

원저

입원환자에 대한 Ceftazidime의 약물사용 검토

김상현, 최현숙, 김향숙, 신완균, 손인자, 조남춘, 최강원*
서울대학교병원 약제부 *서울대학교병원 내과

Drug Use Evaluation on Ceftazidime

Kim Sang Hyun, Choi Hyun Suk, Kim Hyang Suk, Shin Wan Gyoon,
Shon In Ja, Cho Nam Chun, Choi Kang Won*
Dept. of Pharmacy *Dept. of Internal Medicine

Abstract: A drug use evaluation (DUE) program has been defined as an "authorized a quality assurance process designed to ensure that drugs are used appropriately, safely, and effectively". A retrospective DUE study on ceftazidime has been conducted by reviewing patients charts following criteria for drug use evaluation established by Am.S.Hosp.Pharm. Total 60 charts of patient treated with ceftazidime in Seoul National University Hospital from Jan.1.1993 to July.31.1993 were retrospectively reviewed. As a result, 44 cases(73%) were met with the criteria for the justification of use. In analysing process indicators including culture and sensitivity test, CBC, LFT, history of anaphylaxis monitoring before initial dose, vital sign monitoring were relatively well documented

showing the accepted level above 80%, while appropriated dose were infrequently documented with low accepted level. In outcome analysis, blood culture after discontinuing drug were rarely documented, with accepted level of 46%. For using effectively and safely, ceftazidime is recommended to be administrated to optimal indication, and monitored actively for preventing adverse effect.

Key Word: Ceftazidime, Drug Use Evaluation, Justification of use, Pseudomonas aeruginosa

요약

약물사용검토는 약물을 적합하고, 안전하며, 효과적으로 사용하기 위해 고안된 권위 있는 질 보장 제도로 정의된다. Ceftazidime에 대한 약물사용검토는 이를 시행함으로써 ceftazidime사용의 합리성을 찾고자 하였으며, ceftazidime의 약물사용검토는 미국병원 약사회에 의해 설정된 ceftazidime에 대한 약물사용검토 criteria를 근간으로 변화시켜 사용하였고, 1993년 1월1일부터 1993년 7월31일까지 서울대학교 병원에 입원하여 ceftazidime으로 약물치료를 받은 환자 60명의 의무기록을 후향적으로 검토하는 방법을 사용하였다. 연구결과, 사용의 정당성에 관한 항목에서는 73%, 사용시 지켜 주거나 시행되어야 할 사항에 관한 항목중 배양과 감수성 시험, 간 기능 검사, 첫 약물투여전 과민반응 약물검사등은 80%이상의 적합율을 받았다. 치료효과 판정 및 사용결과에 대한 검토항목에서는 약물사용 중지후 감염의 완전한 퇴치 여부를 확인하는 항목에서는 46%의 적합율을 보이고 있다. 결과적으로 Pseudomonas aeruginosa에 ceftazidime사용은 유용하게 쓸 수있는 다른 약물을 먼저 사용한 후 ceftazidime은 좀 더 신중하게 선택하고, 또한 심각한 부작용을 막기 위해 더욱 적극적인 검사 및 모니터링이 요구된다.

서론

약물사용검토(Drug Use Evaluation,DUE)는 병원에 사용되는 약물의 적합성, 안전성 및 유효성을 조직적이고 체계적으로 검토하여 사용되는 약물의 질을 향상시키기 위한 권위 있는 제도이다. 이러한 DUE의 최종적인 목적은 약물요법의 질(quality) 향상, 약물의 처방 및 투여의 안전성유지, 가능한 경제적인 약물요법을 도모하는 것이다.¹⁾

서울대학교 병원에서도 aminoglycoside, cefazoline, vancomycin, amikacin에 대해, 약물사용검토 연구를 시행한 바 있다.²⁾⁻⁵⁾

본 연구대상 약물인 ceftazidime은 cephalosporin계 항생제중 Pseudomonas aeruginosa에 효과가 있으며 호기성 그람음성균에서도 효과가 있다. 특히 Pseudomonas aeruginosa에 다른 항생제들이 효과가 없을 때 선택되어지는 약물로서 다른 항생제들과 비교해 독성이 적어 남용의 위험이 있고, 이에 따른 pseudomonas내성 균주의 발현율과 환자의 경제적인 부담이 커질 수 있으므로 신중하게 사용되어야 한다. 이에 본고는 ceftazidime의 약물사용검토를 시행함으로써 현재 서울대학교 병원에서 ceftazidime의 약물사용이 어떻게 이루어지고 있는가를 알아보며, 보다 안전하고 경제적인 약물요법이 시행될 수 있는 방법을 알아보려고 하였다.

