

特別專題

第五代頭孢菌素於複雜皮膚及軟組織感染治療定位

戴志勳¹

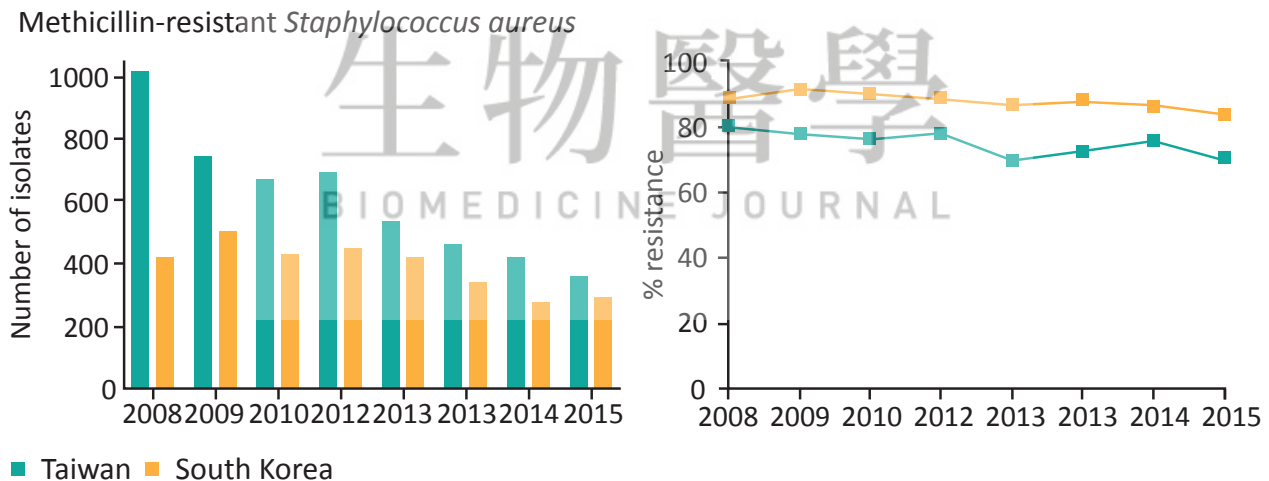
¹臺大醫院藥劑部, 臺北, 臺灣

2010 年時, 美國感染症醫學會 (Infectious Disease Society of America) 已提出呼籲, 針對特定高抗藥性細菌 (ESKAPE: Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, and Enterobacter species), 希望在 2020 年左右, 能有至少 10 種新型抗生素可治療此類抗藥性細菌感染, 也就是所謂的 10 × '20 Initiative, 其學會網站上亦登載了許多病人感染抗藥性細菌的故事 (網址: <https://www.idsociety.org/public-health/patient-stories/patient-stories/>), 顯示抗藥性

細菌的感染問題極需要被重視。本文主要針對 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 進行相關探討。

根據一項收錄台灣、南韓與日本等國家主動監視系統資料的研究顯示: 台灣加護病房的 MRSA 分離菌株數逐年下降, 但其中 *Staphylococcus aureus* 為 MRSA 的比例卻未觀察到有減少的趨勢 (如圖一)¹。

其他主動監視系統尚有 2010 年報告的 AWARE², 主要針對皮膚軟組織感染 (skin and



圖一. MRSA 分離菌株歷年變化

通訊作者: 戴志勳 藥師
電話: 02-2312-3456
地址: 100 台北市中正區中山南路 7 號

soft tissue infection, SSTI) 及社區型呼吸道感染患者進行感染菌株分析，觀察到泰國、馬來西亞、中國大陸的抗藥性菌株 (*Staphylococcus aureus* 為 MRSA) 的比例約為 (30.3~33.3%) 低於韓國、香港及新加坡的 MRSA 佔比 (53.9~77.4%)。

目前針對 MRSA 的治療藥物，受限於健保給付規定，多以 vancomycin 或 teicoplanin 為第一線用藥。此類 glycopeptides 屬殺菌性 (bactericidal) 抗生素，有良好的治療效果。然而，臨床使用上各有藥品副作用如腎毒性、血小板低下等用藥安全考量。此外，兩者都發現具有 "MIC creep" (意指最小抑菌濃度逐漸升高) 的情形。

