新藥介紹-Cefiderocol (Fetroja®)

蔡念慈 吳奕璋

一、引言

革蘭氏陰性菌 (gram-negative bacteria, GNB) 是多種嚴重感染性疾病常見的病原體，然而近年來多重抗藥性 (multidrug resistant, MDR) 革蘭氏陰性菌數量急劇增加，根據美國疾病管制與預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 統計，由碳青黴烯類抗生素抗藥性腸桿菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 微生物引起的感染與住院機構中的高死亡率相關[1]，碳青黴烯類抗生素抗藥性腸桿菌 (CRE) 可能導致菌血症感染 (bloodstream infection)、呼吸器相關性肺炎 (ventilator-associated bacterial pneumonia, VABP)、腹內膿瘍 (intra-abdominal abscesses) 和泌尿道感染[1]。Fetroja® (Cefiderocol inj 1g/vial) 是一種具有鐵載體的新型頭孢菌素，主要是用於治療對具有感受性之革蘭氏陰性微生物 (susceptible gram-negative microorganisms) 所引起的感染，如複雜性泌尿道感染 (Complicated Urinary Tract Infections, cUTI)、院內感染型肺炎 (Hospital-acquired Bacterial Pneumonia, HABP) 和呼吸器相關肺炎 (Ventilator-associated Bacterial Pneumonia, VABP)，本文將介紹Fetroja及相關研究結果。

二、作用機轉與藥物動力學

Fetroja®是一種新型廣效的頭孢子菌素抗生素 (road-spectrum cephalosporin)，對多種革蘭氏陰性菌 (包括carbapenem-resistant strains) 具有良好的活性，與青黴素類抗菌機轉相同，透過與細菌細胞膜上的penicillin結合蛋白 (penicillin-binding proteins, PBPs) 結合，抑制細菌細胞壁的生合成，進而破壞細胞壁達到殺菌效果，如Figure 1。其C-3側鏈中的氯兒茶酚基團 (chlorocatechol group) 為cefiderocol提供了鐵載體活性，提高了對β-lactamases的穩定性，並可促進cefiderocol穿過細菌外膜的運輸，C-7的羧酸側鏈提高了cefiderocol對外層的滲透性[2,3]，如Figure 2。

Cefiderocol的藥物動力學為線性，腎臟為主要的排泄途徑，在腎功能正常病人的分佈容積和清除率的幾何平均值 (變異係數) 分別為15.8 (15%) L/h和4.70 (27%) L/h，而在末期腎病病人的清除率為1.10 (24%) L/h。高於最低抑制濃度的時間是療效的主要預測指標[2]。

