



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

114 年 4 月  
第 35 卷 第 4 期

主編：周千溼 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>  
編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有  
翻印必究

藥品諮詢

Question & Answer

## Macrolide過敏 是否可開立Fidaxomicin?

盧志嘉

問：病人有azithromycin過敏史，請問是否可開立fidaxomicin治療困難梭狀桿菌相關腹瀉？

答：依臺灣FDA核准仿單，fidaxomicin屬macrolide類抗生素，但沒有macrolide過敏史相關說明。參考美國FDA核准仿單則提到曾觀察到有些對fidaxomicin產生過敏反應的病人也有macrolide藥物過敏史，故提醒醫師對已知macrolide藥物過敏病人開立fidaxomicin時，應注意過敏反應的可能性，但並未列入禁忌。綜合以上，該病人仍可開立fidaxomicin治療困難梭狀桿菌相關腹瀉，並應留意病人後續是否有過敏情形。

困難梭狀桿菌感染 (*Clostridioides difficile* infection, CDI) 會因該菌分泌毒素，進而導致腸道嚴重發炎，可能造成腹瀉、偽膜性結腸炎 (pseudomembrane colitis)、毒性巨腸症 (toxic megacolon) 或甚至腸穿孔、死亡。CDI相關腹瀉 (*Clostridioides difficile* associated diarrhea, CDAD) 為醫療照護相關常見疾病，好發於使用抗生素、高齡、免疫功能不全或長期住院病人，傳統上常以口服metronidazole或vancomycin治療CDAD (比較如表)，然而治療後高復發率為臨床常面臨的困境。Fidaxomicin (Dificid<sup>®</sup>, 200 mg/tab) 含有巨環類 (macrocyclic) 結構，屬mac-

rolide類抗生素，藉由與細菌RNA聚合酶結合可干擾RNA合成，只對革蘭氏陽性菌包括困難梭狀桿菌等有效，屬窄效抗生素，為國內第一個核准用於CDAD單一適應症之抗生素，相較於傳統治療藥物可降低治療後復發率。

根據一項針對美加地區16歲以上、符合CDAD診斷病人的前瞻性、多中心且雙盲的第三期臨床試驗，隨機分派為口服fidaxomicin組 (每日2次，每次200 mg) 與口服vancomycin組 (每日4次，每次125 mg)，治療期間均為10天。共計596位納入modified intention-to-treat (mITT) 分析。主要試驗目標為臨床治癒率 (連續兩天等於或少於3次不成形糞便)，次要試驗目標為結束治療後4週內CDI復發率，結果顯示fidaxomicin組與vancomycin組治癒率相當 (mITT分析：88.2% vs. 85.8%)，但fidaxomicin組相較於vancomycin組有較低的復發率 (mITT分析：15.4% vs. 25.3%， $p=0.005$ )。此外，兩組副作用及嚴重副作用的發生率則相當。

口服fidaxomicin約1/3在腸胃道會分解成活性代謝物OP-1118，兩者皆幾乎不被腸胃道吸收，故可與食物併服或空腹服用。每顆Dificid<sup>®</sup>錠劑含fidaxomicin 200 mg，建議劑量為每日兩次，每次一顆，療程為連續10天。考量其口服吸收率極低，肝腎功能不全病人不需調整劑

量，對於嚴重腎功能不全、中至重度肝功能不全病人使用時需謹慎小心。Fidaxomicin與OP-1118皆為P-glycoprotein受質，併用cyclosporine會使兩者血中濃度增加，故仿單不建議併用P-glycoprotein強效抑制劑如cyclosporine、erythromycin、clarithromycin、verapamil、amiodarone與dronedarone。本藥常見副作用包括噁心(>10%)、腹痛、嘔吐、腸胃道出血與貧血等，基本上fidaxomicin服用耐受性良好。