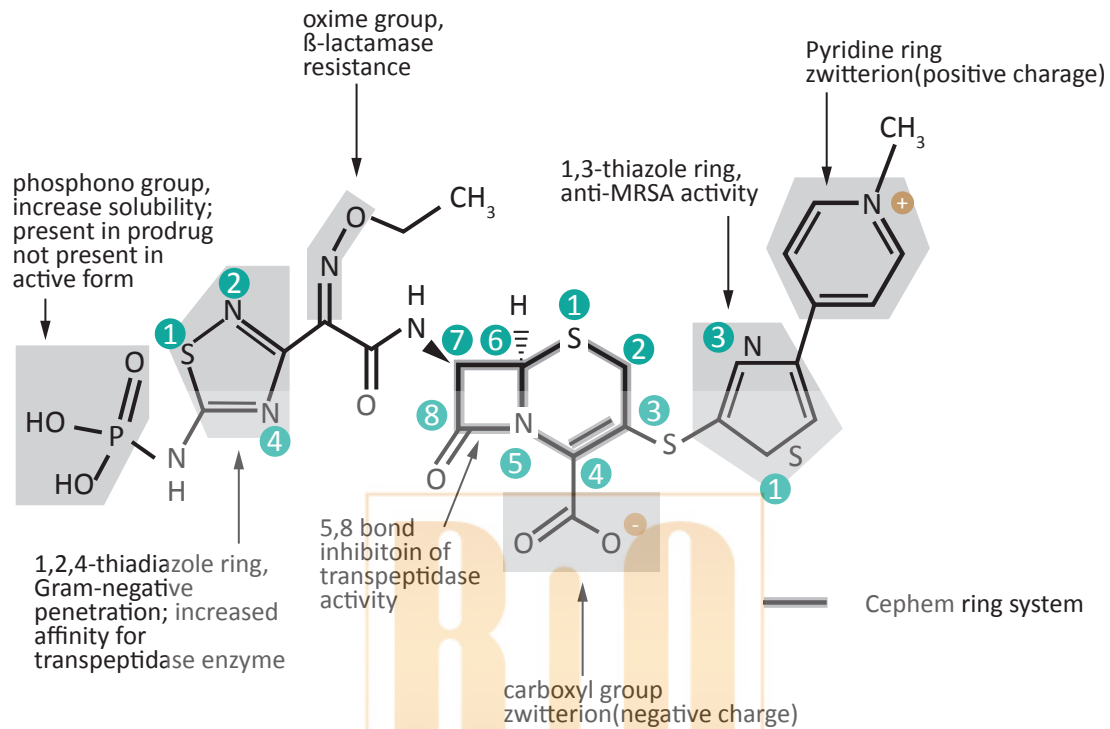
Tigecycline 的優點便是其廣效抗菌譜，使用於經驗性治療時能有效涵蓋致病菌種。但臨床使用上應注意此藥在血液及尿液的藥物濃度較低。若要針對特定細菌做最適切治療，此藥涵蓋菌株過廣，便不是最佳選擇。此外，tigecycline 易產生腸胃不適、噁心、嘔吐、腹瀉等副作用，少見亦可能引發胰臟炎、fibrinogen 低下等問題。故治療期間應監測 fibrinogen，適時補充輸注冷凍沉澱品。

Daptomycin 為一殺菌型抗生素，藥物耐受度佳，雖然偶有肌肉病變 (myopathy) 的報告，但一般來說發生率低。然而，細菌已演化出許多機制造成 daptomycin 抗藥性，如 *Staphylococcus aureus* 若帶有 mprF 基因突變，會使細胞膜外壁帶正電，減弱 daptomycin 效果。此外，daptomycin 不適用於肺部感染。

Linezolid 是目前抗 MRSA 的主要抗生素中，唯一有口服劑型的，臨床使用較為方便。但相對要注意監測包含血小板低下、乳酸中毒、血清素症候群 (serotonin syndrome)、周邊神經炎等藥物不良反應，若需長期使用 (> 3 個月)，建議照會眼科醫師確認視神經有無發炎狀態。

