

抗侵袭性念珠菌药物管理指标与治疗方案一致性对重症患者预后的影响

王岩¹,董亚琳²,张抗怀^{1*}

1. 西安交通大学第二附属医院 药学部,西安 710004;2. 西安交通大学第一附属医院 药学部,西安 710056

【摘要】目的 评估侵袭性念珠菌病重症患者的治疗方案与抗真菌药物管理指标的一致性,并探讨该种一致性与患者临床结局的相关性。**方法** 回顾性收集2018年1月到2021年4月使用抗真菌药物的侵袭性念珠菌病重症患者。以抗真菌药物治疗方案中首选药物、药物剂量、疗程以及病原微生物培养频率等作为抗真菌药物管理指标,应用多因素Logistic回归分析患者治疗方案和管理指标的一致性与患者临床结局的关系。**结果** 本研究共纳入158例侵袭性念珠菌病重症患者。发现治疗方案与管理指标的一致性较低。一致性最高的指标为首选药物合理(一致性为77%);只有20例患者(12.7%;20/158)的所有初始用药方案与管理指标一致(即药物、剂量及疗程均一致)。多因素分析发现,每天或者每隔1d的念珠菌培养直至念珠菌培养阴性这一管理指标与临床治疗成功显著相关(校正OR=5.57,95%CI:1.20~25.80,P=0.028)。首选药物疗程合理这一管理指标可以显著降低患者14d全因死亡(校正OR=0.09,95%CI:0.01~0.71,P=0.022)。**结论** 重症真菌感染应重点关注患者的病原学持续监测以及进行足量的抗真菌治疗疗程。

【关键词】 侵袭性念珠菌病;重症患者;抗真菌药物管理指标;一致性;临床结局

【中图分类号】 R969.3;R978.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2021)12-0045-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.010

Consistency of treatment strategies and antifungal stewardship indicators in intensive care units' patients with invasive candidiasis: the clinical outcomes

WANG Yan¹, DONG Ya-lin², ZHANG Kang-huai^{1*}

1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710056, China

【Abstract】 Objective To evaluate the consistency between the treatment strategies and the antifungal stewardship (AFS) indicators of intensive care units (ICU) patients with invasive candidiasis, and to explore the correlation of the consistency and the clinical outcome. **Methods** Severe patients with invasive candidiasis who used antifungal drugs from January 2018 to April 2021 were collected retrospectively. Preferred drugs, drug dose, course of treatment and pathogenic microorganism culture frequency in the antifungal drug treatment scheme etc. were used as AFS indicators. Multivariate logistic regression was performed to analyze the correlation between the consistency of the indicators and treatment strategies and the clinical outcomes of ICU patients. **Results** A total of 158 patients in ICU with invasive candidiasis were included. It was found that the consistency between the treatment plan and the management index was low. The index with the highest consistency was reasonable drug of choice (compliance rate was 77%), while only 20 patients (12.7%; 20/158) achieved consistent of initial drug and the management index (i. e., appropriate selection of antifungals, dose and duration of the treatment). In multivariate analysis, the Follow-up cultures were conducted daily or every day until clearance of candidiasis was significantly associated with clinical success (adjusted odds ratio=5.57, 95% confidence interval =1.20 to 25.80, P=0.028). The management index of reasonable course of preferred drugs can significantly reduce all-cause death in 14 days (adjusted odds ratio =0.09, 95% con-

基金项目:国家自然科学基金青年项目(71904155)

*通信作者:张抗怀,E-mail: zhangkanghuai@163.com

fidence interval = 0.01 to 0.71, $P=0.022$). **Conclusion** Patients with severe fungal infection should focus on the continuous monitoring of etiology and sufficient antifungal treatment.

