

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

新藥介紹：

Ceftazidime/Avibactam

劉倚伶、溫俊銘

前言

Zavicefta® (Ceftazidime 2 g/ Avibactam 0.5 g, 中文商品名：贊飛得注射劑 2 克/0.5 克) 為 β -lactam 抗生素和 β -lactamase inhibitor 之組合。Ceftazidime (CAZ) 為第三代頭孢子菌素，會抑制細菌肽聚醣細胞壁之合成進而導致細菌死亡。Avibactam (AVI) 為新一代 non- β -lactam-lactamase inhibitor，能防止 CAZ 被細菌的 β -lactamase 水解。衛福部核准適應症為「成人對 Zavicefta® 具感受性的革蘭氏陰性微生物 (Susceptible gram negative micro-organisms) 所引起的下列感染：複雜性腹腔內感染 (Complicated intra-abdominal infection, cIAI)、複雜性泌尿道感染 (Complicated urinary tract infection, cUTI, 包括腎盂腎炎)、院內感染型肺炎 (Hospital-acquired pneumonia, HAP, 包括呼吸器相關的肺炎 (Ventilator associated pneumonia, VAP))」。本篇著重探討 Zavicefta® 使用於多重抗藥性細菌之治療。

藥品特性

亞洲為多重抗藥性革蘭氏陰性菌高盛行率地區，尤其以帶有廣效性 β -lactamase (Extended spectrum β -lactamase, ESBL) 最多。近年來對 carbapenem 抗生素產生抗藥性的腸桿菌目 (carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE) 的比例也漸增[1]。

CAZ 是殺菌性第三代頭孢子菌抗生素且對綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 具

抗菌效力，但易因細菌產生 β -lactamase 而失去活性。AVI 化學結構中沒有 β -lactam 環，能可逆性結合 β -lactamase，較其他常見之 β -lactamase inhibitor 抑制 β -lactamase 的能力更強且抑制範圍更廣。AVI 能抑制 Ambler classification 中的 class A (如：ESBL、KPC)、class C (如：AmpC) 以及部分 class D (如：OXA-1、-31、-48) 等 β -lactamase (表一)，故 Zavicefta® 對於部份具 carbapenem 抗藥性菌株有效，能避免使用 aminoglycosides、colistin 或 tigecycline 等抗生素所帶來的腎毒性或血中濃度不足之缺點。此外，亦為治療 ESBL 菌株引起感染的另一種選擇，能減少 carbapenem 類抗生素過度使用與產生抗藥性之風險。

相關文獻

2016 年發表之 RECLAIM 1 & 2 trial[3] 以及於亞洲執行之 RECLAIM 3 trial[4]，分別收納 1,058 位和 432 位複雜性腹腔內感染病人，以 1:1 的比例隨機分派於每 8 小時給與 CAZ 2000 mg/AVI 500 mg 靜脈輸注 120 分鐘併用 metronidazole (MTZ) 500 mg 靜脈輸注 60 分鐘組；Meropenem 1000 mg 靜脈輸注 30 分鐘組，治療 5-14 天。RECLAIM trial 主要療效指標為 mMITT 分析群體隨機分配後 28 天 (即 test-of-cure, TOC 的時間點) 之臨床治癒率。結果顯示於 TOC 時，在 mMITT 和 ME 分析群體中，CAZ/AVI 併用 MTZ 組的臨床治癒率不劣於 meropenem 組 (81.6% vs 85.1%，95% 信賴區間：-8.64 至 1.58；92.1% vs 94.8%，95% 信賴區間：

-4.61 至 2.89)。兩組發生不良事件比例相似，分別有 2.6%與 1.3%病人因不良事件（腸胃道相關症狀，如腹瀉、嘔吐）退出試驗；2.5%與 1.5%病人因不良事件死亡。RECLAIM 3 trial 主要療效指標為臨床可評估（Clinically evaluable, CE）分析群體的臨床治癒率。結果顯示在 CE 分析群體，CAZ/AVI 併用 MTZ 組的臨床治癒率與 meropenem 組相似（93.8% vs 94%，95% 信賴區間：-5.53 至 4.97）。兩組發生嚴重不良事件比例相似，分別為 4.2% 與 5.1%。

