為 ORSA 等抗藥性菌株造成骨髓炎的第一線用藥²。其劑量須依體重調整，一般建議為 15 mg/kg q12h，且須緩慢輸注 30 分鐘以上以避免紅人症候群等副作用發生。使用 vancomycin 治療肺炎、骨髓炎等深層感染時，建議血中波谷濃度需達到 15-20 mg/L 以保證感染部位之藥物濃度足夠。以腎功能正常的 70 公斤成年男子估算，依體重調整且欲達到波谷濃度 15-20 mg/L，每日劑量約需 2.0-4.0g，每日藥費則為 904-1,808 元(4-8 vials/day)。完成骨髓炎六週療程之藥費約須 37,968~56,952 元。

Vancomycin 目前在臨床使用上最被關注的副作用，主要是腎毒性、耳毒性。此兩項不良反應與濃度、併用腎毒性藥品相關，尤其當 vancomycin 波谷濃度超過 30mg/L 或 40 mg/L、合併使用 Aminoglycosides 時，腎毒性比例明顯增加^{10,11,12}。但是，當 vancomycin 波谷濃度介於 15-20 mg/L 時，腎毒性或其他副作用比例是否增加，則尚無定論。舉 2006 年一篇美國的研究，結果發現 vancomycin 波谷濃度超過 15 mg/L 的病患，治療期間血清肌胺酸酐上升比率較高；但研究者無法排除併用腎毒性藥品、入住加護病房和腎功能不全之影響¹³。因此，目前對於 vancomycin 波谷濃度、腎毒性的討論還未達成共識，在深層或較嚴重感染症（如院內感染之肺炎、骨髓炎等）的治療，國際治療指引與共識目前維持建議波谷濃度為 15-20 mg/L^{14,15}。

2. Teicoplanin

Teicoplanin 為較新一代的 glycopeptides，規格為 200mg/vial，健保價為 1,175 元/vial。

它和 vancomycin 同樣由腎排除、對骨頭穿透性高，但也會大量地與周邊組織結合，因此半衰期長達 90-157 小時，且需要速效劑量 (loading dose) 的給予¹⁶。對腎功能正常的病患，一般感染症使用 teicoplanin 400mg bid 三個劑量後，可維持 400mg qd (或 6 mg/kg/day) 治療；深層感染如心內膜炎、感染性關節炎等，則需較高劑量 (12 mg/kg/day，約 400mg q12h) 或合併使用其他抗生素 (例如 aminoglycosides)。骨髓炎治療每日藥費約為 4,700 元，完成六週療程約需 197,400 元。

Teicoplanin 的副作用常與劑量相關，包括過敏反應、腎毒性、血液學不良反應—如血小板低下 (thrombocytopenia) 等。一般認為 teicoplanin 的腎毒性較 vancomycin 不顯著，與 aminoglycoside 併用的安全性也高於 vancomycin；但長期使用、高劑量使用時，仍會提高副作用發生比率。1994 年一篇針對 342 位骨與關節感染 (bone and joint infection) 病患的統計發現，有 166 位病患 (49%) 發生 teicoplanin 相關副作用，多是藥物引起紅疹、發燒等，尤其較常發生在劑量大於 10 mg/kg/day 之病患¹⁷。

四、Vancomycin 與 Teicoplanin 在骨髓炎治療之選擇

成人骨髓炎需治療長達四至六週。以六週療程計算，使用 vancomycin 治療比 teicoplanin 節省藥費 140,448-159,432 元。臨床工作者可能認為 vancomycin 在長期治療下引起腎毒性比率較 teicoplanin 為高，因而傾向選擇 teicoplanin 治療骨髓炎，但目前研究顯示 vancomycin 造成之腎毒性與併用藥品、波谷濃度超過 30 mg/L 較有明確相關。並且，對腎臟功能健全、非老年患者，由藥品動態學基礎預測 vancomycin 濃度之正確性高，一般不須額外抽血測量濃度，由藥師協助評估劑量即可；但對於有使用致腎毒性藥物 (nephrotoxins)、入住於急重症病房、及癌症病人，則仍需血中濃度監測¹⁸。因此，合併考慮病患特性、藥效、藥費與安全性，本案例應可使用 vancomycin 治療骨髓炎，由藥師計算適當劑量，臨床工作人員並能密切監測病患狀況，達到有效且符合經濟效益的治療成果。

肆、結論

台灣目前共有兩種 glycopeptides: vancomycin 與 teicoplanin。統計兩種 glycopeptides 之用量與藥費，長期以來皆是 teicoplanin 勝出許多。但是，對腎功能正常、非老年患者，可以透過藥師的介入確認劑量，共同評估治療效果與不良反應，使病患獲得有效、安全、符合經濟效益的治療，亦能協助醫院執行藥品成本管控。

伍、參考文獻

1. Stumpe KD, Strobel K, Stumpe KDM, et al. Osteomyelitis and arthritis. *Semin Nucl Med* 2009;39:27-35.
2. Carek PJ, Dickerson LM, Sack JL. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician* 2001;63:2413-20.
3. Calhoun JH, Manring MM, Calhoun JH. Adult osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:765-86.
4. Darley ES, MacGowan AP, Darley ESR, et al. Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:928-35.
5. Darley ES, MacGowan AP. Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53.
6. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 7 ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
7. Garcia-Lechuz J, Bouza E, Garcia-Lechuz J, et al. Treatment recommendations and strategies for the management of bone and joint infections. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:35-55.
8. Nelson JD. Toward simple but safe management of osteomyelitis. *Pediatrics* 1997;99:883-4.
9. Shuford JA, Steckelberg JM, Shuford JA, et al. Role of oral antimicrobial therapy in the management of osteomyelitis. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:515-9.
Wilson AP. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:143-52.
10. Wilson AP. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:143-52.
11. Colares VS, Oliveira RB, Abdulkader RCRM. Nephrotoxicity of vancomycin in patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3608.
12. Malacarne P, Bergamasco S, Donadio C. Nephrotoxicity due to combination antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycosides in septic critically ill patients. *Chemotherapy* 2006;52:178-84.
13. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166:2138-44.
14. American Thoracic S, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
15. Toma MB, Smith KM, Martin CA, et al. Pharmacokinetic considerations in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Orthopedics* 2006;29:497-501.
16. Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:167-83.
17. Wilson AP, Gruneberg RN, Neu H. A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4 Suppl 1:1-30.
18. Darko W, Medicis JJ, Smith A, et al. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy* 2003;23:643-50.