

Fidaxomicin 治療困難梭狀桿菌感染

行政院衛生署苗栗醫院藥劑科藥師 賴淑宜、吳求珍

摘要

自2000年以來，困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 感染的發生率和嚴重性急劇增加，困難梭狀桿菌感染已超過 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (MRSA) 感染，成為院內感染的主要病因。Fidaxomicin 是一種新型的大環抗生素，是美國食品和藥物管理局近三十年來第一個核准用於治療成人困難梭狀桿菌感染所引起之疾病的藥品。由臨床試驗資料顯示 fidaxomicin 和 vancomycin 相比有相似的臨床治療率及安全性，及較低的復發率和更高的整體治療率。

關鍵字：困難梭狀桿菌、fidaxomicin、vancomycin

壹、前言

近年來困難梭狀桿菌的感染變的更加常見且更嚴重，根據美國統計2005年感染率幾乎是1996年的3倍，死亡個數也逐年增加；加拿大的文獻報告亦指出2003年感染率是1991年的4倍。除此以外，歐洲也有類似報告，盛行率及嚴重度的增加主要是因抗生素使用型態的改變及高毒性菌株 (NAP1/B1/027) 的出現有關，在第47屆抗微生物製劑與化學療法年會【The 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)】中指出：近年困難梭狀桿菌流行株 (NAP1/B1/027) 在北美與歐洲國家發生率有增加的情形，此流行株毒性更強比起非流行株 (non NAP1/B1/027) 高出15-20倍，其可以產生更大量的毒素A及毒素B且出現了第三種毒素 binary toxin，對於 metronidazole 治療反應不佳也有較高的復發率，這項警訊引發了國際間高度的關注。

貳、困難梭狀桿菌感染

Clostridium difficile 是一種厭氧革蘭氏陽性梭狀桿菌，為人體腸道中的正常菌叢，由於其他腸道菌的競爭下達到腸道內生態平衡才使的 *C.difficile* 不易致病。但若生態平衡遭受破壞如：抗生素不當的使用，而導致腸內原生菌叢被破壞，此時 *C.difficile* 便可伺機大量繁殖並產生毒素造成腹瀉、腸炎，稱之困難梭狀桿菌感染。CDI 是目前已知的抗生素相關性腸炎 (antibiotic associated colitis: AAC) 的主要原因之一，約佔 AAC 的50%-75%，也是偽膜性腸炎 (pseudomembranous colitis: PMC) 的主要病因，約佔 PMC 的90%-100%¹。

Fidaxomicin 於2011年5月獲得美國 FDA 上市許可，是美國食品和藥物管理局 (FDA) 近三十年來第一個核准用於治療 *C.difficile* 所引起之疾病的藥品。Fidaxomicin 為一種大環內酯類的抗生素，此種窄效性抗生素可

以選擇性的消滅 *C.difficile*，對腸胃道內其它細菌破壞小，但現行用於治療 CDI 藥物如 metronidazole 及 vancomycin 則會消滅其它細菌，而影響腸胃道的正常微生物相；除此之外 fidaxomicin 對 CDI 的治癒率相當於 vancomycin，但復發機會卻顯著降低，可供臨床治療之新選擇。

參、Fidaxomicin 藥品²

一、作用機轉

Fidaxomicin 是一種局部作用的殺菌劑，透過抑制細菌的 RNA 聚合酶，阻止蛋白質合成並殺死細菌。建議給藥劑量是 200 mg 每天口服 2 次共 10 天，用於治療已被證明或強烈懷疑困難梭狀芽胞桿菌感染之患者，否則將會增加細菌耐藥性的風險。

二、藥物動力學

此藥最小抑制濃度 (MIC₉₀) 為 0.25 μg/mL，口服給藥後有很少全身吸收，主要被限制在胃腸道，故在糞便的濃度高，食物並不會影響吸收。在腸道中 fidaxomicin 的異丁酸酯 (isobutyryl ester) 處會被水解形成其主要活性代謝物：OP-1118，故其代謝完全不依賴肝臟 cytochrome P450 (CYP) 酶。OP-1118 的抗菌範圍和 fidaxomicin 相似，但活性較低，兩者相差 8-16 倍。Fidaxomicin 排除主要經糞便 (超過 92%)，少部分由尿液 (0.59%)；其排除半衰期為 11.7 小時。