由於曾觀察到有些對fidaxomicin產生過敏反應的病人也有macrolide藥物過敏史，故美國FDA核准仿單提醒醫師對已知macrolide藥物過敏病人開立fidaxomicin時，應注意過敏反應的可能性。根據Kufel等人針對紐約某醫學中心於2013年1月至2022年10月期間曾使用fidaxomicin且有macrolide過敏史住院病人之回溯性研究，共計納入126位使用fidaxomicin的病人，其中11位曾有macrolide過敏史，結果顯示11位病人皆完整服用fidaxomicin共計10天療程，並無過敏反應的情形。作者認為fidaxomicin為具有18個碳環的大結構組成，口服吸收率相較於其它macrolide例如erythromycin、clarithromycin、azithromycin等幾乎可忽略，發生交叉過敏反應的風險低，

但作者也提到考量納入病人數偏少，仍需後續更大型研究加以證實。

隨著人口老化及抗生素廣泛使用等改變，CDAD發生率有逐漸增加趨勢，傳統以metronidazole或vancomycin治療為主，前者有口服味道不佳問題，後者使用恐有導致VRE增加之疑慮，CDAD高復發率更是臨床治療的困境。Fidaxomicin為新一類的抗生素，只對革蘭氏陽性菌有效，對腸道內大部份細菌無效(包括Bacteroides group)，較不會影響腸道正常菌叢生長，臨床試驗結果顯示其CDAD的治癒率、副作用發生率與vancomycin相當，但復發率則明顯較低。此藥價格昂貴，健保給付規範「用於metronidazole或vancomycin治療無效或復發型CDAD，使用此藥應會診感染科醫師」，故本院此藥限感染科醫師開立，非感染科醫師開立處方後需經感染科醫師審核。

#### 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. Crawford T, Huesgen E, Danziger L. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic for the treatment of Clostridium difficile infection. Am J Health Syst Pharm 2012;69:933-43.

表、困難梭狀桿菌感染相關腹瀉之口服治療藥物比較

學名	Metronidazole	Vancomycin	Fidaxomicin
英文商品名	Fuliclin <sup>®</sup>	Vancouver <sup>®</sup>	Dificid <sup>®</sup>
中文商品名	婦力清	凡可復	鼎腹欣
藥理分類	Nitroimidazole	Glycopeptide	Macrolide
規格含量	Tab, 250 mg	Cap, 125 mg	Tab, 200 mg
劑量	500 mg tid	125 mg qid	200 mg bid
健保價	1.5元/tab	60元/cap	1,064元/tab
每日費用	9元	240元	2,128元
主要副作用	金屬味、噁心、脹氣、嘔吐、痙攣、週邊神經病變	噁心、蕁麻疹、紅斑、嗜酸性球增多	噁心、腹痛、嘔吐、腸胃道出血、貧血
優點	價格便宜	不會口服吸收	不會口服吸收、CDAD復發率較低
缺點	味道不佳、全身性吸收使副作用及藥物交互作用較多	可能導致VRE <sup>#</sup> 增加	價格昂貴

# VRE: vancomycin-resistant enterococci，萬古黴素抗藥性腸球菌。

## 藥品評估

## Drug Evaluation

# 吸入性Amikacin 用於難治性非結核分枝桿菌肺病

顏家拓

近年來，非結核分枝桿菌肺病 (non-tuberculous mycobacterial lung disease, NTM-LD) 的盛行率呈現持續上升趨勢，其中尤以感染 *M. abscessus* complex (MAbC) 與 *M. avium* complex (MAC) 治療失敗後復發的難治性病例最受臨床關注。由於傳統治療策略需長期採用多種抗生素合併治療，但面臨療程冗長及抗藥性問題日益嚴峻的挑戰，為確保其療效並降低復發風險，目前臨床指引均主張，一旦開始抗生素治療，其療程應持續至痰培養陰轉後的12個月。而面對部分治療失敗風險較高的病人，則需考慮延長治療時間。然而，現有的口服或注射型抗生素均存在毒性風險過高的問題，加上抗藥性菌株的興起，致使療效受限。