案例討論

88 歲男性，本次因敗血症住院，合併有乳酸中毒及急性腎損傷的情況，入院前曾發生數次跌倒。本次感染源懷疑是當年 6 月 (2018 年) 被診斷第 12 節胸椎至第 1 節的腰椎間的椎間盤發炎 (discitis)，曾使用 oxacillin、vancomycin+ceftriaxone 等治療，後來以口服 ciprofloxacin 做為維持治療。但病人一出院後，病人下背痛的症狀再度出現，追蹤其 hsCRP 亦升高，故再度入院接受 oxacillin、teicoplanin 等靜脈注射治療，並追蹤 hsCRP，發現似乎 teicoplanin 才能有效控制感染情況，故最後將抗生素換為口服 linezolid 觀察幾日後，讓病人返家。於門診追蹤約四週左右發現病人食慾下降，並在家裡發生幾次跌倒情況。緊急送至急診，抽血檢驗發現乳酸中毒 (lactic acid 12.86 mg/dL)、血紅素與血小板微幅下滑，判斷應是與長期使用 linezolid 的相關不良反應。由此案例可發現目前治療皮膚軟組織感染的兩個臨床困境，第一：細菌培養陽性率偏低—根據文獻指出，皮膚軟組織感染患者的血液培養陽性率約為 2~18.5%，局部組織液抽吸培養或許可提高陽性率至 20%。第二：是否需考慮同時治療多重細菌感染？文獻指出，若為嚴重皮膚軟組織感染而需住院治療者，約有 13.3%~20.5% 的感染為多重細菌感染³。



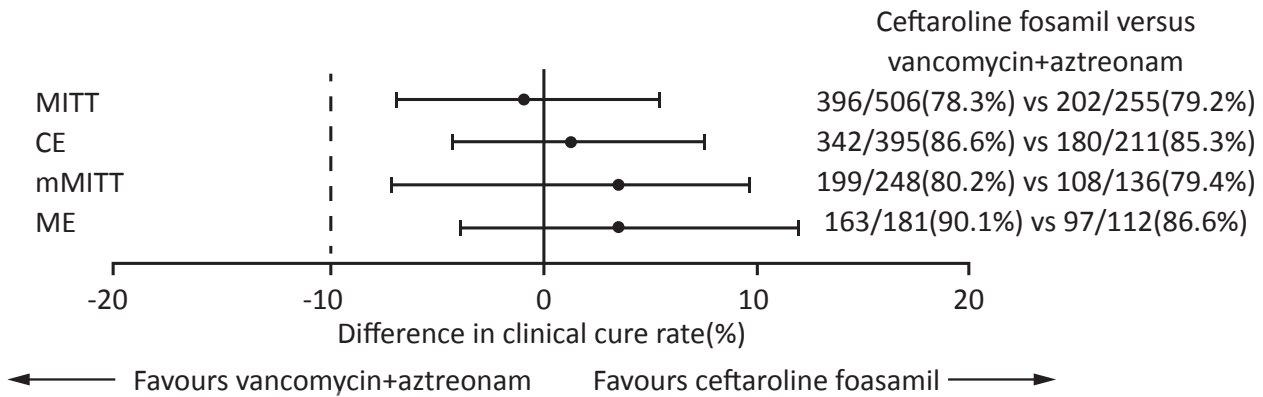
圖二 .Ceftaroline 結構式與官能基

目前快速診斷細菌感染(如 MRSA)的檢測可使用分子檢驗或是 penicillin-binding protein 2a antigen assays 等方式,如以 GeneXpert 判定病原菌,其準確度可達 > 95% 與培養結果一致的程度。Walk DM 等人曾以 Cepheid Xpert 進行研究,將傷口組織及血液檢體分別進行分子檢驗及傳統培養,發現對於無菌部位檢體(如:血液),兩項檢驗的相合度可達 98.6~99.4%,但若進行皮膚傷口組織培養,則可能混雜部分移生(colonization)細菌⁴。另外,penicillin-binding protein 2a antigen assay 則是在初步培養出細菌株時進行檢測,只需 6 分鐘便能分辨出感染源是否帶有 MRSA 感染,其敏感度與準確度分別為 98.1% 及 98.8%,能大幅縮短培養等待的時間⁵。然而,目前國內尚未能取得前述的幾種快速檢測方式。

