

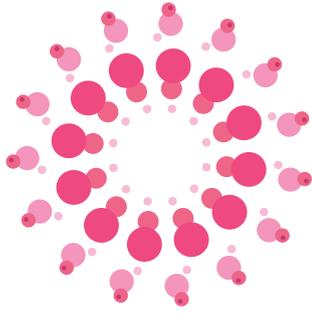


# 實施與改進

## 抗真菌藥物

## 管理計畫

# 的實用指引



# 亞洲醫院實施與改進 抗真菌藥物管理計畫 的實用指引

本指引旨在闡述如何以具成本效益的方式在亞洲醫院實施與改進抗真菌藥物管理 (antifungal stewardship, AFS) 計畫。本指引內容與國際組織的建議一致，同時也考量了亞洲區域在處置侵襲性真菌感染症 (invasive fungal disease, IFD) 時的特殊性與挑戰，當中的核心建議參考真菌教育及研究聯合會 (MSGERC) 的指導文件<sup>1</sup>。隨後針對亞洲特有的挑戰，提供專家的建議或對策，務求使 AFS 能夠在實際醫療場域中得以實施或最佳化，**附錄 1** 總結了其他 AFS 資源，**附錄 2** 則提供兩個關於 AFS 介入措施的亞洲案例研究。

## AFS 計畫的核心要素

AFS 計畫策略的實施雖然取決於個別醫院的需求與資源，但本指引概述的七個關鍵要素 (圖 1) 將有助確保計畫符合國際上基於實證的最佳實務指引，有助達到適當地使用抗真菌藥物、減少真菌抗藥性選擇壓力 (selection pressure)、促進跨領域溝通、改善病患治療結果，並提升成本效益。<sup>1,2</sup>

此內容由抗生素抗藥性及管理工作小組的成員獨立制定並擁有。在指引的制定與發佈過程中，本小組感謝輝瑞的支持，但其僅限於提供經費資助。

此外，小組特別衷心感謝吳綺容醫師的寶貴協助，為本內容進行審閱與校對，並提供專業意見。

圖 1

## 抗真菌管理計畫的核心要素<sup>1</sup>

### 1 高層主管的參與

讓醫院高層主管參與，包括對 AFS 負責並分配專用資源，以支持 AFS 活動

### 2 問責與職責

組建高效能、經驗豐富且跨領域合作的 AFS 團隊，其中包括感染症 (ID) 專科醫師、接受過 ID 訓練的藥師，以及照護 IFD 病患的其他關鍵醫療人員

### 3 感染管理的專業技能

建置可及時提供針對念珠菌 (*Candida*) 和麴菌 (*Aspergillus*) 菌種的傳統及非培養基診斷檢測

### 4 教育與訓練

提供目標導向的教育課程及實用訓練，解決知識落差



### 5 促進負責任地使用抗真菌藥物

推動負責任地使用抗微生物藥劑，例如為侵襲性真菌感染 (IFI) 病患提供 ID 專科醫師照會，並制定組合式治療照護方案或治療指引

### 6 監測與監控

進行真菌感染的監測、監控及報告，並能夠及時進行抗真菌藥物敏感性檢測

### 7 報告與回饋

建立通報與回饋機制，追蹤抗真菌藥物的使用情況

## 實施 AFS 計畫核心要素的關鍵步驟

### 步驟 1：醫院管理階層高層主管的參與

#### MSGERC 建議：<sup>1</sup>

AMS 與 AFS 的目標應納入醫院的策略規劃與政策中，同時需要高層主管參與，包括對 AFS 負責及願意投注專用資源，以確保 AFS 計畫得以順利推行。

實施 AFS 計畫的關鍵第一步，是獲得醫院高層主管的支持，否則，在推動 AFS 計畫的過程會面臨許多困難。<sup>1</sup>同時，需要在行政管理階層進行倡導，才能確保將 AFS 納入預算編列、策略規劃、績效改進優先事項、職務說明和機構的年度目標中。<sup>1</sup>

#### 亞洲地區特有的挑戰：

亞洲地區面對的挑戰，主要在於醫院各層級對 IFD 的重要性與嚴重性的認知相對不足。<sup>3</sup> 真菌病原菌雖然對公共衛生構成重大威脅，但從醫院行政及經費管理部門，到臨床醫師及微生物學家，真菌病原菌卻大多被忽視。<sup>3,4</sup> 根據一項針對亞洲臨床醫師的調查，僅有 30% 的醫院設有 AFS 計畫。<sup>3</sup> 另一個挑戰是，低收入與中等收入國家 (LMIC) 並未針對 IFD 的發病率 / 盛行率，以及抗藥性菌株的地理分佈進行監測。<sup>5-7</sup> 如果沒有本地的流行病學呈現真菌感染的發病率、疾病負擔，及菌株抗藥性盛行率，IFD 的重要性將持續被低估。<sup>4-6</sup>

#### 針對資源有限醫院的專家建議：

- **提升對 IFD 嚴重性的認識**，並說服有處方抗真菌藥物的醫院的管理階層推動 AFS 計畫。<sup>1,8</sup>

- 醫院管理階層經常需要在多個競爭性計畫之間分配經費。<sup>1</sup> **收集數據**以證明實施 AFS 後對節省成本以及罹患率 / 死亡率的影響（以確保計畫能夠繼續獲得醫院高層的支持）。<sup>1</sup>
- **確立領導者**以推動 AFS。<sup>1</sup>
- **與醫院現有的 AMS 計劃整合**（如適用）<sup>1,7</sup>。由於 AFS 有其獨特性，理想情況下，應讓 AFS 計畫獨立運作；然而若資源有限難以實行時，可考慮將 AFS 計畫納入現有 AMS 計畫中，但須確保 AFS 的核心內容不會被 AMS 管理所削弱或取代，影響其應有的作用。
- 參考其他資源有限醫院在**推動** AFS 計畫的經驗。<sup>1</sup>
- 促進 AFS 團隊與醫院各委員會之間的**合作**。<sup>8</sup>
- **推動醫院認證**，並將 AFS 納入認證要求。<sup>8</sup>

