

肺癌伴侵袭性肺曲霉菌病患者个体化治疗一例

张茹^{1,2}, 郭凯欣^{1,3}, 朱曼^{1*}

1. 中国人民解放军总医院医疗保障中心 药剂科, 北京 100853; 2. 北京大学首钢医院 药剂科, 北京 100144; 3. 深圳市第二人民医院 药学部, 深圳 518035

【摘要】 本文报道1例肺癌伴侵袭性肺曲霉菌病患者个体化抗感染治疗策略。住院初期患者使用伏立康唑抗感染效果欠佳, 临床药师分析可能由新型靶向药物索托拉西和伏立康唑间的药物相互作用、患者高脂饮食、基因多态性等因素共同导致, 建议增加伏立康唑剂量并基于血药浓度做动态调整, 同时做好药学监护工作。医师采纳建议, 后续患者抗感染效果良好, 顺利出院。临床药师利用最新循证证据解决用药问题, 协助医师优化药物治疗方案, 突显了药学服务的作用与价值。

【关键词】 索托拉西; 伏立康唑; 侵袭性肺曲霉菌病; 药物相互作用

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)10-0087-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.10.016

Individual treatment of lung cancer complicated with invasive pulmonary aspergillus: a case report

ZHANG Ru^{1,2}, GUO Kai-xin^{1,3}, ZHU Man^{1*}

1. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Pharmacy, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; 3. Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518035, China

【Abstract】 A case of lung cancer with invasive pulmonary aspergillus with individualized anti-infective therapy was reported. The clinical efficacy of the early anti-infective strategy was poor, and clinical pharmacists considered that this may be caused by drug interactions between sotorasib and voriconazole, high-fat diet and genetic polymorphism. Pharmacists suggested the dose of voriconazole can be increased and adjusted based on drug concentration, and pharmaceutical care was provided for the patients. The doctor adopted the suggestions provided by pharmacists, and the patient was discharged smoothly with good efficacy. Clinical pharmacists can solve medication problems and assist physicians to optimize drug treatment plans with the latest evidence, which highlights the role and value of pharmaceutical care.

【Key words】 sotorasib; voriconazole; invasive pulmonary aspergillus; drug interaction

侵袭性肺曲霉菌病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)是由曲霉菌侵入肺组织而引起的机会感染性疾病, 主要见于恶性肿瘤、长期使用激素等免疫低下患者^[1-2]。据报道, IPA患病率高达15%, 病死率达50%, 严重影响患者生命健康^[3]。伏立康唑是具有广谱抗真菌活性的三唑类药物, 已被指南推荐为IPA的首选药物, 其血药浓度与抗感染有效性、安全性密切相关^[2-4]。本文拟基于1例肺癌伴IPA的老年患者, 分析临床药师利用治疗药物监测(therapeutic drug

monitoring, TDM)手段参与伏立康唑剂量个体化调整、发现并处置潜在的药物相互作用, 从而优化药物治疗方案的过程, 以期完善更优质的药学服务提供参考。

1 病例介绍

患者, 男, 75岁, 身高178 cm, 体质量85 kg, 肺癌10月余。患者2020年12月因活动后气短就诊, 入院后确诊为左肺腺癌伴多发转移, 使用顺铂、贝伐珠单

*通信作者: 朱曼, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: zhucindy301@189.cn

抗等药物治疗。治疗期间患者相继出现免疫检查点相关性肾损伤、肺部感染等情况。入院身体检查:体温 36.3℃,心率 80 次,呼吸 18 次,血压 126/85 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。胸部 CT(11 月 23 日)示:左肺癌胸膜转移可能,双肺斑片结节灶。入院诊断:左肺腺癌(T4N3M1b IV 期),肺部感染,免疫检查点相关性肾损伤。2021 年 7 月患者因治疗效果欠佳且肿瘤基因检测结果示 KRAS G12C 一级变异,故改用自备药品索托拉西(英文名 sotorasib,商品名 Lumakras,代号 AMG 510)360 mg,口服,每日 1 次靶向抗肿瘤治疗。患者既往患有二尖瓣关闭不全 20 余年,吸烟史 30 年,戒烟 2 年,偶有饮酒;否认药物、食物过敏史。