【Key words】 invasive candidiasis; patients in intensive care unit; antifungal stewardship indicators; consistency; clinical outcome

侵袭性念珠菌病(invasive candidiasis, IC)是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者最常见的真菌性疾病^[1]。IC预后差, ICU相关的IC粗死亡率接近40%^[2-3]。近年来, 世界各国均相继发布了IC相关的治疗管理指南。有研究报道, IC的抗真菌治疗方案与指南推荐的一致性, 可以显著影响患者预后^[4-5]。然而, 不同指南间的治疗推荐意见存在差异, 为评价真实世界中IC患者抗真菌治疗方案与指南推荐的一致性带来困难。有研究对IC抗真菌治疗指南进行了综合评价, 筛选出了指南提及最多的抗真菌药物管理(antifungal stewardship, AFS)指标^[6]。这些指标包括首选抗真菌药物是否为棘白菌素类或氟康唑、抗真菌药物的剂量及疗程、病原微生物的培养频率、药物治疗有效性的评估等。本研究旨在了解ICU患者中, IC治疗方案与AFS指标的一致性及其对重症患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究纳入2018年1月到2021年4月间在西安交通大学第一附属医院ICU的住院患者。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁且具有临床感染症状; ②基于活检组织标本阳性且伴有组织侵袭证据或无菌体液标本(包括血液、胸腔积液、腹水、脑脊液、关节腔积液等)的阳性培养样本发现念珠菌分离株^[7]; ③使用抗真菌药物对IC进行目标治疗。排除标准: ①患者具有中性粒细胞减少症(绝对中性粒细胞计数 $< 5 \times 10^8$ 细胞/L); ②患者入院时间 ≤ 48 h且在入住ICU时已出现念珠菌感染(排除社区获得性感染以及非ICU相关感染)。本研究获得所院伦理委员会批准(伦理批号: 2020071)。由于本研究是一项回顾性匿名观察性研究, 故免除了知情同意书的签订。

1.2 方法

1.2.1 抗真菌药物管理指标的确定 依据IC相关临床指南系统评价研究结果^[6]以及其他相关研究^[4,8], 提取了针对IC治疗的抗真菌药物管理指标。指标如

下: ①首选药物为棘白菌素类(中重度感染患者且致病菌为光滑念珠菌或克柔念珠菌)或氟康唑(轻度感染患者且致病菌为近平滑念珠菌或白色念珠菌), 备选药物为棘白菌素、氟康唑、伏立康唑或两性霉素B脂质体; ②首选药物使用剂量符合药品说明书推荐; ③首选药物疗程为念珠菌清除后是否进行至少2周的治疗; ④每天或每隔1 d进行念珠菌培养直至培养阴性; ⑤用药3~5 d后进行有效性评估, 考虑替代治疗的必要性; ⑥获得微生物药敏结果后, 评估降级治疗的可行性从而进行降级治疗。

1.2.2 观察指标 结局指标包括临床治疗成功(在结束所有治疗后评价)和14 d全因死亡。临床治疗成功被定义为所有IC相关的感染症状和体征都得到缓解。如果IC经过至少5 d的治疗后复发, 则认为治疗失败。患者资料包括, ①患者基本特征: 年龄、性别、基础疾病、疾病危重程度评分(APACHE II及SOFA评分); ②真菌感染特征: 临床、影像学、微生物学证据等; ③抗真菌治疗方案: 药物剂量、频次、疗程等; ④出入院日期、病情好转日期及生存情况等。

为了判别每一个指标对临床结局影响的具体贡献度, 它们与临床治疗成功和14 d全因死亡两个结局变量相关性的比值比(odds ratio, OR)通过以下因素校正: 手术、化疗、肠外营养、年龄 ≥ 70 岁、慢性肾功能衰竭/血液透析、类固醇/免疫抑制剂使用、机械通气、中央静脉插管的使用、恶性肿瘤、糖尿病以及非白色念珠菌的分离。

1.2.3 统计分析 计数资料以实际百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法; 计量资料为正态分布, 以均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用 t 检验、单因素方差分析; 如为偏态分布, 则采用中位数[四分位间距(Q_{25}, Q_{75})]表示, 组间比较采用秩和检验。分别以临床治疗成功以及14 d全因死亡两个结局指标作为因变量, 使用单因素分析筛选出候选自变量(包括临床合理管理指标以及1.2.2所述混杂变量)($P < 0.1$), 通过二元Logistic回归模型校正候选自变

量后,评价因变量及相关临床合理管理指标的关联程度[校正后 *OR*和95%置信区间(confidence interval, *CI*)].采用SPSS 19.0软件进行数据分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本人口学资料

