

DIFFERENCES OF 5TH GENERATION CEPHALOSPORIN FROM FRIENDS IN CLINICAL PRACTICE



อ.อ.พ.ประวัฒน์ จันกฤทร์

สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ยาในกลุ่ม cephalosporins เป็นกลุ่มยาต้านจุลชีพที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจากเป็นยาที่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกสำหรับโรคติดเชื้อหลายชนิด ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้ถูกแบ่งออกเป็น 5 generations โดยยาแต่ละ generation จะมีสมาชิกหลายชนิด และมีฤทธิ์ต้านจุลชีพที่แตกต่างกัน ยกตัวอย่างยาใน 1st generation (cefazolin, cephalexin) จะมีฤทธิ์ครอบคลุม Gram-positive cocci เช่น *Streptococcus sp.*, Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) เป็นต้น แต่ไม่มีฤทธิ์ครอบคลุม *Enterococcus sp.* สำหรับ 2nd generation จะมีฤทธิ์ครอบคลุม Gram-positive cocci และมีฤทธิ์ครอบคลุม Gram-negative bacilli และ anaerobic bacteria เพิ่มมากขึ้น สำหรับ 3rd generation จะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อยเพื่อความเข้าใจง่ายคือ กลุ่มที่มีฤทธิ์ครอบคลุม *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidime, cefoperazone) และกลุ่มที่ไม่ครอบคลุม *P. aeruginosa* (ceftriaxone, cefotaxime, cefixime, cefdinir) ซึ่งในกลุ่มย่อยนี้จะมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ Gram-positive cocci ใกล้เคียงกับ 1st generation cephalosporins นอกจากนี้ยาทั้งหมดใน 3rd generation ยังมีฤทธิ์ต่อเชื้อกลุ่ม Enterobacterales ที่ไม่มีการสร้าง Extended spectrum beta-lactamase (ESBL-producing Enterobacterales) และ

AmpC beta-lactamase สำหรับ 4th generation cephalosporin จะรวมฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อทั้งหมดที่ยาใน 3 generations แรก ส่วนใน 5th generation หรือในบางบทความจะเรียกว่า Advanced generation cephalosporin เป็นยารุ่นล่าสุด ได้แก่ ceftaroline, ceftobiprole, cefiderocol, ceftolozane โดย ceftaroline และ ceftobiprole จะมีฤทธิ์ครอบคลุม Gram-positive cocci เช่นเดียวกับ 1st generation cephalosporin และครอบคลุม non-ESBL และ non-AmpC producing Enterobacterales นอกจากนี้ยังมีลักษณะเพิ่มเติมคือ ความสามารถในการครอบคลุม Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ซึ่งแตกต่างจาก cephalosporins ในรุ่นก่อนหน้าเป็นอย่างมาก ในขณะที่ ceftiderocol จะมีฤทธิ์ครอบคลุม Gram-negative bacilli ทั่วไป รวมทั้งเชื้อที่สร้างเอนไซม์ Extended spectrum beta-lactamase, carbapenemase และ metallo beta-lactamase แต่จะไม่มีฤทธิ์ครอบคลุม Gram-positive cocci

Ceftaroline เป็นยาใน 5th generation cephalosporin ที่มีฤทธิ์แตกต่างจาก cephalosporin ชนิดอื่น ๆ ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยซึ่งมีผลการศึกษาค่า minimum inhibitory concentration (MIC), การศึกษา affinity ต่อ penicillin-binding protein (PBP) ต่อเชื้อกลุ่ม MSSA, MRSA และ *Streptococcus pneumoniae*

รวมทั้งมีการศึกษาทางคลินิกในการรักษาการติดเชื้อจากเชื้อดังก้าวที่น่าสนใจ โดยยังคงฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกลุ่ม Enterobacterales ที่พบในเวชปฏิบัติได้

What is ceftaroline fosamil?

cephalosporin with broader activity

- IV, bactericidal, 5th generation cephalosporin
- High affinity to specific penicillin-binding proteins associated with β -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*²
- CLSI designates Ceftaroline as a member of an advanced class of β -lactam antibiotic, 'cephalosporin with MRSA activity'

Structure activity relationships³

CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; IDSA, Infectious Diseases Society of America; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 1. Goodman JJ and Martin GS. The Clin Risk Manag 2013;23:149-56. 2. Shoon AJ, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;Mar;25(3):296-303.
 3. Zhanel GG, et al. Drugs 2009;69:809-821