#### MSGERC 建議：<sup>1</sup>

1. AFS 團隊的核心成員應具備與 IFD 處置相關的**專業知識及臨床經驗**，包括：真菌流行病學與藥物敏感性現況；IFD 的實驗室診斷；抗真菌藥物的抗菌範圍與藥物動力學；抗真菌藥物建議劑量及使用天數；真菌病原監測；藥物交互作用的監測與處置；抗真菌藥物的毒性及其處置；藥物血中濃度監測（therapeutic drug monitoring）結果判讀。團隊應盡可能應包括 ID 醫師及接受過 ID 訓練的藥師。
2. 建議 AFS 團隊制定持續的合作策略，讓經常處理 IFD（例如每週臨床巡診）的主要醫事人員參與，或將經常使用抗真菌藥物的臨床專家納入為核心團隊成員，參與有關抗真菌治療的 AFS 討論。

## 步驟 2：問責制與職責

IFD 的診治是一項複雜且具挑戰性的任務，需要具備專業知識且經驗豐富的成員參與，以協助每位患者都能及早接受最適當且劑量正確的抗真菌藥物治療。<sup>1,2</sup> 因此，組成高效能的跨領域 AFS 團隊是計畫成功與否的關鍵。<sup>1,2</sup>

### 亞洲地區特有的挑戰：

亞洲地區普遍對 IFD 認知不足，加上缺乏相關訓練，導致專業知識與人力資源有限，進而使建立 AFS 團隊受到阻礙。<sup>3,6,9</sup> 真菌感染會發生在多種不同的病患族群，並由不同的專科醫師診治。<sup>6</sup> **亞洲一些臨床醫師每月僅處理 2 至 4 起確診病例**，而且大多數情況下採用經驗性治療。<sup>3,6</sup> 不過，IFD 的臨床表現可能與結核病相似，因而導致過度治療或治療不足。<sup>7</sup> 此外，ID 專科醫師在亞洲國家相對稀少，<sup>10,11</sup> 醫學黴菌學相關的正規培訓也較缺乏，45% 的 ID 專科醫師表示，他們從未接受過任何相關訓練。<sup>3,6</sup>

### 針對資源有限醫院的專家建議：

- 建立具有明確職責的 AFS 團隊，並確立一位「可信賴的本地專家」，負責帶領團隊並培訓其他成員。<sup>7,8</sup>
  - **若可能，指派或培訓一位 AFS 領導者**，該領導者應具備全面的 IFD 處置專業知識與臨床經驗，負責監督和報告成果（如 ID 醫師、接受過 ID 訓練的藥學博士，或熟悉抗真菌藥物的其他專科醫師）。<sup>1,2,10</sup>
  - **指派其他關鍵團隊成員**（見圖 2），可以是常需要開立抗真菌藥物的其他專科醫師。<sup>1</sup> 另外亦建議將接受過 ID 訓練的臨床藥師和微生物學家也納入核心成員。<sup>1,2</sup>

圖 2

## 建議的 AFS 團隊核心成員<sup>12</sup>



- **參與教育計畫和訓練**。<sup>7,8</sup>
  - 為可能開立抗真菌藥物處方的所有醫事人員提供目標明確的 AFS 教育訓練。<sup>1</sup>
- **開發遠距醫療支援機制**，以便在缺乏所需專業知識時，也能夠向外部 ID 專家尋求協助。<sup>1,8</sup>
- **制定本地處置指引**，內容應以本地流行病學為依據，並予以遵從<sup>7</sup>（另見步驟 5）。
- 增加能投注於 AFS 的 **ID 醫師 / 藥師人數**。<sup>10</sup>

### 步驟 3：感染管理的專業能力

#### MSGERC 建議：<sup>1</sup>

我們建議經常照護 IFD 病患的醫療中心，應能夠及時進行針對念珠菌和麴菌菌種的傳統及非培養基診斷檢測。

診斷管理 (Diagnostic stewardship) 是 AFS 計畫中的重要組成部分。<sup>1</sup> **要鑑定真菌，必須具備專業的真菌診斷知識。如果能夠及早且準確診斷 IFD，並依此開立適當處方，將能明顯改善病患的預後。**<sup>1,13</sup> 傳統的真菌診斷方法包括直接顯微鏡檢查、組織病理學以及培養，但這些方法有其缺點，包括：敏感性相對較低、報告產出時間較長、過程繁瑣，且通常需要採取侵入性檢查以取得檢體。<sup>14</sup> 為克服上述限制，現已有非培養基的快速診斷檢測方法（包括血清學及分子檢測）供臨床實驗室診斷使用（表 1）。<sup>1,14</sup> 血清學檢測可以在懷疑真菌感染時檢測血清或其他體液中的抗原或抗體。分子檢測在常規使用前，仍需進一步標準化。<sup>14</sup>

表 1

## 改進侵襲性念珠菌感染症和侵襲性麴菌感染症診斷的關鍵檢測<sup>1,7,13,15</sup>

念珠菌症	麴菌症
<p><b>黃金標準：</b>血液培養（敏感度 50%）</p> <p>MALDI-TOF 質譜儀菌種鑑定</p> <p>多重聚合酶連鎖反應 (Multiplex PCR)</p> <p>(1,3)-β-D- 葡聚糖檢測，用於識別深部感染（或陰性結果可幫助排除侵襲性念珠菌感染）</p> <p>念珠菌 T2 磁共振檢測儀</p>	<p><b>黃金標準：</b>組織病理切片觀察到具間隔且有分支的菌絲或從無菌部位分離出麴菌</p> <p>半乳甘露聚糖 (galactomannan) 抗原檢測：ELISA、側向流動試驗法 (LFA) 或側向流動裝置 (LFD)</p> <p>側向流動試驗法與側向流動裝置</p> <p>(1,3)-β-D- 葡聚糖 PCR</p> <p>高解析度胸部 CT</p> <p>CT 肺部血管造影（較理想）</p>

