

碳青黴烯抗藥性腸道菌感染治療挑戰與新解 – 新一代頭孢菌素 / 乙內醯胺酶抑制劑組合

David Paterson¹、徐孟楨^{2,3}、許樂仁²

¹UQCCR, Australia

²台大臨床藥學研究所, 台灣, 台北

³生物醫學編輯部, 台灣, 台北

壹、前言

抗生素的全球抗藥性問題日益嚴重, 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就是分泌 ESBLs (Extended-spectrum β -lactamases) 破壞 penicillins 及第三代 cephalosporins 等藥物, 亞洲地區感染 *K. pneumoniae* 和 *E. coli* 的病人中對第三代 cephalosporins 有抗藥性的比例高達 50%, 而歐美則占 10-50%¹, 臨床醫師會使用後線藥物 carbapenem 類來對付 ESBLs 菌種, 2018 年在美國醫學會期刊 (The Journal of the American Medical Association, JAMA) 刊登的研究顯示 meropenem 和 piperacillin-tazobactam 相比, 使用 meropenem 能顯著降低感染 ESBLs 病人的 30 天死亡率²。但近日統計 2014-2017 年數據顯示對 carbapenem 抗藥性的腸道菌屬 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, 簡稱 CRE) 逐漸增加, 亞洲地區約有 20-30% 的 *K. pneumoniae* 和 *E. coli* 菌株具抗藥性¹, 細菌藉由攜帶 KPC、OXA-48、NDM-1 等基因得以分泌水解酵素 carbapenemase, 加上感染 CRE 的病人有較高風險會接受不足的經

驗性治療 (inadequate empirical treatment) 進而導致預後變差³, 除了對 carbapenem 類有抗藥性, 歐洲已陸續有多國的案例報告指出部分 CRE 菌種也對另一後線藥物 colistin 感受性降低^{4,5}, 此種多重抗藥細菌會大幅增加病人死亡風險⁶, 世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 預測未來病人死於抗藥性細菌的比例將會超越癌症, 因此, 全世界需要投注更多資源在新一代抗生素的研發⁷。

貳、新一代抗生素治療選擇

由於 CRE 產生抗藥性的其中一種主要機轉是分泌 carbapenemase, 而不同基因片段製造出的水解酵素不同, 分為三種類別 (class), class A 為帶有 KPC 基因會分泌 serine carbapenemase 的菌種, class B 為帶有 NDM、IMP、VIM 片段且會分泌 metallo- β lactamases (MBLs), class D 則是帶有 OXA-48 基因的菌種。目前治療 CRE 細菌的主力藥物需要 β lactamases 抑制劑, 如新藥 ZAVICEFTA® (ceftazidime-avibactam) 利用 avibactam 抑制 carbapenemase 的效果, 讓 ceftazidime

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

發揮藥效。比起其他 beta-lactamase 抑制劑，avibactam 能更廣效地抑制帶有 class A、B、D 基因的細菌，不過，現今的 β lactamases 抑制劑包含 avibactam, relebactam 和 varobactam 皆無法治療帶有 class B 基因的菌種 (表一)⁸⁻⁹。

Ceftazidime+avibactam 不僅廣效抑制 class A 和 class D 的 carbapenemases，在藥效試驗顯示能在最小抑菌濃度 (Minimum inhibitory concentration, MIC) 0.5-1 mg/L 下安全地治療腸道菌和綠膿桿菌感染¹⁰，沒有引發相關毒性。藥物動力學試驗顯示 ceftazidime 和 avibactam 皆從腎排除，不經肝代謝，半衰期約 2.7 小時，肺穿透率佳因此能夠治療肺炎，且兩種藥物的藥動特性相似因此調整劑量非常方便。對於肝功能不佳的特殊族群無需調整劑量，而肌酸肝廓清率 (creatinine clearance) <50 ml/min 腎功能不佳者則須依照仿單降低用量。2019 年美國食藥署也已核准 ceftazidime-avibactam 用在 3 個月以上小兒的腹內感染治療。

參、真實世界數據研究 (Real world evidences)

美國醫療中心的數據顯示新藥 ceftazidime-avibactam 對於多重抗藥的腸道菌及綠膿桿菌皆有 97% 以上的感受性¹¹，另外，在匹茲堡研究 77 位感染 CRE 病人使用 Ceftazidime-avibactam 的效果，其 30 天存活率達 81%，治療尿道感染和菌血症成功率達 75-88%¹²。由於台灣抗藥菌株以帶有 KPC, OXA-48 基因為主，因此加入 ceftazidime-avibactam 作為治療選項應能帶來許多臨床好處。而究竟應單用 ceftazidime-avibactam 或是作為其他抗生素的輔助治療，仍是臨床上未有定論的問題，我的治療經驗是菌血症和肺炎病人大多單一使用 ceftazidime-avibactam 就足以控制感染，若為嚴重的加護病房病人會考慮加上 tigecycline 或 colistin。另外，觀察性研究 CRACKLE study 分析 700 位感染 CRE 的病人，比較使用 ceftazidim-avibactam 和 colistin 的 30 天死亡率，結果使用 ceftazidime-avibactam 的死亡率遠低於使用 colistin 組 (9%

	基因片段	Clavulanic acid	Tazobactam	Varobactam	Relebactam	Avibactam
Class A	TEM, SHV	V	V	V	V	V
	CTX-M	X	V	V	V	V
	KPC	X	X	V	V	V
Class B	IMP, VIM, NDM1	X	X	X	X	X
Class C	AmpC	X	X	V	V	V
Class D	OXA-48	X	X	X	TBD	V

TBD= to be determined

表一. β lactamases inhibitor 活性

vs. 32%, $p = 0.001$)¹³, 推測 colistin 組的預後較差可能導因於其腎毒性及副作用; 同樣地, 2018 年 Tumbarello 等人研究 ceftazidime-avibactam 作為救援性治療 (salvage therapy) 與其他抗生素合用, 有使用 ceftazidime-avibactam 組別的死亡率顯著低於其他組別 (Odds ratio 0.27 [0.13, 0.57])¹⁴。綜合以上研究, ceftazidime-avibactam 不僅對治療 CRE 有感受性, 更應考慮作為前線的經驗性用藥。

肆、Q & A

Q1: 若病人為腹腔內感染 (Intra-abdominal infection), 您會使用的經驗性療法 Tigecycline 或是 Zavicefta?