Ceftaroline ถูกเตรียมในรูปแบบ ceftaroline fosamil ซึ่งเมื่อถูกฉีดเข้าสู่ร่างกายจะมีการเปลี่ยนเป็นรูป ceftaroline โครงสร้างทางเคมีมี Structure Activity Relationships (SARS) ที่สัมพันธ์กับฤทธิ์ต้านเชื้อ MRSA โดยเติมหมู่ 1,3-thiazole ring ที่ตำแหน่งที่ 3 ของ beta-lactam ring และยังคงฤทธิ์ต่อเชื้อ Gram-negative bacilli โดยมีโครงสร้างของ 1,2,4-thiadiazole ring ที่ต่อกับ oxime group นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติเป็น zwitterion compound ที่มีประจุเป็นกลางทำให้สามารถเข้าสู่เยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียได้ดี ซึ่งเป็นคุณสมบัติเช่นเดียวกับ cefepime และ cefpirome

การศึกษากลไกการออกฤทธิ์พบว่า ceftaroline มีความสามารถในการจับ (affinity) กับ PBP2a และ PBP2x ของ *S. aureus* และ *S. pneumoniae* ตามลำดับได้เป็นอย่างดี จากการศึกษา competition assay กับ biocillin FL พบว่ามีค่า 50% inhibitory concentration (IC50) ในการยับยั้ง biocillin FL เพื่อไม่ให้ไปจับกับ PBP2a และ PBP2x ด้วยความเข้มข้นที่ต่ำกว่า ceftriaxone และ oxacillin ซึ่งหมายความว่า ceftaroline สามารถแย่งจับกับ PBP ทั้ง 2 ชนิดได้ดีกว่ายาเปรียบเทียบกับ นอกจากนี้ค่า IC50 นี้จะสัมพันธ์กับค่า MIC ที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ *S. aureus* และ *S. pneumoniae* ที่มีค่าต่ำกว่ายาเปรียบเทียบกับชนิดอื่น ๆ

Ceftaroline Susceptible Pathogens

- Ceftaroline is indicated for the treatment of the following infections in neonates, infants, children, adolescents and adults:
 - Complicated skin and soft-tissue infections (cSSTI)
 - Community-acquired pneumonia (CAP)

Efficacy has been demonstrated in clinical studies against the pathogens listed under each indication that were susceptible to ceftaroline in vitro

cSSTI	Gram-positive <ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> (including MRSA) • <i>Streptococcus pyogenes</i> • <i>Streptococcus anginosus</i> group (includes <i>S. anginosus</i>, <i>Staphylococcus intermedius</i>, and <i>Streptococcus constellatus</i>) • <i>Streptococcus dysgalactiae</i> 	Gram-negative <ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Klebsiella oxytoca</i> • <i>Morganella morganii</i>
	CAP <ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> (including cases with concurrent bacteraemia) • <i>S. aureus</i> (methicillin-susceptible strains only) 	Gram-negative <ul style="list-style-type: none"> • <i>E. coli</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Haemophilus parainfluenzae</i> • <i>K. pneumoniae</i>

NOTE: Ceftaroline is not active against strains of Enterobacteriaceae producing ESBLs or *Parabacterium ovigenum*. In vitro data indicate that the following atypical species are *not* susceptible to Ceftaroline: *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., and *Mycoplasma* spp.
 CAP, community-acquired pneumonia; cSSTI, complicated skin and soft-tissue infection; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*
 Ceftaroline LPD ver 7.1

Ceftaroline ได้รับการรับรองข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนแบบซับซ้อน (complicated skin and soft-tissue infections; cSSTI) และภาวะปอดอักเสบติดเชื้อในชุมชน (community-acquired pneumonia; CAP) โดย cSSTI ที่ได้รับการรับรองนั้นจะครอบคลุมเชื้อ MSSA, MRSA, *S. anginosus* group, *S. dysgalactiae*, *S. pneumoniae*, Enterobacterales (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. morganii*) สำหรับข้อบ่งชี้ CAP จะครอบคลุมเชื้อ *S. pneumoniae* (อาจจะมีการติดเชื้อชนิดนี้ในกระแสเลือดร่วมด้วย), MSSA (ยังมีข้อมูลทางคลินิกไม่มากเพียงพอสำหรับการรักษา CAP จาก MRSA), Enterobacterales, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*

