



Ceftobiprole Medocaril: ยาปฏิชีวนะทางเลือกใหม่ ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA

พชร ชนาเทพาพร¹, ชัชวาล บุศดีพู¹, ปิรียาภรณ์ พรหมสุวรรณ¹, อิศรา บั้งทอง²,
ปฐมพรศน์ ศรีสุข¹, ณัฐวัฒน์ ตีระวัฒนพงษ์³, ปิยพร สิงห์ขรณ์⁴, กุลวดี นันทะเสนา⁵, ธีระ ฤทธิรอด^{*3}

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น

²ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³คณะเภสัชศาสตร์ วิทยาลัยนครราชสีมา จ.นครราชสีมา

⁴โรงเรียนขอนแก่นวิทยายน จ.ขอนแก่น

⁵ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลเขาสวนกวาง จ.ขอนแก่น

Ceftobiprole Medocaril: A New Antibiotic Option for the Treatment of MRSA Infections

Poochara Shnatepaporn¹, Chatchawan Buddeepoot¹, Piriyaoporn Promsuwan¹,

Issara Bungtong², Pathomthat Srisuk¹, Nattawat Teerawattanapong³,

Piyaphon Singkhon⁴, Kulwadee Nuntasena⁵, Theera Rittirod^{*3}

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen Province

²Department of Pharmacy Service, Srinagarind Hospital,

Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen Province

³Faculty of Pharmacy, Nakornratchasima College, Nakornratchasima Province

⁴Khon Kaen Wittayayon School, Khon Kaen Province

⁵Department of Pharmacy, Khao Suan Kwang Hospital, Khon Kaen Province

Received: 15 May 2025/ Review: 16 May 2025/ Revised: 4 August 2025/

Accepted: 5 August 2025

บทคัดย่อ

เชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อยา methicillin (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) ยังคงเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อรุนแรงในหลายระบบของร่างกาย เช่น การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง ปอดอักเสบ การติดเชื้อในกระแสเลือด และเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม อาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนร้ายแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ ปัจจุบัน vancomycin ยังคงเป็นยาหลักในการรักษา MRSA มาอย่างยาวนาน แต่มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ความเสี่ยงเกิดพิษต่อไต การบรรจุระดับยาเป้าหมายในผู้ป่วยวิกฤตทำได้ยาก และประสิทธิภาพลดลงในเชื้อที่มีค่า minimum inhibitory concentration (MIC) สูง ขณะที่ทางเลือกอื่น ๆ เช่น daptomycin, linezolid, และ ceftaroline แม้มีบทบาทในบางกรณี แต่ก็ยังมีข้อจำกัดเฉพาะ เช่น ใช้ไม่ได้ในภาวะปอดอักเสบ เสี่ยงต่อภาวะไขกระดูกทำงานต่ำ หรือเกิดผลไม่พึงประสงค์ทางโลหิตวิทยา ด้วยข้อจำกัดดังกล่าวและแนวโน้มการดื้อยาที่เพิ่มขึ้น จึงมีความจำเป็นเร่งด่วนในการพัฒนายาต้านจุลชีพชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง ครอบคลุมเชื้อดื้อยา และมีความปลอดภัยต่อการใช้ในเวชปฏิบัติ ceftobiprole medocaril เป็นยา cephalosporin รุ่นที่ 5 ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อตอบโจทยดังกล่าว โดยมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียได้หลากหลาย รวมถึง MRSA และเชื้อแกรมลบบางชนิด บทความปริทัศน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสรุปข้อมูลสำคัญเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์ กลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ การประยุกต์ใช้ทางคลินิก ตลอดจนหลักฐานทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ceftobiprole medocaril เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาทางเลือกใหม่ในการรักษาการติดเชื้อ MRSA อย่างเหมาะสมและปลอดภัยยิ่งขึ้น

คำสำคัญ: เซฟโทบิโพรล เมโดคาร์ลิล, เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ห้า, การติดเชื้อสแตฟิโลค็อกคัสออเรียสที่ดื้อต่อยาเมทิซิลลิน (เอ็มอาร์เอสเอ)

*Corresponding author: Theera Rittirod, E-mail: theera@nmc.ac.th

Abstract

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) remains a leading cause of severe infections involving multiple organ systems, including skin and soft tissue infections, pneumonia, bloodstream infections, and infective endocarditis. Without timely and appropriate antimicrobial therapy, these infections can result in serious complications and significant mortality. Vancomycin remains the standard treatment for MRSA but has notable limitations, including nephrotoxicity, suboptimal drug levels in critically ill patients, and reduced efficacy in isolates with elevated minimum inhibitory concentrations (MICs). Although alternative agents—such as daptomycin, linezolid, and ceftaroline offer benefits in certain scenarios but are limited by issues such as ineffectiveness in pneumonia, risk of myelosuppression, or hematologic toxicity. These challenges, along with rising antimicrobial resistance, underscore the need for new agents with enhanced efficacy and safety profiles. Ceftobiprole medocartil, a fifth-generation cephalosporin, was developed to address these needs. It exhibits broad-spectrum activity, including efficacy against MRSA and certain gram-negative pathogens. This narrative review aims to provide a comprehensive overview of the physicochemical properties, mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles, clinical applications, and current clinical evidence on the efficacy and safety of ceftobiprole medocartil, to support its consideration as a promising therapeutic option for MRSA-related infections.

Keywords: ceftobiprole medocartil, fifth-generation cephalosporin, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection

บทนำ

Staphylococcus aureus *S. aureus* ยังคงเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญในผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล โดยพบการพกพาเชื้อ (carriage) ในประชากรทั่วไปประมาณร้อยละ 30¹ และสามารถก่อให้เกิดกลุ่มอาการติดเชื้อได้หลากหลาย ตั้งแต่การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน ไปจนถึงการติดเชื้อที่รุนแรงซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ² การติดเชื้อ *S. aureus* จำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันท่วงที เนื่องจากการติดเชื้อที่รุนแรง เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด มีอัตราการเสียชีวิตอยู่ในช่วงร้อยละ 10 ถึง 30³

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) มีกลไกการดื้อยาที่เกิดจากการถ่ายทอดยีน *mecA* ซึ่งเข้ารหัสโปรตีน penicillin-binding protein 2a (PBP2a) โดย PBP2a เป็นโปรตีนในผนังเซลล์ของแบคทีเรียที่มีความสามารถในการจับกับยาในกลุ่ม beta-lactams ต่ำ ส่งผลให้เชื้อมีความต้านทานต่อยาในกลุ่ม anti-staphylococcal penicillins ได้แก่ methicillin, nafcillin, oxacillin, cloxacillin และ dicloxacillin รวมถึงยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 1-4⁴

MRSA ถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มเชื้อดื้อยาที่มีความสำคัญลำดับสูง (high-priority pathogens) ตามบัญชีรายชื่อเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่มีความสำคัญตามลำดับความเร่งด่วนขององค์การอนามัยโลก ประจำปี ค.ศ. 2024 (WHO Bacterial Priority Pathogens List, WHO BPPL)⁵ ในปี ค.ศ. 2019 มีรายงานของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) พบผู้ป่วยติดเชื้อ *S. aureus* ในกระแสเลือดมากกว่า 300,000 ราย และมีผู้เสียชีวิตจากภาวะดังกล่าวมากกว่า 10,000 ราย ในโรงพยาบาลของสหรัฐอเมริกา⁶ ในระดับโลก มีรายงานมีผู้เสียชีวิตจาก MRSA มากกว่า 100,000 รายในปีเดียวกัน⁷ สะท้อนให้เห็นถึงภาระทางคลินิกและสาธารณสุขที่สำคัญจากเชื้อก่อโรคชนิดนี้

แม้จะมียาทางเลือก เช่น vancomycin, daptomycin และ linezolid แต่ก็มีข้อจำกัดด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย หรือขอบเขตของการใช้ ยา ceftobiprole จึงถูกพัฒนาขึ้นในฐานะ cephalosporin รุ่นที่ 5 ซึ่งออกฤทธิ์ต้าน MRSA ได้โดยตรงผ่านการจับกับ PBP2a และมีความสามารถในการใช้เป็นยาเดี่ยวครอบคลุมตำแหน่งการติดเชื้อสำคัญหลายระบบ โดยได้รับการประเมินผ่านการศึกษทางคลินิกที่แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดี จึงนับเป็นทางเลือกใหม่ที่มีศักยภาพในการรับมือกับการติดเชื้อ MRSA ที่ยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขทั่วโลกอย่างต่อเนื่อง

สถานการณ์การพกพาเชื้อและการติดเชื้อ MRSA ในประเทศไทย

การศึกษาภาวะการพกพาเชื้อ MRSA ในประเทศไทยพบว่า แม้ความชุกของการพกพาเชื้อโดยไม่แสดงอาการ (MRSA carriage) จะอยู่ในระดับต่ำในบางกลุ่ม แต่ยังคงมีความเชื่อมโยงกับความเสี่ยงต่อการติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญ โดยการศึกษาในผู้ป่วยก่อนผ่าตัดหัวใจที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ พบอัตราการพกพาเชื้อ MRSA ในโพรงจมูกเพียง ร้อยละ 0.3 อย่างไรก็ตาม การพกพาเชื้อ *S. aureus* โดยรวมมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแผลผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 13.04; p=0.03)⁸ ขณะที่การศึกษาจากโรงพยาบาลศิริราชพบว่า อัตราการพกพาเชื้อ MRSA ในผู้ป่วยที่เพิ่งรับไว้ในโรงพยาบาลอยู่ที่ ร้อยละ 7.2 และเพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 18.9 หลังได้รับการรักษาในโรงพยาบาลครบ 3 สัปดาห์ โดยมีปัจจัยเสี่ยงสำคัญ ได้แก่ การได้รับยาในกลุ่ม fluoroquinolones และการใส่สายให้อาหารทางจมูกก่อนได้รับการรักษา⁹

