

多重抗藥性格蘭氏陰性菌治療挑戰 - 新一代頭孢菌素 / 乙內醯胺酶抑制劑組合臨床定位

Prof. David Paterson¹、廖姮晴²、許樂仁³

¹ UQCCR, Australia

² 台大臨床藥學研究所，台北，台灣

³ 生物醫學編輯部，台北，台灣

壹、前導案例

首先，以一個案例來了解臨床上會遇到的問題：65 歲男性，過去有高血壓、冠狀動脈疾病、第二型糖尿病及良性攝護腺腫大的病史，因為意識混亂、發燒、尿液減少，被診斷為敗血性休克 (septic shock)，理學檢查發現病人有冒汗、意識混亂，體溫高達 39.5 度 C，血壓 88/55 mmHg，沒有心雜音、肺部異常及蜂窩性組織炎，lab data 中發現 WBC 18.4 並且有左移情形，此時該如何選擇治療此病人的經驗性抗生素呢？

1. Ceftriaxone

2. Piperacillin/tazobactam

3. Meropenem

在病人的血液和尿液中，培養出 ESBLs (Extended-spectrum β -lactamases，以下簡稱 ESBLs) producing *E. coli*，對於 ceftriaxone、gentamicin、piperacillin/tazobactam、ciprofloxacin 有抗藥性，對於 meropenem、ceftazidime/avibactam 則沒有抗藥性，根據以上的情況，選擇藥物須考慮治療效果、抗藥性報告以及抗生素使用可能造成的問題，其中抗藥性是一個現今很大的治療難題。因此我們要討論的內容，即為 ceftazidime/avibactam 是否能

用於治療可能為 ESBLs 抗藥性菌種或綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 感染的病人。

貳、抗生素的發展與未來方向

Cephalosporin 的發現起源，來自於 1948 年義大利的薩丁尼亞島海岸，當時被污水排水口帶出來的 *E. coli* 汙染後海水變得髒濁，卻有一小塊區域是清澈的，科學家 Giuseppe Brotzu 取出乾淨區域的水進行培養後，發現裡面沒有 *E. coli*，而是有真菌 *Cephalosporium acremonium* 存在。自此開啟了各代 cephalosporin 的發現與發明。不幸的是，細菌能夠透過多種變異產生水解酶破壞抗生素，其中一種常見的抗藥性機轉即為分泌 ESBLs 破壞 penicillin 類抗生素及第三代 cephalosporins 等藥物。抗生素的全球抗藥性問題日益嚴重，亞洲地區感染 *K. pneumoniae* 和 *E. coli* 的病人中對第三代 cephalosporins 具有抗藥性的比例高達 50%，顯示出這個問題的嚴重性與重要性¹。

在 MERINO 臨床試驗²中，研究設計為探討 piperacillin/tazobactam 用於治療對於 ceftriaxone 產生抗藥性的 *E. coli* 或 *Klebsiella*

通訊作者：許樂仁 藥師

電話：02-2778-7711

地址：106 台北市大安區忠孝東路三段 249-1 號 10 樓

菌屬之血液感染，是否不劣於 meropenem。無論病人接受到何種經驗性抗生素的治療，一旦在細菌培養中發現對於 ceftriaxone 產生抗藥性的 E. coli 或 Klebsiella，便進行隨機分配，主要的試驗終點為總死亡率 (all-cause mortality)。研究結果發現，使用 piperacillin/tazobactam 的組別中，死亡率顯著高於使用 meropenem 的組別 (risk difference 8.6% [95% CI: 3.4-14.5%], RR 3.4 [95% CI 1.4-7.6] , p=0.002)。這個研究的結論指出，Piperacillin-tazobactam 不應該作為 ESBL-producing Enterobacteriaceae 造成之血液感染的第一線治療，但若過度使用 meropenem，則會造成嚴重抗藥性的問題，例如 ESBLs。研究指出抗藥性菌株的嚴重感染，其死亡率會達到 40% 至 50%，甚至於印度的某些地區在治療急性白血病 (acute leukemia) 時，因為藥物導致的免疫力低下，此類病人的感染風險極高，但當地帶有 NDM 基因的菌株多，發現治療後的感染死亡率反而更高，因此病人皆須轉移至其他城市進行治療。由於抗藥性問題，找到一個 carbapenem 類抗生素的替代、備用選項，變成一個重要的課題。

