

Ceftazidime-avibactam 治療 多重抗藥性革蘭氏陰性菌之臨床應用

【彰化基督教醫院 鍾松原/陳昶華 摘評】

近自 1980 年代首次出現以來，會產生廣效性乙內醯胺酶 (extended-spectrum β -lactamase, ESBL) 的腸桿菌 (Enterobacterales) 出現頻率越來越高，已成為目前主要的抗藥性細菌。碳青黴烯類 (Carbapenem) 是對付此種感染的最後手段，但隨著碳青黴烯類大量使用，也導致抗碳青黴烯類腸桿菌 (Carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE) 的出現，2017 年 Grundmann[2] 等人針對歐洲 CRE 盛行率的調查顯示每 10,000 個住院病人中有 1.3 個病人為 CRE 感染，而其他多重抗藥性革蘭氏陰性菌 (Multidrug-resistant Gram-negative bacteria, MDR-GNB)，例如抗碳青黴烯類綠膿桿菌 (Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)、抗碳青黴烯類鮑氏不動桿菌 (Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 也越來越常見。

Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) 是一種新型乙內醯胺/乙內醯

胺酶抑制劑 (BLs/BLIs)，其中 AVI 屬於非乙內醯胺結構的 BLIs，可抑制 ESBL 以及 Ambler A 類 (*GEM*、*SHV*、*CTX-M*、*KPC*)、C 類 (*AmpC*)、D 類 (*OXA-48*) 的酵素，但無法抑制金屬乙內醯胺酶 (metallo-lactamase, MBLs) 活性。加上 AVI 可使 CAZ 恢復對腸桿菌、綠膿桿菌的抗菌活性，而鮑氏不動桿菌因為能製造 AVI 無法抑制的酵素 (*OXA-51*, *23*, *40*, *24-like*)，故常具有抗藥性。目前美國 FDA 許可的適應症包含複雜性腹腔內感染 (complicated intra-abdominal infections, cIAI)、複雜性泌尿道感染 (complicated urinary tract infections, cUTI)、院內細菌性肺炎 (hospital-acquired bacterial pneumonia, HABP) 及呼吸器相關細菌性肺炎 (ventilator-associated bacterial pneumonia, VABP)；美國感染症醫學會在 2022 年發布的指引[3]則建議用於 CRE 引起的上述感染症，以及因綠膿桿菌導致難以治療的感染。此

外，CAZ-AVI 與 aztreonam 的組合也被建議用來治療能製造 MBLs 的 CRE 感染。

在新型 BLs/BLIs 未上市前，治療 CRE 的傳統用藥包含 colistin、carbapenem、aminoglycoside、tigecycline，目前也有多個研究探討 CAZ-AVI 跟這些抗生素的療效差異，2018 年 Van Duin[4] 等人所做的前瞻性多中心研究收納 137 個病人，比較 CAZ-AVI 與 colistin 對 CRE 的療效，結果在校正後的 30 天整體住院死亡率 CAZ-AVI 組跟 colistin 組分別為 9%、32% (95% 信賴區間 (CI) 9~35%， $p = 0.001$)；2022 年 Almangour 等人的回溯性多中心研究收納 230 個病人，在治療成功率上 CAZ-AVI 組跟 colistin 組分別為 71%、52% ($p = 0.004$, odd ratio (OR): 2.29, 95% CI 1.31~4.01)，死亡率也是 CAZ-AVI 組較低 (35% vs 44%， $p = 0.156$, OR: 0.67, 95% CI 0.39~1.16)。與其他抗生素相比也有類似結果，2018 年 Zhong[6] 等人發表的系統性回顧及統合分析，納入 12 篇研究共 4,951 人，結果 CAZ-AVI 與其他抗生素 (碳青黴烯類、colistin、tigecycline 等) 相比，對 CRE 感染有較佳的臨床反應 (clinical response, relative risk (RR) 1.61, 95% CI 1.13~2.29) 及較低的死亡率 (RR 0.29, 95% CI 0.13~0.63)。而與另一種新型 BLs/BLIs Meropenem/vaborbactam (MVB) 在療效上也很類似，2020 年

Ackley[7] 等人的多中心回溯性世代研究收納 131 個病人，結果無論是治療成功率 (61.9% vs 69.2%， $p = 0.49$)、30 天死亡率 (19.1% vs 11.5%， $p = 0.57$)、平均住院天數 (15.3 天 vs 15.6 天， $p = 0.99$) 皆無顯著差異。值得一提的是 CAZ-AVI 組有 3 個病人對 CAZ-AVI 產生抗藥性，但 MVB 組並無抗藥性產生。

