

治療Clostridium difficile infection 的 新一代巨環類抗生素- Fidaxomicin

簡芳姿 程思偉

一、前言

根據資料⁵顯示，難治梭狀芽孢桿菌 (Clostridium difficile)已經超越 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)成為院內感染的主要原因。雖然Clostridium difficile infection (CDI)主要發生在院內感染，但近年來也常見於社區養護機構。根據美國、加拿大和歐洲地區的匯總資料²指出，CDI案例中大約有20% ~ 27%屬於社區感染。在美國社區養護機構，每年有33萬人初次感染C. difficile，14.5萬人為再次感染。

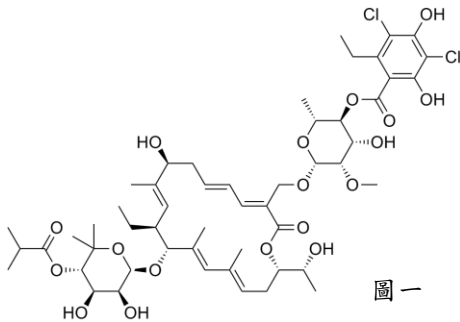
另外資料²也顯示，近十年來Clostridium difficile infection (CDI)的發生率與死亡率都有明顯增加。以美國為例，2000年到2008年，在1000位出院病人中，CDI的患者從3.82人增加到8.75人，特別是大於65歲的CDI族群增幅最大。在死亡率的部份，1999年到2008年，從793位增加到7483位，幾乎上升10倍。同時2008年的資料也指出，CDI的死亡人數中，大於65歲的病患佔93%，而且也是此族群第18大死因。

難治梭狀芽孢桿菌 (Clostridium difficile)是一種革蘭氏陽性厭氧芽孢桿菌，為腸道原生菌叢之一。在腸道外通常以孢子形式廣泛分佈在一般環境中，藉由糞口途徑傳染，孢子一旦進入腸道則轉變為營養體，與腸壁上皮細胞受體結合，進行大量繁殖及釋放毒素。其分泌兩種強力的致病毒素—毒素A與毒素B，透過中斷Rho蛋白家族的調控路徑，影響細胞骨架結構及訊號傳遞，造成細胞萎縮、凋亡及破壞細胞間緊密度，導致腸壁黏膜損傷及腸道水份、電解質分泌不平衡，近而引起不同程度的腹痛、腹瀉、發炎、腹瀉、偽膜性腸炎(pseudomembranous colitis)及相關嚴重併發症。近十年來，CDI發生頻率、嚴重程度及致死率的提高，與C. difficile高劇毒的新菌株，NAP1/BI/027，有密切的關係。此菌株高劇毒的原因是負向調控毒素的tcdC基因突變，造成毒素A與毒素B過度分泌，以及具有多重抗藥性。造成CDI的風險因素很多，如：高齡，重病，制酸劑，環境...等，但最主要的原因是廣效抗生素的過度使用，其瓦解正常腸道菌叢的平衡，給了C. difficile一個趁勢萌芽的機會。

根據2010年 Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) 及 the Infectious Diseases Society of America (IDSA) 更新的CDI臨床治療指引[參表一]，Metronidazole及Vancomycin 是目前治療CDI 的主要抗生素。實驗證明Vancomycin 及Metronidazole 在輕、中度的CDI 有相同的療效⁸，但考量過度使用Vancomycin 會造成 vancomycin-resistant enterococci (VRE)的潛在風險⁶，故建議使用Metronidazole成為輕、中度CDI治療

藥物，而Vancomycin則使用在治療重度CDI。但又面臨Metronidazole對CDI的療效降低的問題⁹。因此新型抗生素的研發是迫在眉睫。Fidaxomicin 商品名為DIFICID® 是Optimer Pharmaceuticals, Inc. 在2010年11月向美國FDA 提出新藥申請，2011年5月核准上市，為治療成人CDI 及預防CDI復發的抗生素，台灣目前尚未核准上市。以下就藥理作用、臨床療效、動力學、及副作用等，做詳細介紹。

