

## 米卡芬净在实体器官移植供、受者真菌感染防治中的临床应用专家共识

中华医学会器官移植学分会肾移植学组 中国医师协会器官移植医师分会肾移植专业委员会

器官移植技术的发展为罹患器官功能衰竭患者带来了福音,我国公民逝世后器官捐献(DCD)逐渐成为实体器官移植(solid organ transplantation, SOT)重要器官来源<sup>[1]</sup>。移植后感染是导致术后移植物功能丧失、受者死亡的重要原因之一<sup>[2]</sup>,术后 1 年内受者死亡的因素中,移植后感染占 30.9%,居于首位<sup>[3]</sup>。在 SOT 受者中,侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)已成为致病和死亡的重要原因<sup>[4]</sup>。近年来,由于新型免疫抑制剂及各种预防策略的应用, SOT 后真菌感染模式已发生显著变化,真菌的耐药性增加了临床治疗难度,严重影响了受者的预后<sup>[5]</sup>。国内及欧美流行病学研究显示,IFD 的发生率依据移植器官的种类和免疫抑制程度、各移植中心的环境以及预防性药物的使用情况等因素而不尽相同。目前缺少快速、特异性诊断 IFD 的手段,临床上难以获得病原学证据,诊断困难,因此对于 SOT 供、受者,需采用有效的防治措施,积极预防和早期治疗是降低受者死亡率,改善预后的关键<sup>[6-9]</sup>。

### 一、供者来源性感染预防的必要性

多数感染性疾病可通过供者传播给移植受者,称之为供者来源性感染(donor-transmitted infection, DTI)。实体器官移植中 DTI 发生率为 0.2%~1.7%<sup>[10]</sup>。DCD 供者多会经历重症监护,其突出特征是病情危重、基础疾病复杂、伴有脏器功能损伤、解剖生理屏障完整性破坏等<sup>[7,11]</sup>,增加 DCD 供者的感染概率,还会导致其器官移植后发生原发性移植物无功能和功能恢复延迟等。因此,在器官获取前的供者管理阶段,甄别可能导致 DTI 的潜在供者十分重要<sup>[12]</sup>。

2013 年美国移植协会发表的《实体器官移植感染疾病诊疗指南》指出<sup>[13]</sup>,如供者潜在或已存感染的风险,应对受者进行感染监测,依据真菌感染高危因素分级、供者临床特征及有效的评分系统等早期识别、早期治疗,个体化选择广谱、强效的抗真菌药物进行预防或治疗亚临床状态。

### 二、受者围手术期的预防性抗真菌治疗

SOT 受者移植术后长期大剂量免疫抑制剂的应用是发生 IFD 的高危因素,加之器官移植操作本身即是 IFD 的高危因素,除此之外,尚包括移植相关的医疗技术、环境和不同

移植器官受者群的特殊危险因素,这些因素构成了 SOT 受者不同于其他学科患者群体 IFD 易感性的特点<sup>[3]</sup>。SOT 受者并发 IFD 后,病死率高,并发侵袭性念珠菌感染相关病死率达 5%~77%,并发侵袭性曲霉感染相关病死率在 55%以上<sup>[14]</sup>。

SOT 受者预防药物的选择应根据移植器官的特性,选用与免疫抑制剂相互作用小、安全、高效、低毒的药物,同时关注药物剂量调整的问题,全面衡量治疗成本等诸多因素<sup>[3]</sup>。