CT，電腦斷層掃描；ELISA，酵素連結免疫吸附法；LFA，lateral flow assay；LFD，lateral flow device；MALDI-TOF，基質輔助雷射脫附 / 電離飛行時間；PCR，聚合酶連鎖反應

### 亞洲地區特有的挑戰：

實驗室診斷的主要挑戰包括：

- **缺乏真菌檢測所需的實驗室空間、人力或專用設備。**<sup>9</sup>
- **無法支援快速血清學和 / 或分子真菌檢測。**大多數亞洲醫院（約 98%）能進行顯微鏡檢查和組織病理學，但進行較新且更快速的檢測能力迥異（如半乳甘露聚糖、β-D-葡聚糖、各種生物標記和 PCR 檢測），範圍從 8% 到 88% 不等，視乎檢測類型而定。<sup>3,9,16,17</sup>
- **無法及時進行檢測。**<sup>10,17</sup> 部分醫院僅能在標準工作日工作時間內提供檢測<sup>10</sup>，並且 63% 的實驗室每週僅執行 1-2 次半乳甘露聚糖抗原檢測。<sup>17</sup> 這種低檢測頻率可能會對罹患致命性麴菌病的患者造成嚴重影響。<sup>17</sup>

### 針對資源有限醫院的專家建議：

- 盡可能**整合可用資源**（例如，在可供多家醫院使用的中央實驗室設施中進行非培養基診斷），以降低檢驗成本。<sup>1</sup>
- 提供檢測管道以支援**及時進行傳統和非培養基診斷檢測**<sup>1</sup>，並倡導：
  - **WHO 必要診斷檢測**（顯微鏡檢查、組織病理學、培養、麴菌抗原與抗體檢測等）。<sup>8,19</sup>
  - **WHO 認證的定點照護檢驗 (point-of-care tests)**（麴菌半乳甘露聚糖的側流免疫檢測、麴菌特異性 IgG 和 IgM 抗體檢測）。<sup>7,20</sup>
- 在無診斷檢測可用時，**使用臨床預測規則**，識別不會發展為侵襲性念珠菌病的 ICU 患者。<sup>21,22</sup>
- **簡化診斷標準**，可參考其他中低收入國家 (LMIC) 對慢性肺麴菌病的診斷方法。<sup>7,18</sup>

## 步驟 4：教育與訓練

### MSGERC 建議：<sup>1</sup>

我們建議在多層面的 AFS 計畫中，提供教育訓練計畫，以解決以下知識缺口：實驗室微生物學檢驗結果的判讀、移生與感染的區分、預防性治療與經驗性治療的適應症，以及抗真菌治療的藥物劑量和濃度監測。

全球多項研究顯示，醫師在 AFS 方面的知識相對不足（參見上方框內內容）。<sup>1</sup> 針對這些知識缺口設計的教育計畫雖然有效，但其效果可能難以持久，因此需要定期重複進行。<sup>2</sup>

### 亞洲地區特有的挑戰：

許多亞洲國家都需要改善醫學系學生及研究生的醫學真菌學教育品質。<sup>3,7</sup> 一項針對多個亞洲國家的調查顯示，63% 的受訪者從未接受過真菌感染的專門訓練，<sup>3</sup> 超過一半（53%）的受訪者在醫學院期間的真菌學教育品質不佳，另有超過三分之一（35%）認為其後續的研究生階段培訓也不佳。<sup>3</sup> 同一項調查還發現，大多數非 ID 醫師（84%）在處理 IFD 病患時，並沒有尋求 ID 醫師同事的協助。<sup>3</sup>

### 針對資源有限醫院的專家建議：

- **編製並分發口袋指引卡**，內容以本地指引為基礎，提供有關抗真菌藥物的選擇、劑量、療程以及藥物交互作用的建議。<sup>8,23</sup>
- **推廣並提供免費線上資源**，作為教育及培訓之用<sup>7,8</sup>（參見附錄 1）。
- **實施量身定制的 AFS 訓練計畫**，以符合醫療院所或本地需要。<sup>8,24</sup>
- **倡導將醫學真菌學教育納入醫學系學生及研究生課程中。**<sup>6</sup>
- **實施「師資培訓」計畫**，並建立專家臨床醫師網絡。<sup>8</sup>
  - 定期為不同專科醫師製造互動機會（如微生物學家、急診科醫師、胸腔科醫師、移植醫師、HIV 醫師、血液科醫師、腫瘤科醫師、重症醫師、耳鼻喉科醫師、神經科醫師、內分泌科醫師、腎臟科醫師、內科醫師、眼科醫師、外科醫師及牙科醫師）。<sup>6</sup>
  - 舉辦工作坊，透過臨床病例分享及診斷與治療管理，改善病患臨床照護。<sup>6</sup>
  - 教育一線醫師能辨識高風險病患族群罹患 IFD 時會出現的「警示」症狀及徵象，並清楚何時需要照會 ID 專科醫師。<sup>6</sup>
  - 鼓勵參與由國家或國際學會舉辦的線上教育課程。<sup>7</sup>
  - AFS 團隊成員應定期討論、諮詢並分享彼此的經驗。<sup>1</sup>
- **對處方醫師進行重新認證**，確保其接受最新的 AFS 訓練。<sup>7</sup>

