

新藥介紹：Telavancin (Vibativ®)

李書琪 劉人璋

一、前言

隨著醫療機構抗生素使用量的增加，抗藥性金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)已是常見引起院內感染的細菌之一，其抗藥性的產生與一移動性的基因片段(staphylococcal cassette chromosome mec)有關。針對疑似抗藥性金黃色葡萄球菌引起的嚴重感染，常以vancomycin作為第一線治療，但在過度依賴下，衍生出對vancomycin敏感性降低的抗藥性菌株，包含vancomycin-intermediate *S. aureus*(VISA)、heteroresistant VISA(hVISA)以及少見的vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA)等，導致治療失敗率上升。除了Vancomycin外，常見用於治療抗藥性金黃色葡萄球菌的藥物如teicoplanin、linezolid、daptomycin、

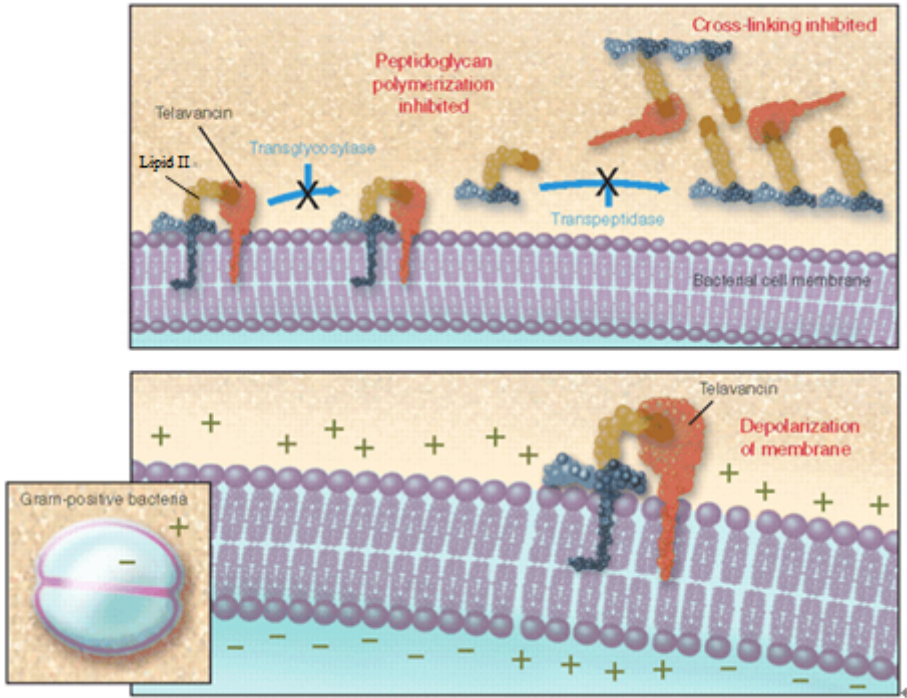
quinupristin/dalfopristin、tigecycline，抗藥性也有增加的趨勢，因此急需開發新的抗生素。

這次要介紹的telavancin，是一種新型lipoglycopeptide，與vancomycin、teicoplanin結構相似。telavancin於2000年被發現，在2009年得到美國食品藥物管理局(FDA)核准，成為第一個上市的半合成lipoglycopeptide類抗生素，用於治療革蘭氏陽性菌引起的複雜性皮膚與皮膚結構感染(cSSSI)，而在2013年，美國食品藥物管理局擴展了telavancin的適應症，telavancin也可用於治療抗藥性金黃色葡萄球菌引起之院內與呼吸器相關的肺炎感染(HABP/VABP)；非FDA核准的適應症有嗜中性球低下合併發燒。

二、作用機轉

telavancin為殺菌性抗生素，能有效地結合細菌細胞壁上的D-Ala-D-Ala dipeptide，可以抑制 transglycosylase的活性防止細胞壁前驅物質進行聚合與交聯，而阻礙肽聚糖(peptidoglycan)合成，同時可以結合到細胞膜的特定受體lipid II(

細胞壁的前驅物質的一種)，telavancin與lipid II受體的結合可以增加抗菌活性。除了破壞肽聚糖的合成，親脂性的支鏈也引發細胞的去極化而改變膜的電位，使得細胞屏障功能受損。