1. 药物安全性:受者多合并脏器功能障碍、免疫功能低下、免疫抑制剂不良反应等多种药物安全性的敏感因素,因而所选药物的安全性非常重要。

2. 药物相互作用:选择抗真菌药物时,应充分了解所选药物与受者目前所用免疫抑制剂之间的相互作用,选择药物间相互影响较小的制剂。

3. 药物剂量调整:移植后肝、肾功能未恢复或受损时,应用抗真菌药必须同时监测肝、肾功能的变化,并及时调整抗真菌药和免疫抑制剂的用量。

### 三、米卡芬净在临床 SOT 后 IFD 中的应用

#### (一)米卡芬净剂量可调

米卡芬净呈线性药代动力学特征,血药浓度峰值( $C_{max}$ )和浓度-时间曲线下面积(AUC)随剂量呈正比例线性增加,药物消除半衰期不随血药浓度的变化,清除率与剂量无关。米卡芬净的用药剂量与疗程还需遵循个体化策略,疗程取决于受者的危险因素是否改善。治疗起始剂量建议为 50 mg/d,治疗过程中可根据不同疾病及病情变化灵活调整剂量,一项药代动力学及药效学分析研究显示<sup>[15]</sup>,米卡芬净用于念珠菌预防的剂量为 50 mg/d,治疗剂量为 100~150 mg/d;抗曲霉感染时初始剂量为 200~250 mg/d,预期可取得满意疗效;念珠菌血症受者的经验性抗真菌治疗,建议初始剂量为 100~150 mg/d;特殊受者如超重、严重感染时,初始剂量可增至 200 mg/d。念珠菌血症的抗真菌治疗应在连续 2 次血培养阴性且临床表现消除后继续治疗至少 1 周才能停药<sup>[16]</sup>;肺移植后单次注射米卡芬净 150 mg,血浆、上皮细胞衬液和肺泡细胞药物浓度升高可维持 24 h,且明显超过曲霉菌的 MIC<sub>90</sub><sup>[17]</sup>。

#### (二)米卡芬净与其他药物间相互作用少

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.08.010

通信作者:石炳毅,100091 北京,解放军第三〇九医院;朱有华,200433 上海,解放军海军军医大学附属长海医院

CYP3A 并非米卡芬净体内主要代谢酶,因此与经 CYP3A 酶代谢的药物(包括他克莫司、环孢素 A、苯妥英、卡马西平、伊法韦伦等)之间无明显相互作用<sup>[18]</sup>。他克莫司是一个治疗窗狭窄的需要严格控制剂量的免疫抑制剂,剂量或血药浓度的微小变化都可能导致具有显著临床意义的疗效和安全性的改变<sup>[19]</sup>,米卡芬净不影响血他克莫司浓度(包括血浆清除率、AUC 及表观稳态分布容积),合用无需调整剂量<sup>[20]</sup>。

#### (三)米卡芬净不良反应发生率低,安全性及耐受性佳

3 028 例患者的安全性汇总分析表明,米卡芬净不良反应发生率低,常见不良反应包括恶心、血碱性磷酸酶升高、静脉炎、呕吐、天冬氨酸转氨酶升高等,其肝、肾功能指标变化多因原发疾病引起<sup>[21]</sup>。最新研究表明,米卡芬净不导致左心室收缩能力降低,伴有心脏基础疾病的患者可安全使用<sup>[22]</sup>。

#### (四)在特殊人群中安全使用的优势

1. 肝功能不全患者:轻、中度肝功能不全患者的药代动力学曲线和健康志愿者间的差异无统计学意义,无需调整米卡芬净的剂量。在重度肝功能不全(Child-Pugh 评分 10~12)患者的研究中,血浆米卡芬净的浓度仍在治疗范围内,重度肝功能不全患者无需调整剂量<sup>[23]</sup>。

2. 肾功能不全患者:严重肾功能不全(肾小球滤过率 < 30 ml/min)患者的  $C_{max}$  和 AUC 并无显著变化,肾功能不全患者无需调整剂量<sup>[23]</sup>。

3. 老年及儿童患者:药代动力学特点和成人患者类似<sup>[23]</sup>。研究证实,对于老年人群(66~78 岁),米卡芬净 50 mg 静脉注射持续 1 h 后,与非老年组(20~24 岁)表现出相似的药代动力学曲线。儿童患者给予米卡芬净 0.5~4 mg/kg, AUC 随剂量增加成比例升高,清除速度与年龄有关,年长儿童(12~17 岁)的平均清除速率与成人患者接近,婴幼儿(2~11 岁)比年长儿童清除速率增加约 1.3 倍,早产儿(妊娠 26 周)比成人患者增加约 5 倍。