研究期间,共鉴别出IC抗真菌药物治疗患者158例。平均年龄为64岁,其中男性患者占56.3%,平均ICU住院时长15 d。入院时平均APACHE II评分及SOFA评分分别为13、6。所有患者中,白色念珠菌仍为最常见的检出菌,检出率高达70%,其它检出菌包括热带念珠菌(13%)、光滑念珠菌(10%)、热带念珠菌(3%)以及克柔念珠菌(1%)等。

2.2 不同临床结局下患者的治疗方案与抗真菌药物管理指标的一致性

158例患者中,临床治疗成功有102例(占64.6%),14 d全因死亡有25例(占15.8%)。没有患者的抗真菌治疗方案同时符合所有AFS指标。一致性最高管理指标是首选药物合理,有122例(占77.2%)(41例患者进行了替代治疗,替代药物选择一致性为85%)。首选药物治疗剂量与AFS指标不一

致的77例患者中,仅有1例患者为剂量超标,其余均为剂量不足。

单因素分析发现,每天或者每隔1 d进行念珠菌培养直至培养阴性是临床治疗成功的影响因素($P<0.1$);首选药物剂量、首选药物疗程以及每天或者每隔1 d进行念珠菌培养直至培养阴性是14 d全因死亡的影响因素($P<0.1$),详见表1。

发现治疗方案与初始用药指标一致的患者在14 d死亡结局上显示降低趋势,但由于样本量限制[只有20例患者(12.7%)的治疗方案与所有初始用药指标一致],结局无统计学差异($P=0.081$)。

2.3 药物治疗方案和抗真菌药物管理指标一致性对患者临床结局影响的Logistic回归分析

分别以临床治疗成功与否及是否14 d全因死亡作为因变量(成功=1,失败=0;死亡=1,存活=0),以单因素分析中有统计学意义的变量为自变量(与AFS指标一致=1;不一致=0),进行Logistic回归分析,发现与每天或者每隔1 d进行念珠菌培养直至培养阴性这一AFS指标的一致性仍然与临床治疗成功显著相关[校正后 *OR*=5.57,95% *CI*:1.20~25.80, $P=0.028$,校正变量为合并肝胆相关疾病($P=0.017$)].治疗方案与首选药物疗程这一AFS指标的一致性仍显著影

表1 不同临床结局患者治疗方案和抗真菌药物管理指标一致性情况[例数/总例数(%)]

| 临床结局 | 与AFS指标一致 | 与AFS指标不一致 | χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------|---------------|---------------|------------|------------|
| 临床治疗成功($n=102$) | | | | |
| 首选药物 | 78/122 (63.9) | 24/36 (66.7) | 0.09 | 0.763 |
| 首选药物剂量 | 50/81 (61.7) | 52/77 (67.5) | 0.58 | 0.446 |
| 首选药物疗程 | 28/43 (65.1) | 74/115 (64.3) | <0.01 | 0.928 |
| 3~5 d用药后有效性评价 | 24/35 (68.5) | 78/123 (63.4) | 0.32 | 0.574 |
| 每天或者每隔1 d的念珠菌培养直至培养阴性 | 19/21 (90.4) | 83/137 (60.5) | 7.11 | 0.008 |
| 降级治疗 | 15/23 (65.2) | 87/135 (64.4) | <0.01 | 0.943 |
| 首选药物评价指标均合理 ^a | 13/20 (65.0) | 89/138 (64.4) | <0.01 | 0.965 |
| 14 d全因死亡($n=25$) | | | | |
| 首选药物 | 17/122 (13.9) | 8/36 (22.2) | 1.43 | 0.231 |
| 首选药物剂量 | 17/81 (20.9) | 8/77 (10.3) | 3.33 | 0.068 |
| 首选药物疗程 | 0/43 (0.0) | 25/115 (21.7) | 11.11 | 0.001 |
| 3~5 d用药后有效性评价 | 5/35 (14.3) | 20/123 (16.3) | 0.08 | 0.778 |
| 每天或者每隔1 d的念珠菌培养直至培养阴性 | 0/21 (0.0) | 25/137 (18.2) | 3.29 | 0.070 |
| 降级治疗 | 4/23 (17.4) | 21/135 (15.6) | 0.05 | 0.824 |
| 首选药物评价指标均合理 ^a | 0/20 (0.0) | 25/138 (18.1) | 3.05 | 0.081 |