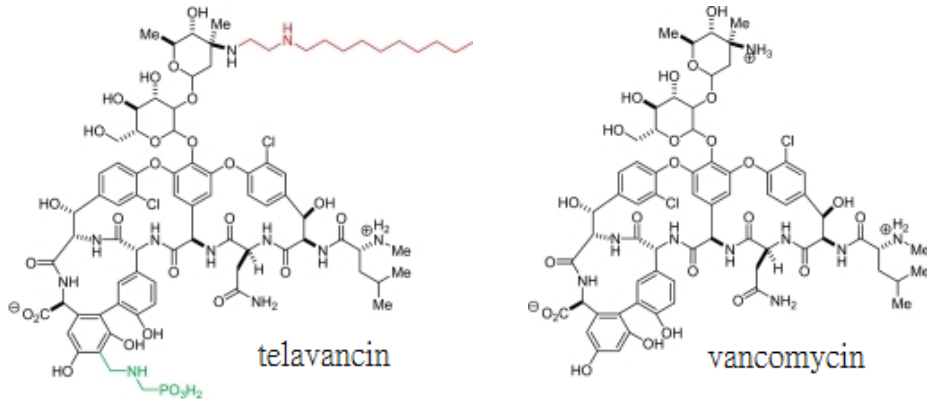


圖一、telavancin作用機轉圖

三、結構

telavancin結構為lipoglycopeptide，由N-decylaminoethylvancomycin(THRX-689909)延伸而成。與vancomycin結構比較，telavancin在R position加上的phosphonic acid能增加藥物在尿中的清除

率，降低藥物在肝臟、腎臟的再分布；另外，telavancin有與teicoplanin類似的親脂性結構，即在vancosamine sugar nitrogen上連接的親脂性支鏈，它能嵌入細胞壁、提升藥物活性。



圖二、telavancin與Vancomycin結構比較

四、藥物動力學

telavancin與血漿蛋白質結合率達90%，主要與白蛋白結合。其代謝路徑尚未被證實，主要代謝產物為3-hydroxylated metabolite，有64~76%的藥物會經由腎臟排除，故腎功能不良者須

調整劑量。在正常腎功能狀態，telavancin的半衰期為6~8小時，療效為濃度依賴性且具有後抗生素效應，研究顯示每日telavancin 10mg/kg IV的給藥模式可達最佳殺菌效果。

五、適應症

1. 針對以下菌種造成的複雜性皮膚與皮膚結構感染(cSSSI)
 - (1) *Staphylococcus aureus* (包含具methicillin感受性與抗藥性菌株)
 - (2) *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* group (包含*S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S.*

- constellatus)
- (3) *Enterococcus faecalis* (必須具vancomycin感受性)
 2. *Staphylococcus aureus* (包含具methicillin感受性與抗藥性菌株)引起之院內與呼吸器相關的肺炎感染(HABP/VABP)且替代治療藥物無效時

六、臨床試驗

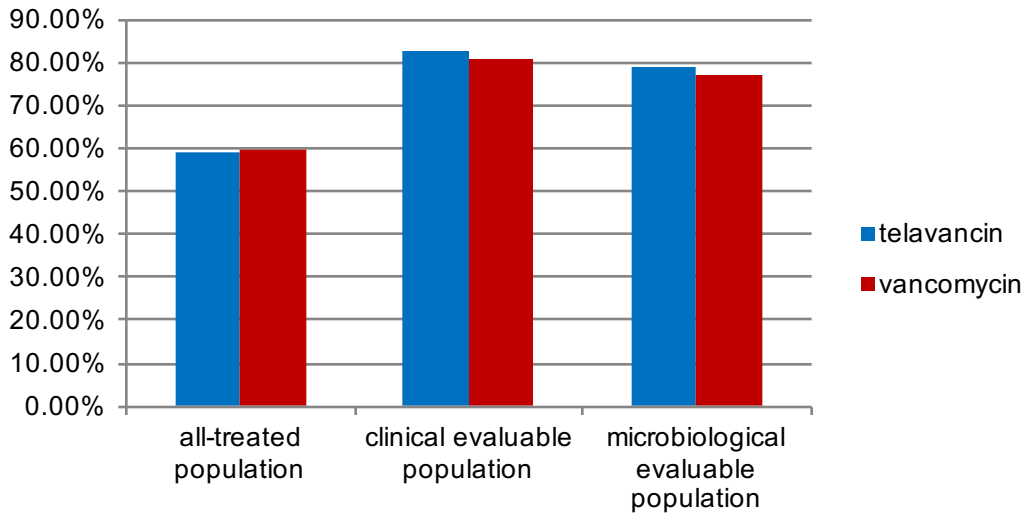
在2005年1月至2007年6月，進行了兩組(study 0015、0019)隨機、雙盲、phase III臨床試驗(ATTAIN trial)，目的是要證明telavancin用於健康照護型革蘭氏陽性菌導致之肺炎，其療效與安全性不劣於vancomycin。共收納1532位試驗者，接受完整試驗的有1503位試驗者。