二、藥理作用及微生物學



Fidaxomicin的化學結構如圖一所示，是屬於新型的18員環的巨內酯抗生素，分離自 *Actinoplanes deccanensis* 及 *Dactylosporangium aurantiacum*發酵後的產物。Fidaxomicin 本身有藥理活性，但另外也經由腸道胃酸或腸微粒體酶的作用在O-isobutyryl基團的第四位置水解，產生具有活性的主要代謝物，OP-1118。其作用機轉是藉由與細菌RNA聚合酶的 σ 次單元結合，來抑制RNA轉錄以致蛋白質無法合成，達到殺菌效果。

由於 σ 次單元的特殊作用位置有別於其他菌種，因此提供了Fidaxomicin窄效性抗菌範圍的優勢，其主要對革蘭氏陽性菌具有活性，如金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、糞腸球菌 (*Enterococcus faecalis*)，在臨床上特別應用在對抗難治梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*)。根據資料¹顯示，在體外試驗下Fidaxomicin的MIC₉₀的範圍大約是0.0078~2 mcg/mL，相較於Metronidazole 0.025~2mcg/mL 及 Vancomycin 0.06~4 mcg/mL，在抗菌活性上普遍表現出最小的抑制濃度。[參表二] 在Fidaxomicin對腸道正常菌叢的活性實驗中，分別給予Fidaxomicin 100~400mg QD及Vancomycin 145mg QID 10天後，觀察糞便中腸道原生桿菌(bacteroides)數量變化，結果

Fidaxomicin 沒有明顯改變，而 vancomycin則顯然減少(7.4 ± 2.7 on day 0 vs. 3.6 ± 1.9 on day 10, $p < 0.03$)。另外，比較Fidaxomicin及Vancomycin產生抗

Vancomycin 腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci, VRE)的機率，結果顯示其發生率分別是 7% 及 33% ， $p=0.001$ ，Fidaxomicin明顯較低。

三、臨床用途

FDA核准Fidaxomicin只用來治療十八歲以上的成人，被強烈懷疑或證實為難治梭狀芽孢桿菌感染的相關疾病及其

引起的腹瀉(Clostridium difficile associated diarrhea, CDAD)。

四、藥物動力學

在Phase I 及 Phase II的臨床試驗4中，對健康成人投予200mg 單一劑量的Fidaxomicin，結果在糞便中測出大約35% Fidaxomicin 及81% 的OP-1118。藥物血中濃度檢出量則小於5 ng/mL。服用後約2個小時可達到最高血中濃度。半衰期為11.7小時[參表三]。CDI病患的試驗中，Fidaxomicin 及OP-1118 在Tmax (1-5 hours)期間Cmax是健康成人的2到6倍，且Cmax比治療第一天高出50-80%。但治療第一天及最後一天的Fidaxomicin 血中濃度大致相同。

根據上述研究結果，說明了Fidaxomicin只有微量的全身性吸收，

是腸道局部的抗生素，大部份經由糞便排出，療程後不會造成藥物在體內蓄積，少數由尿液排出($< 1\%$)。另外和食物併用時，會造成Fidaxomicin 及OP-1118 的Cmax微幅下降，但沒有明顯差異，故食物不影響吸收。Fidaxomicin不經由肝臟細胞P450 酵素代謝，其在腸道水解為具抗菌活性的主要代謝物，OP-1118，MIC90 是Fidaxomicin的4到16倍⁷，研究證實Fidaxomicin的抗菌後效應 (postantibiotic effect, PAE)，約5.5~12.5 個小時。相較於Vancomycin 0~1.5小時有較長的抗菌作用¹。

五、建議劑量

每日兩次，一次一顆 (200mg/tablet) 連續服藥十天，可與或不與食物併用。因為Fidaxomicin主要在腸道直接作用，故肝腎功能不好的病人不需調整劑量。懷孕分級為B，目前沒有人體試驗證實孕婦的用藥安全。

此外，目前尚無充分資料顯示藥物會分泌至乳汁，故建議授乳婦女應謹慎使用。18歲以下的族群在療效及安全性資料都尚未被建立，故不建議小孩使用。老人與一般成人在安全性及療效上的研究結果沒有明顯不同，不需調整劑量。