2 治疗经过

入院后经验性给予哌拉西林钠他唑巴坦钠(每次 4.5 g,静脉滴注,每 8 h 一次)抗感染治疗,继续给予索托拉西(360 mg,口服,每日 1 次)靶向抗肿瘤治疗及甲泼尼龙片(6 mg,口服,每日 1 次)治疗免疫检查点相关性肾损伤。12 月 10 日,白细胞(white blood cell, WBC)计数 $12.4 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例(neutrophil ratio, N%) 78.3%,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 21.9 mg/L,血肌酐(serum creatinine, Scr) 117.3 $\mu\text{mol/L}$ 。诱导痰宏基因组学第二代测序(metagenomics next generation sequencing, mNGS)提示烟曲霉,序列数 127。考虑患者为肺部曲霉菌感染,加用伏立康唑(每次 200 mg,口服,每 12 h 一次)。12 月 30 日,患者血常规示:WBC $8.16 \times 10^9/L$,N% 72.7%,CRP 12.75 mg/L。伏立康唑血药浓度 12 月 13 日和 12 月 29 日分别为 1.33 mg/L 和 1.40 mg/L。临床药师考虑伏立康唑血药浓度持续偏低可能与索托拉西和伏立康唑间药物相互作用有关,故建议提高伏立康唑剂量至 250 mg,每 12 h 一次,后续基于血药浓度调整伏立康唑剂量,医师采纳。2022 年 2 月 7 日伏立康唑剂量提高至每次 300 mg,每 12 h 一次。2 月 23 日血药浓度为 4.54 mg/L,故医师将伏立康唑剂量降至每次 275 mg,每 12 h 一次,后续剂量未再调整。3 月 3 日,患者体温 36.6℃,血常规示:WBC $8.9 \times 10^9/L$,N% 69.9%,CRP 3.82 mg/L,胸部 CT 示肺部感染病灶较前明显改善,予以出院。

3 讨论

3.1 患者抗真菌感染治疗方案的合理性评价

根据指南^[5],该肺癌患者长期使用甲泼尼龙片,胸部 CT 示双肺斑片结节灶,且诱导痰 mNGS 结果提示存在烟曲霉,故 IPA 临床诊断明确。对于 IPA 治疗,多项指南均推荐首选伏立康唑(静脉给药:第 1 天 6 mg/kg、每日 2 次,后续 4 mg/kg、每日 2 次;口服给药:4 mg/kg、每日 2 次)^[2-6]。而根据伏立康唑说明书,口服给药时推荐第 1 天 400 mg,每 12 h 一次,后续 200 mg,每日 2 次。此外,患者肌酐清除率(12 月 10 日)为 56.15 mL/min,可暂不考虑肾功能对药物用量的影响,故该患者使用伏立康唑 200~300 mg,口服,每日 2 次合理,但伏立康唑具体用量需参照血药浓度进行个体化调整。

3.2 基于伏立康唑治疗药物监测的药学监护

伏立康唑药物代谢动力学呈非线性,故推荐患者进行伏立康唑稳态血药谷浓度(C_{\min})的监测,其目标值推荐为 0.5~5.0 mg/L 之间^[7-8]。一项研究结果^[9]提示当伏立康唑 C_{\min} 超过 1.5 和 2.5 mg/L 时,治疗有效率分别为 81.2% 和 92.0%。此外考虑到伏立康唑在总体肺组织内的药物浓度偏低^[10],故临床将该患者目标谷浓度定为 2.5 mg/L。该患者 12 月血药浓度一直位于 1.5 mg/L 以下,持续不达标,抗真菌治疗效果欠佳。

临床药师考虑影响该患者伏立康唑血药浓度的因素:①药物吸收受患者饮食影响。有证据示伏立康唑与高脂肪餐同服时其吸收率可减少 30% 左右^[8]。临床药师与患者沟通后发现其长期进食花生米(每日约 30 g),可影响药物吸收,致使血药浓度偏低;②药物代谢与基因多态性相关。伏立康唑主要经 CYP2C19、CYP3A4 和 CYP2C9 代谢,其中 CYP2C19 基因多态性对于伏立康唑的代谢存在一定的影响^[11]。临床药师建议患者行基因型测定,但患者拒绝,故无法明确遗传因素的作用。临床药师认为高脂饮食和基因多态性不能完全解释患者血药浓度持续低下的情况,需要深入分析其他原因。