ด้านอุบัติการณ์และความชุกของการติดเชื้อ MRSA พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) จากข้อมูลของโรงพยาบาลทุกแห่งในจังหวัดนครพนมและจังหวัดสระแก้ว พบว่าอัตราการติดเชื้อ *S. aureus* ในกระแสเลือด เพิ่มขึ้นจาก 4.4 เป็น 9.3 ต่อแสนประชากรต่อปี ระหว่าง พ.ศ. 2549-2557 โดยเชื้อ MRSA คิดเป็นร้อยละ 10 ของทั้งหมด ซึ่งพบในผู้ป่วยในโรงพยาบาลมากกว่าในชุมชน (ร้อยละ 20 และ 7 ตามลำดับ)¹⁰ นอกจากนี้ ข้อมูลจากโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ระบุว่า สัดส่วนของ MRSA ในผู้ป่วยติดเชื้อ *S. aureus* ในกระแสเลือดเพิ่มจากร้อยละ 23 ในปี พ.ศ. 2550 เป็นร้อยละ 43 ในปี พ.ศ. 2554 โดยมีอัตราการเสียชีวิตรวมสูงถึงร้อยละ 53.1 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต ได้แก่ การใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous catheter) การใส่สายสวนปัสสาวะ ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (prothrombin time มากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ) และการติดเชื้อที่ปอดร่วมด้วย¹¹ สำหรับการติดเชื้อ MRSA ในตำแหน่งอื่น พบว่าโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์รายงานว่า MRSA คิดเป็นร้อยละ 17 ของ *S. aureus* ที่แยกได้ทั้งหมด 890 สิ่งส่งตรวจ (ส่วนใหญ่แยกได้จากหนอง/แผล เสมหะ และเลือด) พบในผู้ป่วยในโรงพยาบาลในอัตราสูงกว่าผู้ป่วยในชุมชน (ร้อยละ 27 เทียบกับร้อยละ 12 ตามลำดับ) และปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ MRSA ได้แก่ โรคปอดเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด (โดยเฉพาะภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ) โรคทางระบบประสาท (โดยเฉพาะภาวะสมองเสื่อม) และภาวะต่อมลูกหมากโต¹² ขณะที่โรงพยาบาลในภาคใต้ 2 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช และโรงพยาบาล

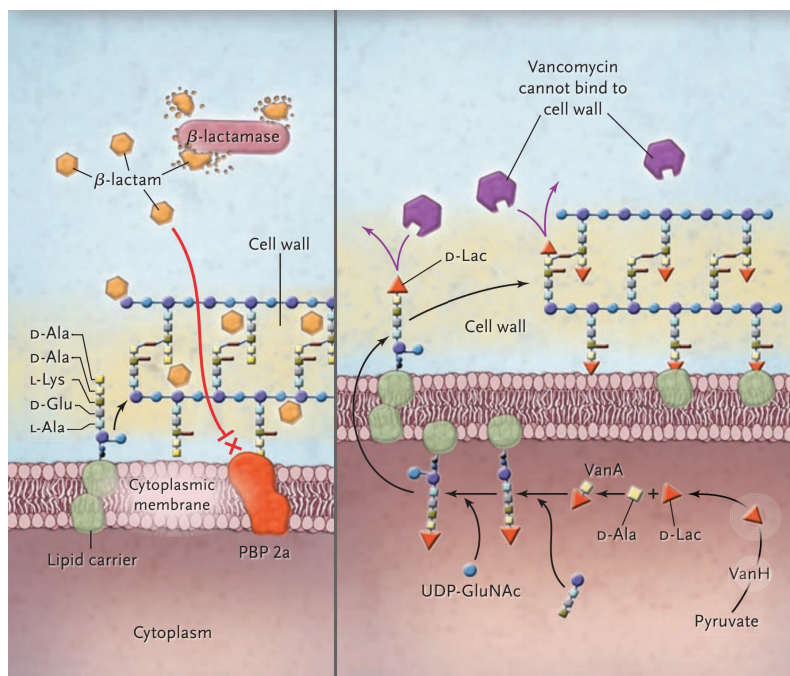
วชิระภูเกิร์ต รายงานว่าพบความชุกของ MRSA คิดเป็นร้อยละ 8.1 ของผู้ป่วยภายในระยะเวลา 1 ปี (พ.ศ. 2557-2558) โดยเชื้อ MRSA ที่แยกได้ส่วนใหญ่ดื้อต่อยา clindamycin (ร้อยละ 98) erythromycin (ร้อยละ 95) gentamicin (ร้อยละ 84) และ tetracycline (ร้อยละ 80) อย่างไรก็ตาม เชื้อยังคงไวต่อยา chloramphenicol, cotrimoxazole, fusidic acid และ vancomycin¹³

ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการพกพาและติดเชื้อ MRSA

เมื่อพิจารณาปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการพกพาและติดเชื้อ MRSA โดยรวม พบว่ามีทั้งปัจจัยเสี่ยงส่วนบุคคล ได้แก่ การมีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน โรคหลอดเลือดสมอง โรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง และโรคหัวใจ¹² และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการรับบริการทางการแพทย์ เช่น การได้รับยาต้านจุลชีพกลุ่ม fluoroquinolones⁹ การใส่สายให้อาหารทางจมูก⁹ การนอนโรงพยาบาลหรือส่งต่อจากสถานพยาบาลอื่น รวมถึงการมีสายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central line catheter) หรือสายสวนปัสสาวะ¹¹ ปัจจัยเหล่านี้ล้วนมีบทบาทสำคัญในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการพกพาและการติดเชื้อ MRSA และควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในระบบสาธารณสุขเพื่อป้องกันและควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อ MRSA อย่างมีประสิทธิภาพ

กลไกการดื้อยา methicillin ของ *S. aureus*

กลไกการดื้อยา methicillin ของ *S. aureus* มีความซับซ้อนและได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง โดยองค์ประกอบหลักที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การแสดงออกของยีน *mecA* ซึ่งเข้ารหัสโปรตีน PBP2a ซึ่งมีความสามารถในการเร่งปฏิกิริยา transpeptidation ในการสร้างผนังเซลล์ แม้ในสภาวะที่มียาในกลุ่ม beta-lactams เช่น methicillin ทำงานอยู่ เนื่องจาก PBP2a มีความสามารถในการจับกับยาในกลุ่มนี้ต่ำ จึงทำให้เชื้อสามารถดำรงกระบวนการสร้างผนังเซลล์ต่อไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ (รูปที่ 1) นอกจากนี้ ยังมีองค์ประกอบทางพันธุกรรมอื่นที่มีบทบาทสำคัญ เช่น Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) ซึ่งเป็นองค์ประกอบเคลื่อนย้ายได้ที่นำยีน *mecA* เข้าสู่โครโมโซมของเชื้อ *S. aureus* รวมถึงยีนควบคุม *mecI* และ *mecR1* ที่ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของ *mecA* โดย *mecI* ทำหน้าที่เป็นตัวกด ในขณะที่ *mecR1* ทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นการแสดงออก เมื่อได้รับการกระตุ้นจากยาในกลุ่ม beta-lactams ยิ่งไปกว่านั้น ยังมีปัจจัยเสริม เช่น โปรตีน FemA และ FemB ซึ่งมีบทบาทในการสังเคราะห์ผนังเซลล์และเพิ่มระดับการดื้อยา รวมถึงการกลายพันธุ์ของยีน *rpoB* และ *rpoC* ซึ่งส่งผลต่อระดับการแสดงออกของ *mecA* และความรุนแรงของการดื้อยาในกลุ่ม beta-lactams โดยรวม¹⁴ ทั้งหมดนี้สะท้อนให้เห็นถึงความหลากหลายของกลไกที่ MRSA ใช้เพื่อหลบหลีกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ และเป็นเหตุให้การรักษามีความจำเป็นอย่างยิ่งทางเลือกอื่นที่ครอบคลุมกลไกดังกล่าว



รูปที่ 1 (ซ้าย) แสดงกลไกการดื้อยา methicillin และ beta-lactams อื่น ๆ ของ *S. aureus* ผ่านการสร้างโปรตีน PBP2a และ (ขวา) แสดงกลไกการดื้อยา vancomycin โดยการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างปลายสาย peptidoglycan¹⁵

ยาทางเลือกในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ในปัจจุบัน

Vancomycin ยังคงเป็นยามาตรฐานอันดับแรกในการรักษาการติดเชื้อ MRSA มาอย่างยาวนาน¹⁶ อย่างไรก็ตาม ยาดังกล่าวมีข้อจำกัดที่สำคัญ ได้แก่ มีอัตราการเกิดพิษต่อไตในระดับสูง และการบรรลุนิยามาเป้าหมายที่มีประสิทธิภาพ (area under the curve/minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) 400-600) อาจล่าช้าในผู้ป่วยบางราย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรง เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด หรือภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ซึ่งต้องอาศัยระดับยาในช่วงที่เพียงพอเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด ทั้งนี้ช่วงระดับยาที่มีประสิทธิผลทางคลินิกอาจทับซ้อนกับช่วงที่มีความเสี่ยงต่อพิษต่อไต ทำให้ความปลอดภัยในการใช้ยาลดลง¹⁷ นอกจากนี้ ยังมีรายงานอัตราการล้มเหลวในการรักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อ MRSA ค่อนข้างสูงในผู้ที่ได้รับ vancomycin เพียงชนิดเดียว¹⁸

