

臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

發行人：許惠恒 總編輯：吳明芬
編輯：陳秀美、顏志和、王瑜瑄、陳秀菊
地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部
網址：<http://www.vghtc.gov.tw/>
電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
創刊日期：八十三年一月二十日

第一期



困難梭狀芽孢桿菌之藥物治療

王瑜瑄 藥師

前言

困難梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*, *C. difficile*) 是一種格蘭氏陽性厭氧桿菌，廣泛存在於自然界中，正常人體也可能少量帶有此菌，與我們和平共處不會產生症狀。但當這個平衡被破壞，造成 *C. difficile* 大量繁殖、釋出毒素而造成腹瀉、發燒，甚至產生嚴重的偽膜性結腸炎，就是我們所謂的困難梭狀芽孢桿菌感染症 (*Clostridium difficile* infection, CDI)，又可稱為困難梭狀芽孢桿菌相關疾病 (*Clostridium difficile* associated disease, CDAD)。近年來由於 CDAD 發生率有增加的趨勢，可能與分離出新出現的高致病性菌株有關，不但造成 CDI 越來越嚴重¹，另外因 *C. difficile* 具有形成孢子體 (spores) 的特性，使得其治療不易，也

增加治療困難，本文將回顧目前 CDI 相關治療方式。

風險因子

抗生素的使用是造成 CDI 公認之主因，由於抗生素的使用會改變腸道正常菌叢組成，選擇性的清除有助於防禦病原菌於腸道移生 (colonization) 的好菌，使得腸道免疫機制失衡，使腸道受到 *C. difficile* 的感染。幾乎任何抗生素都有可能造成 CDI，但統計出常見容易造成 CDI 的抗生素如表一，其中以 clindamycin 和 Fluroquinolones 最為人所知，除此之外，若抗生素使用時間越長、同時使用多種抗生素，也越容易誘發成 CDI。

其他因素如年齡較大、長期住院或有嚴重共病症，胃酸分泌不足或被抑制、使用化療藥物、骨髓幹細胞移植造成免疫力

低下等狀況，都有可能造成 CDI。但值得注意的是，有些 CDI 患者可能沒有任何風險因子就感染，原因可能是有些較高致

病力的 *C. difficile* 本身就有擾亂腸胃道系統的能力，使腸道免疫功能下降而促使感染。

表一、可能會誘導 CDI 的抗生素²

Frequently associated	Occasionally associated	Rarely associated
Clindamycin	Macrolides	Aminoglycosides
Floroquinolones	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Tetracyclines
Cephalosporins (board spectrum)		Metronidazole
Penicillins (board spectrum)		Vancomycin

藥物治療

確定有 CDI 感染時，首先要先停用可能造成 CDI 的抗生素，再評估嚴重程度給予適當的 CDI 治療藥物，少數嚴重病人可能需要早期手術治療。除非是輕度 CDI 感染，可在停用相關抗生素後，給予支持性療法，讓腸道恢復正常菌叢而自癒；若較嚴重，則考慮使用抗生素治療，目前證實用於 CDI 有效的治療藥物主要有三種，包括 metronidazole, vancomycin, fidaxomicin，常用劑量如表二³。

Metronidazole

由於 metronidazole 分子量小，可以快速擴散通過細菌的細胞膜，當 metronidazole 進入到細菌細胞內部，它會被丙酮酸 (pyruvate) 和鐵氧環蛋白 (ferredoxin) 氧化還原系統還原 (reduced)，而變成具毒性自由基的結構，破壞 DNA 雙股結構，導致細菌死亡⁴。由於此系統主要存在於厭氧菌和原蟲中，故 metronidazole 主要用於治療厭氧菌和原蟲感染，也因此 metronidazole 可用於厭氧性的 *C. difficile* 治療。