## 步驟 5：促進負責任的抗真菌用藥

### MSGERC 建議：<sup>1</sup>

1. 建議在可能的情况下，針對 IFD 病患（如真菌血症、侵襲性麴菌病、毛黴菌病及隱球菌性腦膜炎）進行 **ID 專科醫師照會**。
2. 建議制定**機構層級的臨床照護路徑或組合式治療**，以及**處置指引**，以確保 IFD 的診斷及治療介入措施及時且適當，從而最佳化病患的治療結果並提升醫護人員教育效果。
3. 持續的介入措施，例如「**握手式管理巡房**」（handshake stewardship rounds）或**處方後審查與回饋**，應被視為全面 AFS 計畫中不可或缺的一部分。
4. 建議各醫療機構系統性地**評估抗真菌藥物處方的品質**，並採用數據分析的策略進一步最

IFD 的死亡率在所有感染症中位居前列，部分原因是許多感染真菌的患者為重症或免疫功能低下。<sup>1</sup>此外，大多數抗真菌藥物為抑菌型（fungistatic）的藥物。<sup>43</sup>因此，制定並遵循適合當地情況的指引與管理規範，以引導正確的使用預防性、經驗性及治療性抗真菌藥物治療至關重要。<sup>1,2</sup>如果指引能根據當地情況進行調整，並且由熟悉抗真菌用藥的資深臨床醫師提供意見，則更容易被接受與採用。<sup>2</sup>

### 亞洲地區特有的挑戰：

在亞洲地區很少有本地或國家層級的 IFD 處置指引，因此許多 ID 專科醫師常參考美國感染症醫學會（IDSA）或歐洲臨床微生物與感染症學會（ESCMID）制定的 IFD 處置指引。<sup>3</sup>另一方面，非 ID 專科醫師則較少遵循國際指引，反而更傾向參考機構內部的準則。這可能反映出資訊不清楚，導致他們依賴醫院網站或科室內部指引，<sup>3</sup>而這也成為推動本地自行建立指引和組合式治療照護的良好契機。此外，亞洲地區的藥物選擇更為有限，主要因為藥物價格負擔能力和供應不足（分別佔 80% 和 34%）。<sup>3,6,16,25</sup>加上缺乏健康資訊系統和臨床決策支持系統，進一步限制了抗真菌用藥的改進，以及對 AFS 計畫策略成功與否的評估能力（詳見步驟 7）。<sup>5,8,26,27</sup>

### 針對資源有限醫師的專家建議：

- **制定本地指引**，並提升關鍵處方醫師對國家及 / 或國際指引的認識。<sup>1,28</sup>
  - 確保指引可在照護點（point-of-care）隨手取得（例如嵌入臨床決策支持系統，或透過醫院內部網路方便存取），並將其整合到日常工作流程中。<sup>1,2</sup>
  - 簡化指引內容，製作簡短且易於遵循的摘要，便於快速查閱（例如「**臨床照護路徑**」或「**組合式治療照護**」；參見圖 3）。<sup>1,2</sup>先參照國際指引中的組合式治療照護範例，然後根據本地情境予以修改，使其更具實用性並易於遵循。<sup>1,2</sup>

- **將現有可取得並可負擔的抗真菌用藥最佳化。**<sup>3,7,13</sup>
  - 如果病患未能負擔 azoles 類藥物治療，也允許給予 azoles 而非 echinocandins（*耳念珠菌*除外，因為南亞菌株對 fluconazole 普遍具抗藥性）。
  - 如果無法使用脂質製劑的 amphotericin B，臨床醫師應懂得如何正確輸注 amphotericin B deoxycholate。
- **實施「握手式管理查房」或處方後審查與回饋。**
  - 此方法著重於「面對面」互動，藉由建立良好同儕關係來促進 AFS 的推行。<sup>29</sup>
- **考慮採用事先授權 (pre-authorization) 方式。**
  - 當醫師對抗真菌藥物比較不熟悉時，事先授權不失為一個不錯的選擇。但此方法需要配合內部處方集，且在需要及時審查以達到最佳抗真菌治療效果時，實施事先授權可能具有挑戰性。<sup>1,8</sup>

圖 3

### 範例：侵襲性念珠菌感染及侵襲性麴菌感染的臨床組合式治療照護<sup>1</sup>

侵襲性念珠菌感染管理組合式措施	侵襲性麴菌感染組合式治療管理
<p><b>治療開始時</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治療前進行 2 次大體積血液培養 (40 ml)</li> <li>• 確診後 24 小時內移除現有的 CVC</li> <li>• 根據當地流行病學，選擇適當的抗真菌藥物及劑量，並在培養後 12 小時內開始治療</li> <li>• 在確診後第一週內進行眼科檢查</li> </ul>	<p><b>治療開始時</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 對未接受 mold-active azole 預防性治療的病患，重複進行 2 次血清 GM 測試</li> <li>• 如果症狀出現於胸部和 / 或鼻竇 / 腦部，針對這些部位進行 CT 影像檢查</li> <li>• 在早期 (48 小時內) 進行支氣管鏡檢查，包括：細胞學檢查與 BAL (支氣管肺泡灌洗液) 的培養；測量 BAL 中 GM 抗原數值；如可行，進行經支氣管切片檢查</li> <li>• 根據過去的抗真菌用藥史及當地流行病學，選擇適當的抗真菌藥物及正確劑量</li> <li>• 對於開始或停止使用 triazole 抗真菌藥物的病患，進行系統性篩查是否有藥物交互作用</li> </ul>
<p><b>治療開始後</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 每日追蹤血液培養，直到念珠菌血症被清除為止</li> <li>• 對於持續真菌血症、發熱或出現新的心臟症狀的病患，進行心臟超音波檢查</li> <li>• 治療開始 3-5 天後評估臨床療效，並根據培養鑑定和敏感性結果，評估是否需要改用其他療法</li> <li>• 在血液培養轉陰性後至少再治療 2 週 (若有器官受侵犯則需更長時間)</li> <li>• 對臨床病程良好且分離株已確定對藥物具感受性的病患，降階至口服 fluconazole 治療</li> </ul>	<p><b>治療開始後</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 定期 (如每週) 進行血清 GM 測試 (若為麴菌病)，作為評估治療反應的輔助指標</li> <li>• 進行 voriconazole、posaconazole 和 (可能的話) isavuconazole TDM，以確保達到有效的治療濃度</li> <li>• 依據微生物學、培養或組織學結果，評估治療的適當性</li> <li>• 治療後 3-4 週重複進行胸部 CT 造影，並根據病患反應安排後續 CT 追蹤檢查以評估感染狀況及 / 或進展</li> <li>• 若病患臨床病程良好，可降階至口服 triazole 治療</li> </ul>