방법

1993년 1월 1일부터 1993년 7월 31일까지 서울대학교 병원에 입원하여 ceftazidime을 투여 받았던 성인환자로 의무기록 검토가 가능했던 환자 60명을 대상으로 하였다. Ceftazidime DUE criteria는 미국병원 약사회의 Criteria for Drug Use Evaluation⁶⁾을 이용하였다.

Criteria는 사용의 정당성에 관한 항목, 사용시 지켜 주거나 시행되어야 할 사항에 관한 항목, 부작용에 관한 항목, 치료효과 판정 및 사용결과에 대한 검토사항등 4개의 범주로 나누어 모두 27개의 항목으로 구성되어 있다.(Table 1 참고) 각각의 항목은 criteria에 만족하는 경우와 예외항목을 합하여 적합으로 하고, 위배되는 경우를 부적합으로 하여 적합율을 백분율(%)로 표시하여 평가하였다.(Table 2 참고)

결과

검토한 의무기록은 총60례였으며, 각 criteria에 대한 검토결과는 Table 2와 같다. Ceftazidime이 반드시 필요한 경우에 적절히 사용되었는가 하는 사용의 정당성 항목에서는 73%의 적합율을 나타내었다.(criteria No.1-3)

Ceftazidime 사용시에 시행되거나 지켜져야 할 사항 즉 사용시 지켜 주거나 시행되어야 할 사항(criteria No.4-15)중 ceftazidime 사용 48시간 내에 시행해야 하는 CBC검사 항목, 사용전 과민반응 약력 검사, vital sign 검사는 각각 95%, 96%, 100%로 매우 잘 지켜지고 있는 반면, 사용 48시간 내에 시행해야 하는 혈청 creatinine검사 항목, 사용중 혈청 creatinine 검사항목은 각각 76%, 75%로 비교적 다른 항목에 비해 낮은 적합율을 보였다. 또한 적절한 용량투여 항목(criteria No.9, 10)에서는 각각 75%, 68%로 낮은 적합율을 보였다.

부작용에 관한 검토결과는 다음과 같은데(criteria No.16-24), 부작용은 다른 항목과 달리 부작용이 나타나면 부적합, 부작용이 나타나지 않으면 적합판정을 내렸다. 과민반응과 같은 심각한 부작용은 1건도 관찰되지 않았고, 피부발진, 위장관 부작용(criteria No.17, 19)은 12례, 17례씩 나타났지만 다른 약물에 의한 부작용으로 판정되거나 보조치료를 하는 등 예외규정에 적합한 경우를 제외하고 각각 5례씩(9%) 부적합 판정을 받았다. 그 밖에 정맥염, 간 기능 이상(criteria No.22, 23)의 부작용은 예외규정에 적합한 경우를 제외하고 각각 1례, 2례씩 부적합 판정을 받아 98%, 96%의 적합율을 보였다. 부작용이 발생하면 환자에게 치명적인 중독감염, 위막장염(criteria No.18, 21)은 각각 2례,1례씩 부적합 판정을 받았다.

마지막으로, ceftazidime사용에 따른 치료효과와 판정및 사용결과에 대한 검토사항(criteria No.25-27) 중 약물사용 중재후 감염의 완전한 퇴치여부 확인 항목에서는 46%의 적합율을 나타내었다.

결론 및 고찰

Ceftazidime사용의 정당성 항목은 배양과 감수성 결과를 통해 ceftazidime을 사용하는 항목(criteria No.1), 패혈증이 의심될 때 경험적으로 사용하는 항목(criteria No.2), 백혈병이나 암치료중 발생한 감염에 경험적 사용하는 항목(criteria No.3)등 세 가지 항목 전체의 적합율은 73%이지만, 배양과 감수성 결과를 통해 ceftazidime을 사용하는 항목에서의 결과만 보면 50%의 낮은 적합율을 보이고 있다. 이는 항생제 사용에 있어서 기본적으로 지켜야 할 배양과 감수성 검사는 비교적 잘 지켜지고 있음에도 불구하고(criteria No.4) 감수성결과 ceftazidime사용전에 사용될 수 있는 약물들을 먼저 사용하지 않고 바로 ceftazidime을 사용하는 것을 보여주고 있다. 이로써 pseudomonas 내성균주의 발현율이 증가할 수 있으므로 감수성 있는 약물을 선중하고 정확하게 투약하는 것이 필요하다고 사료된다.