2022 年由美國感染症學會發佈之多重抗藥性菌種治療指引 [6]建議：CAZ/AVI 可用於治療對其具感受之 CRE 及 DTR-Ps. A. (difficult-to-treat Ps. A.) 感染；同年度台灣感染症學會多重抗藥性菌種治療指引，亦將 CAZ/AVI 列為 CRE、CRPA 及 DTR-Ps. A. 引起之感染症（含 BSI、cIAI、cUTI）治療選項 [7]。

不良反應 [2, 5]

Zavicefta® 常見副作用為：

1. 血液與淋巴系統：Coombs 直接抗球蛋白試驗呈陽性（>5%，免疫溶血性貧血）、嗜酸性球增多症、血小板增多症、血小板減少症。
2. 胃腸道：嘔吐（>3%）、腹瀉（≥3%）、噁心（3%）、便秘（2%）、上腹痛（1%）。
3. 神經：頭痛、頭暈。
4. 皮膚與皮下組織：注射部位靜脈炎（兒童和青少年：>3%；成人：<1%）、皮疹（兒童和青少年：>3%；成人：<1%）、瘙癢（2%）。
5. 肝膽：丙胺酸轉胺酶（Alanine aminotransferase, ALT）、天門冬胺酸轉胺酶（Aspartate aminotransferase, AST）、血中鹼性磷酸酶（Alkaline phosphatase）、麩胺轉胺酶（Gamma-glutamyltransferase, GGT）和血中乳酸去氫酶（Lactate dehydrogenase, LDH）升高。

6. 感染：念珠菌症（包括外陰道念珠菌症和口腔念珠菌症）。

注意事項

Zavicefta® 於 cIAI 及 cUTI 之療程為 5-14 天；HAP（包括 VAP）則為 7-14 天。建議劑量為每 8 小時靜脈輸注 2 g / 0.5 g 一次，每次建議輸注 2 小時。腎功能不全者，需依腎功能調整劑量（如表二）[2]。

Zavicefta® 以注射用水配製後須於 30 分鐘內以足量 0.9% 氯化鈉注射液或 5% 葡萄糖注射液稀釋（建議 CAZ 最終稀釋濃度為 8-40 mg/mL），稀釋後應立即使用。若將稀釋液置於 2-8 °C 下最長可保存 24 小時，且移出冷藏後於室溫下需於 12 小時內使用完畢。

Zavicefta® 禁用於對任何 cephalosporin 類抗生素過敏，或對其他類型 β -lactam 類抗生素（例如 penicillin、monobactam 或 carbapenem）發生嚴重過敏（例如過敏性反應、嚴重皮膚反應）之病人；若發生過敏反應，必須立即停藥並採取適當的緊急措施。每支 Zavicefta® 的含鈉量約 146 毫克，使用於限鈉或高血鈉的病人應注意。

結論

細菌對抗生素之抗藥性日益增多，使感染治療選擇受到限制，實為臨床上需克服的問題。Zavicefta® 相較於其他藥品對於帶有 ESBLs 或 carbapenemases 之多重抗藥性革蘭氏陰性菌株皆具敏感性，試驗結果也顯示與現有療法療效相似，使 Zavicefta® 為治療多重抗藥性細菌感染症之病人提供新的選擇。院內 β -lactam/ β -lactamase inhibitor 藥品整理，如表三。

參考文獻

1. Suwantararat *et al.* Epidemiology and molecular characterization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in

- Southeast Asia. *Antimicrob Resist Infect Control.*, 2016, 5: 15.
2. Zavicefta® 2017 年仿單
 3. Mazuski *et al.* Efficacy and Safety of CAZ-AVI 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 (11): 1380-1389.
 4. Qin *et al.*, A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of CAZ/AVI plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *Int J. Antimicrob Agents.*, 2017, 49 (5): 579-588.
 5. UpToDate. Lexicomp Drug Information [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate. [cited 2020 Sep 27]. Available from: <http://www.uptodate.com>
 6. Tamma PD *et al.*, Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing *Enterobacterales* (ESBL-E), Carbapenem-Resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis.*, 2022 75 (2): 187-212.
 7. Sy CL *et al.*, Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. *J Microbiol Immunol Infect.*, 2022, 55 (3): 359-386.