BAL，支氣管肺泡灌洗；CT，電腦斷層掃描；CVC，中心靜脈導管；GM，半乳甘露聚糖；TDM，藥物血中濃度監測。

改編自：Johnson MD, et al.2020.

## 步驟 6：監測與監控

### MSGERC 建議：<sup>1</sup>

1. 建議所有照護 IFD 病患的醫療中心，建立或調整針對真菌感染的本地監測系統，以利 AFS 計畫的推行。
2. 建議照護 IFD 病患的醫療中心應能及時進行抗真菌藥物敏感性試驗。
3. 建議進行常規抗真菌藥物敏感性試驗的醫療中心，保存並彙整歷次的抗真菌藥物敏感性報告。
4. 建議 AFS 推廣適當的診斷檢測工具，並將真菌培養及非培養基檢測結果傳達給 AFS 團隊，以便可以「即時」採取介入措施。
5. 建議所有病患的用藥紀錄需由臨床藥師或醫師審查，以仔細評估抗真菌藥物的交互作用。在啟用或停用合併用藥時，也應進行此評估。
6. 建議照護 IFD 病患的醫療中心應能支援及時的 triazole 抗真菌藥物 TDM 檢測。

有必要建置完善的本地監控系統，以持續監測並應對流行病學趨勢的變化、評估 IFD 的疾病負擔、偵測新興抗藥性的威脅，並支援 AFS 的成效評估。<sup>1</sup> 在需要抗真菌藥物治療的重症病患中，多重用藥的情況相當普遍，因而藥物間交互作用的風險較高，因此建議指派一位 AFS 團隊成員負責篩查藥物紀錄。<sup>1</sup> 此外，也建議進行 TDM，因為 triazole 類抗真菌藥物具有藥物動力學變異性，TDM 有助降低因藥物動力學改變所導致的治療失敗或藥物毒性風險。<sup>1,2</sup>

### 亞洲地區特有的挑戰：

亞洲普遍缺乏對真菌菌株進行抗藥性監測。<sup>5</sup> 現有的數據零散且缺乏代表性，導致衛生政策制定者難以有效地減緩抗藥性計畫分配經費及資源。<sup>5</sup> 雖然常規進行藥物敏感性測試有助於對抗抗藥性，但區域內多達 41% 的實驗室未進行此類測試，而有進行測試的實驗室中，僅 38% 採用標準的微量肉湯稀釋 (microbroth dilution) 技術。<sup>17</sup> 另一方面，許多實驗室雖然有對酵母菌進行藥物敏感性測試，但僅 27% 對絲狀真菌進行測試。<sup>17</sup> 此外，由於缺乏新式檢驗方法（如 MALDI-TOF 和基因定序），許多實驗室可能無法識別多重抗藥性的 *C. auris*，而該病原菌已被列入 WHO 真菌優先病原菌名單。<sup>17,30,31</sup>

在開始治療後的疾病監測方面，有超過 80% 的醫師依賴臨床參數進行監測，74% 使用影像學檢查和血液培養，但僅有三分之一使用半乳甘露聚醣檢測。<sup>3</sup> 多數亞洲醫院不會在 azole 治療期間進行 TDM；<sup>3,17</sup> 實驗室進行 TDM 的比率只有 <10% 至約 25% 之間。即使有 TDM，其可及性仍會因監測的抗真菌藥物種類而有所差異。<sup>3,16,17</sup>

### 針對資源有限醫院的專家建議：

- **實施或改進感染管制措施。**<sup>32</sup> 將可減少醫院的感染病例數。<sup>33</sup> (詳情請參見 **AMS 感染管制藍圖指引**)
- **識別並界定需要進行 TDM 的病患族群。**<sup>1,2</sup>
  - 若可能，對於接受口服 azole 類藥物治療且藥物吸收難以預測的病患族群（例如腹瀉、嘔吐、器官功能改變，或是兒童、肥胖或重症患者），建議實施 TDM。

- **無法進行 TDM 時**，建議採取以下措施：檢查病患用藥遵從性，停用可能發生藥物交互作用的藥物（若可行），使用生體可用率較高的製劑（例如，posaconazole 錠劑代替懸浮液），停用 H2 受體拮抗劑或質子幫浦抑制劑，改用靜脈注射製劑（若可行）。<sup>32</sup>
- 在可能的情況下進行**真菌病原菌的培養與鑑定**<sup>1,2</sup>。紙錠擴散法 (disk diffusion)、梯度擴散法 (gradient diffusion) — 瓊脂篩檢法 (agar screening) 的成本較微量肉湯稀釋法低，且操作上無需高度專業技能，但這些檢測方法仍需跨實驗室標準化。<sup>34,35</sup>（詳見附錄 2）。
- **提供有關避免自行用藥的教育**。南亞國家的自行用藥情況頻繁，往往造成用藥不當和產生抗生素抗藥性。<sup>36,37</sup>

## 步驟 7：報告與回饋

### MSGERC 建議：<sup>1</sup>

1. 所有醫療設施應建立追蹤抗真菌用藥的機制。
2. 標竿抗真菌用藥有助推進 AFS 工作。
3. AFS 計畫應盡可能評估病患的治療結果。
4. 所有 AFS 計畫應具備直接向處方醫師提供數據回饋的機制。