第五代頭孢子菌素類抗生素

Ceftaroline 為第五代的頭孢子菌素類(cephalosporin)。注射劑成分為 Ceftaroline fosamil,為一前驅藥,經體內代謝後會轉換為活性 ceftaroline。目前美國藥物食品管理局核准適應症為社區型肺炎及急性細菌性皮膚軟組織感染(acute bacterial skin and skin structure infection, ABSSSI)。其藥物結構式有兩個較為特殊設計之處,可增加藥品溶解度與增強抗 MRSA 及鏈球菌的抗菌力⁶。

針對 ceftaroline 治療 ABSSSI 的第三期臨床試驗主要為 CANVAS I 及 II^{7,8},主要排除族群已接受抗生素治療超過 24 小時的患者及感染綠膿桿菌或是他種厭氧菌者,對照組為接受 vancomycin 與 aztreonam 合併治療。為了比較效果的一致性,故針對感染部位面積等設有嚴格定義:感染面積需 >75 cm²、須為傷口感



圖三 .COVERS trial 的次族群分析比較

染或是皮膚膿瘍 (major skin abscess)，根據以上定義，排除像是糖尿病足 (DM foot)、燒燙傷傷口等他種皮膚感染。主要試驗終點 (primary endpoint) 設定為用藥後 48-72 小時，皮膚發炎面積縮小 20% 以上的比例。結果顯示，在蜂窩性組織炎、皮膚膿瘍 (major skin abscess) 或其他相關感染性傷口等病人族群中，兩組抗生素治療效果相當，且在有它種共病患者，如糖尿病、周邊血管疾病 (peripheral vascular disease) 或是菌血症，亦不影響其治療成果。研究顯示有 74% 使用 ceftaroline 治療的患者可達 48-72 小時，皮膚發炎面積縮小 20% 以上，而 vancomycin 與 aztreonam 合併治療組則有 66.2% 可達試驗目標。推測其背後原因包括：根據 AWARE 監視系統顯示，亞洲的 MRSA 感染，約 80% 對於 ceftaroline 皆是具有感受性 (EUCAST 其最小抑菌濃度斷點設定為 ≤ 1 mg/L)。另一 COVERs 試驗主要針對感染範圍較大或臨床症狀較為嚴重的病人族群，發現 ceftaroline 劑量增加為每八小時施打 600 mg，其治療表現並不亞於對照組 (圖三)，且並未發現與對照組有明顯差異之藥品不良反應⁹。故對於最小抑菌濃度較高 (如 MIC > 2 mg/L) 或是病況較為嚴重的病人，或可視情況調整 ceftaroline 劑量以確保療效。

藉由上述幾個大型臨床試驗，總結 ceftaroline 幾點安全性資料：

1. 其過敏反應約為 1 ~ 3%，與他種頭孢子菌素相當，耐受度佳，但是否會與他種頭孢子菌素產生交叉反應則未可知。
2. 在大部分頭孢子菌素研究中皆觀察到使用頭孢子菌素會使 Coombs' test 陽性率增加，但並不會造成臨床上顯著意義的出血。與 vancomycin 或是 teicoplanin 相比，較不會產生骨髓抑制，但仍需注意是否有貧血情況發生。另外長期使用曾有案例報告發生嗜中性白血球低下的情況¹⁰。
3. 腎毒性發生率 $< 1\%$ ，其他如輕微頭痛或是暈眩發生率亦僅有 2 ~ 5.2%。
4. 無臨床顯著之藥品交互作用。
5. 在動物試驗曾發現使用 ceftaroline 可能增加 Enterococcus 的抗藥性。但研究發現合併 daptomycin 與 ceftaroline 治療 vancomycin-resistant Enterococcus，的確具有協同效果，且成效優於 daptomycin 與 ertapenem、cefepime、ceftriaxone 或 ampicillin 並用¹¹。目前此議題尚需較多資料以釐清 ceftaroline 對於 Enterococcus 的治療地位為何。

