

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物不良反應案例探討： Vancomycin 引起之腎毒性

盧孟展、李惠娟

案例描述

68 歲女性(身高 150 cm，體重 52.7 kg)，有慢性 B 型肝炎和糖尿病病史，並曾因肝衰竭進行過換肝手術。107/3/27 病患因認知功能衰退就醫，期間有肌陣攣樣的不正常運動，MRI 發現腦部有高密度的變化和 cortical ribbon 的生成，疑似為 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) 患者，經通報疾管局，後續證實腦部蛋白有陽性病變。住院期間主要以抗癲癇藥品治療因腦部退化而導致的癲癇，4/8 因出現感染症狀，血液培養顯示為凝固酶陰性的葡萄球菌(*Coagulase-negative Staphylococcus*, CoNS) 菌株，痰液和尿液培養出 *E. coli* 和 *Klebsiella pneumoniae*，故給予 vancomycin 800 mg Q12H 和 piperacillin/tazobactam 4.5 g Q6H 進行為期 10 天的治療。此外，個案有感染性休克問題，故同時給予 norepinephrine 32 µg/mL 作為血壓控制；4/10 vancomycin 劑量依據 trough level 調整為 750 mg Q8H。用藥期間定期進行血中藥物濃度評估及腎功能監測，4/13 發現血清肌酐酸(serum creatinine, Scr)有上升趨勢，並在 4/16 出現異常(表一)，懷疑為

本期要目

- 藥物不良反應案例探討：Vancomycin induced nephrotoxicity……………盧孟展、李惠娟
- 藥物不良反應案例探討：Polystyrene sulfonate resin 造成的腸穿孔……………蔡至穎、林嘉音
- 藥物介紹：Pembrolizumab……陳滢仁、陳嘉銘

vancomycin 所導致的急性腎損傷，便立即停藥並作後續腎功能的觀察和追蹤。停藥 10 天後，病患腎功能逐漸回復，但因本身機能退化，故於 5/3 去世。

討論

Vancomycin 為 glycopeptide 類抗生素，主要用於革蘭氏陽性球菌感染，特別是 penicillin-resistant *Staphylococcus* 及 *Streptococcus* 之感染症，同時亦可作為對 penicillin 過敏者之替代藥物。近年來由於具 methicillin 抗性之菌株所引起感染症盛行，使得 vancomycin 使用量日趨增加。常見的副作用有紅人症、腎毒性及耳毒性。

2009 年 American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) 發表的 vancomycin 使用指引建議，為使其血中濃度維持在 $AUC/MIC > 400$ ，則 vancomycin trough level 應控制在 10-20 mg/L 以維持療效並減少副作用發生。但儘管控制在穩定的血

表一、病患生化檢驗數值及 vancomycin 血中濃度

Items	Normal	3/26	4/3	4/10	4/13	4/16	4/17	4/20	4/23	4/25
BUN (mg/dL)	7-21		9	12	17	31	33	34	35	35
Crea (mg/dL)	0.5-0.9	0.43	0.38	0.40	0.65	1.15	1.09	1.01	0.94	0.86
Clcr (mL/min)	75-120	56.3	56.3	56.3	56.3	39.2	44.1	47.6	49.6	54.2
K (mmol/L)	3.5-5.0	3.7	3.3	3.5	3.1	3.3				
VANCO-tr (μg/mL)	10-20			11.3	16.1	49.7				
VANCO-pk (μg/mL)	20-40					67.9				

中濃度範圍，單一使用 vancomycin 之腎毒性發生機率仍有 15%，若併用其他具腎毒性藥品則可能高達 40%。指引中提到的危險因子除了上述併用腎毒性藥品外，使用較高劑量或偏高的 trough level、治療時間較長或血液動力學不穩定或 ICU 患者，其產生腎毒性的機率都較高。

根據 2013 年 S. J. van Hal 等人所進行的研究發現，vancomycin trough level 高於 15 mg/L 者，較易產生腎毒性，且 trough level 較高之患者，其產生腎毒性的時間點也相對提前。近幾年在探討 AUC 與腎毒性之相關性中也發現，AUC 數值越高，產生腎毒性的機率也相對較大。透過迴歸模型(CART)計算也發現，若 $AUC > 563$ ，則病患產生腎毒性的勝算(odds ratio, OR)為 5.06 ($p=0.006$)，也就是風險值上升 5.06 倍。因此臨床上建議，應盡可能取得感染菌之 MIC 數值，並計算相對應的 AUC，再利用藥物動力學模型(pharmacokinetic model)回推相對應的 trough level 和給藥劑量，以減少因濃度過高而造成腎毒性發生之風險。

在併用具腎毒性藥品部分，除了併用 aminoglycoside、amphotericin B 會大幅增加腎毒性的發生率外，2014 年 Lindsey D. Burgess 發現併用 piperacillin/tazobactam 之

OR=2.48 ($p=0.032$)，風險上升 2.48 倍。不過此研究收納的病人條件不一，併用組有較多的感染性休克患者，故後續還需更精確的研究才能證實兩者併用是否會增加腎毒性發生率。

臨床上若發生 vancomycin 導致的腎毒性，主要替代藥品為 teicoplanin。根據 Shuli Svetitsky 指出，teicoplanin 在 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染上的治癒率和感染根除率都不亞於 vancomycin，且腎毒性的發生率較低。其他二線藥物則還有 linezolid 和 daptomycin。

目前 vancomycin 造成腎毒性的機轉並不明確，但一般認為與藥物的排除有關。動物實驗發現 vancomycin 會破壞 ATP-dependent transport，使得 vancomycin 大量累積在腎小管細胞造成氧化物質釋出，進一步導致腎小管壞死。另外由 Oluwatoyin Bamgbola 所做的 review study 也發現，若事先給予大鼠抗氧化劑，可以有效減少腎毒性的發生率，但目前臨床上並無此應用建議。

結論

此個案在 Naranjo 評分得分為 5 分，屬於「極可能」。臨床上，vancomycin 導致腎毒性為常見的不良反應，但卻常被忽略。根

據 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 準則，若患者在 48 小時內 Scr 上升超過 0.3 mg/dL 或七天內上升超過基礎值的 1.5 倍或尿量 < 0.5 mL/kg/hr，都符合急性腎損傷的標準。此個案在 4/13 時已經符合急性腎損傷的標準，因此若能及早調整劑量和密切監測，或許能有效減少後續腎損壞的發生。

ASHP 準則建議，血液動力學穩定患者應每週監測一次 vancomycin trough level，若須長期使用或血液動力學不穩定患者，則監測頻率應縮短甚至改為每天監測。正確的抽血時間點、密切的監測與評估是照護使用 vancomycin 患者的不二法門，病患需要仰賴醫護人員共同的努力才能讓治療效益最大化。

參考文獻

1. Eckardt KU et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1.
2. Rybak M et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009;66:82-98.
3. van Hal SJ et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734-44.
4. Chavada R et al. Establishment of an AUC₀₋₂₄ Threshold for Nephrotoxicity Is a Step towards Individualized Vancomycin Dosing for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(5). pii: e02535-16.
5. Burgess LD et al. Comparison of the Incidence of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity in Hospitalized Patients with and without Concomitant Piperacillin-Tazobactam. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):670-6.