表二、治療困難梭狀芽胞桿菌之藥品及其常用劑量³

藥物	困難梭狀芽胞桿菌感染症	嚴重且有併發症的困難梭狀芽胞桿菌感染症
Metronidazole	PO 500mg TID for 10 days	IV 500mg TID with VAN oral or rectal
Vancomycin	PO 125 mg QID for 10 days	PO 500mg QID
Fidaxomicin	200 mg BID PO with or without food for 10 days	

Metronidazole 口服後吸收良好，也可分布到大部分的組織，並可通過 BBB 到達腦部，由於具有腸肝循環的特性，因此也可以靜脈注射給藥，治療較嚴重複雜性的 CDI 感染。Metronidazole 主要是透過肝臟代謝，因此建議嚴重肝功能不良患者（Child-Pugh class C）須降低 50% 劑量，其主要副作用是腸胃道系統方面的問題，例如噁心、嘔吐、腹痛、便秘等，少數人有抱怨服用後有金屬味，在神經系統方面，除了頭暈、頭痛等，還有神經病變，但通常是高劑量且長期使用狀況下，藥物累積而造成。

Vancomycin

格蘭氏陽性細菌的細胞壁主要由 peptidoglycan 組成，而 peptidoglycan 單體組成為 N-acetylglucosamine（NAG）和 N-Acetylmuramic acid（NAM）兩個單醣及一個由五個胺基酸組成的支鏈，彼此鍵結需要靠 transpeptidase（又叫 penicillin binding protein, PBP）催化而共價鍵鍵結形成 peptidoglycan。Vancomycin 可結合在此 peptidoglycan 前驅物五個胺基酸末端的 D-ala-D-ala，阻止細菌細胞壁合成，而達到殺菌效果。由於 Vancomycin 分子量大、口服吸收不佳，使藥物濃度可集中在腸胃道，用於 CDI 治療，但台灣目前沒有口服溶液劑的劑型，因此目前若臨床上需要口服給藥，需自行從針劑藥品泡製，泡製方式為 1g/vial 加 200 ml 水，配成 5mg/ml 溶液後使用，但由於口感不佳，通常在配製後抽出給藥劑量，會再稀釋於 30ml 水中使用；配製後一般冷藏可放 14 天，進一步稀釋

後，室溫可放 24 小時，而冷藏則可放 96 小時。

一般使用口服 vancomycin 的治療 CDI 劑量相對低，且口服全身吸收率低，屬相對安全，但對於嚴重複雜性的 CDI 病人，因為相對使用的 vancomycin 劑量較高，對於長期使用且腎功能較差的患者，可能有少量 vancomycin 藥物在血中被偵測到，故建議可監測 vancomycin 藥品的波谷濃度（trough）以防藥物相關副作用產生⁵。

Fidaxomicin

Fidaxomicin 為一種十八環的環內酯類抗生素，雖然結構類似 Macrolide 類抗生素，但它作用點不同於 Macrolides 抑制 50S ribosomal subunit，fidaxomicin 主要透過抑制細菌的 RNA polymerase 的 sigma subunit，阻止蛋白質合成早期階段、殺死細菌。

RNA polymerase 是一個大分子，由許多 subunits 組成，在它形成全酶（holoenzyme）前，需結合上 sigma subunit，這是 RNA polymerase 與 DNA promoter 結合的關鍵位置，而 fidaxomicin 就是作用於此，由於不同細菌的 sigma subunit 不同，也因此 fidaxomicin 為相對窄效抗生素，此種窄效性抗生素可以選擇性的消滅 *C. difficile*，同時對腸胃道內其它細菌破壞小，不容易影響腸道原本的生態平衡，故以 fidaxomicin 治療的患者，復發率相對也較低⁶，但目前治療價格相對較高，在本院須事前審核核准後才能進用。