六、臨床療效¹

在Louie et al. Phase IIa 試驗中，觀察Fidaxomicin的治療效果及復發情況。本實驗為隨機、開放(open-label)的研究，收納48位輕、中度CDI為主要病灶或第一次復發的病患。CDI的定義是一天之內 ≥ 3 次的瀉便或36小時內有 ≥ 6 次的瀉便，24小時內曾接受過Metronidazole 或Vancomycin 治療，且糞便檢測呈現C. difficile毒素A與B的陽性反應。實驗排除重症病患。受試者隨機接受口服Fidaxomicin 50mg、100mg或200mg BID，為期10天的治療。研究主要是觀察臨床治癒(clinical cure)，臨床失敗(clinical failure)，腹瀉緩解時間(the time to resolution of diarrhea)及整體CDI 症狀緩解 (total relief of CDI symptoms)的情況[定義參表四]。

結果顯示，臨床治癒率在100、200、400mg/day中，分別是71%、80%及94%，治療失敗率為8.3%(n=1)、0%、6.3%

(n=1)，平均腹瀉緩解平均時間是6.3、4.8、3.6天，以上結果均無統計上明顯的差異。在整體症狀緩解方面，為38%、50%、87%，呈現症狀緩解與劑量的相關性，為FDA建議劑量的根據。有兩個病患復發生在100mg及400mg。42%的病患，從糞便中驗出C.difficile NAP1/BI/027菌株。另外，根據Louie et al. Phase III試驗，比較Fidaxomicin 與Vancomycin 在CDI的治療效果及安全性。此研究是多中心、隨機、雙盲、平行的試驗，在美加地區廣泛收納629受試者，年齡在16歲以上有的CDI 病史的病人，排除重症的個案。受試者被隨機安排口服Fidaxomicin 200mg Q12H或Vancomycin 125mg QID，為期10天的治療。主要試驗終點是CDI的臨床治癒(clinical cure)。次要試驗終點是在觀察CDI復發率(clinical recurrence)及總體治癒率(global cure) [定義參表五]。研究結果顯示，Fidaxomicin與Vancomycin臨床

治癒率，無論在 modified intent-to-treat (mITT) 中 (88.7% vs 85.8%)，或 pre-protocol 的分析中 (92.1% vs 89.8%)，都沒有明顯差異。CDI 復發的情況，在 NAP1/BI/027 菌株方面，Fidaxomicin 相對於 Vancomycin 沒有明顯不同 (24.4% vs 23.6% $p=0.93$, per-protocol ; 27.1% vs 20.9% $p=0.42$, mITT)，但在 non-NAP1/BI/027 的 CDI，有顯著表現較少的

復發率 (7.8% vs 25.5% $p<0.001$, per-protocol ; 10.3% vs 28.1% $p<0.001$, mITT)。在總體治癒率上，兩種藥物沒有顯著差異 (64.1% vs 74.6% $p=0.006$, mITT ; 67.1% vs 77.7% $p=0.006$, per-protocol)。[參圖二] 根據上述研究，證實 Fidaxomicin 在 CDI 的治療效果與 Vancomycin 相當，但有較低的復發機率。

七、安全性及副作用

安全性評估研究是根據 Phase I 臨床實驗，以雙階段方法、雙盲、隨機、安慰劑為對照組及藥物增量 (does-escalation) 的研究設計進行。Phase Ia (single dose) 及 Phase Ib (multidose)，分別收納 16 及 24 位受測者，在治療期間監測及後續追蹤不良事件及異常的實驗室數據。結果顯示，在心電圖，檢驗報告及生命徵象，都不具有臨床意義的改變。而實驗中發生的不良反應，Phase Ia (5 件) 與 Phase Ib (8 件)，也都被認為與藥物無關。

另外，在 Louie et al 的 Phase III 試驗

中，投予 Fidaxomicin 200mg BID (n=300) 與 Vancomycin 125mg QID (n=323)，比較副作用發生頻率，結果顯示兩組沒有明顯差異。Fidaxomicin 及 Vancomycin 發生治療緊急副作用 (Treatment-emergent adverse effect)，分別是 62.3% 及 60.4%。最常見是消化道的副作用 (25% vs 22.3%)。其次發燒、寒顫、水腫、疲勞大約佔 (15.3% vs 16.7%) 及感染 (21.3% vs 19.5%)，嚴重的副作用約 (25% vs 24.1%)，包含消化道出血、肺炎、敗血症、低血鉀、低血鈉、血糖或高或低、低血磷、腎衰竭 [參表六]。