表一、不同 β -lactamase inhibitors 對於 β -lactamase (Ambler classification) 之抑制效果

Class		Clavulanic acid	Tazobactam	Avibactam
A	TEM, SHV	✓	✓	✓
	CTX-M	×	✓	✓
	PER, VEB, GES	×	✓	✓
	KPC	×	×	✓
B	IMP, VIM, NDM-1	×	×	×
C	Chromosomal Entero-bacteriaceae AmpC	×	×	✓
	Chromosomal Pseudo-monas AmpC	×	×	✓
	Plasmid-encoded ACC, DHA, CMY, FOX, LAT, MOX, MIR, ACT	×	×	✓
D	OXA-1, -31, -10, -13	Variable OXA-1, -10	Variable	Variable OXA-1, -31
	Carbapenemase-type OXA-23, -40, -48, -58	Variable	Variable OXA-23, -48	Variable OXA-48

表二、Zavicefta®腎功能調整劑量建議

CrCL (mL/min)	劑量 (g/ g)	頻次
50 以上	2/ 0.5	Q8H
31-50	1/ 0.25	Q8H
16-30	0.75/ 0.1875	Q12H
6-15	0.75/ 0.1875	QD
ESRD 包括血液透析	0.75/ 0.1875	QOD

表三、Zavicefta[®]與院內 β -lactam/ β -lactamase inhibitor 藥品之比較[5]

學名	Ceftazidime + Avibactam	Piperacillin + Tazobactam	Cefoperazone + Sulbactam
商品名	Zavicefta [®]	Tazocin [®]	Brosym [®]
規格	2 g + 0.5 g/ vial	2 g+0.25 g/ vial	0.5 g + 0.5 g/ vial
適應症	治療成人對 Zavicefta [®] 具感受性的革蘭氏陰性微生物(susceptible Gram-negative microorganisms)所引起的下列感染： • 複雜性腹腔內感染(complicated intra-abdominal infection, cIAI) • 複雜性泌尿道感染(complicated urinary tract infection, cUTI)，包括腎盂腎炎(pyelonephritis) • 院內感染型肺炎(Hospital-acquired pneumonia)，包括呼吸器相關肺炎(ventilator associated pneumonia)	對 Piperacillin 具有感受性，以及對 Piperacillin 具抗藥性但對 Tazocin [®] 有感受性之 β -lactamase 產生菌株所引起之中至嚴重程度感染，包括全身及/或局部感染，當在感染部位懷疑或發現有感受性之菌株時：下呼吸道感染、尿路感染（複雜及非複雜性）、腹腔內感染、皮膚及皮膚結構感染、細菌性敗血症、嗜中性白血球減少病人之細菌性感染，以及多菌種感染。	適用於治療由葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌及其他具感受性細菌所引起的下列感染：上、下呼吸道感染、上、下泌尿道感染、腹膜炎、膽囊炎、膽管炎及其它腹腔內感染、骨盆發炎、子宮內膜炎及其它生殖道感染、以及創傷燙傷、手術後之二次感染。
抗菌範圍			
G(+) cocci	+	++	++
G(-) bacill	Ambler A 類、C 類及少許 D 類 β -lactamase，包含 ESBL、KPC、Amp-C，以及 OXA-48 等菌株	+	++
Acinetobacter	—	+/-	+
Anaerobes	—	++	+
建議劑量	2.5 g Q8H	3.375-4.5 g Q6H	4 g Q12H
療程	視感染症狀和程度決定，大多 7-14 天		
副作用	Coombs 直接抗球蛋白試驗呈陽性、血小板增多症、嘔吐、腹瀉、頭痛、注射部位靜脈炎、皮疹、瘙癢、肝功能指數上升、念珠菌症	血小板增多、腹瀉、便秘、噁心、嘔吐、發燒、口腔念珠菌感染、血栓性靜脈炎	腹瀉、發疹、發燒、肝功能指數上升