Beta-lactam 與 beta-lactamase 抑制劑的合併使用，是可能的發展方向之一，最理想的組合為找到安全、使用經驗多且具有抗綠膿桿菌活性的 Beta-lactam 類抗生素，加上有廣效抑制 beta-lactamase 效果的抑制劑，能涵蓋目前已知的抗藥性菌株，如 ESBLs、KPC、OXA-48、NDM 等；最後，此合併組合盡量不要涵蓋到厭氧菌，減少多重抗藥性菌株的產生。

參、ceftazidime/avibactam 的臨床使用

Ceftazidime 已經使用超過 20 年，擁有良好的抗綠膿桿菌活性，avibactam 對於 MBLs 以外的常見 beta-lactamase 皆具有抑制性，且兩者並用不具有抗厭氧菌的效果，為良好的合併治療選擇之一。Ceftazidime/avibactam 已有數個第三期跨國多中心隨機分配臨床試驗，包含 RECLAIM³、RECAPTURE⁴、REPRISE⁵ 及 REPROVE⁶ 試驗。

其中，REPROVE 試驗針對 HAP(hospital-acquired pneumonia) 與 VAP(ventilator-associated pneumonia) 的住院成年病人，比較使用 ceftazidime/avibactam 與 meropenem 的治療效果、安全性與耐受性，試驗中點為治癒率。兩組的病人感染菌種主要為革蘭氏陰性菌，約有七成為 Enterobacteriaceae 感染，三成為綠膿桿菌感染，其中共有 28% 的感染菌株對於 ceftazidime 有抗藥性。在主要試驗終點上，兩組皆達到約八成的治癒率，治療效果相似；不良反應在兩組的分布平均，發生率大於 5% 的不良反應包含腹瀉、低血鉀、貧血、便秘、嘔吐等，嚴重不良反應在 ceftazidime-avibactam 組與 meropenem 組分別為 19% 與 13%，因不良反應而停止使用藥品的比例則分別為 4% 與 3%。REPROVE 試驗說明了 ceftazidime-avibactam 用於治療 HAP、VAP 的效果並不劣於 meropenem，且沒有新的安全性疑慮被發現，為 ceftazidime-avibactam 作為 carbapenem 類的替代選擇提供了更多的文獻證據。

肆、臨床案例

32 歲男性，沒有其他病史，由於騎機車發生車禍造成之頭部創傷住進加護病房，由於神經反應狀態不佳，有持續使用呼吸器，在入院第二天發生發燒 (39°C)、血壓 110/75 mmHg，需要 50% 氧氣才能維持血氧飽和度在 95%。胸部 X 光發現其右側肺葉有浸潤現象，經驗性的使用了 piperacillin/tazobactam 治療。細菌培養結果發現有 Haemophilus influenzae 與 Staphylococcus aureus，且皆為產生 beta-lactamase 的菌株，持續使用 piperacillin/tazobactam 至入院第六天時，整體復原情況不佳，左側肺葉也出現浸潤情形、氧氣的需求量上升且發燒，此次在插管之管路中培養出革蘭氏陰性的球菌感染，此時該如何調整抗生素的選擇呢？