於報告與回饋機制引入度量指標，是推動機構改革及監測介入措施效果的關鍵。<sup>1</sup> 抗真菌藥物耗用量是最為廣泛採用的指標，通常以「治療天數」(days of therapy, DOT) 或「定義每日劑量」(defined daily dose, DDD) 來計算。<sup>1,38</sup> 直接將數據回饋給第一線開立處方的醫師至關重要，有助他們調整臨床處置，以提升治療效果。<sup>1</sup>

### 亞洲地區特有的挑戰：

電子病歷系統不穩定性極高，甚至不存在或尚未成熟，加上缺乏內部處方集，使得難以在亞洲地區收集 AFS 度量指標。<sup>39,40</sup> 此外，投注到醫療科技的經費不足、缺乏政府公共衛生相關單位的倡議、醫療系統未整合，甚至電力供應不穩定<sup>39</sup>，都構成了障礙。某些度量指標如果沒有電子系統的支援根本無法使用（例如 DOT 就高度依賴電子記錄）。<sup>1</sup>

### 針對資源有限醫院的專家建議：

- **使用標準指標追蹤抗真菌藥物的使用情況（表 2）**。<sup>1</sup>
  - DDD 指標可以從多種來源計算，且比 DOT 更容易收集。<sup>1</sup> 然而，部分抗真菌藥物（如 amphotericin B、fluconazole、itraconazole）的 DDD 與實際每日推薦劑量不符；使用負荷劑量時 (caspofungin、voriconazole) 可能導致數據偏差；此外，兒科病患的劑量依體重計算，因此 DDD 在兒科病患的應用要考慮此限制。<sup>15,38</sup>

- 進行抗真菌用藥的點盛行率調查作為資源有限醫院的替代選項。<sup>8</sup>
  - 計算每次入院或每位病患的藥物使用情況。盛行率的定義為接受抗真菌藥物治療的病患數量除以總調查病患數量。<sup>41</sup>
- 追蹤病患的治療結果，以評估 AFS 介入措施的成效並提供回饋。<sup>1</sup>
- 確保處方醫師能夠方便獲取報告及相關回饋資訊。<sup>1</sup>

表 2

## 抗真菌指標及常用抗真菌藥物的定義每日劑量 (DDDs) 範例<sup>2,13</sup>

結果指標	指標範例	常用抗真菌藥物的 DDD (以克為單位)	
抗真菌藥物耗用量	DDD/1000 patient days DOT/1000 patient days 治療天數	Fluconazole	0.2
抗真菌處方品質	已檢視的抗真菌處方數量 建議調整治療處方的次數 抗真菌藥物選擇的適當性	Isavuconazole	0.2
		Itraconazole	0.2
		Posaconazole	0.3
診斷	使用適當的診斷檢測 檢測報告產出時間 進行追蹤培養，直至結果轉為陰性	Voriconazole	0.4
		Anidulafungin	0.1
		Caspofungin	0.05
微生物學	致病微生物 / 菌種 抗真菌藥物的抗藥性 微生物清除的時間	Micafungin	0.1
		Liposomal amphotericin B	-
臨床	IFI 發生率 與 IFI 相關的死亡率 住院天數	Flucytosine	10
		Terbinafine	0.25
成本	抗真菌處方成本 診斷成本 其他 AFS 實施成本		

AFS，抗真菌管理；DDD，定義每日劑量；DOT，治療天數；IFI，侵襲性真菌感染

# 附錄 1

## 線上資源

此表提供了一些最實用的線上資源連結，可用於協助醫院實施 AFS 計畫。

區域	組織	資源
全球	世界衛生組織	<ul style="list-style-type: none"> <li>真菌優先病原菌清單 (<a href="https://iris.who.int/handle/10665/363682">https://iris.who.int/handle/10665/363682</a>)</li> <li>低中收入國家的 AMS 計畫實用工具包 (<a href="https://apps.who.int/iris/handle/10665/329404">https://apps.who.int/iris/handle/10665/329404</a>)</li> <li>整合性抗生素管理活動指引 (<a href="https://iris.who.int/handle/10665/341432">https://iris.who.int/handle/10665/341432</a>)</li> </ul>
	LIFE	全球（含亞太地區）真菌感染臨床處置指引完整清單（附連結） ( <a href="https://en.fungaleducation.org/guidelines/">https://en.fungaleducation.org/guidelines/</a> )
亞太地區	AFWG	隸屬於 ISHAM 的亞洲真菌工作小組網站 ( <a href="https://www.afwgonline.com">https://www.afwgonline.com</a> )
	AMR&S Working Group	該工作小組致力於推動亞洲地區抗生素抗藥性的教育與研究，並提供多種資源 ( <a href="https://www.amrswg.com">https://www.amrswg.com</a> )
	澳洲亞太地區共識指引	血液腫瘤病患的抗真菌管理、監測與感染預防共識指引 ( <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.15586">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.15586</a> )
	ISHAM	世界衛生組織非政府附屬機構，代表 34 個醫學真菌學協會 ( <a href="https://www.isham.org">https://www.isham.org</a> )
	臺灣感染症醫學會	<ul style="list-style-type: none"> <li>2016 臺灣侵襲性真菌感染患者抗真菌用藥指引 (<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781150/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781150/</a>)</li> <li>2016 臺灣血液惡性腫瘤病患或造血幹細胞移植接受者抗真菌用藥指引 (<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781151/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781151/</a>)</li> </ul>
	KSAT, KSID, KSHSP	韓國 AMS 計畫實施指引 ( <a href="https://www.icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2021.0098">https://www.icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2021.0098</a> )
	馬來西亞 MOH	醫院 AMS 計畫指引 ( <a href="https://pharmacy.moh.gov.my/en/documents/protocol-antimicrobial-stewardship-ams-programme-healthcare-facilities-second-edition-2022.html">https://pharmacy.moh.gov.my/en/documents/protocol-antimicrobial-stewardship-ams-programme-healthcare-facilities-second-edition-2022.html</a> )
	菲律賓 DOH	醫院 AMS 計畫指引 ( <a href="https://drive.google.com/file/d/1s1PChMiGpaQWTC2DCdnwUqrAtn_5M9jj/view">https://drive.google.com/file/d/1s1PChMiGpaQWTC2DCdnwUqrAtn_5M9jj/view</a> )
歐洲	UK NHS	抗真菌管理實施指引 ( <a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/PSS1-meds-optimisation-trigger-5-antifungal-stewardship-implementation-pack-v7.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/PSS1-meds-optimisation-trigger-5-antifungal-stewardship-implementation-pack-v7.pdf</a> )
北美洲	IDSA/SHEA	基於實證的抗真菌管理建議 ( <a href="https://academic.oup.com/jid/article/222/Supplement_3/S175/5880881?login=true">https://academic.oup.com/jid/article/222/Supplement_3/S175/5880881?login=true</a> )