治療策略

根據美國感染症醫學會 (IDSA) 在 2017 年更新的 CDI 治療指引，metronidazole 目前只限用於初次治療對 vancomycin 或 fidaxomicin 無效或不可得的情況下，因為研究顯示 vancomycin 和 fidaxomicin 有比較高維持治療後 1 個月症狀緩解的機率³。對於有休克、低血壓、腸阻塞、毒性巨腸症等嚴重複雜性 CDI，建議可使用高劑量 500mg 口服 vancomycin 搭配 metronidazole 靜脈注射使用，若因腸阻塞影響 vancomycin 的口服吸收，可以滯留灌腸 (retention enema) 方式給予 vancomycin。

對於復發型困難梭狀芽胞桿菌感染症 (Recurrent CDI, rCDI) 治療，除了 vancomycin 和 fidaxomicin 外，rCDI 還可考慮使用 vancomycin 漸減劑量脈衝治療法 (tapered, pulsed vancomycin regimen) 或糞便微生物移植 (Fecal microbiota transplant) 等療法，不過目前證據等級相對較弱，建議在標準抗生素治療無效後且多次復發之患者才會考慮使用。要注意的是因 metronidazole 對於 rCDI 療效不明確且因長期使用會累積造成神經毒性，故不建議使用。

結語

隨著抗生素使用越來越廣泛，*C. difficile* 發生率也逐漸增加。在 metronidazole 和口服 vancomycin 治療效果有限的情況下，具復發率低、安全性佳的 fidaxomicin 提供目前治療上新的選擇，同時 rCDI 相關新型治療方式，也有待未來更多大型試驗證實其長期安全性及療效。

參考資料

1. Burke KE, Lamont JT. Clostridium difficile Infection: A Worldwide Disease. Gut Liver. 2014 Jan; 8(1):1-6.
2. Ciarán P Kelly, MD. Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection in adults: Treatment and prevention. Post TW, ed. In UpToDate, Waltham, MA, 2019.
3. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Mar 19; 66 (7): e1-e48.
4. Kumar M, Adhikari S, and Hurdle JG. Action of nitroheterocyclic drugs against Clostridium difficile. Int J Antimicrob Agents. 2014 Oct; 44 (4): 314-319.
5. Pettit NN, DePestel DD, Fohl AL, Eyler R, Carver PL. Risk factors for systemic vancomycin exposure following administration of oral vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection. Pharmacotherapy 2015; 35:119-26.
6. Venugopal AA, Johnson S. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2012 Feb 15; 54 (4):568-74.



用藥安全資訊

陳秀菊 藥師

壹、使用 Febuxostat 留意心血管不良反應

2019/2/21 美國 FDA 發布，一項大型安全性臨床試驗的結果顯示 febuxostat 相較於 allopurinol 可能增加心血管相關死亡及全死因死亡 (all-cause mortality) 的風險之安全性資訊。

美國 FDA 於核准含 febuxostat 成分藥品時要求廠商執行一項大型上市後安全性臨床試驗 (CARES trial)，以評估心血管相關安全性。該試驗納入 6,190 名受試者，使用含 febuxostat 成分藥品或含 allopurinol 成分藥品。主要試驗終點 (綜合心血管不良事件，包含心血管相關死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風與不穩定型心絞痛) 顯示 febuxostat 沒有比 allopurinol 差，但個別分析卻發現，相較於 allopurinol，febuxostat 可能增加心血管相關死亡 (Hazard Ratio: 1.34, 95% CI: 1.03-1.73) 及全死因死亡 (Hazard Ratio: 1.22, 95% CI: 1.01-1.47)。

美國 FDA 經審慎評估上述風險後，將含 febuxostat 成分藥品限縮使用於經 allopurinol 治療無效或使用 allopurinol 發生嚴重副作用之病人，並將於含 febuxostat 成分藥品仿單新增加框警語警示上述風險。