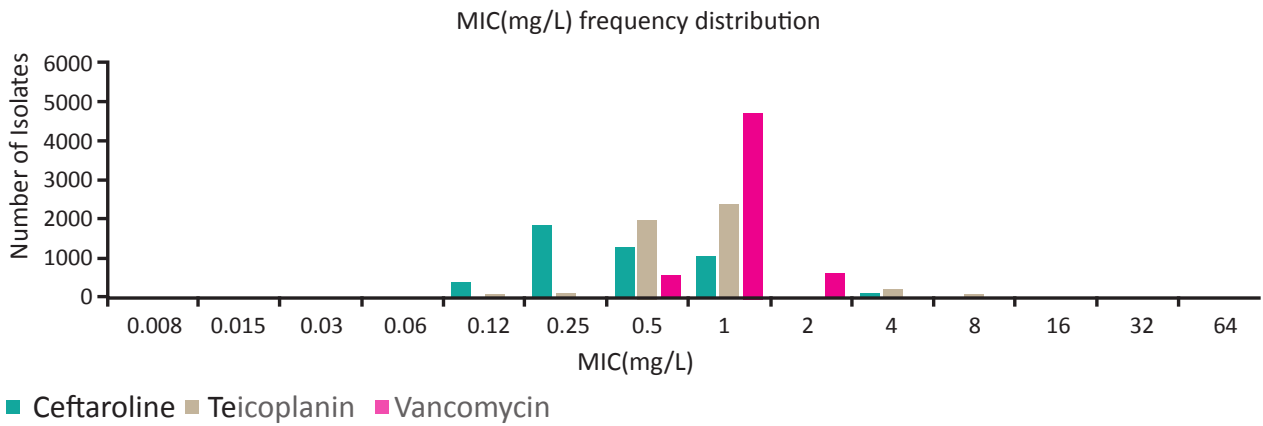
Bacteria (No. of isolates)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS) (1554)	≤ 0.008 -1	0.25	0.25
<i>S. aureus</i> (MR) (1237)	0.25-2	1	1
<i>S. aureus</i> (VISA and hVISA) (100)	0.25-4	1	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MS) (15)	0.06-0.13	0.13	0.13
<i>S. epidermidis</i> (MR) (26)	0.25-1	0.5	1
<i>Enterococcus faecalis</i> (613)	0.12 to >16	2	8
<i>Enterococcus faecium</i> (VAN-R) (26)	4-16	>16	>16
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PS) (202)	≤ 0.008 -0.12	≤ 0.008	0.015
<i>S. pneumoniae</i> (PI) (103)	≤ 0.008 -0.5	0.015	0.06
<i>S. pneumoniae</i> (PR) (296)	≤ 0.008 -0.5	0.12	0.12
Viridans group streptococci (PS) (190)	≤ 0.008 -1	0.03	0.5
Viridans group streptococci (PR) (42)	≤ 0.008 -1	0.03	0.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> (ERY-S) (91)	≤ 0.008 -0.03	≤ 0.008	≤ 0.008
<i>Streptococcus agalactiae</i> (ERY-S) (59)	≤ 0.008 -0.06	0.015	0.015
<i>S. agalactiae</i> (ERY-NS) (42)	≤ 0.008 -0.12	0.015	0.015
<i>Haemophilus influenzae</i> (BL-) (305)	≤ 0.008 -0.25	≤ 0.008	0.015
<i>H. influenzae</i> (BL+) (101)	≤ 0.008 -0.2	0.015	0.03
<i>Moraxella catarrhalis</i> (BL+) (93)	≤ 0.008 -	0.06	0.25