Daptomycin เป็นยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรีย (bactericidal) ที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อ MRSA¹⁹ โดยข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกหลายฉบับสนับสนุนว่า daptomycin มีอัตราความสำเร็จทางคลินิกสูง และมีอัตราการล้มเหลวในการรักษารวมถึงอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่ายา vancomycin โดยเฉพาะในกรณีติดเชื้อ MRSA มีค่า MIC ของ vancomycin สูง²⁰ นอกจากนี้ daptomycin ยังมีบทบาทในการรักษาการติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน²¹ และมีศักยภาพในการใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม beta-lactams เพื่อเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกันผ่านกลไกที่เรียกว่า seesaw effect²² อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดสำคัญของ daptomycin คือไม่สามารถใช้รักษาภาวะปอดอักเสบได้ เนื่องจากยานี้ถูกยับยั้งฤทธิ์โดย pulmonary surfactant²³

Linezolid เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม oxazolidinones ที่มีจุดเด่นสำคัญ คือสามารถใช้ได้ทั้งในรูปแบบรับประทานและรูปแบบฉีด และมีการกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดี รวมถึงของเหลวในถุงลมและถุงลมฝอย (epithelial lining fluid, ELF)²⁴ และระบบประสาทส่วนกลาง²⁵ จึงมีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากเชื้อ MRSA และการติดเชื้อ MRSA ในระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาในกลุ่ม glycopeptides ได้ อย่างไรก็ตาม การใช้ linezolid มีข้อจำกัดที่ควรระวัง ได้แก่ ความเสี่ยงกดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppression) โดยเฉพาะภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เมื่อใช้ยาเกินกว่า 2 สัปดาห์²⁶ รวมถึงการเกิดอันตรกิริยากับยากกลุ่ม serotonergics ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ serotonin syndrome²⁷ จึงจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในระหว่างการให้ยา

Ceftaroline เป็นยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 5 ซึ่งมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ MRSA รวมถึงสายพันธุ์ที่ดื้อต่อ vancomycin และ daptomycin²⁸ มีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกที่สนับสนุนการใช้ ceftaroline ในการรักษาภาวะติดเชื้อหลายระบบ ได้แก่ ปอดอักเสบ²⁹ การติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน^{30, 31} การติดเชื้อในกระแสเลือดและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ³² แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีข้อบ่งชี้อย่างเป็นทางการสำหรับภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อ MRSA แต่มีรายงานหลายฉบับที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ ceftaroline ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาอื่น และสามารถใช้ร่วมกับ daptomycin เพื่อเสริมฤทธิ์กันได้³³ อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังผลไม่พึงประสงค์ทางโลหิตวิทยา โดยเฉพาะภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia)³⁴ และการเกิดผื่นแพ้เมื่อใช้ยานี้ในระยะยาว³⁵

Ceftobiprole เป็นยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 5 ที่มีฤทธิ์ครอบคลุม *S. aureus* ทั้งสายพันธุ์ที่ไวต่อยาและสายพันธุ์ที่ดื้อยา (MRSA) โดยได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (ERADICATE trial)³⁶ สำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือด ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ceftobiprole ไม่ด้อยกว่ายา daptomycin ในด้านความสำเร็จทางคลินิกและความสำเร็จทางจุลชีววิทยา อีกทั้งยังมีความแตกต่างในด้านอัตราการเสียชีวิต และผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ปัจจุบัน ceftobiprole ได้รับการขึ้นทะเบียนในหลายประเทศในยุโรปและสหรัฐอเมริกา สำหรับข้อบ่งชี้ในการรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด การติดเชื้อที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังแบบรุนแรง และปอดอักเสบที่เกิดในชุมชน ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกชี้ให้เห็นว่า ceftobiprole มีอัตราความสำเร็จในการรักษาที่ดีและมีความปลอดภัยสูง โดยอาการไม่พึงประสงค์มักไม่รุนแรง ได้แก่ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ท้องเสีย และความผิดปกติในการรับรส³⁷ จึงนับเป็นทางเลือกใหม่ที่มีศักยภาพในการรับมือกับเชื้อ MRSA โดยเฉพาะในบริบทของการแพร่ระบาดของเชื้อดื้อยาที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในปัจจุบัน

ข้อมูลยา Ceftobiprole medocaril

1. คุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์

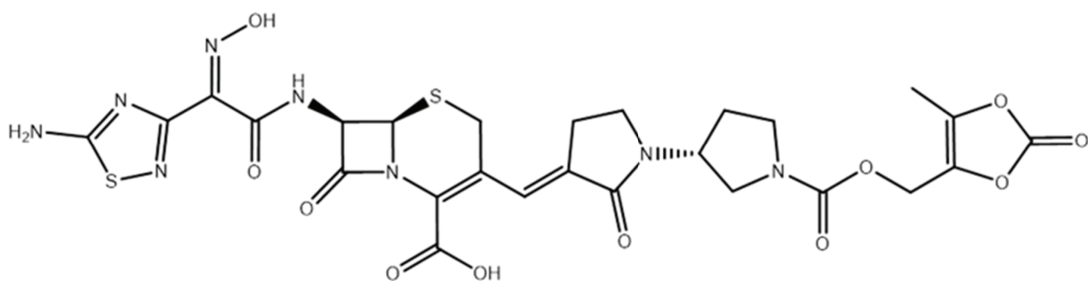
Ceftobiprole medocaril (ชื่อการค้า Zevtera®; ผลิตโดยบริษัท Basilea Pharmaceutica Ltd ประเทศสวิตเซอร์แลนด์) เป็นบรรพเภสัช (prodrug) (รูปที่ 2) ซึ่งภายหลังการให้ยาโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วและเกือบสมบูรณ์ในกระแสเลือดไปเป็นตัวยาออกฤทธิ์ คือ ceftobiprole ขนาดยาที่รายงานและใช้ในการ

วัดผลจะอ้างอิงตามตัวยาออกฤทธิ์ โดย ceftobiprole ขนาด 500 มิลลิกรัม ซึ่งได้รับในรูปของ ceftobiprole medocaril sodium ขนาด 666.6 มิลลิกรัม³⁸

Ceftobiprole medocaril มีคุณสมบัติชอบน้ำในระดับปานกลาง ซึ่งแสดงให้เห็นจากค่าพารามิเตอร์ logP (0.64 จาก ALOGPS และ -0.97 จาก Chemaxon) และมีค่าความสามารถในการละลายน้ำต่ำ (0.111 มก./มล.) ค่าพารามิเตอร์ logS (-3.8) และค่า pKa ของหมู่กรด (3.19) สะท้อนถึงความสามารถในการละลายที่จำกัดภายใต้สภาวะ pH ทางสรีรวิทยา ในขณะที่ค่า pKa ของหมู่เบสที่ต่ำมาก (0.43) บ่งชี้ว่ายามีแนวโน้มเกิดการรับโปรตอนน้อยมากในสภาวะปกติ คุณสมบัติทางฟิสิกส์

เคมีเหล่านี้สอดคล้องกับการพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบยาฉีดสำหรับใช้ทางหลอดเลือดดำ³⁹

Ceftobiprole จัดอยู่ในกลุ่ม cephalosporins อนุพันธ์ pyrrolidinone-3-ylidenemethyl cephem โดยทั่วไปมักถูกจัดให้อยู่ในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 5 เนื่องจากมีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง ซึ่งครอบคลุมเชื้อ MRSA, *Enterococcus* spp. ที่ไวต่อ ampicillin, *Streptococcus pneumoniae* ที่ไวต่อ penicillins รวมถึงเชื้อ Enterobacteriaceae ที่ไม่สร้างเอนไซม์ extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)⁴⁰



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ ceftobiprole medocaril³⁷

2. กลไกการออกฤทธิ์

Ceftobiprole medocaril ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของแบคทีเรีย (cell wall synthesis) ผ่านการจับกับ PBP2a ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีบทบาทในการทำให้ *S. aureus* ตื้อต่อยากลุ่ม beta-lactams ส่วนใหญ่ โดยการจับกับ PBP2a นี้มีค่า IC_{50} (ค่าความเข้มข้นของยาในการยับยั้งเป้าหมายได้ ร้อยละ 50) ≤ 0.47 ไมโครกรัม/มล.⁴¹ ส่งผลให้สามารถยับยั้งกระบวนการ transpeptidation ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญในการสร้างผนังเซลล์แบคทีเรีย

โครงสร้างทางเคมีของ ceftobiprole ช่วยเพิ่มความสามารถในการจับกับ PBP2a โดยเฉพาะอย่างยิ่งผ่านหมู่ฟังก์ชัน R2 ที่มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) ซึ่งสามารถแทรกเข้าสู่บริเวณลึกของ PBP2a ได้ หมู่ R2 ดังกล่าวสร้างปฏิสัมพันธ์แบบ hydrophobic และ π - π interaction กับกรดอะมิโน Tyr-446 และ Met-641 ในบริเวณตำแหน่งจับของ PBP2a ทำให้ ceftobiprole สามารถยับยั้งการทำงานของโปรตีนนี้ได้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ ceftobiprole ยังมีความทนทานต่อการสลายตัวโดยเอนไซม์ beta-lactamases หลายชนิด เช่น PC1 beta-lactamase ของ *S. aureus*, class A TEM-1 beta-lactamase และ class C AmpC beta-lactamase ซึ่งช่วยให้ ceftobiprole คงประสิทธิภาพในการ

ต้านเชื้อ MRSA ที่ไวต่อ cephalosporins ชนิดอื่นได้อย่างมีนัยสำคัญ⁴²

3. เภสัชจลนศาสตร์

การศึกษากระบวนการดูดซึม การกระจายตัว การเผาผลาญ และการขับถ่ายของ ceftobiprole medocaril มีความสำคัญต่อการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา

การดูดซึม (absorption): เนื่องจาก ceftobiprole medocaril ใช้ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จึงมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 100⁴³