การศึกษาเปรียบเทียบค่า MIC50 และ MIC90 ของ ceftaroline กับ ceftriaxone ในการยับยั้งเชื้อ Gram-positive cocci ที่เป็นสาเหตุของ CAP และ cSSTI พบว่าค่า MIC50 และ MIC90 ของ ceftaroline มีค่าต่ำกว่าของยา ceftriaxone 16 เท่า

Ceftaroline fosamil เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงในกระแสเลือดด้วยเอนไซม์ phosphatase เป็น ceftaroline อิสระจากนั้นจึงสามารถออกฤทธิ์ได้ ส่วนน้อยของ ceftaroline จะถูกเปลี่ยนแปลงในกระแสเลือดเป็น ceftaroline-M-1 ซึ่งเป็น inactive form โดย ceftaroline จับกับ plasma protein ประมาณร้อยละ 20 และขับออกทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลงประมาณร้อยละ 50-70 ซึ่ง ceftaroline มีปริมาตรการกระจายยาที่ภาวะคงที่ประมาณ 20 ลิตร โดยกระจายอยู่ในส่วนประกอบของน้ำในร่างกายเป็นส่วนใหญ่เช่นเดียวกับ cephalosporins ชนิดอื่น ๆ ยานี้สามารถกระจายไปสู่ epithelial lining fluid ของปอดได้

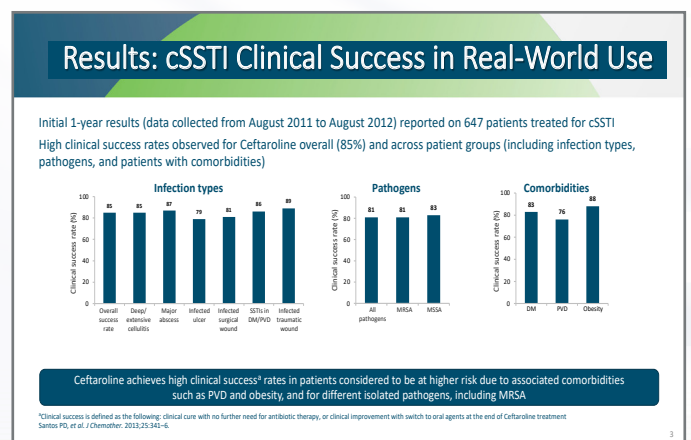
โดยมีปริมาณยาที่เข้าสู่ปอดเมื่อเทียบกับปริมาณยาในเลือดประมาณร้อยละ 20-30 ยาชนิดนี้ไม่ผ่านการเปลี่ยนแปลงที่ตับจึงไม่มีปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกี่ยวข้องกับ cytochrome P450 เนื่องจากยาถูกขจัดทางไตจึงมีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับการทำงานของไตผู้ป่วย ดัชนีทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยานี้ (PK/PD index) มีลักษณะเช่นเดียวกับ cephalosporins ชนิดอื่น ๆ คือ ร้อยละของเวลาระหว่างช่วงการให้ยาที่มีปริมาณยาอิสระสูงกว่าค่า MIC (%Time above MIC of free drug fraction during the dosing interval) โดยมีความน่าจะเป็นที่จะประสบความสำเร็จในการให้ยาขนาดมาตรฐานแล้วบรรลุ PK/PD index (ดัชนีที่สัมพันธ์กับการเป็น bactericidal activity) ของยานี้ต่อ *S. pneumoniae*, *S. aureus* ของเชื้อมากกว่าร้อยละ 90 ซึ่งจะมีความเข้มข้นในเลือดสูงกว่าค่า MIC 1 microgram/mL ของเชื้อดังกล่าว ระยะเวลาของการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำของยาชนิดนี้ที่ได้รับการรับรองคือ 5-60 และ 120 นาที โดยแนะนำให้หยุดยา 120 นาทีในกรณีที่เป็นกรณีติดเชื้อรุนแรง ประกอบกับการให้ยาในขนาดสูงเพื่อการรักษาเชื้อแบคทีเรียที่มีค่า MIC สูง