所以 FDA 建議，患者需告知醫療人

員自身是否有心臟相關疾病或中風的病史，而在服用 Febuxostat 的期間，若出現不適症狀 (如：胸痛、呼吸短促、心跳加快或不規律、單側肢體麻痺或無力、頭暈、說話困難、突發性劇烈頭痛等)，應立即尋求緊急醫療協助。

參考資料：

1. FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). U.S. Food and Drug Administration. Retrieved February, 2019, from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm631182.htm>.
2. 衛生福利部食品藥物管理署。Febuxostat 成分藥品安全資訊風險溝通表。2019/03/20

貳、Tofacitinib 疑增肺部血栓與死亡風險

2019/2/25 美國 FDA 發布，於一項進行中的安全性試驗中發現類風濕性關節炎病人使用較高劑量含 tofacitinib 成分藥品時，即 10 毫克每日次，可能增加發生肺部血栓與死亡的風險之安全性資訊。

Tofacitinib 屬 JAK inhibitor (Janus associated kinase inhibitor)，2012 年起陸續核准用於類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)、乾癬性關

節炎 (psoriatic arthritis) 和潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis, UC)。治療類風濕性關節炎及乾癬性關節炎之建議劑量為 5 毫克每日兩次 (持續性藥效錠劑量為 11 毫克每日一次)，10 毫克每日兩次僅被核准用於治療潰瘍性結腸炎，且適用於對類固醇、azathioprine、6-mercaptopurine (6-MP) 或 TNF 抑制劑療法失敗或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。美國 FDA 於 2012 年首次核准 tofacitinib 時，要求進行類風濕性關節炎患者使用該藥品之安全性臨床試驗，評估使用兩種劑量 (10 毫克每日兩次或 5 毫克每日兩次) 併用 methotrexate 與使用腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 抑制劑相比，其對於心臟相關事件、癌症以及伺機性感染之風險。根據該試驗之期中報告結果，使用 tofacitinib 10 毫克每日兩次時，相較於使用 tofacitinib 5 毫克每日兩次或腫瘤壞死因子抑制劑，有較高發生血栓與死亡的風險，因此該試驗終止使用 10 毫克每日兩次的劑量，將持續追蹤該試驗最終結果。

美國 FDA 提醒醫療人員，應依核准適應症及對應之建議劑量處方，盡量使用最低有效劑量及較高劑量時的最短服藥期間，避免使用於血栓高危險群，並留意病人是否出現血栓症狀，並建議病人當發生相關症狀 (如突發性呼吸短促或呼吸困難、呼吸時加劇胸痛、上下肢浮腫、下肢疼痛或無力等)，應盡速就醫，切勿未經醫師指示擅自停藥，以免病情惡化。本院現有藥品品項包括 Xeljanz tab 5 mg 和 Xeljanz XR tab 11 mg。

參考資料：

1. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM631989.pdf>
2. 衛生福利部食品藥物管理署。Tofacitinib 成分藥品安全資訊風險溝通表。2019/03/20

參、Z-drug 安眠藥，禁止使用於曾發生複雜性睡眠行為者

2019/4/30 美國 FDA 發布，使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後可能有發生複雜性睡眠行為 (complex sleep behaviors) 而導致嚴重傷害或死亡的風險之安全資訊。

美國 FDA 從不良事件通報資料庫 (Adverse Event Reporting System, FAERS) 及醫學文獻中發現 66 件使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後發生複雜性睡眠行為而導致嚴重不良反應的案例，其中有 20 件導致死亡。這些案例包括意外用藥過量、跌倒、燒傷、淹溺、暴露在極低溫下而導致截肢、一氧化碳中毒、溺斃、失溫、發生車禍、自我傷害的行為如槍傷和顯著的自殺意圖等。病人清醒後通常不記得曾發生這些事件。目前上述藥品導致複雜性睡眠行為的機轉仍未完全釐清。從接獲的案例中發現，無論病人有無複雜性睡眠行為的病史，使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後，皆可能發生複雜性睡眠行為而導致嚴重傷害或死亡，即使是在使用藥品最低建議劑量或僅使用一次劑量的情況下。用藥時不論是否併服酒精或其他中樞神經抑制劑 (如：鎮靜劑、鴉片類藥物、抗焦慮藥)，皆有可能發生複雜性睡眠行