試驗者以1：1隨機分派到兩治療模組，分別為使用靜脈注射telavancin 10mg/kg Q24H以及vancomycin 1g Q12H，療程為7到21天。使用vancomycin治療的病人以血中濃度來監測、調整劑量，若懷疑為MSSA感染，把vancomycin更換為其他抗葡萄球菌之penicillin類抗生素是被允許的；在telavancin組，腎絲球過濾率小於50ml/min的病人須調整劑量。對於多重感染的病人，治療模組中加上aztreonam或piperacillin-tazobactam是被允

許的。

1. 療效性評估：

分析群體分為接受全部治療者(the all-treated population, AT)、對臨床症狀有改善者(clinical evaluable population, CE)以及實驗檢驗數值(microbiological evaluable population, ME)有改善者。在AT組，telavancin與vancomycin治癒率分別為58.9%(441 of 749)、59.9%(449 of 754)；在CE組，telavancin與vancomycin治癒率分別為82.4%(257 of 312)、80.7%(276 of 342)；在ME組，telavancin治癒率為79.0%(192 of 243)，vancomycin治癒率為76.8%(182 of 237) (圖三)。結果顯示telavancin對於*S. aureus*感染及MRSA感染的治癒率較高，而vancomycin對mixed gram-positive/ gram-negative感染有較好的療效。



圖三、使用telavancin與vancomycin於醫療照護性肺炎的治癒率比較

2. 安全性評估：

在不良反應方面，詳見表一，telavancin在導致死亡、較嚴重的不良反應以及腎功能不良發生率佔有較高的比例，其他

不良反應與vancomycin比較下差異不大；在檢驗數值異常方面，詳見表二，telavancin使血中肌酸酐升高的副作用明顯比vancomycin來得高。

No. (%) of patients	Telavancin (n=751)	Vancomycin (n=752)
Death	150(20.0)	140(18.6)
Any TEAE (treatment-emergent AE)	616(82)	613(82)
Any serious AE	234(31)	197(26)
Diarrhea	85(11)	92(12)
Renal impairment	74(10)	57(8)
Anemia	64(9)	85(11)
Constipation	70(9)	71(9)
Hypokalemia	61(8)	80(11)
Hypotension	48(6)	52(7)
Nausea	40(5)	31(4)
Decubitus ulcer	39(5)	44(6)
Insomnia	34(5)	47(6)
Peripheral edema	34(5)	38(5)

表一、使用telavancin與vancomycin導致不良反應之比例

Proportion (%) of patients	telavancin group	vancomycin group
Hematocrit		
Male sex, $\leq 30\%$	13/99(13)	17/106(16)
Female sex, $\leq 28\%$	15/97(15)	16/93(17)
WBC count < 2800 cells/ μ L	1/251(< 1)	6/243(2)
Platelet count $\leq 75,000$ platelets/ μ L	6/370(2)	10/403(2)
AST level ≥ 3 ULN	23/359(6)	17/358(5)
ALT level ≥ 3 ULN	22/398(6)	33/411(8)
Alkaline phosphatase level ≥ 2 ULN	23/469(9)	40/505(8)
Potassium level < 3 meq/L	50/587(9)	37/579(6)
Potassium level > 5.5 meq/L	33/587(6)	32/579(6)
Creatinine level increase	111/716(16)	69/723(10)

表二、使用telavancin與vancomycin導致檢驗數值異常之比例

七、用法用量

- 治療革蘭氏陽性菌引起的複雜性皮膚與皮膚結構感染：
建議劑量為一日一次10mg/kg IV，輸注大於60分鐘，給予7到14天。
- 治療抗藥性金黃色葡萄球菌引起之院

內與呼吸器相關的肺炎感染：
建議劑量為一日一次10mg/kg IV，輸注大於60分鐘，給予7到21天。
療程的長短取決於感染的嚴重程度與病人的臨床反應。

八、特殊族群

- 肝功能不良者：輕微至中度肝功能不良者(Child-Pugh A~B)不需調整劑量，而在嚴重肝功能不良者的劑量調整上缺乏研究資料。
- 腎功能不良者：
 - (1) CrCl大於50ml/min者，不需調整劑量
 - (2) CrCl介於30~50ml/min者，建議劑量為每24小時7.5mg/kg IV
 - (3) CrCl小於30ml/min者，建議劑量為每48小時10mg/kg IV

- (4) 對於腎功能嚴重不良者，如末期腎病、透析病人，目前缺乏研究資料
3. 老年人：依據腎功能調整劑量
4. 懷孕與哺乳：telavancin的懷孕分級為C級，在治療的好處大於潛在風險下，才能在懷孕期間使用；另外，telavancin對乳汁分泌的影響尚未被證實，考量嬰幼兒的安全性，建議使用telavancin治療時應避免哺乳。

九、副作用與注意事項

1. 心血管方面：延長QT區間(8%)。應避免用於有心律異常疾病者，包括QT區間延長、非代償性心衰竭、遺傳性QT延長疾病或嚴重左心室肥大的病人；應避免Telavancin與可能導致QT區間延長之藥物併用。
2. 腸胃道方面：腹瀉(7%)、食慾喪失(3%)、噁心(5~27%)、嘔吐(5~14%)、味覺改變(33%)
3. 免疫方面：過敏。在使用telavancin第一劑或隨後劑量可能會出現嚴重甚至致

死的過敏反應，當皮膚出現紅疹或過敏症狀應立即停藥；快速輸注telavancin可能會導致紅人症，建議輸注時間至少要大於60分鐘。

4. 神經方面：頭痛、失眠
5. 腎臟方面：尿液改變(13%)、急性腎衰竭(5%)、腎功能下降(3~10%)、serum creatinine上升(15~16%)。尤其在CrCl₁小於50ml/min的病人，需密切監測腎功能的變化。

十、禁忌

1. 對telavancin過敏者
2. 正在使用IV unfractionated heparin

sodium者：兩者併用會導致aPPT延長至18小時。

十一、近期發展

在今年2月，又進行了一項telavancin的隨機、phase III臨床試驗(NCT02208063)，比較telavancin與現有治療藥物(如用於治療MRSA的vancomycin

或daptomycin、用於治療MSSA的penicillin或cefazolin)在複雜性S. aureus菌血症(包含心內膜炎)的治療效果，這項試驗納入248位病人，試驗期間為2年。

十二、結論

新一代glycopeptide抗生素telavancin有許多優點，它具有雙重抗菌機轉、對於抗藥性葡萄球菌具有良好殺菌效力，且不影响CYP代謝酵素系統，雖然仍有

QT延長與過敏等副作用，但提供了治療抗藥性葡萄球菌的新選擇，面對抗藥性菌種的增加，我們仍要合理、審慎使用抗生素。

十三、資料來源

1. 仿單
2. Lexicomp
3. Micromedex
4. Medscape
5. Eric Wenzler¹ and Keith A. Rodvold. Telavancin: The Long and Winding Road From Discovery to Food and Drug Administration Approvals and Future Directions. Clin Infect Dis. (2015) 61 (suppl 2): S35-S37
6. Ethan Rubinstein, corresponding author Tahaniyat Lalani, G. Ralph Corey et al. Telavancin versus Vancomycin for Hospital-Acquired Pneumonia due to Gram-positive Pathogens. Clin Infect Dis. 2011 Jan 1; 52(1): 31–40.