การกระจายตัว (distribution): หลังเข้าสู่กระแสเลือด ceftobiprole มีปริมาตรการกระจายตัวที่สถานะคงที่ (steady-state volume of distribution) ประมาณ 18.0–20.0 ลิตร ซึ่งใกล้เคียงกับปริมาตรของของเหลวนอกเซลล์ในร่างกายมนุษย์ และมีอัตราการจับกับโปรตีนในพลาสมาต่ำ (ประมาณร้อยละ 16)⁴³

การเผาผลาญ (metabolism): ceftobiprole medocaril ถูกเปลี่ยนเป็น ceftobiprole อย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ esterase ที่ไม่เฉพาะเจาะจงในพลาสมา โดย ceftobiprole มีการเผาผลาญน้อยมาก และเปลี่ยนเป็นเมแทบอลิต์

(metabolike) ที่มีโครงสร้างวงแหวนเปิดซึ่งไม่มีฤทธิ์ทางจุลชีววิทยา โดยพบเมแทบอลิটนี้คิดเป็นประมาณร้อยละ 4 ของระดับยาในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ นอกจากนี้ ceftobiprole ไม่เป็นสารกระตุ้นหรือยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P-450 และไม่เป็นทั้งสารตั้งต้น (substrate) หรือสารยับยั้งของ p-glycoprotein⁴³

การขับถ่าย (excretion): ceftobiprole มีค่าครึ่งชีวิตในซีรัม (serum half-life) เฉลี่ยประมาณ 3 ถึง 4 ชั่วโมง ขับออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก โดยพบ ceftobiprole รูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะประมาณร้อยละ 83 รูปเมแทบอลิটที่มีโครงสร้างวงแหวนเปิด ร้อยละ 5 และ ceftobiprole medocaril น้อยกว่าร้อยละ 1 รวมคิดเป็นประมาณร้อยละ 89 ของขนาดยาที่ให้⁴³ ดังนั้น การปรับขนาดยาอาจมีความจำเป็นในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง โดยรายละเอียดการปรับขนาดยาแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ขนาดยาที่แนะนำของ ceftobiprole medocaril สำหรับผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติและผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง³⁷

ข้อบ่งใช้	Creatinine clearance	ขนาดยา	ความถี่
ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ <i>S. aureus</i>	> 50 มล./นาที่	667 มก. ^a	ทุก 6 ชั่วโมง ในวันที่ 1-8 จากนั้นทุก 8 ชั่วโมง ในวันที่ 9 เป็นต้นไป
	30-49 มล./นาที่	667 มก. ^a	ทุก 8 ชั่วโมง ในวันที่ 1-8 จากนั้นทุก 12 ชั่วโมง ในวันที่ 9 เป็นต้นไป
	15-29 มล./นาที่	333 มก. ^b	ทุก 8 ชั่วโมง ในวันที่ 1-8 จากนั้นทุก 12 ชั่วโมง ในวันที่ 9 เป็นต้นไป
	< 15 มล./นาที่ หรือ ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis)	333 มก. ^b	ทุก 24 ชั่วโมง
การติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังชนิดรุนแรงเฉียบพลัน หรือ โรคปอดอักเสบที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน	> 50 มล./นาที่	667 มก. ^a	ทุก 8 ชั่วโมง
	30-49 มล./นาที่	667 มก. ^a	ทุก 12 ชั่วโมง
	15-29 มล./นาที่	333 มก. ^b	ทุก 12 ชั่วโมง
	< 15 มล./นาที่ หรือ ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis)	333 มก. ^b	ทุก 24 ชั่วโมง

^aceftobiprole medocaril 667 มก. เทียบเท่า ceftobiprole 500 มก.

^bceftobiprole medocaril 333 มก. เทียบเท่า ceftobiprole 250 มก.

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ ceftobiprole 500 มิลลิกรัม หายตัวหมดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง ในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวจีน พบว่ามีความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือดภายใน 2 ชั่วโมง (time to maximum concentration, Tmax) ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3 ชั่วโมง และถูกขับออกทางไต มากกว่าร้อยละ 90 ภายใน 24 ชั่วโมง⁴⁴ นอกจากนี้ การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรเปรียบเทียบระหว่างอาสาสมัครชาวเอเชียและไม่ใช่ชาวเอเชีย

พบว่าทำให้ ceftobiprole 500 มิลลิกรัม หายตัวหมดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง มีค่าการกำจัด (clearance) ค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในพลาสมา กับเวลา (AUC) และอัตราการบรรลุระดับยาเป้าหมาย (target attainment rate) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างชาวเอเชียและไม่ใช่ชาวเอเชีย⁴⁵ แสดงถึงชีวสมมูล (bioequivalence) ของ ceftobiprole ในประชากรต่างเชื้อชาติ

4. เภสัชพลศาสตร์

จากการศึกษาในหลอดทดลองแบบ time-kill พบว่า ceftobiprole มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแบบขึ้นกับระยะเวลา (time-dependent killing) ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และแกรมลบหลายชนิด ได้แก่ *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. ที่ไวต่อ oxacillin (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MSSA) และเชื้อแกรมลบที่ผลิตเอนไซม์ beta-lactamase ชนิด Ambler class A (เช่น TEM-1 และ SHV-1) อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ของ ceftobiprole ต่อเชื้อแกรมลบที่ผลิตเอนไซม์ชนิดอื่นมีความแปรผัน⁴³

นอกจากนี้ ceftobiprole ยังแสดง post-antibiotic effect (PAE) ในช่วงเวลาสั้นถึงปานกลางต่อเชื้อแกรมบวกกลุ่ม cocci และเป็น cephalosporin เพียงชนิดเดียวที่มีฤทธิ์ต้าน *S. aureus* ที่ดื้อต่อ methicillin (MRSA) รวมถึงสายพันธุ์ที่มีความไวต่อ vancomycin แตกต่างกัน อีกทั้งยังออกฤทธิ์ต้าน *Streptococcus pneumoniae* ที่ดื้อต่อ penicillin และ *Enterococcus* spp. ที่ไวต่อ ampicillin⁴³

จากการศึกษาแบบจำลองการติดเชื้อในสัตว์ (animal model studies) แสดงให้เห็นว่า ceftobiprole มีลักษณะทางเภสัชพลศาสตร์คล้าย cephalosporins อื่น โดยฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะแปรผันตามระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาอยู่เหนือค่า MIC (fT > MIC) ซึ่งอย่างน้อยต้องมีค่า $\geq$ ร้อยละ 50 สำหรับ *Staphylococcus* spp. และ $\geq$ ร้อยละ 60 สำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แบบจำลองการติดเชื้อในสัตว์ยังยืนยันว่า ceftobiprole มีประสิทธิภาพต้าน MRSA เทียบเท่าหรือดีกว่ายามาตรฐาน รวมถึง *S. aureus* สายพันธุ์ที่มีความไวต่อ vancomycin ลดลง⁴³

5. การประยุกต์ใช้ทางคลินิก

Ceftobiprole medocaril sodium for injection (Zevtera®) ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) เมื่อวันที่ 3 เมษายน พ.ศ. 2567 สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ใหญ่ และเด็ก โดยมีข้อบ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติดังนี้:

ภาวะติดเชื้อ *S. aureus* ในกระแสเลือด (*S. aureus* bacteremia, SAB) รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในท้องหัวใจขวา (right-sided infective endocarditis) ในผู้ใหญ่³⁷

ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียเฉียบพลันที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนัง (acute bacterial skin and skin structure infection, ABSSSI) ในผู้ใหญ่³⁷

ภาวะปอดอักเสบที่เกิดในชุมชน (community-acquired pneumonia, CAP) ในผู้ใหญ่ และผู้ป่วยเด็ก (อายุ 3 เดือนถึง 18 ปี)³⁷

การอนุมัตินี้อิงจากผลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ได้แก่ การศึกษา ERADICATE³⁶ สำหรับ SAB, การศึกษา TARGET⁴⁶ สำหรับ ABSSSI และการศึกษาของ Nicholson และคณะ⁴⁷ Awad และคณะ⁴⁸ และ Bosheva และคณะ⁴⁹ สำหรับ CAP อย่างไรก็ตาม ceftobiprole ไม่ได้ได้รับการอนุมัติให้ใช้รักษาภาวะปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia; VAP) เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลประสิทธิผลที่เพียงพอสำหรับข้อบ่งใช้นี้ ขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติ มีรายละเอียดดังนี้

ภาวะติดเชื้อ *S. aureus* ในกระแสเลือด : ให้ ceftobiprole 500 มิลลิกรัม (เทียบเท่า ceftobiprole medocaril 667 มิลลิกรัม) หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 6 ชั่วโมง ตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 8 และเปลี่ยนเป็นทุก 8 ชั่วโมง ตั้งแต่วันที่ 9 เป็นต้นไป โดยมีระยะเวลาการใช้ยาไม่เกิน 42 วัน³⁷

ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียเฉียบพลันที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนัง และภาวะปอดอักเสบที่เกิดในชุมชน : ให้ ceftobiprole 500 มิลลิกรัม (เทียบเท่า ceftobiprole medocaril 667 มิลลิกรัม) หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง โดยมีระยะเวลาการใช้ยา 5-14 วัน ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา³⁷

6. ข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาในการศึกษาทางคลินิก

6.1 การรักษาภาวะปอดอักเสบที่เกิดในชุมชน และภาวะปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาลโดยไม่เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องช่วยหายใจ