三、藥物副作用及交互作用

最常見不良反應是噁心 (11%)，嘔吐 (7%)，腹痛 (6%)，胃腸道出血 (4%)，貧血 (2%)，和嗜中性白血球減少症 (2%)。Fidaxomicin 和其代謝物 OP-1118，是外流性轉運蛋白：P-糖蛋白 (P-glycoprotein)

的受質。然而 cyclosporine 對多種轉運蛋白有抑制作用，包括 P-糖蛋白。當兩者同時併用給藥時，fidaxomicin 和 OP-1118 的血漿濃度顯著增高，在胃腸道中透過 P-gp 抑制作用，fidaxomicin 和 OP-1118 的濃度也可能減低。但是，在臨床對照試驗中同時併用 cyclosporine 其安全性及治療結果上並沒有影響。故 fidaxomicin 可以與 P-gp 抑制劑共同給藥且不需調整劑量。然而在體內試驗研究結果中發現：不論是併用 digoxin (P-gp 受質)、midazolam (CYP 3A4 受質)、warfarin (CYP 2C9 受質)、omeprazole (CYP 2C19 受質) 其藥物動力學並沒有顯著的影響，所以在併用 P-糖蛋白及 CYP 酵素的受質時不需調整劑量。

肆、臨床研究

最近完成兩個第三期試驗 (表一)，其中一個是北美洲試驗 (North America Trial) 另一個是國際試驗 (International Trial)，以下將分別介紹這二個試驗之設計及主要結果。

一、北美洲試驗³

在北美洲第三期，多中心，前瞻性、雙盲、隨機試驗中，629 名成人患者隨機被分配到口服 fidaxomicin 200 mg 2 次/天或 vancomycin 125 mg 4 次/天，共 10 天療程。疾病嚴重度被定義如下：輕度的為每天 4 至 5 次未成形的排便或白血球數值 $\leq 12 \times 10^3/\text{mm}^3$ ；中度的為每天 6 至 9 次未成形的排便或白血球數 $> 12 \times 10^3/\text{mm}^3$ ，但是 $\leq 15 \times 10^3/\text{mm}^3$ ；嚴重的為每天等於或超過 10 次未成形的排便或白血球數 $> 15 \times 10^3/\text{mm}^3$ 。以下列三項指標為評估的結果：(一) 臨床治療率：每天小於或等於 3 次未成形的排便且患者在藥品療程結束後的 2 天內沒有再復發 CDI。(二) 復

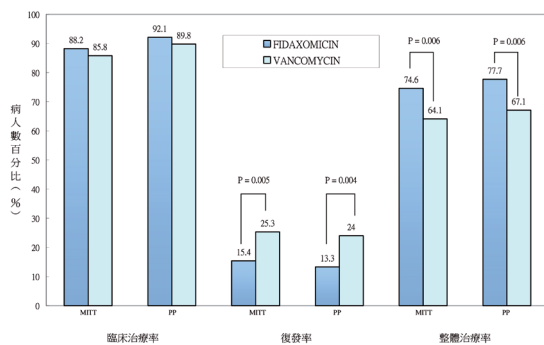
發率：藥品療程結束後4周內出現每天大於3次腹瀉和(或)糞便毒性反應呈陽性。(三) 整

體治療率：腹瀉緩解且沒有再復發。

表一 第3期試驗的總結¹

| | 病人數 (百分比) | | | | | |
|----------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| | 臨床治療率 | | 復發率 | | 整體治療率 | |
| | Fidaxomicin | Vancomycin | Fidaxomicin | Vancomycin | Fidaxomicin | Vancomycin |
| 第3期試驗 | | | | | | |
| 北美洲試驗 | | | | | | |
| Per-protocol group (n=548) | 244/265 (92.1) | 254/283 (89.9) | 28/211 (13.3) | 53/221 (24.0) | 206/265 (77.7) | 190/283 (67.1) |
| | P=NR | | P=0.004 | | P=0.006 | |
| Modified ITT group (n=596) | 253/287 (88.2) | 265/309 (85.8) | 39/253 (15.4) | 67/265 (25.3) | 214/287 (74.6) | 198/309 (64.1) |
| | P=NR | | P=0.005 | | P=0.006 | |
| 國際試驗 | | | | | | |
| Per-protocol group (n=451) | 198/216 (91.7) | 213/235 (90.6) | 23/180 (12.8) | 46/182 (25.3) | 172/216 (79.6) | 154/235 (65.5) |
| | P=NR | | P=0.002 | | P<0.001 | |
| Modified ITT group (n=509) | 221/252 (87.7) | 223/257 (86.8) | 28/221 (12.7) | 60/223 (26.9) | 193/252 (76.6) | 163/257 (63.4) |
| | P=NR | | P<0.001 | | P=0.001 | |
| 綜合結果 (Combined results) | 91.9% | 90.2% | 13% | 24.6% | 78.6% | 66.4% |
| | P=NR | | P≤0.001 | | P≤0.001 | |