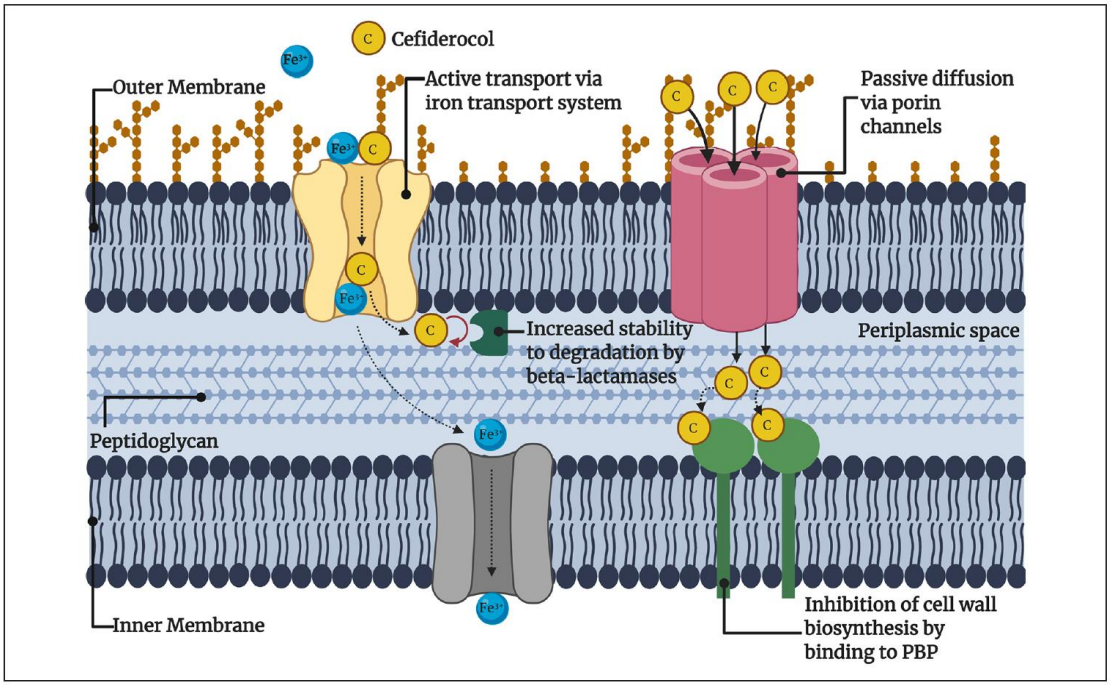

Figure 1. ceftolozane的作用機轉[3]

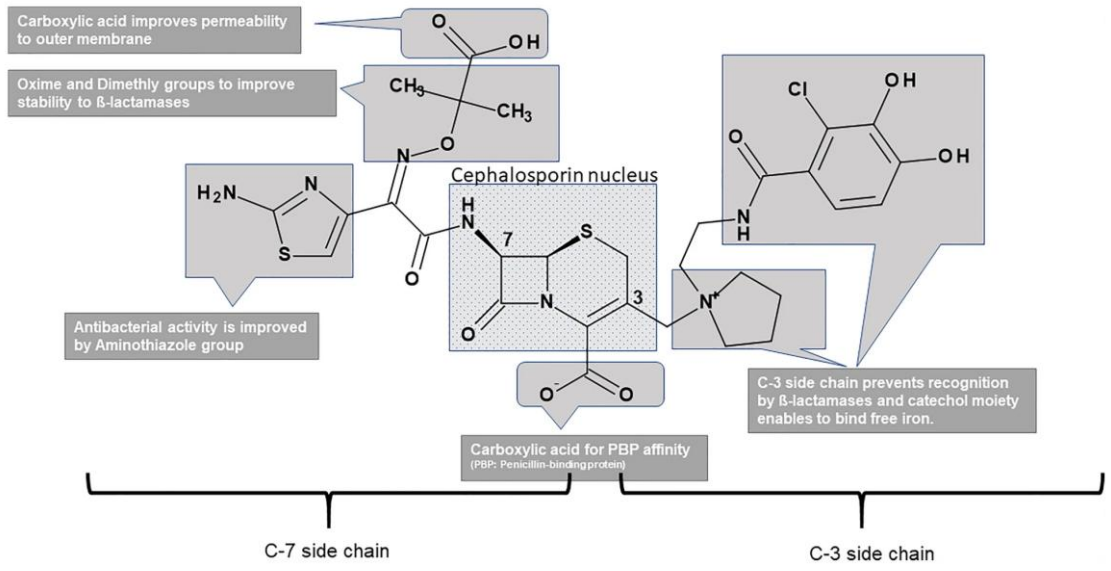

Figure 2. ceftolozane化學結構與活性之間的關係[2]

三、適應症、用法劑量

Fetroja的衛生福利部核准的適應症為[4]：適用於治療成人病人對Fetroja具有感受性之革蘭氏陰性微生物(susceptible Gram-negative microorganisms) 所引起的下列感染：

(1) 複雜性泌尿道感染(Complicated Urinary Tract Infections, cUTI)，包含腎盂腎炎(Pyelonephritis)。

(2) 院內感染型肺炎(Hospital-acquired Bacterial Pneumonia, HABP)和呼吸器相關肺炎(Ventilator-associated Bacterial Pneumonia, VABP)。

為減少抗藥性細菌以及維持Fetroja®與其他抗生素的有效性，Fetroja®應僅用於治療已證實或強烈懷疑由具感受性細菌引起的感染。當有培養結果及感受性方面的資訊時，應依據這些資訊來選擇或調整抗素療法。若缺乏上述資訊，當地流行病學資料與感受性態樣可做為經驗療法選擇的依據。

