

國內外新知

## 新一代的 glycopeptides- Lipoglycopeptides 用於治療 多重抗藥性革蘭氏陽性菌感染

編輯部

近年來由於廣泛使用抗生素治療細菌感染，而造成細菌對抗生素產生抗藥性的情形逐漸增加，新一代抗生素已迫切需要被研發。Vancomycin 是屬於 glycopeptide 類的抗生素，在臨床上主要用於治療革蘭氏陽性菌，如 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 和 enterococci 等造成的感染。由於多重抗藥性細菌 (multidrug-resistant bacteria) 的日益嚴重，特別是對於 vancomycin 產生抗藥性的菌株，更是逐漸上升。針對國內加護病房的統計發現，在 2000 年 MRSA 的比率已超過 50%。至 2009 年台灣院內感染監視系統 (TNIS) 資料全國醫學中心高達 78%，由於抗藥性的增加，已迫使臨床醫師使用 vancomycin 為經驗性療法。在篩選壓力 (selection pressure) 下，日本在 1997 年時首先出現對 vancomycin 敏感度下降的 *Staphylococcus aureus* (MIC

8mg/L)。在 2002 年美國的密西根州出現了首例對 vancomycin 有抗藥性的 *Staphylococcus aureus* (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRSA) (Vancomycin MIC=32 ug/mL)。這是從一位 40 歲的糖尿病患者所培養出來，因為長期洗腎及慢性足部潰爛所以接受多種抗生素包括 vancomycin 在內的治療。在 2004 年美國的全國性院內感染監視系統 (NNIS) 中，院內加護病房的 enterococci 感染中，有 28% 為 vancomycin resistant enterococci (VRE)。在 TNIS 報告中，醫學中心加護病房醫療照護相關感染於 enterococci 感染個案中，有 13% 為 VRE；而區域醫院有 16.6% 為 VRE。根據 CDC 報告指出，從 1989 年美國出現 VRE 之後，VRE 上升的比率到目前為止已增加 20 倍。在國內，根據台大醫院院內感染 VRE 的比率由 1996 年的 1.2% 上升到 2003 年的 6.1%。所幸在藥廠不

斷的研發下，新一代的 glycopeptides-lipoglycopeptides (oritavancin、dalbavancin、telavancin) 對於革蘭氏陽性菌的治療是比 vancomycin 更有效力，且較不會造成抗藥性菌株。Lipoglycopeptides 在結構上及藥物動力學方面和 vancomycin 及 teicoplanin 是不一樣；新一代的 lipoglycopeptides 對 vancomycin 產生抗藥性菌株的治療有活性。在藥物動力學上，由於 oritavancin 和 dalbavancin 有較長的半衰期，所以給藥頻次相對減少。Oritavancin 是從肝臟清除，所以對於腎功能不好的人是可以使用。在動物試驗中，這些新一代的 lipoglycopeptides 對於治療嚴重的革蘭氏陽性細菌感染，包括複雜性的皮膚感染、心內膜炎、菌血症和肺炎等，都有不錯的效果且副作用的發生和其他抗生素類似。但在新一代的 lipoglycopeptides 中，目前只有 telavancin 在 2009 年 9 月被 FDA 核准用於治療複雜性的皮膚及皮膚構造的感染。Oritavancin 和 dalbavancin 目前都還於臨床試驗中，還未核准上市。

新一代的 lipoglycopeptides 藥物包含親脂側鏈 (lipophilic side chains)，所以在結構上類似於 teicoplanin。另一個原因造成新一代的 lipoglycopeptides 親和力增加的因素，是因為可和細菌細胞壁主要成分-肽聚糖 (peptidoglycan) 結合，同時也增加和 D-ala-D-ala 部位的親和力及抗菌活性。新一代的 lipoglycopeptide 與

vancomycin 的不同在於可達到快速殺菌的效果。它同時也干擾細菌細胞膜，改變細胞膜的電位和通透性而導致細胞分解。由於多重的作用機轉，快速殺菌和效力增加的特性，比傳統的 glycopeptides 是更令人期待的。Lipoglycopeptide 的抗菌範圍和 vancomycin 類似，對於革蘭氏陽性菌包括 staphylococci，streptococci 和 enterococci 都有很好的活性。除此之外，它們優於 vancomycin 是因為對 vancomycin 產生抗藥性的菌株包括 VRE 和 VRSA 都有不錯的活性。表一列出 lipoglycopeptides 對於革蘭氏陽性菌的抗菌活性。