不管在改良式意圖治療分析族群(modified intent-to-treat population 以下簡稱 MITT) 或實際治療分析族群(per-protocol population 以下簡稱 PP)。三項評估結果皆相似(圖一)。在 MITT 中 fidaxomicin 的臨床治療率88.2%不輸 vancomycin 85.8%，在PP中亦得到相似結果，分別為92.1%和89.8%。



圖一 北美洲試驗結果³

在復發率上 fidaxomicin 比 vancomycin 有較低的數值 (MITT : 15.4% VS 25.3% ; PP : 13.3% VS 24.0%)，這代表者

fidaxomicin 比 vancomycin 相對減少45%的復發率，然而在10天內復發的機率分別為3% (fidaxomicin) 和14% (vancomycin)，在20天內復發的機率分別為9% (fidaxomicin) 和20% (vancomycin)；透過次族群再分析發現在治療高毒性 NAP1/BI/027 株感染時，此二者藥品在復發率上卻是相似的，分別為24.4%和23.6%；在非 NAP1/BI/027 株感染時 fidaxomicin 比 vancomycin 有較低的復發率，分別為7.8%和25.5%，二者相差17.7%，這代表者在非 NAP1/BI/027 株感染時，fidaxomicin 比 vancomycin 相對減少69%的復發率，使用 vancomycin 後的復發率是 fidaxomicin 的3.3倍。

在整體治療率上 MITT 中 fidaxomicin 的整體治療率74.6%高於 vancomycin 64.1%，在PP中亦得到相似結果。在安全性上二者沒有差異性，不管在副作用發生率或嚴重度皆相似。

二、國際試驗⁴

此第三期，國際型，前瞻性、雙盲、隨機試驗，535名患者被隨機分配到口服 fidaxomicin 200 mg 2次/天或 vancomycin 125 mg 4次/天，共10天療程。如同北美洲試驗，比較二者藥品的有效性及安全性。結果發現 fidaxomicin 和 vancomycin 相比有相似的臨床治療率及安全性，但顯著降低復發率和有更高的整體治療率(表一)。這2個隨機對照試驗總共納入超過1100多個患者，都顯示了類似的結果：在治療效力上 fidaxomicin 與 vancomycin 相似但 fidaxomicin 有較低的復發率和更高的整體治療率。唯一不同的是在國際試驗中次族群分析發現高毒性 NAP1/BI/027 株感染時 fidaxomicin 比 vancomycin 有較低的復發率分別為22.2%和38.3%，但北美洲試驗發現，此二者藥品在治療高毒性 NAP1/BI/027 株感染時復發率上卻是相似。

伍、CDI 治療的困難處

不管以 metronidazole 或 vancomycin 治療 CDI 都有相當高的復發率，有20-30%病人在60天內(但通常發生在前2週)會有第1次的復發。但第1次復發後再復發風險提高至45%，若有2次以上復發的病人，其再復發的風險更高達60%⁵。對於治療 CDI 復發的建議如表二⁶，針對第二次或以上復發的病人可採用 vancomycin 劑量漸減和脈衝式給藥的治療方式。然而造成復發的原因目前尚未明確，一般認為與腸道菌叢無法恢復正常及病人免疫力差，無法有效抵抗 CDI 有關。而以 fidaxomicin 治療 CDI 有較低的復發率，其可能是因 fidaxomicin 有殺菌作用而 vancomycin 只有抑菌作用且 fidaxomicin 有後抗生素效應(post-antibiotic effect: PAE)，約6-10小時。除此之外，vancomycin 會抑制擬桿菌屬(bacteroides: 正常厭氧菌群的指