在成人劑量方面，腎功能肌酸酐廓清率(CrCl) 60-119毫升/分鐘的病人，使用Fetroja注射劑的建議劑量為2克，每八小時一次，靜脈輸注時間至少三小時，建議治療時間為7至14天，取決於病人實際的臨床狀況而定[4-6]。

四、特殊族群的劑量調整

肌酸酐廓清率小於90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Table 1，接受連續性腎臟替代療法 (CRRT) 病人的建議劑量列於Table 2，治療過程中需定期監測病人腎功能，而肝功能不全的病人無需做劑量調整，老年人用藥劑量參照成年人，兒童及青少年病人的安全性和有效性目前尚未確立，不建議使用[4-6]。根據仿單，尚未確立孕婦使用頭孢子菌素與重大先天性缺陷風險、流產，或母體或胎兒不良結果間的藥物相關風險，在動物生殖試驗中，未觀察到對發育造成的影響，懷孕婦女須經醫師審慎評估風險與效益後，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Fetroja[4]。

目前尚不清楚Fetroja是否會分泌進入人類乳汁中，根據仿單：哺乳婦女須經醫師審慎評估風險與效益後才可使用，應同時考量哺乳對嬰兒發育和健康之效益，在治療期間應考慮哺乳期婦女對Fetroja的臨床需求與益處，以及Fetroja暴露於嬰兒的風險、哺乳對嬰兒的益處與哺乳期婦女狀況可能對嬰兒造成的任何潛在不良反應[4]。

Table 1. 腎功能劑量調整[4-6]		
CrCl估計值 (mL/min)	複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎) 院內感染型肺炎(Hospital-acquired Bacterial Pneumonia, HABP)和呼吸器相關肺炎	輸注時間
≧120	每6小時靜脈輸注2克	3小時
90至120	每8小時靜脈輸注2克	3小時
60至89	每8小時靜脈輸注2克	3小時
30至59	每8小時靜脈輸注1.5克	3小時
15至29	每8小時靜脈輸注1克	3小時
<15 (接受血液透析(HD)治療的末期腎病ESRD病人)	每12小時靜脈輸注0.75克	3小時

Table 2.接受連續性腎臟替代療法 (CRRT) 病人的建議劑量[4-6]		
流出液速率	劑量頻次	輸注時間
2 L/hr	每12小時靜脈輸注1.5克	3小時
2.1~3 L/hr	每12小時靜脈輸注2克	3小時
3.1~4 L/hr	每8小時靜脈輸注1.5克	3小時
4.1 L/hr以上	每8小時靜脈輸注2克	3小時

五、注意事項與不良反應

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 (例如：過敏性休克) 的報告，在開始使用Fetroja治療之前，應仔細詢問病人之前是否曾對青黴素、頭孢菌素或其他β-內醯胺敏感性類藥物過敏，若有過敏史應謹慎使用，因可能發生交叉過敏反應，如果對Fetroja發生過敏性反應，應停藥並施以適當的支持治療措施[4-6]。

曾有報告指出頭孢子菌素會引起神經系統反應，包括腦病變、昏迷、撲翼樣震顫 (asterixis)、神經肌肉興奮 (neuromuscular excitability)、肌陣攣 (myoclonia) 和非抽搐性癲癇重積狀態 (nonconvulsive status epilepticus, NCSE)。有癲癇病史或腎功能不

全的病人，其風險可能會增加；腎功能不全的病人應根據腎功能調整劑量，如果發生神經毒性，應進行神經學檢查以評估是否應停用此藥。

目前有病人在使用Fetroja治療後出現腹瀉的案例報告，應考慮可能為困難梭狀桿菌引起的相關腹瀉 (C. difficile-associated diarrhea, CDAD)，如果懷疑或確認為困難梭狀桿菌引起的相關腹瀉，應維持病人體液和電解質的平衡，適度的攝取蛋白質，並給予治療困難梭狀桿菌，若有需要應評估是否須以外科手術處理[4-6]。

曾有報告指出在患有革蘭氏陰性菌感染 carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections (院內肺炎、血流感染或敗血症) 的重症病人在接受治療後，全因性死亡率 (all-cause mortality) 增加，建議在用藥期間持續密切監測[4-6]。

