

治療困難梭狀芽孢桿菌的新選擇： Fidaxomicin

困難梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*) 感染一般發生於使用廣效性抗生素治療後。在最近 10 年，困難梭狀芽孢桿菌感染的個案逐漸增加，並造成較高的致病性和死亡率，其中因其併發症而增加其大腸造口術。這是因為出現了較強毒性的困難梭狀芽孢桿菌菌種，包括：North American Pulsed Field type 1 (NAP1)、restriction endonuclease analysis (REA) type BI、polymerase-chain-reaction ribotype 027，這三種統稱為 NAP1/BI/027 菌種。而且，從前被認為是低風險的族群 (如：非住院中的健康年輕人、產婦)，其感染率也在升高。在之前的研究顯示，相較於 90 年代中期，對於治療困難梭狀芽孢桿菌感染的臨床改善率下降，且復發率呈上升情形。

對於診斷為困難梭狀芽孢桿菌感染的病患，起始的治療就是停止造成其感染的抗生素。雖然有一小部份的患者在停止使用抗生素後就會好轉，但疾病還是有惡化的風險，因此使用治療困難梭狀芽孢桿菌的抗生素還是有其必要性。標準的治療藥物為硝基甲嘧唑乙醇 (metronidazole) 或萬古黴

素 (vancomycin)。

在治療困難梭狀芽孢桿菌感染時，其中一個最大的問題就是復發率。不論使用 metronidazole 或 vancomycin 治療成功後，約 20~30% 病患會在六十天內復發 (通常在兩週內復發)。重新使用 metronidazole 或 vancomycin 治療後，雖然大部份的病患還是會改善，但仍有近三分之一的病患會再次復發。

Fidaxomicin 是美國食品藥物管理局於今年五月核准的困難梭狀芽孢桿菌感染治療藥物[1,2]。Fidaxomicin 是一種大環性的抗生素，其抗菌範圍較窄，但能夠對抗困難梭狀芽孢桿菌和大部份的葡萄球菌及腸球菌菌種，但對於革蘭氏陰性菌和黴菌是無效的。此外，fidaxomicin 不易被腸道吸收，而全身性的副作用和 vancomycin 相似。在治療困難梭狀芽孢桿菌感染的體外試驗中，fidaxomicin 比 vancomycin 更具活性。由於 fidaxomicin 的全身性吸收較低、對腸道正常菌屬的活性較低，並有較高的糞便濃度，故其更適合用來治療困難梭狀芽孢桿菌感染。

Fidaxomicin 能快速地殺死困難梭狀芽孢桿菌，而 vancomycin 只能抑制其生長。Fidaxomicin 有較長的抗生素後效應 (postantibiotics effect)，而 vancomycin 之此類效應較差。Vancomycin 會抑制腸道內正常厭氧菌 (如 Bacteroides group) 的生長，而 fidaxomicin 並不會影響這些細菌的生長。腸道內的正常厭氧菌可以預防致病菌的滋長，故當能維持腸道內正常厭氧菌的數量，即可能抑制困難梭狀芽孢桿菌感染的再次發生。

在 2006 到 2008 年的一個大規模的研究中，比較 fidaxomicin 和 vancomycin 在治療困難梭狀芽孢桿菌感染的成效[1]。一開始共有 629 位病人納入隨機分組的研究，fidaxomicin 組和 vancomycin 組的人數分別為 327 人和 302 人。扣除掉 33 名退出研究、一日內小於 3 次腹瀉及困難梭狀芽孢桿菌毒素成陰性的病人，fidaxomicin 組和 vancomycin 組的人數分別為 287 人和 309 人，此時的病患歸類為 modified intention-to-treat (mITT) 族群。Fidaxomicin 組接受每日兩次，每次 200 mg 的 fidaxomicin 治療；而 vancomycin 組接受每日四次，每次 125 mg 的 vancomycin 治療；兩組均給與 10 天的治療。

mITT 族群的病患中再排除掉 48 名治療小於三天的治療失敗個案、治療小於八天的治療成功個案、治療結束後沒有接受評估的個案、合併其他治療方式的個案及其他違反研究規定

的個案，此時的病患歸類為 per-protocol (PP) 族群。其中，fidaxomicin 組和 vancomycin 組的人數分別為 265 人和 283 人。

在 mITT 的病患族群中，使用 fidaxomicin 治療病患的復發率和使用 vancomycin 治療的病患相比，有顯著地下降 (15.4% 和 25.3%；95% 信賴區間為 -16.6~-2.9； $P=0.005$)。在 PP 的病患族群中也有同樣的結果 (13.3% 和 24.0%；95% 信賴區間為 -17.9~-3.3； $P=0.004$)。