有鑑於此，2020年國際感染症醫學會 (IDSA) 診療指引中首次推薦微脂體amikacin口腔吸入懸浮劑 (amikacin liposome inhalation suspension, ALIS) 作為難治性MAC及MAbC肺病救援及維持療程之用藥選項。同時考量ALIS在各國醫療系統中存在成本與可近性的差異，該指引亦建議可以霧化吸入amikacin sulfate注射液 (以下簡稱「吸入性amikacin」) 替代。

從藥物動力學角度分析，吸入性amikacin的肺部藥物動力學主要涉及藥物沉積效率、溶解吸收過程及清除機制。研究指出，粒徑介於1-5  $\mu\text{m}$ 的氣霧微粒最易抵達肺部末梢氣管與肺泡區域，同時當以吸入方式給藥相較於傳統的靜脈注射更能大幅提高肺泡上皮襯液 (epithelial lining fluid, ELF) 中的藥物濃度逾35倍，進而達到局部高濃度之抗菌效果。然而，面對NTM-LD病人常見的肺部病理變化，如肉芽組織的形成、氣道重塑和受發炎細胞浸潤等，導致藥物在肺部的分佈和滲透難以預測，潛在影響療效的波動。

據近年針對吸入性amikacin於難治性NTM-LD研究顯示，當病人每週接受三次吸入性amikacin 500 mg與其他抗生素併用時，不僅能有

效改善其臨床症狀 (49-88%) 與影像學上的病灶 (33-78%) 外，微生物相關指標分析更展現其療效範圍之廣且作用之快。據統計約18-68%病人接受12個月的治療，其痰培養陰轉時間中位數約1.0-3.1個月。值得注意的是即便面對MAbC中不同菌株分型的肺部感染，使用吸入性amikacin在治療 *M. abscessus subsp. massiliense* (MAM) 後各項療效指標均顯著優於 *M. abscessus subsp. abscessus* (MAA)，甚至在對抗帶有macrolides抗藥性菌株時，其痰培養陰轉率依舊能維持在36%以上，其中約20%的病人能順利達到微生物學治療之標準，其餘未達完全陰轉者的痰液在進行半定量分析後培養出的菌量亦有顯著下降之勢 ( $p < 0.001$ )，如表所示。

然而，相較於吸入性amikacin在對抗難治性NTM-LD上所展現的療效潛力，臨床對於指引建議持續長期接受治療所引發的安全性疑慮則更加重視。據研究指出，臨床有高達23-46%的病人會出現劑量依賴性的不良反應。其中，高達27-38%的病人因無法忍受藥物霧化吸入引發的不良反應，可能需要調整用藥，以避免治療中斷或失敗，進而增加療效不確定性的風險。在這些不良反應中，最受關注的是接受吸入性amikacin治療後約3.0-6.4個月內出現的耳鳴、聽力受損或平衡功能異常等疑似耳毒性症狀，這類症狀占所有不良反應的約79%。

針對上述，目前普遍認為可能與amikacin的特殊給藥途徑有關。隨著藥物經霧化形成的氣溶膠顆粒，大幅改變了其藥動學的分佈特性，不僅使amikacin能更快速在肺部累積至所需抗菌濃度，同時部分藥物顆粒亦可能透過系統循環進入內耳，從而引發一系列的細胞損傷反應，包括內耳毛細胞機械感測傳導通道的開放、局部氧化應激增加，及NMDA受體過度活化等，最終損害內耳毛細胞的聲波感測功能。此外，另有研究指出，當藥物累積曲線下面

積 (AUC) 超過87232 mg·h/L時，耳毒性的發生率將大幅上升約10%，特別是在長期使用大劑量、腎功能受損或具特定粒線體基因突變 (如 m.1555A>G) 病人的發生風險尤為顯著。

基於安全性考量，最新臨床指引建議將吸入性amikacin的給藥頻次調整為每週三次的間歇性給藥策略，不僅可有效降低不良反應的發生風險，同時還能提升病人的整體用藥耐受性。而為能妥善因應與amikacin劑量相關的長期安全性風險，臨床應著重於對耳毒性徵兆的早期辨識與預防，每1-3個月定期評估追蹤聽力功能，再依據評估結果適時調整治療方案，以期在治療效益與長期安全性之間取得最適平衡。最後更期待未來能有更多大型的前瞻性研究能提供臨床完整且可靠的實證數據，以建立更完善的