Ceftazidime 사용시에 시행되거나 지켜져야 할 사항에서는 ceftazidime 사용전 혈청 creatinine 검사항목과 사용중 혈청 creatinine 검사항목이 각각 76%, 75%로 다른 항목에 비해 낮은 적합율을 보이고 있다. 이것은 ceftazidime투여로 생길 수 있는 신장기능 이상을 미리 예방하는데 불충분한 적합율이므로 더욱 적극적인 혈청 creatinine 검사가 요구된다. 적절한 용량투여 항목(criteria No.9,10)이 75%, 66%를 나타냈는데, 대부분 적정용량보다 소량투여로 부적합 판정을 받은 결과이다.

부작용면에서는 실제로 부작용이 피부와 위장관에 각각 12례(20%), 17례(28%) 발생하였는데 그 중 다른 약물에 의한 부작용으로 판정되거나 보조치료를 하는 등 예외규정에 적합한 경우들을 제외하고 각각 5례씩 부적합 판정을 받았다. 이 결과는 부작용 발생시 적절한 조치를 통해 부작용을 개선시킬 수 있는 것을 보여주므로 부작용 발생시 그에 따른 적절한 조치가 더욱 요구됨을 알 수있다. 그 밖에 중복감염, 위막장염이 각각 2례, 1례씩 부적합판정을 받았다. 이는 한번 부작용 발현으로 환자에게 치명적이 될 수 있으므로 투약후 이러한 부작용에 대한 적극적인 검사 및 모니터링이 요구된다.

치료효과 판정에 있어 약물 사용 종료후 감염퇴치 확인항목의 적합율 46%는 감염퇴치 확인이 잘 이루어지지 않고 있음을 보여주는 것으로, ceftazidime 투약종료후 감염퇴치의 정확한 확인방법이 이루어져야 한다는 것을 보여준다.

위에 서술한 것과 같이 ceftazidime사용에 있어서

잘 지켜지고 있지 않은 항목들을 의료진에게 홍보하고 올바른 약물요법에 대한 교육을 실시함으로써 pseudomonas 내성 균주의 발현율을 줄이고, 환자의 경제적인 부담을 줄이는 등 보다 합리적인 약물요법을 도모할 수 있다고 사료된다.

문헌

1. Todd M.W., Keith T.D., M.T. Development and implication of a comprehensive criteria-based drug review program, Am.J.Hosp.Pharm, 1987; 44:529-536
2. 심영희, 권현정, 신현택, 최강원. Aminoglycoside에 대한 약물사용검토연구. 병원약사회지 1987; 44:529-536
3. 서은영, 신현택, 김낙두, 최강원. 서울대병원에서의 cefazolin에 대한 약물 사용평가. 병원약사회지 1987; 44:133-134
4. 김영주, 권현정, 최연순, 이순실, 이병구, 이환중. 소아환자의 Vancomycin에 대한 약물사용검토. 병원약사회지 1991; 8:32-40
5. 최라미, 김영주, 권현정, 이순실, 이병구, 이환중. 소아환자의 Amikacin에 대한 약물사용평가. 병원약사회지 1992; 9:37-43
6. Criteria for Drug Use Evaluation, Am. Soc. Hosp. Pharm, 1989; 1:21-26

Table 1 Criteria for DUE on ceftazidime

	ELEMENT	STANDARD		EXCEPTIONS
		100%	0%	
	Justification of Use			
1	Culture and sensitivity(C&S) documented pseudomonal infection with at least one of the following: 1) organism resistant to piperacillin but sensitivity to ceftazidime and an aminoglycoside 2) organism sensitive to an aminoglycoside, and ceftazidime sensitivity better than piperacillin sensitivity when used with an aminoglycoside 3) organism resistant to piperacillin and an aminoglycoside but susceptible to ceftazidime when used with aminoglycoside OR	0		Monotherapy with ceftazidime per infectious disease(ID) consult recommendation
2	Empiric therapy for presumed gram-negative sepsis and C&S pending OR	0		None
3	Empiric therapy in immunocompromised patient with presumed gram-negative infection and C&S pending	0		None
	Critical (Process) Indicators			
4	Appropriate cultures obtained within 48hr prior to initial ceftazidime dose	0		Ceftazidime ordered in response to positive culture
5	Complete blood count (CBC) with differential obtained within 48hr prior to initial ceftazidime dose	0		None
6	Serum creatine (SCr) or urine creatine clearance (CrCl) obtained within 48hr prior to or 8hr after initial ceftazidime dose	0		None
7	Liver function tests (AST and ALT) obtained within 48hr prior to or 8hr after initial ceftazidime dose	0		None
8	No history of anaphylaxis or other immediate hypersensitivity reaction to penicillins or	0		Patient underwent successful antibiotic desensitization