為。此外，思睡（drowsiness）為含該等成分藥品常見的不良反應之一。使用含該等成分藥品後次日早晨可能因感覺昏昏欲睡導致影響駕駛能力及從事需警覺性活動的能力。即使病人在次日早晨已感覺完全清醒，仍可能出現精神警覺性降低之現象。

食藥署建議醫療人員，應提醒病人含該等成分藥品不論是長期使用或是僅使用一次劑量，都有發生複雜性睡眠行為的可能。若出現複雜性睡眠行為，如夢遊、夢駕（sleep driving），或無法記得自己從事過的活動，無論是否造成嚴重傷害，都應停藥並儘速回診。切勿使用超出醫師處方的劑量或用藥頻次，以降低不良反應發生的風險。使用含該等成分藥品後，應小心避免從事駕駛或操作機械能力之行為，以避免危險；且次日早晨可能會有思睡之風險，為降低該等風險發生，應確保服用含 eszopiclone 及 zolpidem 成分藥品後有 7-8 小時的睡眠時間；服用含 zaleplon 成分藥品後至少有 4 小時以上不被中斷的睡眠。請勿在未經醫師指示下併服其他幫助入眠的藥品。另使用上述藥品前請勿飲酒，因其可能增加不良反應發生的風險。若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。本院現有藥品品項有 Stilnox tab 10 mg、Stilnox CR tab 6.25 mg。

參考資料：

1. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-cer->

tain-prescription-insomnia

2. 衛生福利部食品藥物管理署。Eszopiclone、Zaleplon 及 Zolpidem 成分藥品安全資訊風險溝通表。2019/05/23

肆、注射 tocilizumab 期間須注意肝功能變化

2019/5/21 加拿大衛生部（Health Canada）發布有關 tocilizumab（Actemra[®]）之肝毒性風險之安全性資訊。

加拿大衛生部因接獲數例使用含 tocilizumab 成分藥品治療後發生嚴重藥物性肝損傷（drug-induced liver injury, DILI）案件，當中包含須進行肝臟移植之急性肝衰竭案例。含 tocilizumab 成分藥品會造成肝臟轉胺酶短暫或間歇性輕至中度升高。且與具潛在肝毒性藥品（例如：methotrexate）併用時，此風險會增加。此類案例發生於開始使用含該成分藥品後 2 週至 5 年之間（中位數為 98 天），而 8 例中有 2 例須進行肝臟移植。我國核准含 tocilizumab 成分藥品之仿單「注意事項」處已刊載「對於肝臟酵素 ALT 或 AST 超過正常值上限（ULN）1.5 倍的病人，不建議開始使用 Actemra[®] 治療。治療期間出現 ALT 或 AST 超過 ULN 5 倍之病人建議停藥。應該每 4 至 8 週監測一次 ALT 及 AST 數值。臨床上其他肝功能指數如膽紅素等檢驗數值亦應予適當考慮」。

食藥署提醒醫療人員應注意事項：

1. 對活動性肝臟疾病或肝功能損害之病人，不建議給予含此成分藥品。
2. 針對類風濕性關節炎與巨細胞動脈炎病

人，應每 4 至 8 週監測一次肝功能。對於肝臟酵素 ALT 或 AST 超過 ULN 1.5 倍的病人，不建議開始使用該成分藥品。治療期間出現 ALT 或 AST 超過 ULN 5 倍之病人建議停藥。