BL+, β -lactamase-positive; BL-, β -lactamase-negative; ERY-NS, erythromycin-non-susceptible; ERY-S, erythromycin-susceptible; hVISA, heterogeneous vancomycin-intermediate *S. aureus*; MIC, minimum inhibitory concentration; MR, methicillin resistant; MS, methicillin sensitive; PI, penicillin-intermediate; PR, penicillin-resistant; PS, penicillin-susceptible; VAN-R, vancomycin resistant; VISA, vancomycin-intermediate *S. aureus*

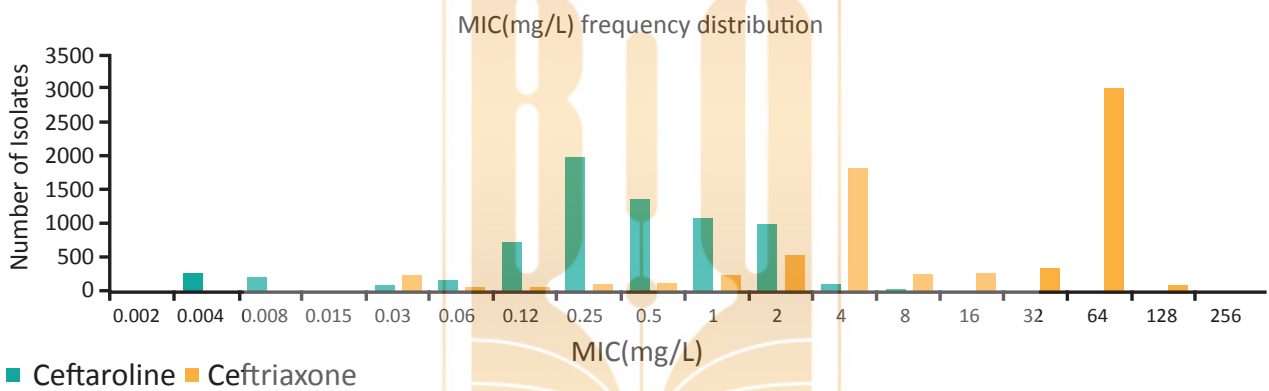
表一 .Ceftaroline 針對不同菌株的最低抑菌濃度

Bacteria (No. of isolates)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (403)	0.002-1	0.125	0.25
<i>Escherichia coli</i> (CAZ-s) (345)	≤ 0.03 to >16	0.06	0.5
<i>E. coli</i> (CAZ-NS) (63)	2 to >16	>16	>16
<i>E. coli</i> (ESBL+) (15)	0.5 to >32	>32	>32
<i>Klebsiella oxytoca</i> (19)	0.03 to >128	0.25	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (210)	≤ 0.03 to >16	0.06	0.25
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL+) (15)	32 to >32	>32	>32
<i>Proteus mirabilis</i> (58)	≤ 0.03 to >16	0.06	4
<i>Serratia marcescens</i> (59)	0.12 to >16	0.5	16
<i>Salmonella spp.</i> (46)	0.13-2	0.13	0.25
<i>Citrobacter freundii</i> (CAZ-S) (50)	0.06-16	0.12	0.25
<i>C. freundii</i> (CAZ-NS) (33)	4 to >16	>16	>16
<i>Enterobacter cloacae</i> (CAZ-S) (50)	≤ 0.03 to >16	0.12	1
<i>E. cloacae</i> (CAZ-NS) (35)	0.12 to >16	>16	>16
<i>Acinetobacter spp.</i> (47)	≤ 0.03 to >16	4	>16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (58)	1 to >128	16	>128

