

治療抗藥性菌株的新選擇--Lipoglycopeptides

楊涵絢、林珍芳

一、前言

近年來由於普遍使用抗生素治療常見的細菌感染，包括 enterococci 和 staphylococci，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 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 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。根據國內研究分析報告指出，台灣 MRSA 的比率幾乎都有高於 50% 以上，其它抗藥性的比率也都有逐漸上升的趨勢。在藥廠不斷的研發下，新一代的 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是有活性。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。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。

二、作用機轉

Vancomycin 對於治療大部分的革蘭氏陽性菌都有活性，如果在其化學結構上的修飾改變，是可對 vancomycin 產生抗藥性的菌株有抗菌活性。另一個屬於 glycopeptide 類的抗生素為 teicoplanin，藉由厭水側鏈(hydrophobic side chains)和細胞壁的結合而產生活性。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。另一個主要原因造成新一代的 lipoglycopeptides 親和力增加的因素，是因為可和 peptidoglycan(細菌細胞壁主成分)結合，同時也增加和 D-ala-D-ala site 的親和力及抗菌活性。

新一代的 lipoglycopeptide 與 vancomycin 的不同在於它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(滲透)性導致細胞分解。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 是更可被期待的。最近一些研究報告也發現 oritavancin 另一個作用機轉是可抑制肽糖鏈(peptidoglycan carbohydrate chains)的形成。

三、體外試驗(In vitro

susceptibility)

抗菌範圍和 vancomycin 類似，對於革蘭氏陽性菌包括 staphylococci, streptococci and enterococci 都有很好的活性。新一代的 lipoglycopeptides 優於 vancomycin 是因為可對 vancomycin 產生抗藥性的菌株包括 VRE(vancomycin-resistant enterococci) 和 VRSA(vancomycin-resistant *S.aureus*)都有不錯的活性。(表一)

【表一】 Oritavancin、Dalbavancin 及 Telavancin 的藥物細菌敏感性

生物(organism)	Oritavancin MIC ₉₀ (µg/ml)	Dalbavancin MIC ₉₀ (µg/ml)	Telavancin MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i>			
MSSA	1-2	0.13	0.25-1
MRSA	2-4	0.03-0.19	0.25-1
<i>Enterococcus faecalis</i>			
Vancomycin-susceptible (VS)	1-2	0.06	0.5
Vancomycin-resistant (VR)	2	32	VanA: 8-16
<i>Enterococcus faecium</i>			
VS	0.05-0.25	0.12	0.25
VR	2-4	32	VanA: 4-16 VanB: 2

整理自參考文獻[1]

Oritavancin

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 *Clostridium perfringens*、*Clostridium difficile* 和 *Propionibacterium acnes* 等也具有抗菌活性。

Dalbavancin

雖然 dalbavancin 抗菌範圍和 oritavancin 類似，但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 MIC₉₀ ≤ 0.25 µg/ml。對於厭氧菌包括 *C.difficile*, *C. perfringens*, *Peptostreptococcus* species 和 *Corynebacterium* species 也是具有活性。

Telavancin

Telavancin 的抗菌活性和 oritavancin 是非常類似，殺菌作用可快速到達，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。和其它 glycopeptide 抗生素一樣，對抗 *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, 和 *Corynebacterium* 的活性相當好。

四、藥物動力(Pharmacokinetics)

分佈和組織穿透力

新一代 lipoglycopeptides 中，以 oritavancin 穿透水泡的能力最差，穿透到皮膚水泡裡和血漿相比只有 0.185-0.195(根據劑量的不同)。Telavancin 對於穿透皮膚水泡的效果是比 dalbavancin 和 oritavancin 來的好，在健康試驗者發現，對於上皮內襯液體(epithelial lining fluid)的穿透力也是不錯的。

代謝及排除

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。相較於 vancomycin, teicoplanin 有較高蛋白結合率 (88-94%)且半衰期有 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 (constituent)，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。(表二)