注:^a包括药物选择、剂量及疗程;AFS表示抗真菌药物管理

响患者14 d全因死亡[校正后 $OR=0.09$, $95\% CI: 0.01 \sim 0.71$, $P=0.022$, 校正变量和脓毒症 ($P=0.047$)]。

3 讨论

本研究是一项探究在IC重症患者中,抗真菌治疗方案与AFS指标一致性及相关性的研究。研究发现每天或者每隔1 d进行念珠菌培养直至培养阴性这一管理指标与临床治疗成功显著相关,首选药物疗程这一管理指标可以显著降低患者14 d全因死亡。

与之前大部分关注念珠菌血流感染的研究不同,本研究所纳入患者大多为非血流感染的IC,因此并未纳入血流感染相关管理指标,如是否进行眼科检查、是否在24 h移除中央静脉置管等。在非ICU患者中进行的相似研究得出的结论各异,Takesue等^[4]表示治疗方案与临床管理指标的一致性对念珠菌血症患者的临床预后有益(评价指标包括24 h移除中央静脉置管、用药3~5 d后评估临床疗效以及念珠菌清除后至少2周的治疗疗程);而Antworth等^[8]发现患者的临床结局和治疗方案与管理指标一致性间无显著相关性,Nivoix等^[9]得到了一致性与结局不相关的相似结论。

本研究发现连续的微生物培养监测与ICU患者临床治疗成功显著相关,连续的微生物培养监测可以明确患者的念珠菌转阴情况,从而指导抗真菌药物的合理疗程。该结论提示如治疗方案与抗真菌药物管理指标一致,将抗真菌药物至少应用至念珠菌培养转阴后再考虑停药,对于改善ICU患者的预后可发挥重要作用。同样,本研究发现抗真菌药物的合理疗程可以降低患者死亡率,若干个前瞻性随机试验已证明充分的抗真菌治疗疗程能减少念珠菌并发症和感染复发^[10-11]。

与国外研究相比,本研究中患者的治疗方案与AFS指标的一致性低,最高一致性指标为初始抗真菌药物选择,但一致性仅为77%,只有20例患者(12.7%)的用药方案与所有初始用药AFS指标(药物选择、剂量以及疗程)一致,反映出抗真菌治疗方案在中国较差的指南依从性的现状。而在一项日本的研究中,80%以上病例均能满足使用指南推荐的药物、合适

的剂量与疗程、进行眼科检查、采用降级口服治疗、常规进行培养直至念珠菌培养阴性等指标,整个用药及治疗体系较为严格^[4]。因此,加强对医师的用药教育、指南推广,或许能提高抗感染治疗的合理性合规性。

值得指出的是,本研究是一个样本量较小的回顾性研究,受限于研究设计本身的偏倚;此外,尽管本研究包含了许多混杂因素,但是仍然有一些未确定的混杂变量会遗漏,可能会影响最终结局。因此,更大样本量的前瞻性研究或许可以探索本研究没有评价的其他风险因素,更好的评价治疗结果和指标一致性与临床结局的关系,提供更好的统计学效能使结果更可靠。

【参考文献】

- [1] Bassetti M, Azoulay E, Kullberg B J, et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72 (Suppl 2): S121-S127.
- [2] Bassetti M, Giacobbe D R, Vena A, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 219.
- [3] Paiva J A, Pereira J M, Tabah A, et al. Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EUROACT study [J]. Crit Care, 2016, 20: 53.
- [4] Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, et al. Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(2): 587-593.
- [5] Vena A, Bouza E, Corisco R, et al. Efficacy of a "checklist" intervention bundle on the clinical outcome of patients with candida bloodstream infections: a quasi-experimental pre-post study [J]. Infect Dis Ther, 2020, 9(1): 119-135.
- [6] Wang Y, McGuire T M, Hollingworth S A, et al. Antifungal agents for invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill adults: What do the guidelines recommend? [J]. Int J Infect Dis, 2019, 89: 137-145.
- [7] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(1): 5-17.
- [8] Antworth A, Collins C D, Kunapuli A, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia [J]. Pharmacotherapy, 2013, 33 (2): 137-143.
- [9] Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(10): 2506-2513.
- [10] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis [J]. N Engl J Med, 2002, 347(25): 2020-2029.
- [11] Reboli A C, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis [J]. N Engl J Med, 2007, 356(24): 2472-2482.