在第三期臨床試驗中，oritavancin 和傳統的 glycopeptide 抗生素不同的地方，是在於針對革蘭氏陽性菌可快速達到殺菌效果且屬於濃度依賴型的抗生素。除了對革蘭氏陽性菌有活性之外，對於厭氧菌如 *Clostridium perfringens*，*Clostridium difficile* 和 *Propionibacterium acnes* 等也具有殺菌活性。雖然 dalbavancin 抗菌範圍和 oritavancin 類似，但它是屬於非濃度依賴型抗生素。在體外試驗中顯示，對抗 staphylococci，streptococci，和 enterococci 的  $MIC_{90} < 0.25 \text{ ug/mL}$ 。對於厭氧菌同樣也是具有活性。Telavancin 的抗菌活性和 oritavancin 是非常類似，可快速到達殺菌作用，且都屬於濃度依賴型的殺菌性抗生素。對於 MRSA，VRE 和 VRSA 也是具有很好的抗菌活性。

表一 lipoglycopeptides 對於革蘭氏陽性菌的抗菌活性 [1]

菌種	Oritavancin MIC <sub>90</sub> (μg/mL)	Dalbavancin MIC <sub>90</sub> (μg/mL)	Telavancin MIC <sub>90</sub> (μg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Methicillin-susceptible	1-2	0.13	0.25-1
Methicillin-resistant	2-4	0.03-0.19	0.25-1
<i>Enterococcus faecalis</i>			
Vancomycin-susceptible	1-2	0.06	0.5
Vancomycin-resistant	2	32	VanA: 8-16
<i>Enterococcus faecium</i>			
Vancomycin-susceptible	0.05-0.25	0.12	0.25
Vancomycin-resistant	2-4	32	VanA: 4-16 VanB: 2

Vancomycin 和 teicoplanin 在藥物動力學上是很類似的，兩者不同在於和蛋白質結合程度及半衰期。Vancomycin 和蛋白質結合只有 10-50%，且半衰期只有 6-12 小時。相對的，teicoplanin 有較高蛋白質結合率 (88-94%) 且半衰期最高可達到 168 小時。兩者如此的差別是因為在 teicoplanin 結構上多了厭水 (hydrophobic) 組成，新一代的 glycopeptides 在結構上也是

具有這樣厭水的要素，所以在藥物動力學上和 teicoplanin 類似。Oritavancin 和 dalbavancin 是屬於高蛋白結合藥物，且半衰期都很長，所以可減少投藥頻次。在第三期臨床試驗中，dalbavancin 可一週給予一次即可，而oritavancin 則是一天給予一次。Telavancin 建議劑量為每天每公斤 10 毫克 (表二)。

因為留置侵入性導管所造成的感

表二 Lipoglycopeptides 藥物動力學 [1]

	Oritavancin	Dalbavancin	Telavancin
蛋白結合率 (%)	90	<99	93
終半衰期 (terminal half-life; hrs)	195	257	7.5
腎臟排除 (%)	>5(14 天)	42	72

染大都與 coagulase-negative staphylococci (CoNS) 等皮膚正常菌有極大關係。這些感染主要和生物膜 (biofilm) 附著在導管上相關。要根除此生物膜是不容易，因為抗生素對此穿透力很低。在體外試驗中發現，oritavancin 對於 MSSA, MRSA, 和 VRSA 生物膜都有不錯的殺菌效果。另一個類似 oritavancin 的研究，比較 telavancin 和 vancomycin, teicoplanin, linezolid 及 moxifloxacin 用於治療 MSSA, MRSA, 和 vancomycin-intermediate *S. aureus* (VIS) 生物膜的效果。結果發現 telavancin 的效果僅次於 moxifloxacin。

對於 VRE 治療，結果顯示 oritavancin 和 ampicillin 或和 gentamicin 合併使用時具有協同作用 (synergy)。另一個研究則是針對 oritavancin 與 daptomycin, 或 gentamicin, 或 linezolid, 或 moxifloxacin 或和 rifampin 合併使用於治療 VRE 或 *S. aureus* 時有協同的效果。在另一個研究中，當 telavancin 與 imipenem 或 piperacillin-tazobactam 合併使用於治療 VISA 和 VRSA 時，也是同樣具有協同作用。