AFWG，亞洲真菌工作小組 (Asia Fungal Working Group); AMR&S Working Group，抗生素抗藥性及管理工作小組 (Antimicrobial Resistance & Stewardship Working Group); IDSA，美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America); DOH，衛生部 (Department of Health); ISHAM，國際人類與動物真菌學會 (International Society for Human and Animal Mycology); KSAT，韓國抗微生物治療學會 (Korean Society for Antimicrobial Therapy); KSID，韓國感染症醫學會 (Korean Society of Infectious Diseases); KSHSP，韓國健康系統藥劑師學會 (Korean Society of Health-System Pharmacists); LIFE，國際真菌教育計畫 (Leading International Fungal Education); MOH，衛生部 (Ministry of Health); NHS，國民健康服務 (National Health Service); NICE，英國國家健康與照顧卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence); SHEA，美國健康照護流行病學學會 (Society for Healthcare Epidemiology of America); UK，英國 (United Kingdom); WHO，世界衛生組織 (World Health Organization)。

# 附錄 2

## 亞洲醫院 AFS 計畫 / 介入措施案例

### 案例 1：印度喀拉拉邦科契阿米塔醫學研究所 (Amrita Institute of Medical Sciences, Kochi, Kerala, India)<sup>42</sup>

#### 醫院

- 1300 床的第三級醫療醫學中心，收治較高比例的急重症病患

#### AFS 團隊

- 由現有的 AMS 團隊執行
- 臨床藥師（擔任 AFS 領導者）

#### 介入措施

- 使用升級版 VITEK 2 系統，將血液培養陽性結果中培養出的出芽酵母菌進一步鑑定為念珠菌 (*Candida*) 菌種
- 由跨領域 AMS 團隊主導的訓練計畫，用於提升抗真菌治療的適切性
- 根據 IDSA 2016 年侵襲性念珠菌感染處置指引，實施針對念珠菌血症的特定組合式治療照護，當中包含 5 項理想的處置建議

#### 計畫成效評估

- 採用計劃、執行、研究、行動 (Plan, Do, Study, Act) 四階段循環品質改進系統
- 針對念珠菌血症組合式治療照護清單中每個要素的遵從性進行稽核
- 用藥後稽核，依據 5R 原則（正確的適應症、正確的藥物、正確的劑量、正確的頻率及正確的療程天數），評估抗真菌藥物適切性
- 死亡率
- 住院時長

## 案例 2：泰國曼谷瑪希敦大學西里拉醫院 (Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand)<sup>35</sup>

### 醫院

- 擁有 2500 床的大學附設醫院，設有移植中心及重症加護病房

### 研究目標

- 探討紙錠擴散法 (DD) 抗真菌藥物敏感性測試是否能促進早期有效的抗真菌降階治療，並輔助 AFS 工作
- 使用歷史對照組進行前瞻性研究（歷史對照為曾接受微量肉湯稀釋法進行 fluconazole 敏感性測試的念珠菌血症患者）

### 介入措施

- 依據 CLSI 指引執行 DD 測試
  - 測量抑菌圈直徑以判斷藥物敏感性，採用 CLSI 判讀標準
  - 使用含有 25 µg fluconazole 的紙錠進行 DD 測試
  - 對於白色念珠菌 (*C. albicans*)、近平滑念珠菌 (*C. parapsilosis*) 和熱帶念珠菌 (*C. tropicalis*)，抑菌圈直徑  $\geq 17$  mm 表示對 fluconazole 具有敏感性，而抑菌圈直徑  $\leq 13$  mm 表示具有抗藥性。
  - 對於光滑念珠菌 (*C. glabrata*)，抑菌圈直徑  $\geq 15$  mm 表示對 fluconazole 呈現劑量依賴性敏感性，抑菌圈直徑  $\leq 14$  mm 則表示抗藥性。
- 使用自動化 Sensititre® 方法進行微量肉湯稀釋法 (BMD) 的抗真菌藥物敏感性試驗

### 計畫成效評估

- 陽性培養後 72 小時內抗真菌降階治療率
- 開始適當抗真菌降階治療的時間
- 14 天及 30 天死亡率
- 住院天數
- 確診念珠菌血症後的住院天數
- 抗真菌藥物總成本
- 治療相關併發症
- 經驗性抗真菌治療的使用情況
- 臨床反應
- 治療天數
- 從血液培養中分離出的念珠菌菌種
- 抗真菌藥物敏感性測試結果
- 達到培養轉陰性的時間

