

## 曾發生困難梭狀桿菌感染病人口服 萬古黴素預防再復發之成效

2002 年之後在加拿大魁北克省、北美洲及部份歐洲地區，爆發一高致病株困難梭狀桿菌（困梭菌）ribotype 027 感染，此高致病株不只造成嚴重疾病，更容易疾病復發，近期研究指出感染高致病株病人約 20~28% 會復發。引起復發危險因子，則包括老年病患、醫療照護相關、住院天數較長、免疫力不佳、使用 PPI、或再次使用非治療困梭菌感染抗生素的病人。但目前臨床上如何有效預防高風險族群復發，仍未有共識。近幾年來，使用口服萬古黴素預防困難梭狀桿菌感染病人再次復發案例，越來越多；但預防成效或是否會增加多重抗藥性細菌（例如 vancomycin-resistant *Enterococcus*）移生，仍有待研究。因此本篇回顧性研究，納入 2003 年至 2011 年加拿大魁北克省兩家醫院曾發生困梭菌感染，而後 90 天內又住院接受抗生素治療其它感染症的成年患者，探討口服萬古黴素於預防困梭菌再復發之成效。本研究中，困梭菌感染再次復發，定義為患者於前次診斷困梭菌感染後，

6 個月內發生腹瀉及糞便檢驗困梭菌毒素基因 PCR 陽性或醫師依臨床狀況再次診斷困梭菌感染復發並再次治療。

551 位病人納入研究，379 位為過去發生過一次困梭菌感染（初診斷）病人，172 位為復發感染兩次以上（再復發）。平均抗生素使用 14 天（四分位距 10~17 天），最常用抗生素為 fluoroquinolones (294, 53.4%)，其次為 carboxy/ureidopenicillins (136, 24.7%)；部分病人 (152, 27.5%) 用 metronidazole 合併其它抗生素（通常是 ciprofloxacin）治療非困梭菌感染。227 位病人 (41.2%) 口服萬古黴素，平均使用 7 天（四分位距 3~12 天），多數病人 (190/227, 83.7%) 使用 125 mg 一天四次。和未用口服萬古黴素病人相比，預防性口服萬古黴素族群，較常是再復發病人，且之前已用萬古黴素單獨或合併 metronidazole 治療復發。單變項分析顯示，年紀大於 65 歲或再復發病人，有較高再次復發風險。共 181 位患者再次復發 (32.9%)，其中 77 位病人曾口服萬

古黴素預防復發。多變項分析校正年齡及再復發率，使用口服萬古黴素可降低再復發率 (adjusted hazard ratio [aHR], 0.47; 95% CI, 0.32~0.69;  $P < 0.0001$ )；對初診斷病人，則無統計差異 (aHR, 0.91; 95% CI, 0.57~1.45;  $P = 0.68$ )。其預防效果和抗生素使用次數無統計相關。校正年齡後分析指出，口服萬古黴素對再復發病人，可有效預防困梭菌 90 天內再復發，但初診斷病人，則無預防效果。如在其它抗生素治療期間超過一半時間，同時預防性使用口服萬古黴素，可有較好預防效果 (aHR, 0.41; 95% CI, 0.27~0.63;  $P < 0.0001$ )。

**【譯者評】**困梭菌感染會造成臨床嚴重症狀或死亡，且常易復發。高風險族群，例如持續使用抗生素治療其它感染症，尚無好方法可以預防復發。本回顧性研究證實口服萬古黴素可有效預防病人再復發，而且如果能在其它抗生素使用期間同時使用，效果更佳；但初診斷病人，則無預防效果。本研究亦顯示，metronidazole 無法預防困梭菌再復發。

針對預防性口服萬古黴素成效，另一美國密蘇里州 Mercy 醫院於 2010 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日的回顧性研究，亦顯示 203 位曾確診困梭菌感染而後又住院接受抗生素治療其它感染成年患者，抗生素治療期間到停用後 4 周內，71 位預防性口服萬古黴素患者，只有 1 位確診

再復發；132 位未用藥患者有 35 位 (26.6%) 有再復發。與前述研究不同的是，此研究所口服劑量為每日早晚 125 mg (29/77, 41%) 或早晚 250 mg (42/77, 59%)，平均使用萬古黴素天數為 13.7 天 (3~29 天)。

使用口服萬古黴素，並非全無壞處。早期有小型研究困梭菌帶原病人，用口服萬古黴素降低移生率，結果口服萬古黴素雖可使糞便困梭菌菌落量減少，但孢子量增加，反而造成病人停用萬古黴素後，困梭菌帶原天數增長。另一動物實驗研究，指出口服萬古黴素會改變小鼠腸道菌屬，使正常菌種 *Bacteriodes* 減少，腸球菌、變形菌門 (如大腸桿菌、沙門氏菌等等) 或乳酸菌增加，及造成多重抗藥性細菌 (如 vancomycin-resistant *Enterococcus*、carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* 或 *Escherichia coli*) 移生增加。臨床口服預防性萬古黴素雖有此顧慮，上述兩篇臨床研究未對此議題，有所著墨。

住院病人抗生素使用，常無法避免，而隨著困梭菌發生率及復發率逐年增加，對高風險族群有效預防再次復發，成為臨床重要議題。本篇研究證實口服萬古黴素可有效預防病人於抗生素使用 90 天內再復發，但最適宜劑量及使用時機，及後續對腸道菌落影響，仍有待後續研究證實。**【成功大學附設醫院感染病科 薛伶珊/柯文謙 摘評】**

## 參考文獻

1. Carignan A, Poulin S, Martin P, et al: Efficacy of secondary prophylaxis with vancomycin for preventing recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2016;417 [Epub ahead of print]
2. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al: *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466-72.
3. Van Hise NW, Bryant AM, Hennessey EK, et al: Efficacy of oral vancomycin in preventing recurrent *Clostridium difficile* infection in patients treated with systemic antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2016;63:651-3.
4. Jahoson S: Potential risks and rewards with prophylaxis for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2016;63:654-5.
5. Jahoson S, Homann SR, Bettin KM, et al: Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;117:297-302.
6. Lewis BB, Buffie CG, Carter RA, et al: Loss of microbiota-mediated colonization resistance to *Clostridium difficile* infection with oral vancomycin compared with metronidazole. *J Infect Dis* 2015;212:1656-65.