個人化治療方案，成功對抗難治性NTM-LD所帶來的臨床困境。

參考文獻：

1. van der Laan R, Snabilić A, Obradovic M. Meeting the challenges of NTM-PD from the perspective of the organism and the disease process: innovations in drug development and delivery. *Respir Res* 2022;23:376.
2. Raaijmakers J, Schildkraut J A, Hoefsloot W, et al. The role of amikacin in the treatment of nontuberculous mycobacterial diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:1961-74.
3. Rubino CM, Onufrak NJ, van Ingen J, et al. Population pharmacokinetic evaluation of amikacin liposome inhalation suspension in patients with treatment-refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2021;46:277-87.

表、臨床使用吸入性amikacin sulfate於難治性NTM-LD之真實世界證據

菌株分型 n (%)	首選或起始療程之中位時間 (月)	吸入性amikacin 相關之治療策略	療效指標 (%) (陰轉時間為其中位數)	安全性指標 (n, %) (吸入性amikacin相關副作用)
Olivier KN <i>et al.</i> (美國, 2014)	MAC 5 (25%)	劑量: 250-500 mg BID-TIW 療程: 14.0月 (3.0-32.0) 併用抗生素: azithromycin	症狀 vs. 影像改善: 45% vs. 30% 痰培養完全陰轉: 25% • 至少一次陰轉: 40% • 陰轉時間: 3.4月 (1.4-5.1)	副作用致停藥: 7 (35%) • 耳毒性: 15% • 咳血: 10% • 發聲困難、腎毒性: 5%
	MAbC 15 (75%)			
Jhun BW <i>et al.</i> (韓國, 2018)	MAC 20 (26%)	劑量: 500 mg QD→TIW* 療程: 12.0月 (6.8-12.0) 併用抗生素: clofazimine	症狀 vs. 影像改善: 55% vs. 50% 痰培養陰轉: 15% • 陰轉時間: 3.4月 (1.4-5.1)	所有副作用: 29 (38%) • 耳毒性: 19% • 疲累: 9% • 耳鳴: 5% • 發聲困難、咳嗽: 1%
	MAbC 48 (62%)			
	Mixed 9 (12%)			
Kim BG <i>et al.</i> (韓國, 2020)	MA 17 (33%)	劑量: 500 mg QD→TIW* 療程: 12.9月 (7.2-20.6) 併用抗生素: clofazimine	症狀 vs. 影像改善: 48% vs. 33% 痰培養完全陰轉: 33% • 至少一次陰轉: 42% • 陰轉時間: 3.0月 (1.0-9.2)	所有副作用: 24 (46%) • 耳毒性: 33% • 發聲困難、腎毒性: 2%
	MI 35 (67%)			
Kang N <i>et al.</i> (韓國, 2021)	MAA 36 (44%)	劑量: 500 mg TIW 療程: 15.0月 (13.0-19.0) 併用抗生素: clofazimine、linezolid	症狀 vs. 影像改善: 88% vs. 78% 痰培養完全陰轉: 67% • 至少一次陰轉: 68% • 陰轉中位時間: 1.0月 (0.9-1.2)	所有副作用: 19 (23%) • 耳毒性: 79% • 發聲困難: 5% • 腎毒性: 16%
	MAM 46 (56%)			

縮寫: MA, *M. avium*; MAA, *M. abscessus subsp abscessus*; MAbC, *M. abscessus complex*; MAC, *M. avium complex*; MAM, *M. abscessus subsp massiliense*; MI, *M. intracellulare*;

\* 韓國三星醫學中心 (研究執行單位) 於2016年9月更新其NTM-LD診療指引，將吸入性amikacin給藥頻次從 QD改為TIW，並將MAbC起始療程中的注射型amikacin劑量調整為20 mg/kg/day，因而修訂原試驗計畫。