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของ ceftobiprole ในการรักษาภาวะปอดอักเสบ ได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 จำนวน 3 ฉบับ ได้แก่ การศึกษาของ Nicholson และคณะ⁴⁷ ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง ceftobiprole (500 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง) กับ ceftriaxone (2 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 30 นาที ทุก 24 ชั่วโมง) ร่วมกับ linezolid (600 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 60 นาที ทุก 12 ชั่วโมง โดยเลือกใช้ในกรณีมีความเสี่ยงสูงต่อ MRSA หรือ *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อ ceftriaxone) ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะปอดอักเสบที่เกิดในชุมชนแบบรุนแรง จำนวน 706 ราย ผลการศึกษาพบว่า ceftobiprole แบบเดี่ยว ไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วย

ceftriaxone ร่วมกับ linezolid โดยมีอัตราการหายจากโรคในกลุ่มที่วิเคราะห์แบบ intention-to-treat ($n = 638$) เท่ากับ ร้อยละ 76.4 และ 79.3 ตามลำดับ (95% CI ของความแตกต่าง -9.3% ถึง 3.6%) ทั้งสองกลุ่มสามารถทนต่อการรักษาได้ดี โดยมีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่จำเป็นต้องหยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 6 ในกลุ่ม ceftobiprole และ ร้อยละ 4 ในกลุ่ม ceftriaxone ร่วมกับ linezolid) อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่ได้รับ ceftobiprole มีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหารสูงกว่าเล็กน้อย เช่น คลื่นไส้และอาเจียน

การศึกษาที่สองโดย Awad และคณะ⁴⁸ เปรียบเทียบ ระหว่าง ceftobiprole (500 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง) กับ ceftazidime (2 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง) ร่วมกับ linezolid (600 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 60 นาที ทุก 12 ชั่วโมง) ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia; HAP) หรือจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (VAP) จำนวน 781 ราย ผลการศึกษาพบว่า ceftobiprole แบบเดี่ยว มีประสิทธิภาพเทียบเท่าการรักษาด้วย ceftazidime ร่วมกับ linezolid ในกลุ่มผู้ป่วย HAP โดยมีอัตราการหายจากโรคในกลุ่มที่วิเคราะห์แบบ intention-to-treat ($n = 571$) เท่ากับร้อยละ 59.6 และ 58.8 ตามลำดับ (95% CI ของความแตกต่าง -7.3% ถึง 8.8%) อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วย VAP ceftobiprole แบบเดี่ยว มีประสิทธิภาพด้อยกว่า ceftazidime ร่วมกับ linezolid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีอัตราการหายจากโรคในกลุ่มที่วิเคราะห์แบบ intention-to-treat ($n = 210$) เท่ากับร้อยละ 23.1 และ 36.8 ตามลำดับ (95% CI ของความแตกต่าง -26.0% ถึง -1.5%)

การศึกษาล่าสุดโดย Bosheva และคณะ⁴⁹ เปรียบเทียบ ระหว่าง ceftobiprole (10-20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำในเวลา 2-4 ชั่วโมง ทุก 8 ชั่วโมง ขึ้นอยู่กับอายุของผู้ป่วย) กับ ceftriaxone (50-80 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 30 นาที ทุก 24 ชั่วโมง) หรือ ceftazidime (50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง) ร่วมกับ vancomycin (10-15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง โดยปรับขนาดยาให้ระดับยาต่ำสุดในเลือดก่อนให้ยาครั้งถัดไป (trough plasma concentration; C_{trough}) ใน steady state อยู่ระหว่าง 15-20 มิลลิกรัม/ลิตร) ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น (อายุระหว่าง 3 เดือน ถึง 18 ปี) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะปอดอักเสบที่เกิดในชุมชน (CAP) หรือในโรงพยาบาล (HAP) รวมจำนวนทั้งสิ้น

138 ราย ผลการศึกษาพบว่า ระยะเวลามัธยฐานในการเปลี่ยนจากยาฉีดเป็นยารับประทานอยู่ที่ 6.0 วันในกลุ่มที่ได้รับ ceftobiprole และ 8.0 วันในกลุ่มยาเปรียบเทียบ โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในกลุ่ม ceftobiprole และกลุ่มยาเปรียบเทียบ ร้อยละ 20.2 และ 18.2 ตามลำดับ

นอกจากนี้ การวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 โดย Scheeren และคณะ⁵⁰ ประเมิน ประสิทธิภาพของ ceftobiprole ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (อายุ ≥ 75 ปี มี COPD หรือโรคร่วม ≥ 10 โรค) ที่เข้ารับการรักษาด้วย CAP หรือ HAP โดยไม่รวม VAP พบว่า ceftobiprole ให้ผลตอบสนองทางคลินิกในระยะเริ่มต้นสูงกว่าการรักษาเปรียบเทียบในหลายกลุ่ม ได้แก่ CAP ที่มีอายุ ≥ 75 ปี (+16.3%) CAP ร่วมกับ COPD (+20.1%), HAP ที่มีความเสี่ยงสูงทั้งหมด (+12.5%) และ HAP ร่วมกับโรค รวมมากกว่า 10 โรค (+15.3%) แสดงถึงศักยภาพของ ceftobiprole ในการให้ผลลัพธ์ทางคลินิกเร็วกว่า โดยเฉพาะในผู้ป่วย HAP ที่ไม่ใช่เครื่องช่วยหายใจและกลุ่มย่อยของ CAP ที่มีความเสี่ยงสูง

แนวทางการรักษาภาวะปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาล^{51, 52} แนะนำให้เริ่มยาต้านจุลชีพเชิงประจักษ์โดยเร็ว โดยพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงและระดับการดื้อยา หากความเสี่ยงต่อเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant; MDR) อยู่ในระดับต่ำถึงปานกลาง การใช้ ceftobiprole แบบเดี่ยวอาจเป็นทางเลือกที่เหมาะสม เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการครอบคลุมเชื้อก่อโรค HAP ได้ดี และมีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่น่าพึงพอใจ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเปราะบาง เช่น ผู้สูงอายุที่มีโรคร่วมหลายระบบและได้รับยาหลายชนิดพร้อมกัน อีกทั้ง ceftobiprole ยังช่วยลดความจำเป็นในการใช้ vancomycin หรือ linezolid ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงมากกว่า และมีแนวโน้มต่ำในการคัดเลือกเชื้อกลายพันธุ์ดื้อยา รวมถึงมีผลกระทบต่อจุลชีพประจำถิ่นในลำไส้น้อย

6.2 การรักษาการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ceftobiprole ในการรักษาการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน ได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 จำนวน 3 ฉบับ ได้แก่ การศึกษาของ Noel และคณะ (STRAUSS-1 trial)⁵³ ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง ceftobiprole (500 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง) กับ vancomycin (1 กรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง โดยสามารถ

ปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับ C_{trough} ที่เหมาะสม) ในผู้ใหญ่ที่มีการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนแบบซับซ้อน (complicated skin and soft-tissue infections, cSSSIs) ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก จำนวน 784 ราย ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่า ceftobiprole ไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วย vancomycin โดยมีอัตราการหายทางคลินิก เท่ากับร้อยละ 93.3 และ 93.5 ตามลำดับ (95% CI ของความแตกต่าง -4.4% ถึง 3.9%) และเมื่อวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA พบว่าอัตราการหาย เท่ากับร้อยละ 91.8 และ 90.0 ตามลำดับ (95% CI ของความแตกต่าง -8.4% ถึง 12.1%) ทั้งสองกลุ่มสามารถทนต่อการรักษาได้ดี โดยมีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่จำเป็นต้องหยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 4 ในกลุ่ม ceftobiprole และร้อยละ 6 ในกลุ่ม vancomycin) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่ม ceftobiprole คือ คลื่นไส้ (ร้อยละ 14) และความผิดปกติของการรับรส (ร้อยละ 8)

การศึกษาที่สองโดย การศึกษาของ Noel และคณะ (STRAUSS-2 trial)⁵⁴ เปรียบเทียบระหว่าง ceftobiprole (500 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง) กับ ceftazidime (1 กรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง) ร่วมกับ vancomycin (1,000 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำใน 60 นาที ทุก 12 ชั่วโมง) ในผู้ใหญ่ที่มี cSSSIs ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกหรือแกรมลบ จำนวน 828 ราย ผลการศึกษาพบว่า ceftobiprole มีประสิทธิภาพเทียบเท่าการรักษาด้วย ceftazidime ร่วมกับ vancomycin โดยมีอัตราการหายทางคลินิกในกลุ่มที่วิเคราะห์แบบ intention-to-treat (n = 828) เท่ากับร้อยละ 81.9 และ 80.8 ตามลำดับ (95% CI ของความแตกต่าง -4.5% ถึง 6.7%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ceftobiprole พบอัตราการหายทางคลินิกสำหรับการติดเชื้อแต่ละประเภทดังนี้: diabetic foot infection ร้อยละ 86.2, wound infection ร้อยละ 92.7, abscess ร้อยละ 91.7, cellulitis ร้อยละ 93.0 และในผู้ป่วยที่ได้รับการขูดเนื้อตายทางศัลยกรรมก่อนเริ่มการรักษา ร้อยละ 90.7 นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในอัตราการหายทางคลินิกระหว่างการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ (ร้อยละ 91.8 และ 87.9 ตามลำดับ) ในด้านความปลอดภัย พบว่าทั้งสองกลุ่มสามารถทนต่อการรักษาได้ดี โดยมีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่จำเป็นต้องหยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 4 เท่ากันทั้งสองกลุ่ม) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่ม ceftobiprole คือ คลื่นไส้ (ร้อยละ 11) ท้องร่วง (ร้อยละ 8) อาเจียน (ร้อยละ 6) และอาการไม่พึงประสงค์บริเวณตำแหน่งที่ทายาแบบหยอดเข้าหลอดเลือดดำ (ร้อยละ 9)