3.3 索托拉西与伏立康唑的药物相互作用与给药方案优化

临床药师梳理用药后发现索托拉西和伏立康唑间的药物相互作用可能是导致患者血药浓度持续不

达标的主要因素。伏立康唑作为CYP2C19、CYP2C9和CYP3A4底物,酶抑制剂或诱导剂与之合用时可分别增高或降低其血药浓度^[12]。索托拉西经美国食品药品监督管理局批准于2021年上市,用于治疗KRAS G12C突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[13-14]。一项纳入126例NSCLC患者的研究^[15]显示,给予索托拉西治疗后37.1%患者病情得以客观缓解(包括完全缓解和部分缓解);患者中位无进展生存期为6.8个月,中位总生存期达12.5个月。根据说明书,索托拉西主要经CYP3As的非酶结合和氧化代谢,且可能为CYP2C9的诱导剂。当索托拉西与CYP3A4底物合用时可降低底物的血药浓度,致使治疗失败;若无法避免合用,应适当增加底物剂量^[16]。此外,索托拉西与P糖蛋白底物、质子泵抑制剂等联用时也可引起药物相互作用,临床应避免同时使用。对此,临床医师表示认可,但考虑到肺癌治疗的必要性和药物可及性等,决定继续采用原有方案,并根据TDM结果动态调整伏立康唑剂量,最终患者伏立康唑剂量稳定在275 mg,每12h一次,血药浓度达标,且用药期间患者未出现相关药品不良反应。

综上,本文报道了1例肺癌合并IPA患者,治疗中药师发现伏立康唑与索托拉西间的相互作用、高脂饮食、可能存在的遗传因素等共同导致患者初期抗感染效果欠佳,故协助医师及时优化治疗方案并行药学监护,最终患者转归良好。该病例提示,随着新药新技术的发展,临床药师应充分利用最新循证证据积极参与到患者的治疗过程中,为患者和医疗团队提供更优质的个体化药学服务。

【参考文献】

- [1] 刘浩峰,张圣雨.肺部烟曲霉菌感染患者的药学监护[J].医药导报,2021,40(1):121-123.
- [2] Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4):e1-e60.
- [3] 刘纳,鲍永霞.曲霉菌特异性抗原抗体检测在肺曲霉病诊断中的研究进展[J].临床肺科杂志,2020,25(3):449-451.
- [4] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1):96-128.
- [5] Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6):1367-1376.
- [6] Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Invasive Aspergillosis, 2021 [J]. Intern Med J, 2021, 51(Suppl 7): S143-S176.
- [7] Chen K, Zhang X, Ke X, et al. Individualized Medication of Voriconazole: A Practice Guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6):663-674.
- [8] 王晓晨,王思箭,刘林夕,等.伏立康唑个体化给药研究进展[J].中国抗生素杂志,2020,45(1):16-25.
- [9] 史长城,李晴宇,林能明.伏立康唑血药浓度与临床疗效及安全性相关性的研究进展[J].中华医院感染学杂志,2017,27(4):957-960.
- [10] Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole [J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(7):649-663.
- [11] Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(1):45-51.
- [12] 林志强,张清泉,陈婷婷.伏立康唑的治疗药物监测:国内外相关指南概览[J].药物不良反应杂志,2020,22(7):409-415.
- [13] 北京市食品药品监督管理局信息中心. Lumakras成为全球首个KRAS靶向疗法治疗KRAS G12C突变肺癌新药物[J].首都食品与医药,2022,29(1):6-7.
- [14] 郭宗儒. 首创性药物索托拉西的研制启示[J].中国新药杂志, 2022, 31(1):12-17.
- [15] Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation [J]. N Engl J Med, 2021, 384(25):2371-2381.
- [16] U.S. Department of Health and Human Services. Sotorasib-label [EB/OL]. (2021-05-28) [2022-06-18]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.

收稿日期:2022-06-29

本文编辑:李君肇