八、抗藥性

根據基因圖譜發現造成抗藥性的原因之一，是對 Fidaxomicin 具抗性的菌株會在其 RNA 聚合酶 β 次單元形成突變，因與藥物結合位置 σ 次單元很接近，故此可能導致藥物無法結合而形成抗藥性。

但此種自發性突變造成抗藥性的機率很低 ($<3 \times 10^{-8}$)。實驗資料顯示，Fidaxomicin 和其它抗生素沒有交互抗藥性產生，但仍然需要臨床上更謹慎的評估。

九、交互作用^{4,7}

Fidaxomicin 和 OP-1118 是 P-glycoprotein (P-gp) 受質，也是弱的 CYP450 抑制劑，因此針對分別將藥物與 digoxin (P-gp 受質)，cyclospine (P-gp 抑制劑) 及 CYP450 抑制劑 — warfarin (CYP2C9)、omeprazole (CYP2C19)、midazolam (CYP3A4) 與 Fidaxomicin 併用，進行體內實驗觀察 Fidaxomicin 的動力學影響，結果顯示 Cyclospine 會造成 Fidaxomicin 及 OP-1118 的 C_{max} 上昇 4 及 9.5 倍，而 AUC 也增加 1.9 及 4.11 倍。除此之外，其餘的受質在動力學上的觀察並沒有顯著的影響，併用時無須調整劑量。

另外，Babakhani 等人也進行了在不同的接種效應、pH 值、陽離子濃度下，Fidaxomicin 對 *C. difficile* 的敏感性評估。發現 Fidaxomicin 在弱酸的環境下不影響 MIC，但 pH 值 ≥ 7.9 時，Fidaxomicin 活性減弱，MIC 增加八倍。因此，會造成腸道 pH 值上昇的藥物，如：PPI (proton pump inhibitors)、H₂ 受體拮抗劑，會影響藥物的療效。此外，具有腸道吸附作用的藥物，如 cholestyramine 也可能會吸附藥物，促使 Fidaxomicin 排出，而降低療效。因此，要避免併用此類藥物。

十、討論

目前根據上述臨床資料，雖然已證實 Fidaxomicin 在治療輕中度 CDI 的效果不亞於 Vancomycin，副作用方面也沒有明顯差異。Fidaxomicin 的窄效活性，可保護正常腸道的菌叢，避免抗藥性產生。對 non-NAP / BI / 027 CDI 的病患 Fidaxomicin 有較低的復發機率。然而，在決定用 Fidaxomicin 取代 Vancomycin 的治療前，仍然要考慮幾個問題，如 Phase III 研究設計上的限制，只收納 CDI 為病灶及初次復發的病人、受試者在 24 小時內已服用其它抗生素，因此無法完全確認藥物的療效、排除重症患者、疾病嚴重程度界定沒有相同的依據、對於 CDI 為

主要病灶的族群其復發史或相關用藥史，在分組上也沒有詳加描述。

除此之外，成本效益也是考量的重點，Fidaxomicin 200mg 10 天的費用是 USD 2800，相對於 CDI guideline 初次輕、中度療程 Metronidazole 500mg TID 10~14 天的費用 USD 31，及重度療程 vancomycin 125 mg QID 費用約為 USD 1060 明顯昂貴很多。但就復發 CDI 治療所需成本 USD 4258 而言，Fidaxomicin 降低復發率的優點，在減少成本上就是一個很好的選擇，惟目前沒有 Fidaxomicin 在重度及多次復發 CDI 療效上的臨床研究。因此，在 Fidaxomicin

取代Vancomycin 做為規治療上需要更深入的評估與分析。目前以有限的臨床資料，Fidaxomicin 只建議使用在CDI復發

的病患，其對 Metronidazole 或 Vancomycin的治療不能耐受或沒有反應時，或non-NAP/BI/027 CDI的復發治療。
[參圖三]