การศึกษาล่าสุดโดย Overcash และคณะ (TARGET trial)⁴⁶ ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง ceftobiprole (500 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 8 ชั่วโมง) กับ aztreonam (1,000 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำใน 30 นาที ทุก 12 ชั่วโมง) ร่วมกับ vancomycin (1,000 มิลลิกรัม หรือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 12 ชั่วโมง) ในผู้ใหญ่ที่มี ABSSSIs ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกหรือแกรมลบ จำนวน 679 ราย ผลการศึกษาพบว่า ceftobiprole ไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วย aztreonam ร่วมกับ vancomycin โดยมีอัตราการหายทางคลินิกในระยะแรกหลังเริ่มการรักษา 48-72 ชั่วโมง (early clinical success rate) เท่ากับ ร้อยละ 91.3 และ 88.1 ตามลำดับ (95% CI ของความแตกต่าง -1.2% ถึง 7.8%) และมีอัตราการหายทางคลินิกในกลุ่มที่วิเคราะห์แบบ intention-to-treat (n = 679) เท่ากับ ร้อยละ 90.1 และ 89.0 ตามลำดับ (95% CI ของความแตกต่าง -3.5% ถึง 5.6%) นอกจากนี้ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในอัตราการหายทางคลินิกระหว่างการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ ในด้านความปลอดภัย พบว่าทั้งสองกลุ่มสามารถทนต่อการรักษาได้ดี โดยมีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่จำเป็นต้องหยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 1.8 ในกลุ่ม ceftobiprole และร้อยละ 2.9 ในกลุ่ม aztreonam ร่วมกับ vancomycin) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในกลุ่ม ceftobiprole ได้แก่ คลื่นไส้ (ร้อยละ 10.8) ท้องร่วง (ร้อยละ 6.3) อาเจียน (ร้อยละ 2.1) และค่าการทำงานของตับผิดปกติ (ร้อยละ 2.4)

จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ทั้ง 3 ฉบับที่กล่าวมา ได้แสดงให้เห็นถึงศักยภาพของ ceftobiprole ในฐานะทางเลือกใหม่ที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยสูง สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนที่มีความรุนแรงไม่ว่าจะเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกหรือแกรมลบ โดยไม่จำเป็นต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน เช่น antipseudomonal agents ร่วมกับ vancomycin ทั้งนี้ ceftobiprole มีความปลอดภัยในระดับดี โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องร่วง และอาเจียน ซึ่งส่วนใหญ่ไม่รุนแรง

6.3 การรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อ

ปัจจุบัน แนวทางการรักษามาตรฐานสำหรับภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อ MRSA รับรองเฉพาะ vancomycin และ daptomycin⁵⁵ แม้ว่ายาทั้งสองชนิดจะมีประสิทธิภาพ แต่ยังมีข้อจำกัด เช่น ความเป็นพิษต่อไตในกรณีของ vancomycin และข้อจำกัด

ด้านความครอบคลุมเชื้อ สำหรับ ceftaroline ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 5 แม้จะมีรายงานการใช้ใน MRSA bacteremia แต่ยังไม่ได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการ และขาดข้อมูลด้านขนาดยาที่เหมาะสม

Vancomycin มีประสิทธิภาพด้อยกว่า beta-lactams ในการรักษาการติดเชื้อ *S. aureus* ที่ไวต่อ methicillin (MSSA)^{57, 58} ขณะที่ ceftobiprole มีฤทธิ์ครอบคลุมทั้ง MSSA และ MRSA จึงอาจมีศักยภาพในการทดแทน vancomycin เพื่อแก้ไขข้อจำกัดด้านประสิทธิภาพในการรักษา MSSA มีการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อหุ้ม (meta-analysis) โดย Rello และคณะ⁵⁸ ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลของ ceftobiprole กับยาในกลุ่มอื่น (เช่น vancomycin, linezolid และ ceftazidime) ในการรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจาก *Staphylococcus* spp. โดยมีแหล่งกำเนิดจากปอดอักเสบหรือการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน พบว่า ceftobiprole มีอัตราการหายทางคลินิกใกล้เคียงกับกลุ่มยาเปรียบเทียบ และมีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่า โดยเฉพาะในผู้ป่วย MRSA bacteremia ซึ่งไม่พบรายงานการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ ceftobiprole นอกจากนี้ ceftobiprole ยังมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ *Enterococcus faecalis*, Enterobacteriaceae และ *Pseudomonas aeruginosa* จึงเหมาะสมสำหรับการใช้เป็นการรักษาเชิงประจักษ์ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่ไม่ทราบเชื้อสาเหตุหรือเกิดจากเชื้อหลายสายพันธุ์

Ceftobiprole ได้รับความสนใจในการนำมาใช้รักษาภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อ เนื่องจากมีฤทธิ์ด้านจุลชีพกว้าง ครอบคลุมทั้งเชื้อแกรมบวกและแกรมลบ โดยเฉพาะ MSSA และ MRSA มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) และมีความปลอดภัยในผู้ป่วย แบบจำลองสัตว์แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของ ceftobiprole ใน infective endocarditis (IE) ที่เกิดจาก MRSA และข้อมูลจากรายงานของ Tascini และคณะ⁵⁹ ในผู้ป่วย IE จำนวน 12 ราย (8 ราย มีลิ้นหัวใจเทียม) พบว่าร้อยละ 92 (11 ราย) ได้รับ ceftobiprole ร่วมกับ daptomycin และมีอัตราการหายจากโรคคิดเป็นร้อยละ 83 (10 ราย)

ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 โดย Holland และคณะ (ERADICATE trial)³⁶ ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง ceftobiprole แบบเดี่ยว (500 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 120 นาที ทุก 6 ชั่วโมง ในวันที่ 1-8 และทุก 8 ชั่วโมงหลังจากนั้น) กับ daptomycin (6-10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 30 นาที ทุก 24 ชั่วโมง) แบบเดี่ยวหรือร่วมกับ aztreonam ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะติดเชื้อในกระแส

เลือดแบบซับซ้อนจาก *S. aureus* จำนวน 387 ราย (ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในท้องหัวใจขวา 25 ราย คิดเป็น ร้อยละ 6.5) ผลการศึกษาพบว่า ceftobiprole ไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วย daptomycin ± aztreonam โดยมีอัตราความสำเร็จในการรักษาโดยรวม (overall treatment success rate) เท่ากับ ร้อยละ 69.8 และ 68.7 ตามลำดับ (95% CI ของความแตกต่าง -7.1% ถึง 11.1%) และอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 9.0 และ 9.1 ตามลำดับ; 95% CI ของความแตกต่าง -6.2% ถึง 5.2%) นอกจากนี้ อัตราการหายทางจุลชีววิทยา (microbiologic eradication rate) ก็ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 82.0 และ 77.3 ตามลำดับ) ในด้านความปลอดภัย ทั้งสองกลุ่มสามารถทนต่อการรักษาได้ดี โดยมีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ 9.4 ในกลุ่ม ceftobiprole และร้อยละ 9.1 ในกลุ่ม daptomycin) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในกลุ่ม ceftobiprole ได้แก่ คลื่นไส้ (ร้อยละ 5.2) ท้องร่วง (ร้อยละ 4.2) และอาเจียน (ร้อยละ 3.1) ประเด็นที่น่าสนใจอีกประการหนึ่ง คือ ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในท้องหัวใจขวา ซึ่งพบว่าอัตราความสำเร็จในการรักษาโดยรวมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม ceftobiprole และ daptomycin (ร้อยละ 67.0 และ 70.0 ตามลำดับ; 95% CI ของความแตกต่าง -40.1% ถึง 27.0%) อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์ดังกล่าวควรได้รับการตีความอย่างระมัดระวัง เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มย่อยนี้มีขนาดเล็ก

โดยสรุป ceftobiprole แสดงผลลัพธ์ทางคลินิกที่สม่ำเสมอในหลากหลายกลุ่มผู้ป่วย ทั้งการติดเชื้อที่เกิดในชุมชนและในโรงพยาบาล โดยมีอัตราการหายจากโรคใกล้เคียงกับแนวทางมาตรฐานทางคลินิก สะท้อนถึงศักยภาพของ ceftobiprole ในการเป็นทางเลือกเชิงกลยุทธ์ โดยเฉพาะในสถานการณ์ที่ต้องการลดความซับซ้อนของการรักษา ลดการใช้ยาาร่วมหลายชนิด และเพิ่มความครอบคลุมต่อเชื้อดื้อยา เช่น MRSA

7. ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาและเฝ้าระวังทางคลินิก

Ceftobiprole จัดเป็นยาต้านจุลชีพที่มีความปลอดภัย โดยข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกทั้งในผู้ใหญ่และเด็กแสดงให้เห็นว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่มีความรุนแรงอยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และสามารถจำแนกตามระบบอวัยวะ ความถี่ และระดับความรุนแรงได้ดังนี้

ระบบทางเดินอาหาร: อาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ (ร้อยละ 12) อาเจียน (ร้อยละ 7) ท้องเสีย (ร้อยละ 7) ในผู้ใหญ่ โดยมีความรุนแรงอยู่ในระดับเล็กน้อย (grade 1-2) นอกจากนี้ ยังพบความผิดปกติของการรับรส (dysgeusia) ในบางราย โดยมักสัมพันธ์กับการใช้ยาในขนาดสูง แต่อาการไม่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน (grade 1)

ระบบประสาทส่วนกลาง: พบอาการปวดศีรษะในทั้งผู้ใหญ่และเด็ก (ร้อยละ 7) เวียนศีรษะ (ร้อยละ 4) โดยส่วนใหญ่ มีความรุนแรงอยู่ในระดับเล็กน้อย (grade 1-2)

ระบบตับและน้ำดี: พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ AST และ ALT ประมาณร้อยละ 10 ในผู้ใหญ่ และร้อยละ 7 ในเด็ก โดยไม่มีรายงานภาวะแทรกซ้อนที่มีความรุนแรงสูง (ส่วนใหญ่ อยู่ใน grade 1-2)