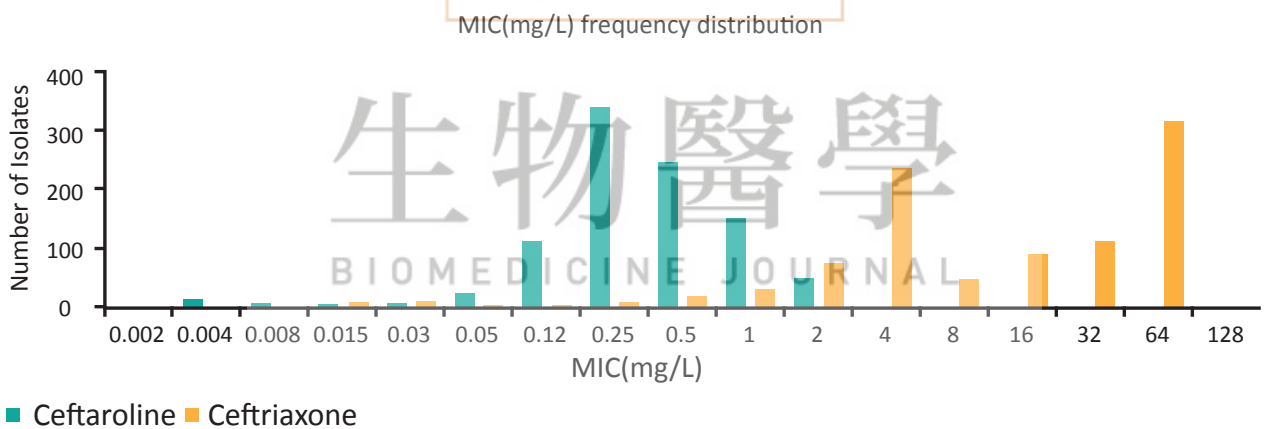
表一 (續). Ceftaroline 針對不同菌株的最低抑菌濃度



圖四 .*Staphylococcus aureus* 不同分離株對三種抗生素最低抑菌濃度之比較



圖五 .*Streptococcus pneumoniae* 不同分離株對 ceftaroline 及 ceftriaxone 的最低抑菌濃度比較



圖六 . 台灣 *Streptococcus pneumoniae* 不同分離株對 ceftaroline 及 ceftriaxone 的最低抑菌濃度比較

Ceftaroline 結構包含 1,3-thiazole ring，故可對抗 MRSA 感染，且依然保留 β -lactam 的結構，故亦具備對抗大部分格蘭氏陰性菌的能力。體外抗菌活性如表一，如同其他頭孢子菌素類抗生素一般，此藥品對於 Enterococcus、非產氣性格蘭氏陰性菌 (non-fermentative Gram negative bacilli)，如：*Acinetobacter spp.*、*Pseudomonas aeruginosa* 等皆不具治療效果。除此之外，針對 *Staphylococcus aureus* 或是常見的格蘭氏陰性菌如：*Haemophilus influenza* 或是 *Moraxella catarrhalis* 的敏感度都是極高的。抗格蘭氏陰性菌的能力效果與第三代頭孢子菌素類抗生素如 ceftriaxone 相似。

以 *Streptococcus pneumoniae* 而言，根據 AWARE surveillance 監視系統顯示，ceftaroline 的 90% 最小抑菌濃度 (90% minimum inhibitory concentration, MIC₉₀) 為 0.12 mg/L，與 ceftriaxone 相較 MIC₉₀ 有 2-4 倍的差異¹²。自 2018 年起，有藥廠合併先前數個全球性大規模細菌普查系統，產生新的大規模調查系統－ATLAS (網址：<https://atlas-surveillance.com/>)，可藉由選擇篩選條件呈現不同抗生素對於各菌種的 MIC 變化。以 *Staphylococcus aureus* 為例：可設定觀察 2010-2014 年間，亞洲地區 ceftaroline、teicoplanin 或 vancomycin 對於 *Staphylococcus aureus* 的 MIC

變化如圖四，ceftaroline 的 MIC 皆穩定處於 0.1～0.5 mg/L 之間，而 vancomycin 及 teicoplanin 皆出現 "MIC creep" 的情形。

若是針對 *Streptococcus pneumoniae*，比較 ceftaroline 及 ceftriaxone 兩者在亞洲的 MIC 分布如圖五；ceftaroline 對於 *Streptococcus pneumoniae* 的 MIC 大多分布於 1 mg/L 以下，而 ceftriaxone 則有些菌株的 MIC 偏高。值得注意的是，若單獨呈現台灣菌株 MIC 分布 (圖六)，在 ceftaroline 尚未於台灣上市前，該資料庫所顯示的 MIC 與其他國家相比偏高，顯示其抗藥性問題應持續觀察追蹤；而 ceftriaxone 的 MIC 則大部分落於 4 mg/L 以上。