การศึกษาทางคลินิก FOCUS 1-2 เป็นการศึกษาแบบสุ่ม non-inferiority เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ceftaroline กับ ceftriaxone ในการรักษา CAP โดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับ clarithromycin เช่นเดียวกัน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ceftaroline มี modified intent-to-treat efficacy (MITTE) ไม่ด้อยไปกว่ากลุ่มที่ได้รับ ceftriaxone แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ceftaroline มีแนวโน้มของการตอบสนองทางคลินิกและการตอบสนองทางจุลชีววิทยาสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ ceftriaxone ซึ่งสามารถอธิบายได้จากข้อมูลพื้นฐานของฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อและข้อมูลของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ จากข้อมูลข้างต้น CAP guideline ของ American Thoracic Society (ATS) ร่วมกับ Infectious Diseases Society of America (IDSA) จึงได้มีการแนะนำการใช้ ceftaroline 600 mg ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับยา macrolides เพื่อใช้รักษา CAP

การศึกษาทางคลินิก CANVAS 1-2 เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปิดสองทาง

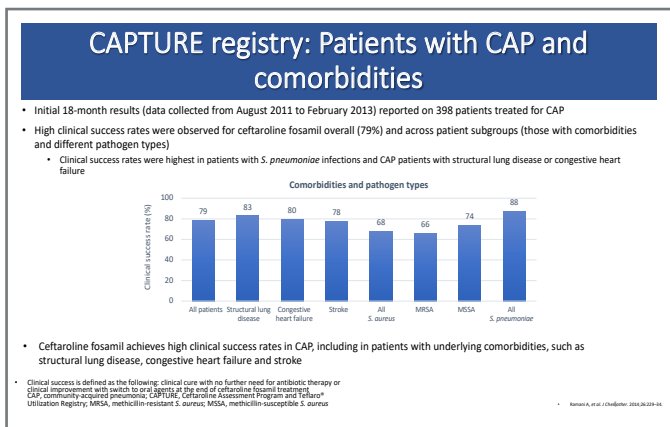
ในการรักษา cSSTI ดำเนินการในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศกลุ่มละตินอเมริกาและประเทศยุโรป เพื่อศึกษาเปรียบเทียบ clinical cure rate การรักษา cSSTI ของผู้ป่วยที่ได้รับ ceftaroline 600 mg ทุก 12 ชั่วโมง กับกลุ่มที่ได้รับยา vancomycin 1 gram ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับ aztreonam 1 gram ทุก 12 ชั่วโมง โดยประเมิน Test of cure (TOC) จากกลุ่มที่ประเมินอาการตอบสนองทางคลินิกได้ (Clinical evaluable; CE) และกลุ่ม modified intent-to-treat นอกจากนี้ยังประเมินความปลอดภัยของการใช้ยาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ceftaroline มี cure rate ไม่ด้อยไปกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์โรคพื้นฐานและเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มพบว่าให้ผล cure rate สอดคล้องกันกับผลโดยรวม อย่างไรก็ตาม มีแนวโน้มกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ceftaroline และมีขนาดรอยโรคมากกว่าหรือเท่ากับ 75 ตารางเซนติเมตรจะมีอุบัติการณ์ของการหายไปของไข้และการหยุดการขยายขนาดของรอยโรคที่วันที่ 3 สูงกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ ceftaroline มีระยะเวลามัธยฐานของการนอนโรงพยาบาลและการนอนในห้องเวบบำบัดวิกฤตสั้นกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ 5 วัน แนวทางการรักษา cSSTI ของ IDSA แนะนำการใช้ ceftaroline สำหรับการรักษา cSSTI ชนิดรุนแรงร่วมกับการผ่าตัดระบายหนอง

การติดตามผลการใช้ยา ceftaroline ใน real-world data สำหรับการรักษา CAP และ cSSTI ในประเทศสหรัฐอเมริกา (CAPTURE Registry) พบว่ามีอัตราการประสบความสำเร็จทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วย CAP ประมาณร้อยละ 79 และเมื่อจำแนกตามโรคพื้นฐาน เช่น ผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรัง



โรคหัวใจวายเรื้อรัง โรคหลอดเลือดสมอง พบว่ามีอัตราการประสบความสำเร็จทางคลินิกประมาณร้อยละ 78-83