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：嚴重腹瀉(<4%)、過敏反應(<2%)、呼吸困難(<2%)等。副作用是否發生因人而異，有問題請諮詢藥師[4-6]。

六、製備溶液與保存

Fetroja為一種無菌的凍晶乾粉粉末，必須重新配製並使用無菌技術稀釋後才能給予靜脈輸注。Fetroja每個單劑量透明玻璃瓶含有1克的cefiderocol。

在製備溶液方面，先於Fetroja小瓶中加入加入10毫升的0.9%氯化鈉注射液或是5%葡萄糖注射液後，輕輕搖晃使藥物溶解。讓小瓶靜置至表面泡沫消失 (通常在2分鐘內泡沫會消失)，重新配製後的溶液最終體積約11.2毫升、濃度為0.089克/毫升。重新配製後的溶液不能直接注射使用，需再稀釋，自配製完成的Fetroja小瓶中抽取適當溶液體積的藥量，將抽取的藥量注入裝有100毫升的氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液的輸注袋中，完成製備，才完成輸注液，配製所需要的劑量列於Table 3[4-6]。完成後的Fetroja輸注液應為澄清透明的無色溶液，在使用Fetroja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，Fetroja凍晶乾粉粉末小瓶需保存在2°C ~ 8°C下冷藏、避光儲存，使用前請存放於原本的外盒中。以0.9%氯化鈉注射液或是5%葡萄糖注射液調製後的Fetroja溶液須立即使用，若無法立即使用，在轉移至適當的輸注袋中稀釋之前可保存於室溫25°C不可超過1小時。以0.9%氯化鈉注射液或是5%葡萄糖注射液稀釋此溶液之後，在室溫下存放時不可超過6小時，在2至8°C的溫度與避光下冷藏不可超過24小時，使用前應使其回溫至室溫，且於25°C下6小時內應完成輸注[4-6]。

Table 3. Fetroja各劑量之配製		
Fetroja的劑量	自調製小瓶中抽取的藥量	配置後溶液總體積
2克	兩支各11.2毫升的小瓶 (兩支小瓶的全部內容物)	22.4毫升
1.5克	從一支小瓶中抽取11.2毫升 (一支小瓶的全部內容物)，再從第二支小瓶中抽取5.6毫升	16.8毫升
1克	11.2毫升(一支小瓶的全部內容物)	11.2毫升
0.75克	8.4毫升(一支小瓶的部份內容物)	8.4毫升

七、臨床療效

APEKS-cUTI[7]為一個多國多中心、隨機分配、雙盲、非劣性的第II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) 伴隨或不伴隨腎盂腎炎 (pyelonephritis) 或急性腎盂腎炎，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452位病人以2：1隨機分派為二組，一組使用cefiderocol每八小時靜脈輸注2g共303人，一組使用imipenem/cilastatin每八小時靜脈輸注1 g共148人，治療療程共七至十四天，如果病人在基線的尿液培養中有兩種以上的泌尿道病原體、真菌性尿路感染或已知對碳青黴烯類有抗藥性的病原體，則被排除在外。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)。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菌落數≧105 CFU/mL之革蘭氏陰性菌泌尿道致病菌的族群。

主要試驗終點為composite of clinical and microbiological outcomes at test of cure (治療結束後7天)，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。

最後共371名病人被納入主要療效分析，結果顯示，於治癒評估(TOC)回診時，mMITT群體中，cefiderocol組同時達到臨床治癒及微生物清除的受試者比例不劣於imipenem/cilastatin組，分別為72.6 % (183人/252人) vs. 54.6% (65人/119人) (treatment difference of 18.58%；95% CI 8.23-28.92；p=0.0004)。反應率的差異(The difference in the response rate) 為2.39% (95% CI = −4.66 to 9.44)。mMITT群體的分析結果顯示cefiderocol組在治療複雜性下泌尿道感染 (complicated urinary-tract infections, cUTI) 伴隨或不伴隨腎盂腎炎(pyelonephritis)或急性腎盂腎炎不劣於imipenem/cilastatin組，如