	ELEMENT	STANDARD		EXCEPTIONS
		100%	0%	
9	cephalosporins Appropriate ceftazidime dosage for adult patients: 1) uncomplicated urinary tract infection (UTI): 250mg IV/IM every 12hr 2) complicated UTI: 500mg IV/IM every 8-12hr 3) uncomplicated pneumonia or skin/skin structure infections: 500mg-1g IV/IM every 8hr 4) bone/joint infections: 2g IV every 8hr 5) serious infections: 2g IV every 8hr Appropriate ceftazidime dosage for pediatric patients: 1) 30mg/kg IV every 12hr for neonates (2-4 weeks) 2) 30-50mg/kg IV every 8hr (not to exceed 6g/day) for infants and children			Renal dysfunction
10	Dosage in renal dysfunction: 1) based on CrCl: (ml/min/1.73m ²) (Dosage) 31-50 1g every 12hr 16-30 1g every 24hr 5-15 0.5g every 24hr < 5 0.5-1g every 48hr or 2) hemodialysis: 1g loading dose and 1g after each dialysis session or 3) peritoneal dialysis: 1g loading dose and then 500mg every 24hr	0		ID consult recommendation for alternative dosage regimen
11	Vital signs monitored at least three times daily (i.e., once each nursing shift) during ceftazidime therapy	0		Osteomyelitis, endocarditis
12	White blood cell (WBC) count monitored at least twice weekly during first week of ceftazidime therapy and at least once weekly thereafter if WBC count remains above normal range	0		Ceftazidime therapy < 1 week in duration

	ELEMENT	STANDARD		EXCEPTIONS
		100%	0%	
13	SCr or urine CrCl obtained at least twice weekly during ceftazidime therapy	0		SCr obtained three times a week if elevated but stable or daily if unstable
14	Chem 12 chemistry profile monitored at least once weekly during ceftazidime therapy	0		None
15	Duration of therapy 7-14 days or for no more than 2 days after signs and symptoms of infection disappeared	0		1) Uncomplicated gonorrhea 2) Osteomyelitis or endocarditis requiring longer therapy 3) Need to discontinue ceftazidime (another drug more appropriate) 4) Infectious origin of fever ruled out 5) ID consult recommendation for alternative treatment duration
	Complication			
16	Anaphylaxis: difficulty breathing, wheezing, laryngeal edema, flushing, tachycardia, or hypotention		0	1) Identify other drug and nondrug causes 2) Treat symptomatically with epinephrine and/or antihistamine with or without supportive care, which may include fluids, cardiopulmonary resuscitation, and assisted ventilation 3) Use alternative antiinfective therapy 4) Discontinue ceftazidime
17	Cutaneous reaction: urticaria, angioedema, maculopapular eruptions, pruritus, erythemamultiforme, or Stevens-Johnson syndrome		0	1) Identify other drug and nondrug causes 2) If mild reaction, treat symptomatically with antihistamine and/or corticosteroid; pretreat with antihistamine or corticosteroid for subsequent doses 3) If severe reactions, discontinue ceftazidime; treat symptomatically with epinephrine and/or antihistamine with or without supportive care, which