隨著 CAZ-AVI 使用增加，抗藥性也隨之產生，導致抗藥性的機轉包括酵素使抗生素失去活性 (乙內醯胺酶)、孔洞蛋白 (porin) 突變降低抗生素的通透性、增加抗生素的排出，以及標的蛋白 (target protein) 突變。尤其是 blaKPC 的基因突變常導致對 CAZ-AVI 的抗藥性，其突變主要發生在蛋白結構的四個環 (loop) 上，當中的環突變後會導致 AVI 結合至乙內醯胺酶的能力降低，CAZ 水解活性也會減弱，導致抗藥性。其他 Ambler A 類乙內醯胺酶，如 CTX-M-14、VEB-1 也可經由胺基酸取代 (substitution) 來獲得抗藥性；另外 B 類乙內醯胺酶則是原本就具有 CAZ-AVI 抗藥性，因為 AVI 無法抑制 MBLs 活性。引起抗藥性的危險因子有像是使用不適當劑量 (suboptimal dose) 的 CAZ-AVI、先前曾使用 CAZ-AVI、單用 CAZ-AVI 等。目前對於 CAZ-AVI 抗藥性的 CRE 仍無較佳的抗生素可用，不過 2018 年 Athans[8] 發表一位發表了一位肝移植病人的案例報告中，使用 MVB 作為援救療

法 (salvage therapy) 成功治癒了 CAZ-AVI 抗藥性的感染，也暗示 MVB 或許是另一種治療選擇。

除了 CRE，CAZ-AVI 對多重抗藥性綠膿桿菌 (*Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa*, MDR-PA) 也有抗菌活性，2022 年 Chen[9] 等人發表的單中心、回溯性的觀察性研究收納 136 人，比較 CAZ-AVI 和 polymyxin 對 CRPA 感染的療效，結果在 14 天死亡率 (5.9% vs 27.1%, $p = 0.002$)、30 天死亡率 (13.7% vs 47.1%, $p < 0.001$)、住院死亡率 (29.4% vs 60.0%, $p = 0.001$) CAZ-AVI 都有較佳的治療結果，經校正後的 30 天死亡率也是 CAZ-AVI 組療效較優異 (14.3% vs 42.9%, $p = 0.018$)。但跟 CRE 類似，MDR-PA 也開始對 CAZ-AVI 產生抗藥性，一些研究甚至提出綠膿桿菌會在使用頭孢菌素 (Cephalosporins) 或其他抗生素治療時對 CAZ、CAZ-AVI、ceftolozane-tazobactam 產生交叉抗藥性 (cross-resistance)，增加治療難度。

CAZ-AVI 對 CRE、MDR-PA 都有不錯的治療效果，其療效不亞於傳統治療的抗生素，但抗藥性的出現令人擔憂，除了透過最佳化使用 CAZ-AVI 以及加強抗藥性菌株的監測之外，仍需要更多研究來預防、診斷、治療 CAZ-AVI 抗藥性菌株的感染。

【譯者評】 CAZ-AVI 為多重抗藥性細菌的感染多提供一個治療的選

擇，但目前研究多針對 CRE 感染探討療效優劣，MDR-PA 的文獻相對較少，故需要更多研究去佐證在 MDR-PA 感染的治療地位。此外，CAZ-AVI 與其他傳統治療比較的文獻多為回溯性研究，證據等級稍嫌不足，期望未來有隨機分派研究、系統性回顧 & 統合分析這類高證據等級的研究去分析彼此的療效差異，以提供臨床端對抗生素選擇的最佳建議，並透過合理使用來減少抗藥性。

參考文獻

1. Zhen S, Wang H, Feng S: Update of clinical application in ceftazidime -avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infections. *Infection* 2022 Jul 4.
2. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al: Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:153-63.
3. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al: Infectious diseases society of america antimicrobial-resistant treatment guidance: Gram-negative bacterial infections. *infectious diseases society of america* 2022; Version 1.1. Available : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.
4. Van Duin D, Lok J, Earley M, et al: Colistin versus ceftazidime–avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2018;66:163-71.
5. Almangour T, Ghonem L, Aljabri A, et al: Ceftazidime-avibactam versus colistin for the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Eenterobacteriales*: a multicenter cohort study. *Infect Drug Resistance* 2022;15:211-21.

6. Zhong H, Zhao X, Zhang Z, et al: Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018;52:443-50.
7. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, et al: *Enterobacteriaceae* meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2020:64.
8. Athans V, Neuner E, Hassouna H, et al: *Klebsiella pneumoniae* Meropenem-vaborbactam as salvage therapy for ceftazidime-avibactam-resistant bacteremia and abscess in a liver transplant recipient. *Antimicrob Agents Chemother* 2019:63.
9. Chen J, Liang Q, Chen X, et al: *Pseudomonas aeruginosa* ceftazidime/avibactam versus polymyxin B in the challenge of carbapenem-resistant infection. *Infect Drug Resistance* 2022;15:655-67.