Reference

1. Tonya Crawford, Emily Huesgen, and Larry Danziger. Fidaxomicin: A novel macrocyclic antibiotic for the treatment of Clostridium difficile infection Am J Health Syst Pharm June 1, 2012 69:933-943
2. Fernanda C. Lessa, Carolyn V. Gould, and L. Clifford McDonald, Current Status of Clostridium difficile Infection Epidemiology, Clin Infect Dis. (2012) 55 (suppl 2): S65-S70.
3. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK, OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011 Feb 3; 364(5):422-31
4. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201699s000lbl.pdf
5. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ, Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated Clostridium difficile Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in community hospitals, Infect Control Hosp Epidemiol. 2011 Apr;32(4):387-90.
6. Chicago Veterans Affairs Healthcare System-Lakeside Division, and the Department of Medicine, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois, Is There a Relationship Between Vancomycin-Resistant Enterococcal Infection and Clostridium difficile Infection?, Clin Infect Dis. (1997) 25 (Supplement 2): S206-S210.
7. Craig B Whitman, PharmD BCPS, Assistant Professor of Clinical Pharmacy, Fidaxomicin for the Treatment of Clostridium difficile Infections, Ann Pharmacother February 2012 vol. 46 no. 2 219-228
8. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB, A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity, Clin infect dis. 2007;45:302-7
9. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, Hamill RJ., Relatively poor outcome after treatment of Clostridium difficile colitis with metronidazole, Clin Infect Dis. 2005 Jun 1;40(11):1586-90. Epub 2005 Apr 25.

表一

Guideline Recommendations for Treatment of CDI ¹			
Episode	Severity	Clinical Definition	Treatment
Initial	Mild or moderate	WBC \leq 15,000 cells/ μ L and SCr $<$ 1.5 times baseline	Metronidazole 500 mg po 3 times a day for 10-14 days
	Severe	WBC \geq 15,000 cells/ μ L or SCr \geq 1.5 times baseline	Vancomycin 125 mg po 4 times a day for 10-14 days
	Severe, complicated	Hypotension/shock, ileus, megacolon	Vancomycin 500 mg po 4 times a day plus metronidazole 500 mg iv every 8 hours
First recurrence	Same as above		Same as first episode
Second recurrence	Same as above		Vancomycin pulse and/or tapering regimen

表二

Antimicrobial Activity of Fidaxomicin and Other Agents Against Clostridium difficile Isolates

藥品名稱	($\mu\text{g/L}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/L}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/L}$)
Fidaxomicin	$\leq 0.008-2$	$\leq 0.016-0.125$	$0.125-0.25$
Metronidazole	$0.025-2$	$0.125-0.25$	$0.25-1$
Vancomycin	$0.06-4$	$0.5-1$	$1-2$

MIC = minimum inhibitory concentration, MIC50 = MIC for 50% of organisms, MIC90 = MIC for 90% of organisms

表三

Fidaxomicin 200 mgq 在健康成年男性的平均(±標準差)動力學參數	Fidaxomicin		OP-1118	
	樣本素	平均數	樣本素	平均數
Cmax (ng/mL)	14	5.20 ± 2.81	14	12.0 ± 6.06
Tmax (h)*	14	$2.00 (1.00-5.00)$	14	$1.02 (1.00-5.00)$
AUC0-t (ng-h/mL)	14	48.3 ± 18.4	14	103 ± 39.4
AUC0-∞ (ng-h/mL)	9	62.9 ± 19.5	10	118 ± 43.3
t1/2 (h)	9	11.7 ± 4.80	10	11.2 ± 3.01

表四

Phase IIa 實驗終點的定義	
實驗終點	定義
臨床治癒	10天治療期間內不需要額外CDI的治療,沒有腹痛情況及腹瀉緩解(即一天內只有1~2次正常排便)。
臨床失敗	治療期間內需要額外CDI的治療。
腹瀉緩解時間	從開始治療到腹瀉緩解且維持10天的天數。
CDI整體症狀緩解	一天內沒有 ≥ 3 次排便或無任何CDI症狀,如:發燒 \geq 、腹痛、白血球數量增加。
CDI復發	治療痊癒後六週內出現 ≥ 3 次的溏便及糞便中C.difficile 毒素檢驗呈陽性反應。