ระบบเมตาบอลิซึมและโภชนาการ: พบภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ร้อยละ 10 และโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ร้อยละ 8.9 ในผู้ใหญ่ ส่วนในเด็กยังไม่มีรายงานภาวะดังกล่าว ความรุนแรงของภาวะเหล่านี้ส่วนใหญ่อยู่ระดับเล็กน้อย (grade 1-2)

ระบบผิวหนังและเลือด: พบผื่นที่ไม่รุนแรง (grade 1) ในผู้ใหญ่ ร้อยละ 9 และมีรายงานภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในบางราย โดยทั่วไปอาการไม่รุนแรง

ระบบหัวใจและหลอดเลือด: มีรายงานภาวะความดันโลหิตสูงและหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) โดยมีความรุนแรงระดับเล็กน้อย (grade 1-2)

ระบบทางเดินหายใจ: พบภาวะหายใจลำบาก (dyspnea) เป็นครั้งคราว ซึ่งมักไม่รุนแรงและไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต

การติดเชื้อแทรกซ้อน: มีรายงานการติดเชื้อรา โดยเฉพาะ candidiasis ซึ่งมักพบในผู้ที่ได้รับยาอย่างต่อเนื่อง เป็นนาน อาการส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (grade 1-2)

อาการไม่พึงประสงค์บริเวณตำแหน่งฉีดยา: พบได้ทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก โดยมีภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) และปฏิกิริยาเฉพาะที่อื่น ๆ ซึ่งส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (grade 1-2)

ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา ceftobiprole จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 จำนวน 6 ฉบับ ได้แก่ ERADICATE³⁶, TARGET⁴⁶, STRAUSS-1⁵³, STRAUSS-2⁵⁴, Nicholson และคณะ⁴⁷, Awad และคณะ⁴⁸ (ตารางที่ 2) พบว่า ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 มีอาการไม่พึงประสงค์อย่างน้อยหนึ่งเหตุการณ์ โดยส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ คลื่นไส้ (ร้อยละ 2.1-14.1) อาเจียน (ร้อยละ 1.6-6.9) ท้องเสีย (ร้อยละ 3.1-7.6) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 5.7-7.6) และความผิดปกติของการรับรส (dysgeusia) (ร้อยละ 1.0-7.7) นอกจากนี้ ยังพบอาการอื่น ๆ ในอัตราลดลงมา เช่น เวียนศีรษะ นอนไม่หลับ ผื่นคัน และอาการไม่พึงประสงค์บริเวณตำแหน่งฉีดยา

นอกจากนี้ ceftobiprole ยังมีข้อควรระวังสำคัญ โดยควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม beta-lactams อย่างรุนแรง เนื่องจากอาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดเฉียบพลัน (anaphylaxis) ซึ่งจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับ grade 4 และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้

ตารางที่ 2 ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ ceftobiprole จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)				
	ERADICATE trial ³⁶ (n=191)	TARGET trial ⁴⁶ (n=334)	STRAUSS-1 trial ⁵³ (n=389)	STRAUSS-2 trial ⁵⁴ (n=543)	Nicholson และคณะ ⁴⁷ (n=310)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใด ๆ	121 (63.4)	148 (44.3)	203 (52.2)	304 (56.0)	96 (24.9)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใด ๆ ที่เกี่ยวข้องกับยา	25 (13.1)	66 (19.8)			112 (36.1)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (severe adverse event)	29 (15.2)				
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงใด ๆ ที่เกี่ยวข้องกับยา	1 (0.5)				
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความร้ายแรง (serious adverse event)	36 (18.8)	6 (1.8)	24 (6.2)	39 (7.2)	
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความร้ายแรงใด ๆ ที่เกี่ยวข้องกับยา	2 (1.0)	1 (0.3)			
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ต้องหยุดใช้ ceftobiprole	18 (9.4)	6 (1.8)	17 (4.4)	22 (4.1)	18 (5.8)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร					
คลื่นไส้	10 (5.2)	36 (10.8)	55 (14.1)	58 (10.7)	22 (7.1)
อาเจียน	6 (3.1)	7 (2.1)	27 (6.9)	34 (6.3)	16 (5.2)
ท้องเสีย	8 (4.2)	21 (6.3)	21 (5.4)	41 (7.6)	12 (3.1)
ปวดท้อง	2 (1.0)	1 (0.3)			
ท้องผูก		7 (2.1)	14 (3.6)	19 (3.5)	
ความผิดปกติของการรับรส (dysgeusia)	2 (1.0)	7 (2.1)	30 (7.7)		5 (1.3)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง					
ปวดศีรษะ		19 (5.7)	27 (6.9)	41 (7.6)	
เวียนศีรษะ			14 (3.6)		
นอนไม่หลับ				26 (4.8)	

ตารางที่ 2 ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ ceftobiprole จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (ต่อ)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)			
	ERADICATE trial ³⁶ (n=191)	TARGET trial ⁴⁶ (n=334)	STRAUSS-1 trial ⁵³ (n=389)	STRAUSS-2 trial ⁵⁴ (n=543)
Nicholson และคณะ ⁴⁷ (n=310)				
Awad และคณะ ⁴⁸ (n=386)				
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ควรระวังเป็นพิเศษ				
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อดับ			22 (7.1)	
การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ alanine transaminase (ALT)		8 (2.4)	5 (1.6)	3 (0.8)
การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ aspartate transferase (AST)		7 (2.1)	2 (0.6)	3 (0.8)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ควรระวังตามอาการและโภชนาการ				
ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ			3 (1.0)	17 (4.4)
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ				6 (1.6)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบผิวหนัง				
ผื่น		5 (1.5)	9 (2.3)	3 (0.8)
ลมพิษ	2 (1.0)			
อาการคัน			12 (3.1)	4 (1.0)
ผิวหนังอักเสบจากภูมิแพ้	2 (1.0)			
ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (เช่น ภาวะแอนาฟิแล็กซิส คัน ผิวหนังอักเสบจากภูมิแพ้ ผื่นที่มีอาการคัน ลมพิษ)				28 (5.2)
การติดเชื้อแทรกซ้อน				
เชื้อราในช่องปาก				6 (1.6)
การติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวหนัง		14 (4.2)		

ตารางที่ 2 ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ ceftibiprole จากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 (ต่อ)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)				
	ERADICATE trial ³⁶ (n=191)	TARGET trial ⁴⁶ (n=334)	STRAUSS-1 trial ⁵³ (n=389)	STRAUSS-2 trial ⁵⁴ (n=543)	Nicholson และคณะ ⁴⁷ (n=310)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์					Awad และคณะ ⁴⁸ (n=386)
อาการไม่พึงประสงค์บริเวณตำแหน่งฉีดยา		7 (2.1)		48 (8.8)	22 (7.1)
ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ					8 (2.1)
อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ					
ไข้		3 (0.9)			
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต				10 (1.8)	

สรุป

Ceftobiprole medocaril เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 5 ซึ่งได้รับการพัฒนาเพื่อตอบสนองต่อปัญหาเชื้อ *S. aureus* ตื้อยา methicillin (MRSA) ซึ่งเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในหลายระบบของร่างกาย ได้แก่ ผิวหนัง ปอด กระแสเลือด และเยื่อหุ้มหัวใจ ceftobiprole สามารถจับกับ PBP2a ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และทนต่อเอนไซม์ beta-lactamase หลายชนิด จึงมีฤทธิ์ต้านเชื้อดื้อยาได้ดี ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา สำหรับรักษาภาวะติดเชื้อ *S. aureus* ในกระแสเลือด (SAP) รวมถึงภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบในท้องหัวใจขวา การติดเชื้อเฉียบพลันที่ผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนัง (ABSSSI) และปอดอักเสบที่เกิดในชุมชน (CAP) ขนาดยาที่แนะนำในผู้ใหญ่สำหรับ SAB คือ 500 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ในช่วงวันที่ 1–8 และเปลี่ยนเป็นทุก 8 ชั่วโมง ตั้งแต่วันที่ 9 เป็นต้นไป โดยใช้ยาสูงสุดไม่เกิน 42 วัน ส่วน ABSSSI และ CAP ให้ยา 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 5–14 วัน ขึ้นกับความรุนแรงของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 อาทิ TARGET, STRAUSS-1, STRAUSS-2 และ ERADICATE สนับสนุนประสิทธิภาพของ ceftobiprole ซึ่งไม่ด้อยกว่ายามาตรฐานในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ทั้งใน ABSSSI, CAP และ bacteremia โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ท้องเสีย และการรบกวนการขับถ่าย ส่วนใหญ่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ยา ceftobiprole จึงเป็นทางเลือกใหม่ที่มีความเหมาะสมในยุคที่ปัญหาเชื้อดื้อยายังคงเป็นความท้าทายสำคัญในระดับโลก

เอกสารอ้างอิง

1. Sakr A, Brégeon F, Mège JL, Rolain JM, Blin O. *Staphylococcus aureus* nasal colonization: an update on mechanisms, epidemiology, risk factors, and subsequent infections. *Front Microbiol* 2018;9:2419. doi:10.3389/fmicb.2018.02419.
2. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(3):603-61. doi:10.1128/CMR.00134-14.
3. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(2):362-86. doi:10.1128/CMR.05022-11.
4. Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2015:235–51.
5. World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., 2024.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2019.
7. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399(10325):629-55. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
8. Pongbangli N, Oniem N, Chaiwarith R, Nantsupawat T, Phrommintikul A, Wongcharoen W. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal carriage and surgical site infection rate among patients undergoing elective cardiac surgery. *Int J Infect Dis* 2021;106:409-14. doi:10.1016/j.ijid.2021.03.024.
9. Rattanaumpawan P, Choorat C, Takonkitsakul K, Tangkoskul T, Seenama C, Thamlikitkul V. A prospective surveillance study for multidrug-resistant bacteria colonization in hospitalized patients at a Thai University hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:102. doi:10.1186/s13756-018-0393-2.
10. Jaganath D, Jorakate P, Makprasert S, Sangwichian O, Akarachotpong T, Thamthitiwat S, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia Incidence and methicillin resistance in rural Thailand, 2006-2014. *Am J Trop Med Hyg* 2018;99(1):155-63. doi:10.4269/ajtmh.17-0631.