Telavancin 在第二期臨床試驗中，以 telavancin 10mg/kg 方式和第一線治療複雜性皮膚及皮膚結構感染的抗生素，包括 vancomycin 或對抗 staphylococcus 的 penicillin 類互相比較在臨床上的效益。這個隨機分派納入 195 病人，結果顯示 telavancin 有相當好的臨床治癒率。另一個雙盲隨機分派研究第三期臨床試驗中，納入 1,867 個病人，比較 telavancin 10mg/kg 一天一次和 vancomycin 1g 一天兩

次的臨床治療效益。結果發現 telavancin 對於治療因為 MRSA 引起的複雜性皮膚及皮膚結構感染的治癒率是比 vancomycin 還要來的高 (90% vs.85%)。目前有兩個第三期臨床試驗，使用 telavancin 於 MRSA 引起的院內肺炎。結果顯示 telavancin 10mg/kg/ 天的治癒率不輸於 vancomycin 1,000mg/ 一天二次。

在一些臨床試驗中，oritavancin 最常出現的副作用與 vancomycin 類似，包括可能噁心、嘔吐及注射部位發生的靜脈炎。最近一些研究發現，除了輕微的副作用外，還有可能會使肝功能指數短暫的上升。Dalbavancin 在臨床試驗中較常出現的副作用包括口腔念珠菌、腹瀉、便秘、頭痛及發燒等。由於 dalbavancin 的半衰期相當長，所以一旦發生嚴重的副作用時需較長的時間恢復。Telavancin 建議輸注時間至少要 60 分鐘以上，避免發生紅人症候群 (red man syndrome)。使用 telavancin 治療期間可能發生腎毒性，尤其是之前有腎功能不全、糖尿病或心衰竭等疾病史。腎功能不良 (GFR<50 mL/min) 的病人須做劑量上的調整，目前針對 telavancin 並無建議須偵測血中濃度。除了和 vancomycin 一樣可能會有頭暈或輸注部位發生的靜脈炎之外，其它有可能常見的副作用還包括金屬味道的味覺、噁心和頭痛。

[譯者評] 由於經濟與法制的改變下，使得藥廠對於新一代抗生素的

研發已逐漸減少。我們現在已看到有抗藥性菌株對於現有的抗生素皆已產生抗藥性，且有報告指出在接下來的五年會以很快的速度增加。目前新一代的 lipoglycopeptides 類的抗生素包括 oritavancin，dalbavancin，和 telavancin，在結構上和 teicoplanin 很相似。這些新一代的抗生素與早期的 glycopeptides 不同的是，它們可以在體內達到快速殺菌作用，且對 vancomycin 產生抗藥性的菌株也有效。不論是體外或體內試驗，新一代的 glycopeptides 對於革蘭氏陽性菌和厭氧菌都有不錯的抗菌效果。在動物體內試驗中發現，治療複雜性皮膚感染，肺炎，心內膜炎，和敗血症也都有不錯的療效。Telavancin 的副作用與 vancomycin 相似，目前無建議須監測血中濃度，但須日後更進一步的觀察。在有限抗生素可選擇的情形下，合併使用新一代的 lipoglycopeptides 抗生素將提供臨床醫師在對抗多重抗藥性革蘭氏陽性菌時的另一個新選擇。[新光吳火獅紀念醫院 楊涵絢 / 張藏能 摘評]

## 參考文獻

1. Guskey MT, Tsuji BT: A comparative review of the lipoglycopeptides: Oritavancin, dalbavancin, and telavancin. *Pharmacotherapy* 2010; 30:80-94.
2. 林秀玉，盧進德：對抗革蘭氏陽性菌感染的新武器。感控雜誌 2006;16:365-73。
3. CDC: *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. *MMWR* 2002; 51:565-7.
4. 陳志榮，黃玉成：對萬古黴素敏感度下降的

- 金黃色葡萄球菌。感控雜誌 2003;13:223-90。
5. Hsueh PR, Chen WH, Teng LJ, et al: Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:43-9.
  6. Laura A, Stokowski RN: Emerging antibiotics: will we have what we need? Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/715971/> Accessed February, 2010.