ส่วนการรักษา cSSTI มีอัตราการประสบความสำเร็จทางคลินิกโดยรวมประมาณร้อยละ 85 และเมื่อจำแนกตามโรคพื้นฐานผู้ป่วย เช่น โรคเบาหวาน โรคอ้วน และโรคเส้นเลือดดำส่วนปลายเรื้อรัง พบว่ามีอัตราการประสบความสำเร็จทางคลินิกร้อยละ 76-88 โดยครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยใน cSSTI คือ MRSA และ MSSA การรวบรวมข้อมูลในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทั้ง 2 ชนิดที่มีระดับการทำงานของไตบกพร่องที่ระดับต่าง ๆ พบว่าการให้ยาในขนาดที่เหมาะสมกับสภาวะการทำงานของไตผู้ป่วยมีอัตราการประสบความสำเร็จในการรักษามากกว่าร้อยละ 80



ข้อมูลของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซึ่งรวบรวมจากการศึกษาทางคลินิก 4 การศึกษาหลัก (CANVAS 1, CANVAS 2, FOCUS 1 และ FOCUS 2) พบว่าประมาณร้อยละ 3 ที่มีอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรง อาการที่พบบ่อยได้แก่ ท้องเสีย ปวดศีรษะ คลื่นไส้ คัด เป็นตัน โดยอาการค้นพบได้บ่อยในผู้ป่วยเชื้อสายเอเชีย

ขนาดยาในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance (CrCl) > 50 mL/min สำหรับรักษา cSSTI และ CAP คือ 600 mg ทุก 12 ชั่วโมง หดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5-60 นาที เป็นเวลา 5-14 และ 5-7 วัน ตามลำดับ ในกรณีที่มี cSSTI จาก *S. aureus* ที่มีค่า MIC 2 mg/L หรือ 4 mg/L แนะนำให้ปรับขนาดยาเป็น 600 mg ทุก 8 ชั่วโมง หดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 120 นาที การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มี CrCl > 30 ถึง ≤ 50 mL/min และ ≥ 15 ถึง ≤ 30 mL/min คือ 400 mg

และ 300 mg ทุก 12 ชั่วโมง ตามลำดับ โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5-60 นาที สำหรับผู้ป่วยที่มี CrCl < 15 mL/min และผู้ป่วยที่ได้รับ intermittent hemodialysis คือ 200 mg ทุก 12 ชั่วโมง โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5-60 นาที โดยในวันที่ได้รับการทำ intermittent hemodialysis ให้เลื่อนเวลาให้ยาเป็นช่วงหลังการทำ intermittent hemodialysis ในกรณีที่มี cSSTI จาก *S. aureus* ที่มีค่า MIC 2 mg/L หรือ 4 mg/L และผู้ป่วยมี CrCl ≤ 50 mL/min จะแนะนำให้ยาในขนาดต่อครั้งเท่ากับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทั่วไปแต่ต้องปรับความถี่ของการให้ยาเป็นทุก 8 ชั่วโมง ด้วยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 120 นาที

สรุป Ceftaroline เป็นยาในกลุ่ม 5th generation cephalosporin ที่มีความสามารถในการจับกับ PBP2a และ PBP2x ของ *S. aureus* และ *S. pneumoniae* ตามลำดับได้ดีเมื่อเปรียบเทียบกับยา cephalosporins ในรุ่นที่ 1-4 และยังมีข้อบ่งชี้ที่ได้รับการรับรองคือ การรักษา CAP และ cSSTI ที่มีสาเหตุจากเชื้อที่ไวต่อยา การศึกษาทางห้องปฏิบัติการ การศึกษาทางคลินิกและการใช้จริงทางคลินิกมีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัย จึงเป็น cephalosporin ที่มีคุณสมบัติแตกต่างและน่าสนใจนำมาใช้ในเวชปฏิบัติเพื่อเพิ่มโอกาสผลลัพธ์การรักษาที่ดีแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Zhanell GG, et al. Drugs 2009;69:809-31.
2. File TM, et al. Clin Infect Dis. 2010;51(12):1395-405.(FOCUS)
3. Metlay JP, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(7):e45-e67.
4. Corey GR, et al. Clin Infect Dis. 2010;51:641-50.
5. Friedland HD, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2231-6.
6. เอกสารกำกับยา Ceftaroline fosamil version 7.1
7. Miguel Sánchez-García. Infect Dis Ther. 2020;9:609-23.

Pfizer (Thailand) Limited, Bangkok

Floor 36 and 37, United Center Building 323 Silom Road, Silom, Bangrak, Bangkok 10500