如果困難梭狀芽孢桿菌是 NAP1/BI/027 菌種，在比較 fidaxomicin 或 vancomycin 的治療上，兩組復發率沒有差別 (24.4% 和 23.6%； $P=0.93$)。然後對於其他非 NAP1/BI/027 的困難梭狀芽孢桿菌菌種，使用 fidaxomicin 治療的患者相較於使用 vancomycin 治療的患者有較低的復發率 (7.8% 和 25.5%；95% 信賴區間為 -27.5~-7.9； $P<0.001$)。所以對於非 NAP1/BI/027 菌種感染的患者，使用 fidaxomicin 可以降低 69% 的復發率；相對而言，使用 vancomycin 來治療非 NAP1/BI/027 菌種感染的患者，其復發率是使用 fidaxomicin 患者的 3.3 倍。

mITT 的病患族群中，使用 fidaxomicin 治療的病患相對於使用 vancomycin 治療的病患較能達到緩解腹瀉並沒有復發的情況 (74.6% 和 64.1%；95% 信賴區間為 3.1~17.7； $P=0.006$)。而在 PP 的病患族群中也是

類似的結果 (77.7% 和 67.1% ; 95% 信賴區間為 3.1~17.9 ; P=0.006)。

使用 fidaxomicin 的病患比使用 vancomycin 的病患能較早達到腹瀉症狀的緩解 (mITT 族群：58 小時和 78 小時；PP 族群：55 小時和 69 小時)，但兩者並沒有統計上的意義。

使用 fidaxomicin 與 vancomycin 治療困難梭狀芽孢桿菌時，兩者副作用的發生率及嚴重副作用的發生情形沒有統計上的差異。以治療到第七天為例，使用 fidaxomicin 的患者中，有 62.3% 發生副作用，而使用 vancomycin 的患者為 60.4%。使用 fidaxomicin 治療和使用 vancomycin 治療的患者中，分別各有 25.0% 和 24.1% 的患者發生嚴重副作用。

對於體外的抗生素活性而言，fidaxomicin 和 vancomycin 能抑制 90% 困難梭狀芽孢桿菌生長的最低抑菌濃度 (MIC90) 分別為 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 和 2.0 $\mu\text{g/ml}$ ；但臨床反應的結果與藥物的最低抑菌濃度並沒有相關性。

【譯者評】 在這個研究中，fidaxomicin 相較於 vancomycin 而言，可以降低百分之四十五的復發率並改善臨床症狀。若病患感染的是 NAP1/BI/027 菌種 (佔所有病患的 35.9%)，在 PP 族群中，使用 fidaxomicin 或 vancomycin，其治癒率和復發率是相同的；然而，若是非 NAP1/BI/027 菌種感染的病患 (佔所有病患的 64.1%)，使用 fidaxomicin 治療

的復發率為 7.8%，而使用 vancomycin 治療的復發率為 25.5%。使用 fidaxomicin 來治療困難梭狀芽孢桿菌，除了對病患有好處以外，也能減少病患因再次感染困難梭狀芽孢桿菌的花費，並減少人與人間的交互感染。

國外的報導顯示了困難梭狀芽孢桿菌導致疾病的比例逐漸增加。在我國最新的研究中，南台灣困難梭狀芽孢桿菌感染的發生率為每 100,000 個病人天就會有 42.6 位個案，而加護病房的發生率更高，每 100,000 個病人天就會有 110.6 位個案。在 2007 年 1 月到 2008 年 3 月期間，困難梭狀芽孢桿菌感染的發生率也增加了近四分之一[3]。困難梭狀芽孢桿菌導致疾病的比率之所以增加，可能是因為抗生素使用型態的改變、菌株的改變、或宿主因素的改變。而困難梭狀芽孢桿菌在沒有養份的時候，會形成孢子形態，可以在乾燥物體的表面或土壤中存活數月之久，並造成醫院內的傳播。因此應該利用適當的院內管制措施來減少困難梭狀芽孢桿菌的傳播，其中包括了接觸傳染防護措施、環境清潔、限制抗生素的使用、早期預防性治療[4]。而除了院內的感控措施外，若可以減少病人的持續感染，理論上也可以減少環境受到困難梭狀芽孢桿菌的汙染，而降低院內的交互感染。藉由 fidaxomicin 這個新藥的發展，期望未來可以降低困難梭狀芽孢桿菌感染的復發率，進而改善院內困

難梭狀芽孢桿菌感染的現況。【高醫
大 謝旻翰 摘評】

參考文獻

1. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
2. FDA (2011, Oct. 19). FDA approves treatment for *Clostridium difficile* infection. News & Events. Available <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm257024.htm>
3. Chung CH, Wu CJ, Lee HC, et al: *Clostridium difficile* infection at a medical center in southern Taiwan: incidence, clinical features and prognosis. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:119-25.
4. 楊佳鈴，盛望微，陳宜君，張上淳：醫療院所內困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的預防與控制。感染控制雜誌 2008;18:152-8.

勘誤表

第二十一卷第四期，新知—「抗藥性革蘭氏陽性菌傳播及預防措施的新觀念」作者名字有誤，更正如下：

【林口長庚紀念醫院 楊建章 摘評】