標)，相對地 fidaxomicin 對腸胃道內正常厭氧菌群破壞小，研究顯示：腸道中的厭氧菌可能是決定抵抗困難梭狀桿菌的重要因子，正常厭氧菌群可使病原菌不易定殖，此稱為阻抗定殖作用(colonization resistance)，達到抑制困難梭狀桿菌的生長，進而抑制 CDI 再復發。因此 fidaxomicin 治療 CDI 有不錯的療效還具有減少復發的潛在優勢。

表二 2010 美國感染醫學會 (IDSA) 與美國健康照護流行病學會 (SHEA) 制定困難梭狀桿菌治療原則⁶

| 臨床分類 | 建議治療方式 |
|-------|--|
| 輕中度感染 | Metronidazole 500 mg PO TID 治療10至14天 |
| 重度感染 | Vancomycin 125 mg PO QID 治療10至14天 |
| 極重度感染 | Vancomycin 500 mg PO QID 併用 Metronidazole 500 mg IV Q8H，腸阻塞時可直腸投與 Vancomycin (500 mg/100 mL 生理食鹽水，每6小時經直腸投與) |
| 首次再發 | 同初次感染 |
| 第二次再發 | Vancomycin 漸減治療和/或脈衝性治療：Vancomycin 125 mg PO QID 治療10至14天後改為125 mg PO BID 治療7天，之後125 mg PO QD 治療7天，最後以125 mg 每2-3天投予一次，持續2-8週。 |

在2010年衛生保健相關感染症的國際會議中 Becky A. Miller 醫學博士提到：醫院發生的困難梭狀桿菌的感染率增加，已經超過了 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌(MRSA) 感染，成為院內感染的主要病因。院內 CDI 的發生機率比院內 MRSA 多25%⁷。患者若在住院中發生 CDI 將額外多增加3669美金的醫院費用，額外住院的天數是3.6天。保守估計 CDI 這種疾病的費用，在美國每年超出美金11億。真實的醫療費用是被低估的，因為未包括出院後的醫療費用，因

其高傳染性及高復發率所造成龐大的醫療費用已引起各國學者的重視。預防復發將可以減少因復發造成額外的醫療花費也可以降低人傳人的機會進而有效地減少醫療支出。

陸、討論

由臨床試驗數據證明 fidaxomicin 和 vancomycin 有相似的臨床治療功效和安全性，然而 fidaxomicin 有更低的復發率與較高的整體治療率。因為 fidaxomicin 身體可用率低，故對肝腎功能不佳的病人不需調整劑量且藥品之間的交互作用和系統性副作用的發生也較少。在 fidaxomicin 和 metronidazole、vancomycin 脈衝式給藥/漸減式給藥方式的比較上，目前並沒有效力或安全性的數據。若有更多 fidaxomicin 與其他治療 CDI 藥品 (例如：metronidazole、metronidazole + vancomycin、rifaximin、tigecycline、nitazoxanide) 比較的研究資料相信將有助於更確認未來 fidaxomicin

在治療 CDI 上扮演的角色。

參考資料：

1. Jennifer S. Hardesty, Paul Juang: Fidaxomicin: A Macrocyclic Antibiotic for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 877-886.
2. Fidaxomicin: Detailed evidence-based information (DRUGDEX®). Available at: <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>.
3. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422-31.
4. Crook D, Weiss K, Cornely OA, et al: Randomized clinical trial in *Clostridium difficile* infection confirms equivalent cure rate and lower recurrence rate of fidaxomicin vs. vancomycin [poster LB2401]. Presented at the 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria, April 10-13, 2010.
5. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM: Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile*. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769-75.
6. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2010; 31(5): 431-455.
7. Becky A. Miller, MD: *Clostridium difficile* Surpasses MRSA as the Leading Cause of Nosocomial Infections in Community. Presented at the Fifth Decennial International Conference on Healthcare-Associated Infections 2010.

Fidaxomicin Treating *Clostridium Difficile* Infection

Shu-Yi Lai, Chiu-Jen Wu

Department of Pharmacy, Miao-Li General Hospital, Department of Health

Abstract

Dramatic increases in the incidence and severity of *Clostridium difficile* (*C.difficile*) infection have occurred since 2000. *C.difficile* surpasses MRSA as leading cause of nosocomial infection. Fidaxomicin a novel macrocyclic antibiotic, is the first antimicrobial agent approved by the FDA for the treatment of *C.difficile* infection (CDI) in adults over the last 30 years. Clinical trial data indicate that fidaxomicin has a similar clinical cure rates and safety profile compared with vancomycin, with lower recurrence rates and higher global cure rates.