# 參考文獻

1. Johnson MD, et al. Core Recommendations for Antifungal Stewardship: A Statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 3):S175-S198.
2. Khanina A, et al. Consensus guidelines for antifungal stewardship, surveillance and infection prevention, 2021. *Intern Med J.* 2021;51 Suppl 7(Suppl 1):18-36.
3. Tan BH, et al. Clinicians' challenges in managing patients with invasive fungal diseases in seven Asian countries: An Asia Fungal Working Group (AFWG) Survey. *Int J Infect Dis.* 2020;95:471-480.
4. Anonymous. Stop neglecting fungi. *Nat Microbiol.* 2017;2(8):1-2.
5. Iskandar K, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: a scattered picture. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021;10(1):63.
6. Chen YC, et al. Unmet needs and practical solutions in the management of invasive mould infections in Asia. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(10):2579-2585.
7. Chakrabarti A, et al. Overcoming clinical challenges in the management of invasive fungal infections in low- and middle-income countries (LMIC). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023;21(10):1057-1070.
8. Chakrabarti A. Challenges implementing antifungal stewardship in resource-limited settings. Presented at: International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) Asia; August 1, 2024; Shangri-La, Bangkok, Thailand.
9. Wang H, et al. A national survey on fungal infection diagnostic capacity in the clinical mycology laboratories of tertiary care hospitals in China. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(6):845-853.
10. Chang FY, et al. Gaps in antimicrobial stewardship programmes in Asia: a survey of 10 countries. *JAC Antimicrob Resist.* 2022;4(6):dlac117.
11. Hadano Y, et al. The importance of infectious disease specialists consulting on a weekly basis in a Japanese tertiary care hospital: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(1):e32628.
12. Alegria W, Patel PK. The Current State of Antifungal Stewardship in Immunocompromised Populations. *J Fungi (Basel).* 2021;7(5):352.
13. Chakrabarti A, et al. The Role of Diagnostics-Driven Antifungal Stewardship in the Management of Invasive Fungal Infections: A Systematic Literature Review. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(7):ofac234.
14. Fang W, et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *J Biomed Sci.* 2023;30(1):42.
15. Hamdy RF, et al. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence.* 2017;8(6):658-672.
16. Salmanton-García J, et al. The current state of laboratory mycology in Asia/Pacific: A survey from the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) and International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *Int J Antimicrob Agents.* 2023;61(3):106718.
17. Chindamporn A, et al. Survey of laboratory practices for diagnosis of fungal infection in seven Asian countries: An Asia Fungal Working Group (AFWG) initiative. *Med Mycol.* 2018;56(4):416-425.

18. Denning DW, et al. Case Definition of Chronic Pulmonary Aspergillosis in Resource-Constrained Settings. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(8):e171312.
19. World Health Organization. *The Selection and Use of Essential in Vitro Diagnostics - TRS 1031*. World Health Organization; 2021. Accessed August 21, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240019102>.
20. Osaigbovo II, Bongomin F. Point of care tests for invasive fungal infections: a blueprint for increasing availability in Africa. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211034266.
21. Hermsen ED, et al. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care*. 2011;15(4):R198.
22. Azim A, Ahmed A. Diagnosis and management of invasive fungal diseases in non-neutropenic ICU patients, with focus on candidiasis and aspergillosis: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1256158.
23. Lachenmayr SJ, et al. Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions. *Infection*. 2019;47(4):603-610.
24. Yusef D, et al. Impact of antimicrobial stewardship interventions on reducing antifungal use in hospitals in Jordan. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(6):805-807.
25. Patel A, et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):944.e9-944.e15.
26. Riera F, et al. Antifungal stewardship: the Latin American experience. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2023;3(1):e217.
27. Zhang H, et al. The practice and evaluation of antifungal stewardship programs at a tertiary first-class hospital in China. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):506.
28. Prakash SS, et al. Care bundle approach to reduce device-associated infections in a tertiary care teaching hospital, South India. *J Lab Physicians*. 2017;9(4):273-278.
29. Giamarellou H, et al. Antimicrobial Stewardship in the Hospital Setting: A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(10):1557.
30. World Health Organization. WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action. World Health Organization; 2022. Accessed June 26, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/363682>.
31. Chakrabarti A, et al. International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)-New Initiatives. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(3):97.
32. Kanj SS, et al. The battle against fungi: lessons in antifungal stewardship from COVID 19 times. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(1):106846.
33. World Health Organization. Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes at the National and Acute Health Care Facility Level. World Health Organization; 2016. Accessed September 3, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/251730>.
34. Berkow EL, et al. Antifungal Susceptibility Testing: Current Approaches. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3):e00069-19.
35. Tantasuwan S, et al. Impact of the Disk Diffusion Test on Fluconazole De-Escalation in Patients with Candidemia. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(11):1185.

36. Nepal G, Bhatta S. Self-medication with Antibiotics in WHO Southeast Asian Region: A Systematic Review. *Cureus*. 2018;10(4):e2428.
37. Shahid S, et al. Systematic review of the self-medication practice among medical students across South Asian countries. *Med Sci*. 2024;28:e23ms3314.
38. Vergidis P, et al. Antifungal Stewardship Interventions in Patients with Hematologic Malignancies. *Curr Fungal Infect Rep*. 2023;17(2):108-118.
39. Dornan L, et al. Utilisation of Electronic Health Records for Public Health in Asia: A Review of Success Factors and Potential Challenges. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7341841.
40. Kakkar AK, et al. Antimicrobial Stewardship Programs in Resource Constrained Environments: Understanding and Addressing the Need of the Systems. *Front Public Health*. 2020;8:140.
41. Yarrington ME, Moehring RW. Basic, Advanced, and Novel Metrics to Guide Antibiotic Use Assessments. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2019;11(2):145-160.
42. Moni M, et al. A quality improvement initiative to improve the appropriateness of candidemia management by the implementation of a comprehensive candidemia care bundle at a tertiary care hospital in South India: Results of a quasi-experimental study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(13):e28906.
43. Houšť J, et al. Antifungal Drugs. *Metabolites*. 2020;10(3):106.