A1: 首先要先區分兩個抗生素的角色, Tigecycline 不僅對腸道菌有效, 也能抑制厭氧菌; 而 Zavicefta 則主要對革蘭氏陰性菌 (包含綠膿桿菌) 有效, 因此通常 Zavicefta 需另外加上 metronidazole 以抵抗厭氧菌。由於許多腹腔內感染的病人是來自加護病房或是手術等複雜感染源, 因此建議以複雜性感染的多種病原菌為考量, 另外, 最重要的是找出感染源避免再次復發。

Q2: 對於 CRE 菌種您會建議使用 Eravacycline 或 Avycaz® (Ceftazidime-avibactam) 呢?

A2: Eravacycline 在複雜性泌尿感染的大型臨床試驗中顯示治療效果比 Carbapenem 差, 因此目前在 FDA 通過的適應症是應用在腹腔內感染, 雖然 Eravacycline 也是治療 CRE 的選項之一, 但其泌尿道感染的失利仍很可惜。

Q3: 病人若感染 Carbapenem resistant klebsiella pneumonia 會建議使用 Zavicefta 或 Zavicefta 並用 Tigecycline 呢?

A3: 有部分醫師會並用, 但是我個人比較偏向使用單用 Zavicefta, 因為 Tigecycline 在菌血症及泌尿道感染的病人藥品穿透力差, 效果不彰。

Q4: 您會使用雙倍劑量的 Tigecycline 來治療 CRE 嗎?

A4: 是的, 在加護病房的嚴重病人會使用雙倍劑量 Tigecycline 治療, 雖然沒有直接的臨床試驗證據支持哪一種療法比較好, 但我大多時候會先單用 Zavicefta, 因為有些病人使用高劑量 Tigecycline 會有噁心嘔吐的副作用。

伍、結語

治療抗藥性菌種 CRE 的新藥 ceftazidime-avibactam 對帶有 KPC 和 OXA-48 基因的細菌有高度感受性, 且擁有良好安全性及有助於臨床預後, 因此, 在曾長過抗藥性菌株或住在加護病房的高風險 CRE 病人應作為前線治療之外, 也可以作為 colistin 的替代選項, 減少腎衰竭風險。

參考文獻

1. ResistanceMap. cddep.org (Accessed: 08-19-2019)
2. Harris, P. N., Tambyah, P. A., Lye, D. C., Mo, Y., Lee, T. H., Yilmaz, M., ... & Righi, E. (2018). Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *Jama*, 320(10), 984-994.
3. Zilberberg, M. D., Nathanson, B. H., Sulham, K., Fan, W., & Shorr, A. F. (2017). Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC infectious diseases*, 17(1), 279.
4. Monaco, M., Giani, T., Raffone, M., Arena, F., Garcia-Fernandez, A., Pollini, S., ... & Rossolini, G. M. (2014). Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Eurosurveillance*, 19(42), 20939.
5. Prim, N., Rivera, A., Rodríguez-Navarro, J., Español, M., Turbau, M., Coll, P., & Mirelis, B. (2016). Detection of *mcr-1* colistin resistance gene in polyclonal *Escherichia coli* isolates in Barcelona, Spain, 2012 to 2015. *Eurosurveillance*, 21(13), 30183.
6. Rojas, L. J., Salim, M., Cober, E., Richter, S. S., Perez, F., Salata, R. A., ... & Domitrovic, T. N. (2016). Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: laboratory detection and impact on mortality. *Clinical Infectious Diseases*, 64(6), 711-718.
7. World Health Organization. (2014). Antimicrobial resistance global report on surveillance: 2014 summary (No. WHO/HSE/PED/AIP/2014.2). World Health Organization.
8. Lagacé-Wiens, P., Walkty, A., & Karlowsky, J. A. (2014). Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core evidence*, 9, 13.
9. Wong, D., & van Duin, D. (2017). Novel beta-lactamase inhibitors: unlocking their potential in therapy. *Drugs*, 77(6), 615-628.
10. Livermore, D. M., Meunier, D., Hopkins, K. L., Doumith, M., Hill, R., Pike, R., ... & Woodford, N. (2017). Activity of ceftazidime/avibactam against problem Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* in the UK, 2015–16. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(3), 648-657.
11. Sader, H. S., Castanheira, M., Shorridge, D., Mendes, R. E., & Flamm, R. K. (2017). Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam tested against multidrug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from US medical centers, 2013 to 2016. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(11), e01045-17.
12. Shields, R. K., Nguyen, M. H., Chen, L., Press, E. G., Kreiswirth, B. N., & Clancy, C. J. (2018). Pneumonia and renal replacement therapy are risk factors for ceftazidime-avibactam treatment failures and resistance among patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(5), e02497-17.
13. Van Duin, D., Lok, J. J., Earley, M., Cober, E., Richter, S. S., Perez, F., ... & Kaye, K. S. (2017). Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases*, 66(2), 163-171.
14. Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., Corona, A., De Rosa, F. G., Bassetti, M., Mussini, C., ... & De Gasperi, A. (2018). Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*, 68(3), 355-364.