Figure 3。

在安全性方面，常見的不良事件為胃腸道的副作用，cefiderocol組和imipenem/cilastatin組病人中分別為122名病人(41%)和76名病人(51%)，如腹瀉、便秘、噁心、嘔吐和腹痛等。

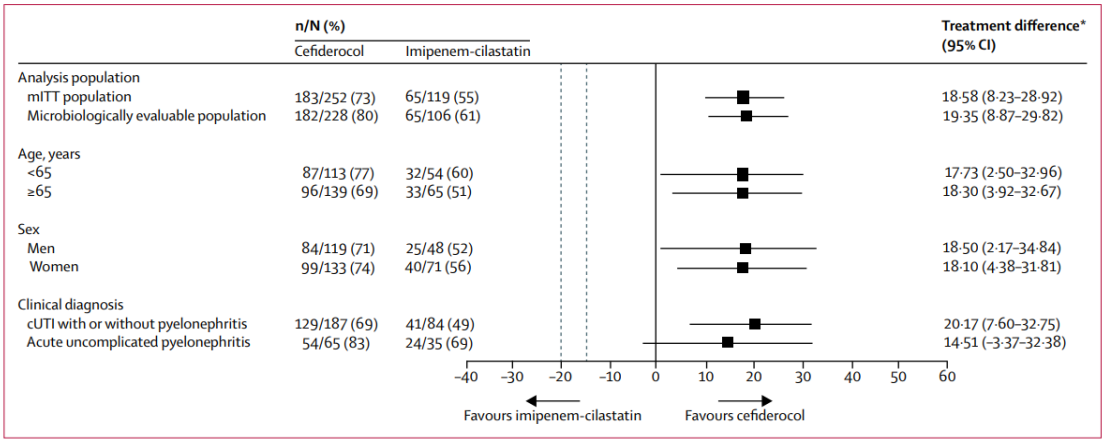

***Figure 3*: Composite outcome at test of cure by predefined subgroups**
cUTI=complicated urinary tract infection. mITT=modified intention-to-treat. Dotted lines represent prespecified non-inferiority margins at –20% and –15%.
*Treatment difference was adjusted for stratification factors at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs acute uncomplicated pyelonephritis and region).

Figure 3. 主要試驗終點TOC (test-of-cure visit) [7]

八、結論

Cefiderocol是一種新型鐵載體頭孢子菌素抗生素，它與細胞外遊離的三價鐵形成複合物，運輸穿過細胞外膜，抑制細胞壁合成進而發揮其殺菌活性。目前全球公共衛生議題中的一大重大難題為全球抗藥性革蘭氏陰性菌感染(Antibacterial-resistant gram-negative infections)增加，Fetroja ®(Cefiderocol inj 1g/vial)已在臨床試驗中確立療效，有望對抗抗藥性革蘭氏陰性菌，而各國也陸續更新多重抗藥性細菌感染的治療指引，提供醫師在臨床治療決策時的參考，期望為病人帶來治療的新契機。

九、參考資料

1. Lee YR, Yeo S: Cefiderocol, a New Siderophore Cephalosporin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Caused by Multidrug-Resistant Pathogens: Preclinical and Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy and Safety. Clin Drug Investig 2020, 40(10):901-913.

2. Bilal M, El Tabei L, Büsker S, Krauss C, Fuhr U, Taubert M: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefiderocol. Clin Pharmacokinet 2021, 60(12):1495-1508.
3. El-Lababidi RM, Rizk JG: Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin. Ann Pharmacother 2020, 54(12):1215-1231.
4. 藥品仿單: FETROJA® for Injection 1g. SmPC_Feb -2024.
5. Lexicomp: Cefiderocol[2024 Aug.05]. https://onlinelexicom/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/6884077?cesid=6wtlFyJv79k&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3DFetroja%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3DFetroja.
6. MXD: Cefiderocol[2024 Aug.03]. https://wwwmicromedexsolutionscom/micromedex2/librarian/CS/E040B4/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0C64B3/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpertDoIntegratedSearch?SearchTerm=Cefiderocol&UserSearchTerm=Cefiderocol&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#.
7. Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, Tenke P, Nagata TD: Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018, 18(12):1319-1328.