

以延長脈衝方式 (extended-pulsed) 給予 fidaxomicin 治療困難梭狀桿菌

【衛生福利部桃園醫院 洪冬哲 摘譯】

困難梭狀桿菌已是開發中國家最常見的醫療照護相關感染造成腹瀉之主因。若老年人感染，症狀將更加嚴重，其復發率、死亡率和併發症皆會增加，且其中一個高毒力菌株 (hypervirulent strand) 027，不但毒力因子較強，更會產生較多的孢子，造成治療及感染管制上的困擾。傳統上的治療通常使用口服之 metronidazole 或 vancomycin，但文獻上顯示其復發率高達 25%。2011 年一種新的大環類狹效抗生素 fidaxomicin 出現，臨床研究證實使用 fidaxomicin 200 mg 一日兩次，完成一個十天的療程後，其療效不劣於 (non-inferiority) 標準 vancomycin (125 mg 一日四次，持續十日)，而復發率大幅下降 (15% vs 25%)；且 fidaxomicin 對腸內菌生態叢 (gut microbiota) 具有較佳的保護力及較少的干擾。試管內 (in vitro) 研究顯示，在模擬人類腸道菌叢環境中，以延長脈衝方式 (Extended-pulsed) 給予 fidaxomicin 足夠達到最

低抑菌濃度，故可延長藥物在體內的時間，降低復發機率。故 Gurey B 等人在歐洲地區的 21 個國家、86 家醫院進行了一個隨機 (randomised)、有控制組 (controlled)、開放式 (open-label) 的第 3b/4 期臨床試驗[1]，嘗試將延長脈衝療法使用於 60 歲以上之住院病人。其對照組為使用傳統的 vancomycin 治療，延長、脈衝方式的給予劑量為：第一～五日為一日兩次；第六日停藥；第七日～第二十五日則為兩日一次。分組方式為 1:1 的隨機分配。主要目標 (primary outcome) 為治癒率，其評估的方式為療程完成後 30 日 (vancomycin 組為開始後 40 日，fidaxomicin 組為 55 日)，評估的方式為：1. 一日解稀水便的次數是否 ≤ 3 次，2. 糞便的量是否減少 $> 50\%$ ，3. 水便的量是否減少 $> 75\%$ 。次要目標則是觀察維持治癒率 (在治療後第 90 日再行一次評估) 以及困難梭狀桿菌感染再次復發的時間、無疾病之生存率 (disease-free

survival) 及 90 日內的再住院率。自 2014 年 11 月至 2016 年 5 月，一共納入了 364 位病患進行試驗，試驗組共納入了 183 位病人，完成治療及評估共 177 人；對照組則納入 181 人；完成治療及評估共 179 人。結果顯示，在治療反應率上，兩者並無顯著差異 (80% vs 82%，OR 0.91，95% CI 0.54~1.54)，但在復發率上，無論是在 40 日 (2% vs 17%)、55 日 (4% vs 18%) 和 90 日 (6% vs 19%) 的再復發率，實驗組皆較對照組減少 13~15% 之復發率，於統計學上皆達顯著差異。且追蹤至 90 日之維持治癒率，實驗組較對照組高出 15% (66% vs 51%)；無疾病之生存率比較，實驗組亦較對照組高出 3.8 倍。此研究另一特色是將實驗組中 13 位病人及對照組 9 位病人的糞便收集進行細菌的生態叢 (microbiome) 評估，以研究其腸內菌生態叢多樣性。將收集到之糞便進行 16s rRNA 定序，分析其多樣性指數 (Shannon index)，發現實驗組的多樣性指數由治療前的 3.39 上升至 4.47；相較對照組則是由治療前的 3.49 下降至 3.20。在副作用方面的比較，實驗組和對照組則無太大的差異。

比較之前兩個第三期臨床試驗以標準劑量 (一日兩次 fidaxomicin，十日療程) 治療，其復發率達 8~26%，且其追蹤時間未如此試驗達 90 日之久。在此試驗中，實驗組之復發率為治療後 40 日 2%，55 日 4%，90 日

6%，就數字上來說確實較低，但此兩試驗之族群不同，本研究之平均年齡較大 (平均 75.1 歲)，據先前的研究顯示 75 歲以上的病人被困難梭狀桿菌感染其前 30 日死亡率較高。在另一重要的議題--高毒力菌株 027 的根治率上，則和對照組沒有統計學上之差異。(本試驗以延長、脈衝方式給予 fidaxomicin，或許可做為未來臨床上治療方式的另一選擇。)

【譯者評】此試驗為優越性試驗 (superiority trial)，證實以延長、脈衝方式給予 fidaxomicin 確實較傳統 vancomycin 治療相比，可明顯下降復發率。和 2011 年 Louie 等人在新英格蘭雜誌所刊登的文章有相似的結果[2]。且此試驗之復發率為目前文獻所知試驗中最低的 (治療後 90 日 6%)。由於 fidaxomicin 價格較高昂，且健保適應症為使用在復發之困難梭狀桿菌感染，若根據此試驗結果，在族群年紀較大，住院病人、之前曾使用抗生素等族群，或許未來在使用 fidaxomicin 上可做為另一種給予之方式。

近年來由於抗生素廣泛的使用，困難梭狀桿菌的感染在台灣的各級醫院中開始出現，也成為重要的議題。除了新的抗生素 fidaxomicin 以外，包括糞便移植 (fecal microbiota transplantation) [3] 以及正在進行第三期臨床試驗之單株抗體 bezlotoxumab [4]，皆可讓我們在臨床上面對困難

梭狀桿菌治療時，有更多的選擇。

參考文獻

1. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, et al: Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:296-307.
2. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al: Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
3. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, et al: Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review of the Evidence. 2014.
4. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al: Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2017;376:305-17.