3. 針對多關節性幼年型原發性關節炎 (PJIA) 及全身性幼年型原發性關節炎 (SJIA) 之病人，在第二次輸注時，應監測嗜中性白血球、血小板、ALT 及 AST，之後，PJIA 病人應每 4 至 8 週監測一次，SJIA 病人應每 2 至 4 週監測一次。
4. 應告知病人使用含 tocilizumab 成分藥品後，若發生肝損傷之癥兆（如：食慾降低、噁心與嘔吐、疲倦、搔癢、深色尿液、皮膚與眼睛發黃、腹部腫脹及 / 或右上腹疼痛）應通知醫療人員。

5. 病人肝功能檢測值上升後之劑量調整（降低、中斷或停藥）相關建議，請參閱藥品仿單。

參考資料：

1. <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69991a-eng.php>
2. 衛生福利部食品藥物管理署。Tocilizumab 成分藥品安全資訊風險溝通表。2019/06/11

伍、合併使用 clarithromycin 和 domperidone 需注意 QT 區間延長的不良反應

2019/06/11 食品藥物管理署再次提醒合併使用 clarithromycin 和 domperidone 可能會因藥物交互作用導致 QT 區間延長引起致命性心律不整。

※此藥品與 **Domperidone tab-10** 有 '1' 級(嚴重)交互作用：[顯示/隱藏](#)
Domperidone tab-10(AM740)

Onset Severity
*U *Major

Effects:

CYP3A4 Inhibitors (Strong) may increase the serum concentration of Domperidone

Management:

Use of strong CYP3A4 inhibitors with domperidone is contraindicated



※請輸入藥品交互作用使用理由：

- 臨床有需要。
- 會定期監測。
- 其他：請說明

圖 1. 處方開立 Clarithromycin 和 domperidone 時，醫令系統警示畫面

使用含 clarithromycin 成分藥品可能會延長心臟再極化和 QT 區間，造成心律不整和 torsades de pointes（多型性心室心律不整）的風險；另 clarithromycin 為強力肝臟酵素 CYP3A4 抑制劑，當與其他主要經由 CYP3A4 代謝的藥物併用時，可能導致這些併用藥物的濃度升高而增加或延長藥物的治療效果以及不良反應。

Domperidone 為周邊多巴胺受體拮抗劑，用於治療嘔吐、消化不良及胃輕癱，其主要代謝酵素為 CYP3A4。研究顯示，domperidone 可能延長 QT 區間且與嚴重心室心律不整或突發性心因性死亡風險的增加有關。因此 Clarithromycin 與 domperidone 併用會增加 domperidone 之血中濃度，且因兩者皆會導致 QT 區間延長，併用時可能會引起致命性心律不整，故不可同時使用。本院醫令系統已提醒此交互作用，若需使用時需填寫使用理由。

參考資料：

衛生福利部食品藥物管理署。Clarithromycin 成分藥品安全資訊風險溝通表。2019/06/11

陸、龍膽紫可能具有潛在致癌風險

109 年 6 月 26 日，TFDA 援引 6 月 12 日加拿大衛生部（Health Canada）訊息，發布局部殺菌消毒劑「龍膽紫」（Gentian violet）具有潛在致癌風險之安全性資訊。

加拿大衛生部近期完成針對含 gentian violet 成分人用藥品、動物用藥以及醫療器材之安全性評估，發現接觸

gentian violet 成分可能增加致癌風險，且目前並沒有確切的安全使用量，故任何的接觸都具有潛在致癌的可能。

考量該風險之嚴重性，加拿大衛生部建議停止使用任何含 gentian violet 成分之藥品，並決議撤銷含該成分的藥品許可證。

食藥署正評估是否針對含 gentian violet 成分藥品採取進一步風險管控措施，建議醫療人員暫時停止處方或交付含 gentian violet 成分藥品予病人進行傷口或黏膜的消毒、殺菌。本院目前無此成分藥品。

參考資料：

1. <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70179a-eng.php>
2. 衛生福利部食品藥物管理署。Gentian violet 成分藥品安全資訊風險溝通表。2019/06/26