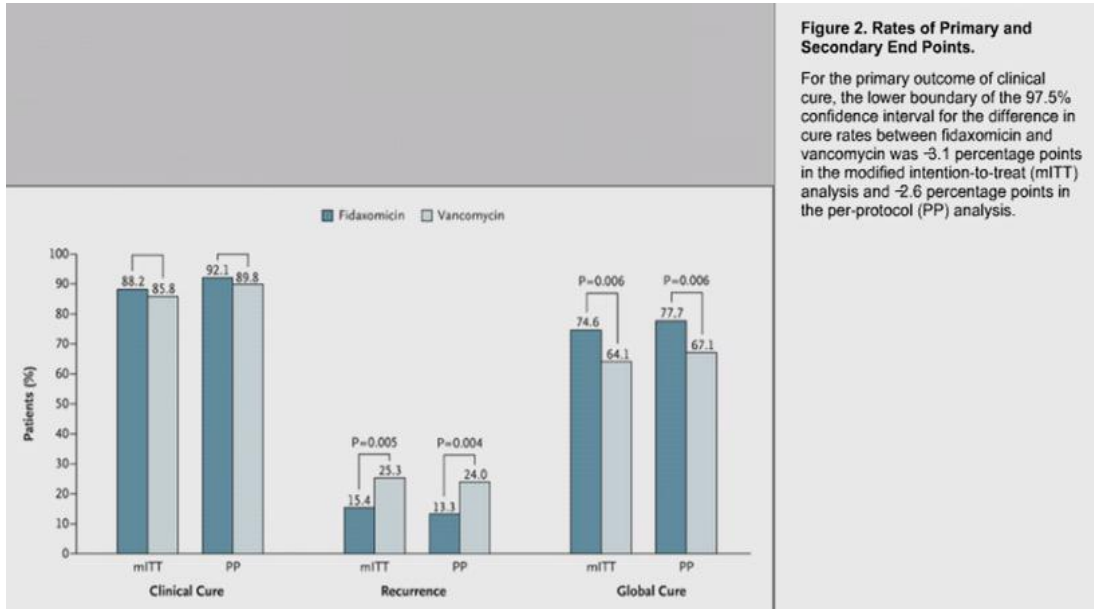
表五

Phase III 實驗終點的定義	
實驗終點	定義
臨床治癒 (clinical cure)	連續兩天 ≤ 3 次瀉便且症狀有緩解治癒不需要更進一步 CDIs 的治療
臨床失敗 (clinical failure)	持續腹瀉或需要額外治療或持續腹瀉且需要額外治療
整體治癒 (global cure)	腹瀉緩解沒有復發
臨床復發 (clinical recurrence)	治癒後四週內出現 24 小時中有 ≥ 4 次瀉便及糞便中 C.difficile 毒素檢驗呈陽性反應且需要額外治療
緩解時間 (time of resolution)	開使治療到腹瀉緩解前最後一次瀉便的期間

表六

Phase III 臨床試驗比較 Fidaxomicin 及 Vancomycin 副作用的發生頻率			
副作用	NO. (%) 發生副作用的人數		p
	Fidaxomicin (n=300)	Vancomycin (n=323)	
全部副作用	187(62.3)	195(60.4)	0.6224
噁心	31(10.2)	28 (8.7)	0.4964
低血鉀	22(7.3)	24 (7.4)	1.000
頭痛	20(6.7)	14 (4.3)	0.2199
嘔吐	18(6.0)	14 (4.3)	0.3690
發燒	16(5.3)	15 (5.0)	0.8576
四肢水腫	13(4.3)	17 (5.3)	0.7087
尿道感染	12(4.0)	12 (3.7)	1.000
貧血	10(3.3)	4 (1.2)	0.1042
便秘	10(3.3)	7 (2.2)	0.6152
腹痛	9(3.0)	12 (3.7)	0.6629
腹瀉	9(3.0)	6 (1.9)	0.4365
高血鉀	8(2.7)	4 (1.2)	0.2482
低血糖	7(2.3)	5 (1.5)	0.5660
低血鈉	6(2.0)	2 (0.6)	0.1631
跌倒	6(2.0)	5 (1.5)	0.7657
疲勞	6(2.0)	6 (1.9)	1.000
疼痛	6(2.0)	5 (1.5)	0.7657
肺炎	6(2.0)	8 (2.5)	0.7902
脫水	6(2.0)	9 (2.8)	0.6066
低血鎂	5(1.7)	9 (2.8)	0.4232
寒顫	1(0.3)	8 (2.5)	0.0389

圖二



圖三