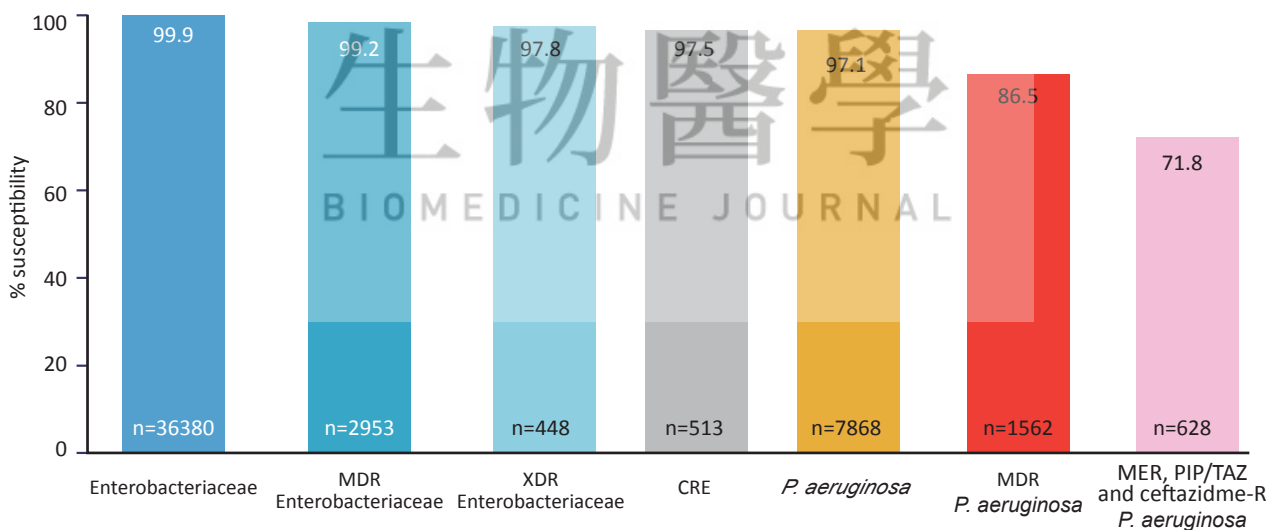
1. 持續使用 piperacillin/tazobactam
2. 更改為 meropenem
3. 更改為 colistin 合併 tigecycline
4. 更改為 ceftazidime/avibactam

詳細的細菌培養結果中，發現為綠膿桿菌感染，對於 piperacillin/tazobactam、ceftolozane/tazobactam、Meropenem 皆有抗藥性，對於 ceftazidime/avibactam、Colistin 則無。以個人的臨床經驗，考量到細菌培養的結果，同時為了減少使用抗生素造成的過敏、腎毒性風險，且為了之後進行抗生素降階進行準備，使用 ceftazidime/avibactam 為一個適當的選擇。

伍、適合族群與結論

在美國的各醫學中心的資料中發現 (如圖一)，ceftazidime/avibactam 對於 MDR Enterobacteriaceae and *P. aeruginosa* 的敏感性皆有約九成，其中值得注意的是對於 meropenem、piperacillin/tazobactam、ceftazidime 具有抗藥性的綠膿桿菌，對於 ceftazidime/avibactam 的敏感度也有七成⁷。

目前證據、臨床經驗支持適合使用 ceftazidime/avibactam 作為經驗性療法的病



圖一 . ceftazidime/avibactam 對多重抗藥性菌株敏感性

人族群，包含與肺炎、複雜性泌尿道感染、複雜性腸道內感染相關之嚴重敗血症或菌血症，或為高風險具 Carbapenem 抗藥性之綠膿桿菌感染病人，如最近曾使用廣效抗生素、長期住院、有使用侵入性裝置、加護病房病人等，但仍需更多不同地區的流行病學、回溯性研究證據來支持。

陸、結論

Ceftazidime/avibactam 是一個對於綠膿桿菌與 ESBLs 具有高度活性的抗生素選擇，可以經驗性使用在高 MRD 綠膿桿菌感染風險之病人，為無法使用 carbapenem 類治療之抗藥性菌株的替代選擇，且相對安全且低腎臟毒性。

參考文獻

1. Jean SS, et al. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Apr;37(4):291-5.
2. Harris PN, et al. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections due to ceftriaxone non-susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp (the MERINO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015 Jan 27;16:24. doi: 10.1186/s13063-014-0541-9.
3. Mazuski JE, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis* 2016;62:1380–9.
4. Wagenlehner F, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis* 2016;63:754–62.
5. Carmeli Y, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:661–73.
6. Torres A, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):285–95.
7. Sader, HS, et al. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam Tested against Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from U.S. Medical Centers, 2013 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Oct 24;61(11). pii: e01045-17.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL