新藥介紹：Zerbaxa ® (Ceftolozane 1g + Tazobactam 0.5g/vial)

蔡念慈 吳奕璋

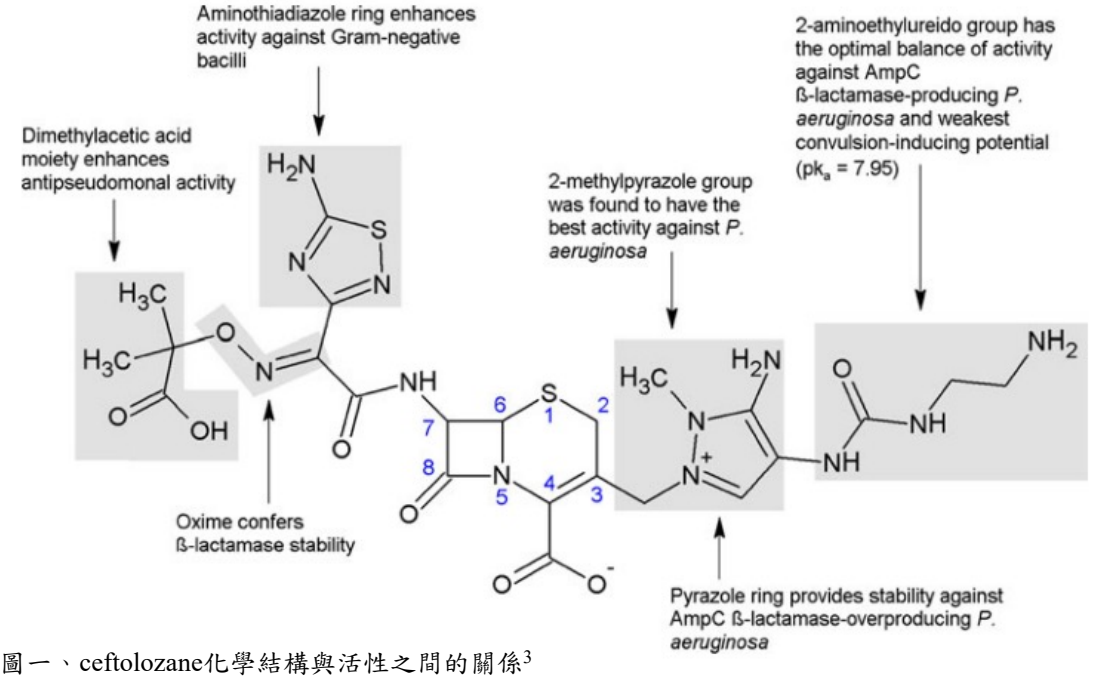
一、引言

過去十年內全世界的多重抗藥性(multidrug resistant, MDR) 革蘭氏陰性菌(Gram-negative bacteria) 數量急劇增加，其中具廣效性乙內醯胺酶(extended-spectrum β-lactamases)的大腸桿菌(*Escherichia coli*) (簡稱ESBLs-E coli)、多重抗藥性綠膿桿菌(multi-drug resistance Pseudomonas aeruginosa, MDR-PA)已在臨床上形成威脅，並對健康醫療體系造成沉重負擔[1, 2]，而β-lactam類抗生素被認為是重要治療選擇[2]。Zerbaxa ® (Ceftolozane 1g + Tazobactam 0.5g/vial)是一種新型頭孢菌素加上□-lactamase抑製劑的組合，主要是用於治療對多重抗藥性綠膿桿菌(MDR-PA)、產生廣效性乙內醯胺酶的大腸桿菌(*ESBLs-E coli*)、產生廣效性乙內醯胺酶的克雷伯氏肺炎菌(*Klbsiella pneumoniae*) (ESBL-KP)所引起之相關感染，本文將介紹Zerbaxa及相關研究結果。

二、作用機轉與藥物動力學

Zerbaxa®是β -lactam類與β -lactamase抑制劑的組合，由ceftolozane sulfate及tazobactam所組成的複方抗菌藥物。Ceftolozane屬於cephalosporin類的抗菌藥物，抗菌機轉與青黴素類相同，透過與細菌細胞膜上的penicillin結合蛋白(penicillin-binding proteins, PBPs)結合，阻止細菌細胞壁mucopeptide的生合成作用，進而破壞細胞壁。Ceftolozane在其第三碳位置側鏈有較大的二氫噻嗪環 (dihydrothiazine ring) 具強效抗綠膿桿菌活性，此外，Ceftolozane含有7-aminothiadiazole可以增加對抗革蘭氏陰性菌的活性，dimethylacetic acid可以增強對抗綠膿桿菌的活性，alkoximino group則增加了穩定性 (圖一)。Tazobactam是β -lactamase抑制劑，與β -lactam類抗生素合併使用可保護β -lactam類抗生素免於水解。另外，Tazobactam也增加了Ceftolozane的抗菌活性，包括廣效性乙內醯胺酶 (extended-spectrum β -lactamases, ESBL) 和一些厭氧菌[2, 3]。

Ceftolozane的藥物動力學為線性，且不受Tazobactam影響。單次給藥後其平均血漿半衰期為2.3小時、穩定態分佈容積(steady-state volume)為13.1至17.6 L、平均清除率為102.4 mL/min，Ceftolozane具低血漿蛋白結合(20 %)，主要透過尿液排泄 (≧92 %)，肌酸酐廓清率(CrCl)小於50毫升/分鐘(含)以下的病人必須調整劑量[3]。



圖一、ceftolozane化學結構與活性之間的關係[3]

三、適應症、用法劑量[4, 5]

Zerbaxa 的衛生福利部核准的適應症為：治療18歲（含）以上成人，患有對ceftolozane 與tazobactam 具感受性的致病菌所引起的以下感染症：

(1) 複雜性腹內感染，需與metronidazole併用。

(2) 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎。

(3) 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎。

為避免引發抗藥性菌種，以及維持Zerbaxa與其他抗菌藥物的有效性，只有在治療已證實或強烈懷疑為敏感性菌種所引起的感染症時，才可使用Zerbaxa。當有培養結果及敏感性方面的資訊時，應依據這些資訊來選擇或調整抗菌療法，如果沒有這類資訊，當地的流行病學與敏感性態樣或有助於經驗療法的選擇。

在用法劑量方面，對18歲(含)以上且腎功能正常或輕度腎功能不全(CrCl>50毫升/分鐘)的病人，使用Zerbaxa注射劑治療複雜性腹內感染、複雜性下泌尿道感染(complicated urinary-tract infections, cUTI)時的建議劑量為1.5克每8小時一次，以1小時的時間靜脈輸注，治療院內感染性肺炎時為3克(表一)。治療期間應視感染的嚴重度與部位，以及病人的臨床與細菌學進展狀況而定。

表一、CrCl>50毫升/分鐘的病人注射投予Zerbaxa之劑量			
感染症	劑量	輸注時間	持續治療時間
複雜性腹內感染	1.5 g Q8H	1小時	4-14天
複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎	1.5 g Q8H	1小時	7天
院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎	3 g Q8H	1小時	8-14天

四、特殊族群的劑量調整[4, 5]

肌酸酐廓清率為50毫升/分鐘(含)以下的病人，必須調整劑量，依腎功能調整劑量的方式列於表二。對腎功能變動不定的病人，應至少每天監測一次CrCl，並據以調整Zerbaxa的劑量。肝功能不全的病人無需調整用藥劑量，老年人用藥劑量參照成年人，兒童及青少年病人的療效和安全性目前尚未確定。美國FDA未定義本藥懷孕分級，仿單列為B級，目前尚無用於懷孕婦女的試驗，Zerbaxa用於懷孕女性的安全性尚未確立，由於動物生殖研究並不一定能預測人類的反應，只有在潛在效益超越可能風險的情況下，才可於懷孕期間使用Zerbaxa。目前尚不清楚Zerbaxa是否會進入人類乳汁，對授乳婦女投予Zerbaxa時應謹慎，在治療期間繼續或停止哺乳應考慮嬰兒暴露的風險、哺乳對嬰兒的益處以及治療對母親的益處。

表二、腎功能劑量調整		
CrCL估計值(mL/min)	複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎	院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎
30至50	每8小時靜脈輸注750毫克	每8小時靜脈輸注1.5克
15至29	每8小時靜脈輸注375毫克	每8小時靜脈輸注750毫克
接受血液透析(HD)治療的末期腎病(ESRD)病人	先投予單劑750毫克的負荷劑量，然後在剩餘的治療期間每8小時投予150毫克的維持劑量(在接受血液透析治療的日子，應於透析治療結束後盡快投予此劑量)	先投予單劑2.25克的起始劑量，然後在剩餘的治療期間每8小時投予450毫克的維持劑量(在接受血液透析治療的日子，應於透析治療結束後盡快投予此劑量)

五、注意事項與不良反應[4, 5]

在接受β-lactam類抗生素治療的病人中，曾有發生嚴重且偶爾具致命性之過敏(全身過敏性)反應報告，在開始使用Zerbaxa治療前，應仔細詢問先前是否曾對其他cephalosporin類藥物、penicillin類藥物或其他β-lactam類藥物過敏，如果對Zerbaxa發生全身過敏性反應，應停藥並施以適當的治療。已有困難梭狀桿菌相關腹瀉 (C. difficile-associated diarrhea, CDAD) 的案例報告，包含投予藥物後2個月以上才發生CDAD的報告，如果懷疑或確認，請停止使用Zerbaxa並進行適當的醫療管理。在未證實或未強烈懷

疑為細菌性感染的情況下，處方Zerbaxa不太可能為病人帶來效益，並有引發抗藥性菌種的風險。肌酸酐廓清率(CrCl)為30至50毫升/分鐘之病人中的臨床治癒率比CrCl≥50毫升/分鐘的病人低，隨著ceftolozane的暴露量增加，腎功能損害程度會增加，對腎功能變化不定的病人，應至少每天監測一次CrCl，並據以調整Zerbaxa的劑量。

在常見副作用方面有：肝指數上升(12%)、腹瀉(6.2-6.4%)、便秘(2-4%)、噁心(2.8-7.9%)、嘔吐(1-3%)、頭痛(2.5-5.8%)、發燒(1.7-5.6%)、失眠(1-4%)、皮疹(≤2%)、低血鉀(≤3%)、低血壓(≤2%)、腹痛(≤1%)、心房顫動(≤1%)、焦慮(≤2%)、頭暈(≤1%)等；嚴重副作用：腎損傷(1-8.9%)、血小板增多(≤2%)、貧血(≤2%)、嚴重腹瀉(2.8%)、過敏反應等。副作用是否發生因人而異，有問題請先諮詢藥師。

五、製備溶液與保存[4]

在製備溶液方面，先於Zerbaxa小瓶中加入10毫升的無菌注射用水或0.9%氯化鈉注射液後，輕輕搖動使藥物溶解，使最終藥量為11.4毫升。因Zerbaxa不含抑菌性防腐劑，製備輸注溶液時需遵循無菌技術。調製後溶液不能直接注射使用，需再稀釋，配製所需要的劑量，列於表三。自調製後小瓶溶液中抽取適當的藥量，將抽取的藥量加入裝有100毫升的0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液的輸注袋中，方才完成輸注液。完成後的Zerbaxa輸注液應為澄清無色溶液至澄清淡黃色溶液，在使用輸注液前應先目視檢查藥物中是否有微粒異物或變色的現象。

在保存方面，以無菌注射用水或0.9%氯化鈉注射液調製後的Zerbaxa溶液在轉移至適當的輸注袋中稀釋之前或可保存1小時。以0.9%氯化鈉或5%葡萄糖稀釋此溶液之後，Zerbaxa在室溫下存放時可維持穩定24小時，在2至8°C的溫度下冷藏可維持穩定7天。調製後的Zerbaxa溶液或稀釋後的Zerbaxa輸注液都不可冷凍。

表三、各劑量之配製

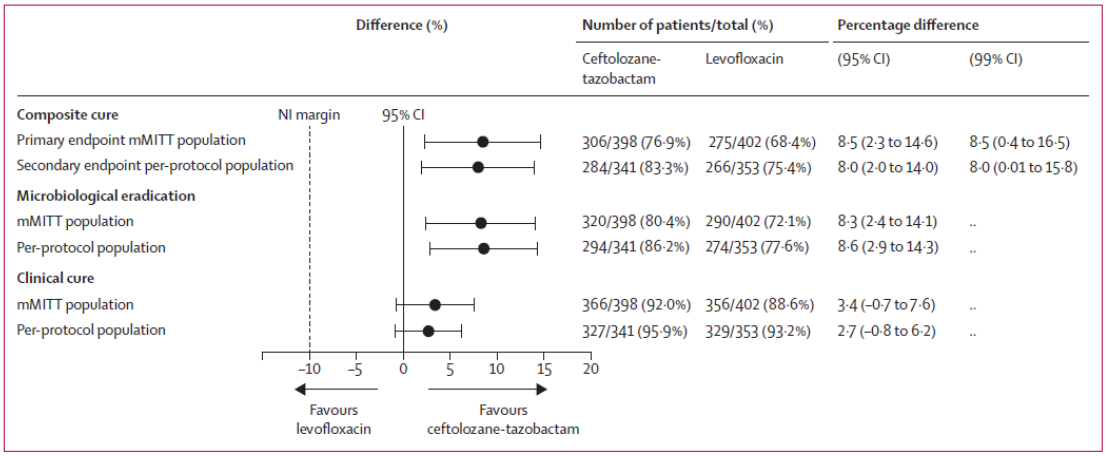
Zerbaxa (ceftolozane與tazobactam)的劑量	自調製小瓶中抽取的藥量
3克(2克與1克)	兩支各11.4毫升的小瓶(兩支小瓶的全部內容物)
2.25克(1.5克與0.75克)	從一支小瓶中抽取11.4毫升(一支小瓶的全部內容物)，再從第二支小瓶中抽取5.7毫升
1.5克(1克與0.5克)	11.4毫升(一支小瓶的全部內容物)
750毫克(500毫克與250毫克)	5.7毫升
450毫克(300毫克與150毫克)	3.5毫升
375毫克(250毫克與125毫克)	2.9毫升
150毫克(100毫克與50毫克)	1.2毫升

七、臨床療效[6]

ASPECT-cUTI為一個隨機分配、雙盲、非劣性、多國多中心的第III臨床試驗，收納18歲以上、具膿尿 (pyuria)，臨床診斷為複雜性下泌尿道感染 (complicated urinary-tract infections, cUTI)或腎盂腎炎(pyelonephritis)，且需住院接受靜脈注射抗生素治療的成年病人，經篩選後，共收納1083位病人以1：1隨機分派為二組，治療療程共七天，一組使用Zerbaxa每8小時靜脈輸注1.5g共543人，一組使用Levofloxacin每8小時靜脈輸注750 mg共540人。本研究主要的臨床和細菌學療效分析群體為：微生物學修正意向分析群體(microbiological modified intention-to-treat population, mMITT)、計畫書分析群體(per-protocol population, PP)。mMITT 群體是指接受至少一劑研究藥品治療，且在尿液培養檢體中發現有一至二種菌落數≧105 CFU/mL之泌尿道致病菌的族群。

主要試驗終點為composite cure，意指於治癒評估(test-of-cure, TOC)回診時，mMITT群體中同時達到微生物清除及臨床治癒的受試者比例，不劣性臨界值設定為10%。次要終點為PP群體中同時達到臨床治癒及微生物清除的受試者比例。共有1083位受試者接受隨機分派，其中800位病人(74 %)納入mMITT群體，694位病人(64 %)納入PP群體。在mMITT群體中，97 %受試者為單一微生物感染，於基期時最常分離出的致病菌為E. coli (78.6 %)，其他常見的革蘭氏陰性菌有Klebsiella pneumoniae (7.3%) 、 Proteus mirabilis (3.0 %)和P aeruginosa (2.9 %)，其中14.8%的受試者帶有會產生ESBL的腸桿菌科(ESBL-producing Enterobacteriaceae spp)致病菌。

結果顯示，於治癒評估(TOC)回診時，mMITT群體中，Zerbaxa組同時達到臨床治癒及微生物清除的受試者比例不劣於Levofloxacin組(306人；76.9 % vs. 275人；68.4 %, 95% CI 2.3-14.6 %)。在PP群體中，Zerbaxa組同時達到臨床治癒及微生物清除的受試者比例不劣於Levofloxacin組(284人；83.3% vs. 266人；75.4 %, 95% CI 2.0-14.0 %)，mMITT群體與PP群體的結果皆顯示Zerbaxa組不劣於Levofloxacin組(Figure 2.)。在後續追蹤期間，在臨床上可評估群體(660位)中的持續臨床治癒率(Sustained clinical cure rates)，Zerbaxa組及Levofloxacin組分別為319位(96.4 %)和314位(95.4 %)。安全性方面，兩組不良事件發生率相似，Zerbaxa組及Levofloxacin組分別為185位(34.7%)和184位(34.4 %)。常見的不良事件為頭痛和胃腸道症狀，大部分不良事件為輕度至中度；兩組發生治療限制不良事件(treatment-limiting adverse event) 的比例皆低於2%，嚴重不良事件在Zerbaxa組及Levofloxacin組分別為15位(2.8%)和18位(3.4 %)。



圖二、主要試驗終點和次要試驗終點TOC (test-of-cure visit) [6]

八、結論

抗藥性革蘭氏陰性菌感染 (Antibacterial-resistant gram-negative infections) 在全球公共衛生議題中一直是個嚴重問題，多重抗藥性綠膿桿菌 (MDR-PA)、產生廣效性乙內醯胺酶的大腸桿菌 (ESBLs-E coli) 越來越普遍，在醫療體系中對病人構成嚴重威脅，然而有效的治療選擇有限。耐藥性病原體造成的感染其預後較差，且治療費用也較高，Zerbaxa ® (Ceftolozane 1g + Tazobactam 0.5g/vial) 已在臨床試驗中確立療效，提供醫療人員一個新利器。

九、參考資料

1. Giacobbe DR, Bassetti M, De Rosa FG, Del Bono V, Grossi PA, Menichetti F, Pea F, Rossolini GM, Tumbarello M, Viale P et al: Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. Expert review of anti-infective therapy 2018, 16(4):307-320.
2. Cluck D, Lewis P, Stayer B, Spivey J, Moorman J: Ceftolozane-tazobactam: A new-generation cephalosporin. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists 2015, 72(24):2135-2146.
3. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F, Lagacé-Wiens PR, Rubinstein E, Gin AS, Walkty A et al: Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. Drugs 2014, 74(1):31-51.
4. 中文藥品仿單 Zerbaxa ® (Ceftolozane 1g + Tazobactam 0.5g/vial), SmPC_06 Nov 2019.

5. Lexicomp[database on the Internet]. Zerbaxa [cited 2022 April.05]. Available from:https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/5467410?cesid=3aLkOJ4CTYt&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3DZerbaxa%26t%3Dname%26va%3DZerbaxa

6. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO: Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). Lancet (London, England) 2015, 385(9981):1949-1956.