Ceftaroline 的藥物動力學表現與其他 β -lactam 抗生素相似，為 time-dependent，其代謝半衰期為 2.7 小時，建議給藥頻率為每八至十二小時給一劑。88% 藥品經腎臟排除，故劑量需依照腎功能調整，但不需依據肝功能進行劑量調整。小兒劑量與成人不同，主要因為小兒代謝 ceftaroline 速度較成人快，故劑量有所不同，且施打頻率皆為每八小時給予 (表二)。針對 *Staphylococcus aureus* 所造成的皮膚軟組織感染，若 ceftaroline MIC > 2 mg/L，建議應每八小時給一劑 600 mg。

Age and Bodyweight	Dosage	Frequency	Infusion time (minutes)
≥ 12 years to <18 years and bodyweight <33kg	12mg/kg	Every 8 hours	60
≥ 2 years to <12 years	12mg/kg	Every 8 hours	60
≥ 2 months to <2 years	8mg/kg	Every 8 hours	60

表二 .Ceftaroline 在一般兒科病人 (CrCL > 50 mL/min) 的劑量建議

在藥品安全性部分，根據上市後第四期臨床試驗顯示，主要常見藥品不良反應皆為腸胃不適、噁心、嘔吐，僅少部分病人發生皮疹或是腎功能異常¹³。因此，對於 MRSA 感染患者，可將 ceftaroline 列入治療考量之一。

Ceftaroline 為一廣效抗生素，在成人、兒科及腎功能不良病人都有明確建議劑量。相關研究已證實其使用於複雜性皮膚及軟組織感染的療效及安全性。目前可用於 MRSA 感染的抗生素有限，考量個別藥品的治療差異與相關藥物不良反應，ceftaroline 或可成為對抗此類感染強而有力的生力軍。

參考文獻

1. Chiang CH, Pan SC, Yang TS, et al. Healthcare-associated infections in intensive care units in Taiwan, South Korea, and Japan: recent trends based on national surveillance reports. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:129.
2. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftaroline and comparator agents tested against bacterial isolates causing skin and soft tissue infections and community-acquired respiratory tract infections isolated from the Asia-Pacific region and South Africa (2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:61-8.
3. Brook I. Microbiology of polymicrobial abscesses and implications for therapy. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:805-10.
4. Wolk DM, Struelens MJ, Pancholi P, et al. Rapid detection of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in wound specimens and blood cultures: multicenter preclinical evaluation of the Cepheid Xpert MRSA/SA skin and soft tissue and blood culture assays. *J Clin Microbiol* 2009;47:823-6.
5. Yu D, Stach L, Newland JG, Selvarangan R, et al. Integrating a Rapid Diagnostic Test and Antimicrobial Stewardship: Optimizing Discharge Antibiotics in Skin and Soft Tissue Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1362-4.
6. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 3:iii11-8.
7. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, et al. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 Suppl 4:iv41-51.
8. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, et al. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 Suppl 4:iv53-iv65.
9. Dryden M, Zhang Y, Wilson D, Iaconis JP, Gonzalez J. A Phase III, randomized, controlled, non-inferiority trial of ceftaroline fosamil 600 mg every 8 h versus vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and soft tissue infection with systemic inflammatory response or underlying comorbidities. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3575-84.
10. LaVie KW, Anderson SW, O'Neal HR, Jr., Rice TW, Saavedra TC, O'Neal CS. Neutropenia Associated with Long-Term Ceftaroline Use. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:264-9.
11. Smith JR, Barber KE, Raut A, Aboutaleb M, Sakoulas G, Rybak MJ. beta-Lactam combinations with daptomycin provide synergy against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1738-43.
12. Jones RN, Farrell DJ, Mendes RE, Sader HS. Comparative ceftaroline activity tested against pathogens associated with community-acquired pneumonia: results from an international surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 3:iii69-80.
13. Casapao AM, Davis SL, Barr VO, et al. Large retrospective evaluation of the effectiveness and safety of ceftaroline fosamil therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2541-6.