11. Chaiwarith R, Pacharasupal P, Sirisanthana T. Epidemiology, clinical characteristics and treatment outcomes of healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections at Chiang Mai University hospital: a retrospective study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2014;45(4):897-905.
12. Waitayangkoon P, Thongkam A, Benjamungkalarak T, Rachayon M, Thongthaisin A, Chatsuwan T, et al. Hospital epidemiology and antimicrobial susceptibility of isolated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a one-year retrospective study at a tertiary care center in Thailand. *Pathog Glob Health* 2020;114(4):212-7. doi:10.1080/20477724.2020.1755550.
13. Bunnueang N, Kongpheng S, Yadrak P, Rattanachuy P, Khiangnam S, Sukhumungoon P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 1-year collection and characterization from patients in two tertiary hospitals, Southern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2016;47(2):234-44.
14. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18033. doi:10.1038/nrdp.2018.33.
15. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century-a clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009;360(5):439-43. doi:10.1056/NEJMp0804651.
16. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):e18-55. doi:10.1093/cid/ciq146.
17. Lodise TP, Rosenkranz SL, Finnemeyer M, Evans S, Sims M, Zervos MJ, et al. The emperor's new clothes: prospective observational evaluation of the association between initial vancomycin exposure and failure rates among adult hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (PROVIDE). *Clin Infect Dis* 2020;70(8):1536-45. doi:10.1093/cid/ciz460.
18. Casapao AM, Lodise TP, Davis SL, Claeys KC, Kullar R, Levine DP, et al. Association between vancomycin day 1 exposure profile and outcomes among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):2978-85. doi: 10.1128/AAC.03970-14.
19. Sagent Pharmaceuticals. Daptomycin for injection [prescribing information]. 2020. [cited Apr 30, 2025]. Available from: <https://www.fda.gov/drugsatfda>
20. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355(7):653-65. doi:10.1056/NEJMoa053783.
21. Quist SR, Fierlbeck G, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Comparative randomised clinical trial against glycopeptides supports the use of daptomycin as first-line treatment of complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(1):90-1. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.08.007.
22. Ortwine JK, Werth BJ, Sakoulas G, Rybak MJ. Reduced glycopeptide and lipopeptide susceptibility in *Staphylococcus aureus* and the "seesaw effect": taking advantage of the back door left open? *Drug Resist Updat* 2013;16(3-5):73-9. doi:10.1016/j.drug.2013.10.002.
23. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005 15;191(12):2149-52. doi:10.1086/430352.
24. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Djabarouti S, Toutain J, Chassard D, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33(7):1529-33. doi:10.1097/01.ccm.0000168206.59873.80.

25. Sipahi OR, Bardak-Ozdemir S, Turhan T, Arda B, Ruksen M, Pullukcu H, et al. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2013;14(4):357-62. doi:10.1089/sur.2012.091.
26. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2723-6. doi:10.1128/AAC.46.8.2723-2726.2002.
27. Bai AD, McKenna S, Wise H, Loeb M, Gill SS. Association of linezolid with risk of serotonin syndrome in patients receiving antidepressants. *JAMA Netw Open* 2022;5(12):e2247426. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.47426.
28. Saravolatz L, Pawlak J, Johnson L. In vitro activity of ceftaroline against community-associated methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, vancomycin-resistant, and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(7):3027-30. doi:10.1128/AAC.01516-09.
29. Kaye KS, Udeani G, Cole P, Friedland HD. Ceftaroline fosamil for the treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Hosp Pract (1995)* 2015; 43(3):144-9. doi:10.1080/21548331.2015.1037228.
30. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 1: the first phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(suppl 4):iv41-51. doi:10.1093/jac/dkq254.
31. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 2: the second phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(suppl 4):iv53-65. doi:10.1093/jac/dkq255.
32. Ho TT, Cadena J, Childs LM, Gonzalez-Velez M, Lewis JS 2nd. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(5):1267-70. doi:10.1093/jac/dks006.
33. Geriak M, Haddad F, Rizvi K, Rose W, Kullar R, LaPlante K, et al. Clinical data on daptomycin plus ceftaroline versus standard of care monotherapy in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63(5):e02483-18. doi:10.1128/AAC.02483-18.
34. Yam FK, Kwan BK. A case of profound neutropenia and agranulocytosis associated with off-label use of ceftaroline. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71(17):1457-61. doi:10.2146/ajhp130474.
35. Jansen JW, Moenster RP. Rate and incidence of adverse reactions associated with ceftaroline exposure: importance of cutaneous manifestations. *Ann Pharmacother* 2018;52(3):235-9. doi:10.1177/1060028017735629.
36. Holland TL, Cosgrove SE, Doernberg SB, Jenkins TC, Turner NA, Boucher HW, et al. Ceftobiprole for treatment of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2023;389(15):1390-401. doi:10.1056/NEJMoa2300220.
37. U.S. Food and Drug Administration. ZEVTERA (ceftobiprole medocaril sodium for injection) prescribing information. 2024. [cited Apr 30, 2025]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218275s000lbl.pdf
38. Hebeisen P, Heinze-Krauss I, Angehrn P, Hohl P, Page MG, Then RL. In vitro and in vivo properties of Ro 63-9141, a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):825-36. doi:10.1128/AAC.45.3.825-836.2001.
39. National Center for Biotechnology Information. PubChem compound summary for CID 135456161, ceftobiprole medocaril. 2019. [cited Apr 30, 2025]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ceftobiprole-Medocaril>

40. Widmer AF. Ceftobiprole: a new option for treatment of skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2008;46(5):656-8. doi:10.1086/526528.
41. Davies TA, Page MG, Shang W, Andrew T, Kania M, Bush K. Binding of ceftobiprole and comparators to the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(7):2621-4. doi:10.1128/AAC.00029-07.
42. Lovering AL, Gretes MC, Safadi SS, Danel F, de Castro L, Page MG, et al. Structural insights into the anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity of ceftobiprole. J Biol Chem 2012;287(38):32096-102. doi: 10.1074/jbc.M112.355644.
43. Lodise TP, Patel N, Renaud-Mutart A, Gorodecky E, Fritsche TR, Jones RN. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of ceftobiprole. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;61(1):96-102. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2008.02.013.
44. Li WZ, Wu HL, Chen YC, Guo BN, Liu XF, Wang Y, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single- and multiple-dose intravenous ceftobiprole in healthy Chinese participants. Ann Transl Med 2021;9(11):936. doi:10.21037/atm-21-588.
45. Muller AE, Punt N, Engelhardt M, Schmitt-Hoffmann AH, Mouton JW. Pharmacokinetics and target attainment of ceftobiprole in Asian and non-Asian subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2018;7(7):781-7. doi:10.1002/cpdd.465.
46. Overcash JS, Kim C, Keech R, Gumenchuk I, Ninov B, Gonzalez-Rojas Y, et al. Ceftobiprole compared with vancomycin plus aztreonam in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: results of a phase 3, randomized, double-blind trial (TARGET). Clin Infect Dis 2021;73(7):e1507-17. doi:10.1093/cid/ciaa974.
47. Nicholson SC, Welte T, File TM Jr, Strauss RS, Michiels B, Kaul P, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. Int J Antimicrob Agents 2012;39(3):240-6. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.11.005.
48. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2014;59(1):51-61. doi:10.1093/cid/ciu219.
49. Bosheva M, Gujabidze R, Károly É, Nemeth A, Saulay M, Smart JJ, et al. A phase 3, randomized, investigator-blinded trial comparing ceftobiprole with a standard-of-care cephalosporin, with or without vancomycin, for the treatment of pneumonia in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 2021;40(6):e222-9. doi:10.1097/INF.00000000000003077.
50. Scheeren TWL, Welte T, Saulay M, Engelhardt M, Santerre-Henriksen A, Hamed K. Early improvement in severely ill patients with pneumonia treated with ceftobiprole: a retrospective analysis of two major trials. BMC Infect Dis 2019;19(1):195. doi:10.1186/s12879-019-3820-y.
51. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016;63(5):e61-111. doi:10.1093/cid/ciw353.
52. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia:

- guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017;50(3):1700582. doi:10.1183/1399-3003.00582-2017.
53. Noel GJ, Strauss RS, Amsler K, Heep M, Pypstra R, Solomkin JS. Results of a double-blind, randomized trial of ceftobiprole treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(1):37-44. doi:10.1128/AAC.00551-07.
 54. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Janus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2008;46(5):647-55. doi:10.1086/526527.
 55. Dryden M, Andrasevic AT, Bassetti M, Bouza E, Chastre J, Cornaglia G, et al. A European survey of antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: current clinical opinion and practice. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(suppl 1):3-30. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03135.x.
 56. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis* 2015;61(3):361-7. doi:10.1093/cid/civ308.
 57. Wong D, Wong T, Romney M, Leung V. Comparative effectiveness of β -lactam versus vancomycin empiric therapy in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:27. doi: 10.1186/s12941-016-0143-3.
 58. Rello J, Rahav G, Scheeren T, Saulay M, Engelhardt M, Welte T. A pooled analysis of clinical cure and mortality with ceftobiprole medocaril versus comparators in staphylococcal bacteraemia in complicated skin infections, and community- and hospital-acquired pneumonia. Poster session presented at 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Netherlands. 2016.
 59. Tascini C, Attanasio V, Ripa M, Carozza A, Pallotto C, Bernardo M, et al. Ceftobiprole for the treatment of infective endocarditis: a case series. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;20:56-9. doi:10.1016/j.jgar.2019.07.020.