	ELEMENT	STANDARD		EXCEPTIONS
		100%	0%	
18	Superinfection: overgrowth of another organism (e.g., Enterococcus, Candida, Acinetobacter) during current antibiotic regimen that is not susceptible to current regimen		0	<p>may include cardiopulmonary resuscitation and assisted ventilation; use alternative antiinfective therapy</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Discontinue ceftazidime and initiate alternative antibiotic for primary infection if possible 2) Initiate antiinfective therapy for superinfection
19	Gastrointestinal effects: nausea, vomiting, diarrhea, abdominal cramping, gastritis, or abdominal pain		0	<ol style="list-style-type: none"> 1) Identify other drug and nondrug causes 2) Provide symptomatic care and supportive therapy 3) If mild reaction, decrease dosage 4) If severe reaction, discontinue ceftazidime or switch to alternative antiinfective therapy
20	Taste disturbance: metallic taste or loss of taste		0	<ol style="list-style-type: none"> 1) Identify other drug and nondrug causes 2) If mild reaction, decrease dosage 3) If severe reaction, discontinue ceftazidime or switch to alternative antiinfective therapy
21	Antibiotic-associated pseudomembranous colitis (AAPMC) characterized by at least two of the following: fever diarrhea, abdominal pain, or ileus; proctoscopy or colonoscopy (if performed) revealing yellow-white exudative plaques or pseudomembranes; biopsy (if performed) showing histologic changes consistent with AAPMC; and difficile with or without positive C.difficile toxin		0	<ol style="list-style-type: none"> 1) Identify and discontinue causative agent and use alternative antiinfective therapy if possible 2) Replace fluid and electrolyte losses with IV or oral therapy 3) Initiate therapy per severity of condition: metronidazole, vancomycin, or bacitracin, each with or without exchange resin

	ELEMENT	STANDARD		EXCEPTIONS
		100%	0%	
22	Phlebitis characterized by redness, warmth, pruritus, tenderness, edema, stiffness, or pain at injection site		0	1) Change infusion site 2) Apply local heat or cold therapy 3) Increase diluent or change diluent if suspected 4) Alternate IV site at least 24hr 5) If severe reaction, discontinue ceftazidime or switch to alternative antiinfective therapy
23	Elevation in serum liver transaminases (AST and ALT) greater than two times the upper limit of normal		0	1) Identify other drug and nondrug causes 2) If elevated less than three times the upper limit of normal, repeat transaminases within 2 weeks 3) If elevated three or more times the upper limit of normal, discontinue antibiotics or switch to alternative antiinfective therapy
24	Nonbleeding hematologic effect: neutropenia (absolute neutrophil count < 1500/mm ²), leukopenia (WBC count < 500/mm ²), eosinophilia (absolute eosinophil count >500/mm ²), megaloblastic anemia, hemolytic anemia, or aplastic anemia		0	1) Identify other drug and nondrug causes 2) Discontinue ceftazidime 3) Use alternative antiinfective therapy 4) Provide supportive care and symptomatic therapy; monitor CBC with differential daily
Outcome Measures				
25	Fever reduction (decrease of at least 1 °C or 1.8°F from peak temperature) within 3 days of initial ceftazidime dose		0	1) Fever not present initially 2) Another cause of elevated temperature known or suspected 3) New source of infection known suspected 4) Patient expired
26	Bacteriologic eradication: negative culture 24hr after discontinuation of ceftazidime		0	1) New source of infection known or suspected 2) Cultures not available 3) Patient expired

	ELEMENT	STANDARD		EXCEPTIONS
		100%	0%	
27	WBC count within normal range ($3.7-9.4 \times 10^9/L$)	0		1) WBC count not elevated prior to therapy 2) Patient neutropenic prior to cefazidime 3) Another cause of elevated WBC count known or suspected 4) Patient expired

Table 2 Result of DUE on ceftazidime

No.of Criteria	Accepted			Rejected No.	Total No.	Accepted level(%)
	met element	met exception	No.			
justification of use						
1	16	0		16		
2	16	0	44	0	60	73
3	12	0		0		
critical process						
4	52	0	52	8	60	86
5	57	0	57	3	60	95
6	46	0	46	14	60	76
7	50	0	50	10	60	83
8	58	0	58	2	60	96
9	43	0	43	14	57	75
10	2	0	2	1	3	66
11	60	0	60	0	60	100
12	51	2	53	7	60	88
13	35	0	35	25	60	58
14	44	0	44	16	60	73
15	36	15	51	9	60	85
complication						
16	60	0	60	0	60	100
17	48	7	55	5	60	91
18	56	2	58	2	60	96
19	43	12	55	5	60	91
20	60	0	60	0	60	100
21	57	2	59	1	60	98
22	59	0	59	1	60	98
23	51	1	52	2	54	96
24	51	6	57	1	58	98
outcome measure						
25	33	17	50	10	60	85
26	18	10	28	32	60	46
27	18	28	46	12	58	79