

卡泊芬净合理应用的两个临床策略

【中图分类号】R978.5

【文献标志码】B

【文章编号】1672-3384(2019)04-0018-02

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.04.004

侵袭性真菌病诊断困难,死亡率较高,是严重威胁血液科、重症医学科等免疫抑制患者生命安全的感染性疾病之一。我国67家重症监护病房(intensive care unit, ICU)参与的前瞻性观察性研究Chinascan显示发生侵袭性念珠菌病的患者死亡率高达36.6%,而未发生念珠菌感染的患者死亡率仅为8.9% ($P < 0.01$)^[1]。由于真菌与人类细胞同属于真核细胞,因此开发仅针对真菌特异性靶点的药物变得十分困难。迄今为止,仅有3类抗真菌药物上市,即以两性霉素B为代表的多烯类药物,以氟康唑为代表的三唑类药物,以及以卡泊芬净为代表的棘白菌素类药物。如何合理使用现有的抗真菌药物,降低耐药风险,对于改善患者预后具有重要的意义。近期,多位国内知名的药学及临床专家以圆桌会议形式,从现有流行病学数据出发,结合卡泊芬净的药代动力学特点,为临床合理使用卡泊芬净提出了建议和看法。

1 对于侵袭性真菌感染的高危患者,使用卡泊芬净经验性治疗是合理的

近些年来随着血液科化疗及干细胞移植技术的进步,生命支持手段的完善,以及老龄化和广谱抗生素的应用,侵袭性真菌病的发病率呈现上升趋势,尤其是非白念珠菌和曲霉菌的比例明显上升。目前侵袭性真菌病的诊断技术仍不完善,且费时费力,例如血培养诊断侵袭性念珠菌病的灵敏度仅为21%~71%^[2-3]。诊断技术的局限性往往导致启动治疗的时机延迟,患者的死亡率明显增加,因此早期合理的经验性治疗就成为改善患者预后的关键^[4]。卡泊芬净上市已经超过10年,但我国近期流行病学数据显示临床最常见的致病真菌——念珠菌对其仍然保持较高的敏感性($\geq 96.6\%$)^[5]。同

时卡泊芬净耐受性良好,药物相互作用较少,被多个指南推荐用于经验性抗真菌治疗。从现有的循证医学证据出发,卡泊芬净经验性治疗可以改善患者的预后,对于粒细胞缺乏伴发热患者使用卡泊芬净经验性治疗,相比伏立康唑更具有成本效果优势^[6],但是需要警惕不合理用药导致的抗真菌药物花费增加,耐药率上升的可能。因此经验性治疗应当局限于侵袭性真菌病的高危人群,如严重免疫缺陷或重症ICU的患者。启动治疗前应当积极的寻找侵袭性真菌病的危险因素,如腹部手术、中心静脉导管(central venous catheter, CVC)导管的停留,粒细胞缺乏等。对于有眼部、泌尿系统或中枢神经系统真菌感染征象的患者,从药代动力学的角度出发,由于卡泊芬净的局部浓度较低,应避免经验性治疗。

2 常规进行卡泊芬净的体外敏感性检测的观点值得商榷

采用卡泊芬净进行经验性抗真菌治疗需要考虑的另一个问题是是否需要常规进行卡泊芬净的体外敏感性检测。与会专家认为常规进行检测的观点值得商榷。原因包括以下几点:首先从近期真菌流行病学研究来看,卡泊芬净对于我国最常见的致病真菌——念珠菌和曲霉菌均保持了较高的敏感性;其次由于受诊断技术的局限,在需要接受抗真菌治疗的患者中能够分离到菌株的比例并不高;另外卡泊芬净体外敏感性检测的方法学尚在完善之中,其临床意义仍存在一些争议;最后,我国能够进行常规卡泊芬净敏感性检测的实验室并不多,这也在客观上导致常规的药敏检测存在一定的困难。

(翟所迪执笔整理)

参会专家 (按姓氏汉语拼音排序):

褚燕琦 (首都医科大学宣武医院), 胡欣 (北京医院), 胡永芳 (北京清华长庚医院), 李玉珍 (北京大学人民医院), 李朋梅 (中日友好医院), 林阳 (首都医科大学附属北京安贞医院), 马小军 (中国医学科学院北京协和医院), 沈素 (首都医科大学附属北京友谊医院), 童卫杭 (中国人民解放军火箭军特色医学中心), 王丽霞 (中国中医科学院广安门医院), 翟所迪 (北京大学第三医院), 战寒秋 (首都医科大学附属地坛医院), 朱珠 (中国医学科学院北京协和医院)

志谢:

会议得到众多专家的大力支持,在此深表感谢!

【参考文献】

- [1] Guo F, Yang Y, Kang Y, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China; a multicentre prospective observational study [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(7):1660-1668.

- [2] Clancy C J, Nguyen M H. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(9):1284-1292.
- [3] Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4):e1-e50.
- [4] Cui N, Wang H, Su L, et al. Initial therapeutic strategy of invasive candidiasis for intensive care unit patients; a retrospective analysis from the China-SCAN study [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):93.
- [5] Pfaller M A, Castanheira M, Messer S A, et al. In vitro antifungal susceptibilities of isolates of Candida spp and Aspergillus spp from China to nine systemically active antifungal agents; data from the SENTRY antifungal surveillance program, 2010 through 2012 [J]. Mycoses, 2015, 58(4):209-214.
- [6] 魏艳, 陈英耀, 郭祖德. 卡泊芬净与伏立康唑在中性粒细胞缺乏伴发热患者中初始经验性抗真菌治疗的经济评价 [J]. 中国药房, 2017, 28(14):1888-1891.

(本文编辑:杨昕)

(上接第 10 页)

- [18] Yan J, Wu X, Yu J, et al. Analysis of NRAS gain in 657 patients with melanoma and evaluation of its sensitivity to a MEK inhibitor [J]. Eur J Cancer, 2018, 89:90-101.
- [19] Gong J, Chen Y, Yang L, et al. MEK162 enhances antitumor activity of 5-fluorouracil and trifluridine in KRAS-mutated human colorectal cancer cell lines [J]. Anticancer Res, 2017, 37(6):2831-2838.
- [20] Dummer R, Schadendorf D, Ascierto P A, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(4):435-445.
- [21] Dummer R, Ascierto P A, Gogas H J, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(5):603-615.

- [22] Dummer R, Ascierto P A, Gogas H J, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(10):1315-1327.
- [23] Francis J H, Habib L A, Abramson D H, et al. Clinical and Morphologic Characteristics of MEK inhibitor-associated retinopathy: differences from central serous chorioretinopathy [J]. Ophthalmology, 2017, 124(12):1788-1798.
- [24] Ascierto P A, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(3):249-256.

(本文编辑:郭美晨)