【表二】 Oritavancin、Dalbavancin 及 Telavancin 的藥物動力學

	<u>Oritavancin</u>	<u>Dalbavancin</u>	<u>Telavancin</u>
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

整理自參考文獻[1]

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 phase III 臨床試驗中，dalbavancin 可一週給予一次即可。Telavancin 的半衰期約 7.5 小時，體積分佈也比較小，有 72% 是從腎臟排除。

五、In Vitro pharmacodynamics

在許多研究中發現，telavancin 效果是只和 AUC:MIC 比率有關。對於治療 methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 中，telavancin 的效果是比 vancomycin 高出 16 倍，比 oxacillin 高出 40 倍。對於 MRSA 的治療是比 vancomycin 高出 4 倍，比 linezolid 高出 30 倍。

六、Postantibiotic effect

所謂後抗生素效應 (postantibiotic effect; PAE) 是指當移除抗生素的使用後，細菌生長依舊被受到抑制的現象。Oritavancin 由於具有快速殺菌的能力，以至於對於是否具有 PAE 的統計資料還不完全了解。目前有研究指出，對抗 VIE (vancomycin-intermediate enterococci)，VRE 及 staphylococci 的 PAE 有 1-5 小時。另一研究針對 telavancin 對抗 *S. aureus* 的 PAE 有 4-6 小時。

七、Activity in Biofilms

因為留置侵入性導管所造成的感染大都與 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。到目前為止，還未有研究發表針對 dalbavancin 治療生物膜的效果。Oritavancin 在體外試驗中發現，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 VIS 生物膜的效果。結果發現 telavancin 的效果僅次於 moxifloxacin。

八、Synergy

對於 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* 治療，發現 oritavancin 和 ampicillin 或 gentamicin 合併使用具有協同作用 (synergy)。另一個最近的研究則是針對 oritavancin 與 daptomycin, gentamicin, linezolid, moxifloxacin 和 rifampin 合併用於治療 VRE 和 *S. aureus* 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 時具有協同作用。Telavancin 與 cefepime 合併使用於 VRSA 時也是有加成的效果。

九、臨床試驗 Clinical trials

Telavancin 在 phase II 臨床試驗(FAST 2) 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 staphylococcal 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文章中無特別提到數據?數據 (clinical cure rates)。另一個雙盲,active control, 隨機分派研究 phase III 臨床試驗中，納入 1867 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臨床效益是和 vancomycin 一樣。目前有兩個 phase III 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 1000mg/天。

十、Safety and tolerability

Oritavancin

在一些 phase II 和 phase III 臨床試驗中，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

和其它 lipoglycopeptides 一樣，副作用是屬於輕微且可忍受。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。

十一、結論

新一代的 lipoglycopeptides 類的抗生素包括 oritavancin，dalbavancin，和 telavancin，在結構上和 vancomycin 很相似。目前只有 telavancin 是經過 FDA 核准上市。與 vancomycin 不同的是，這些新一代的抗生素可以達到快速殺菌且對 vancomycin 產生抗藥性的菌株也有效。不論是體外或體內試驗，lipoglycopeptides 對於革蘭氏陽性菌和厭氧菌都有不錯的效果。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。副作用的發生與 vancomycin 相似，但須日後更進一步的觀察與監測。對於目前多重抗藥性情形的日益嚴重及有限藥物可使用的情形之下，lipoglycopeptides 除了可達到快速殺菌效果之外，對於一些抗藥性菌株的治療也都有很高的臨床活性。在有限抗生素可選擇的情形下，新一代的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。

十二、參考文獻

1. Guskey MT, Tsuji BT. A comparative review of the lipoglycopeptides: Oritavancin, dalbavancin, and telavancin. *Pharmacotherapy* 2010;30(1):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. Laura A, Stokowski RN. Emerging antibiotics: will we have what we need? Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/715971/Accessed> February, 2010.