#### 四、米卡芬净在 SOT 供者中的临床应用评价

米卡芬净在重症监护(ICU)患者治疗 IFD 的循证医学证据/指南推荐:

1. 2016 年美国感染病学会(IDSA)指南将棘白菌素类药物(米卡芬净)作为首选药物进行强烈推荐:无论是否存在中性粒细胞缺乏,推荐米卡芬净作为念珠菌感染患者的初始治疗选择;病情较重和(或)近期有唑类暴露史,或可能为光滑念珠菌或克柔念珠菌感染的患者,优先选用棘白菌素类<sup>[16,24]</sup>。

2. 欧洲临床微生物与感染性疾病学会(ESCMID)发布的指南推荐:棘白菌素类药物(米卡芬净)可作为念珠菌血症及导管相关性念珠菌感染初始治疗首选用药,是基于其抗菌谱广、对真菌生物膜有活性、具杀菌作用、安全性良好及较少药物间相互作用<sup>[25]</sup>。

#### 五、米卡芬净在 SOT 受者中的临床应用评价

(一)米卡芬净在治疗 SOT 受者 IFD 的循证医学证据/指南推荐

1. 2013 年意大利肝病协会(AISF)肝移植共识:肝移植手术前和术后感染的管理会议报告推荐米卡芬净为肝移植受者念珠菌感染的 II b 类推荐用药<sup>[26]</sup>。

2. 2014 年 ESCMID 宿主感染研究组(ESGICH)发布的 SOT 抗真菌治疗指南:出现念珠菌血症的移植受者,伴中性粒细胞或非中性粒细胞减少,起始抗真菌治疗应选用棘白菌素类(米卡芬净)(AIII);出现念珠菌血症的移植受者,留置导管不能移除可考虑棘白菌素类(米卡芬净)抗真菌治疗(CIII)<sup>[18]</sup>。

3. 2016 年中国实体器官移植受者侵袭性真菌病临床诊治指南:对于存在高危因素的肝移植受者,应使用抗真菌药物进行预防,推荐用药包括米卡芬净(1-B)。所有肠移植受者高危人群,应用米卡芬净(1-C)预防侵袭性真菌感染<sup>[3]</sup>。

#### (二)米卡芬净在 SOT 受者 IFD 治疗中的应用证据

1. 肝移植受者:移植物大小影响米卡芬净的作用,或与 CYP3A 浓度有关,米卡芬净大部分在肝脏中经 CYP3A4 代谢<sup>[27]</sup>。研究证实,米卡芬净组抗真菌治疗成功率与标准治疗(唑类、两性霉素 B、卡泊芬净)相似(分别为 98.8% 和 95.9%),治疗突破发生率低于氟康唑(分别为 1.6% 和 2.4%),不良反应发生率低,可作肝移植受者指南推荐的预防 IFD 的替代药物<sup>[28]</sup>。对于肝移植后可能发生 IFD 的高危受者,使用米卡芬净或两性霉素脂质体进行靶向预防的疗效相当,但使用米卡芬净者早期发生肾功能异常和肝功能不全的概率更低<sup>[29]</sup>。

2. 肾移植受者:研究证实,米卡芬净治疗可预防肾移植过程中真菌感染所致大出血,米卡芬净组无真菌感染大出血发生。肾移植受者使用米卡芬净或伏立康唑治疗的疗效相当,米卡芬净对导致移植受者发生 IFD 的主要致病菌有广谱抗真菌活性,对耐唑类药物的念珠菌同样有效<sup>[30]</sup>。在高危肾移植受者围手术期的临床研究中,米卡芬净也具有较好的预防或治疗效果<sup>[31]</sup>。

3. 肺移植受者:研究证实,米卡芬净可有效预防肺移植后 IFD 发生<sup>[32]</sup>。

总之,目前我国 DCD 器官移植处于快速发展阶段,IFD 问题日趋凸现。因此,对于 IFD 防治工作应有足够重视,需移植和重症监护等领域专家共同努力,应从抗真菌治疗手段及供者和受者的用药指征、用药时间等多个方面进行观察研究,在临床中不断总结经验。米卡芬净与其他药物间相互作用较少,与器官移植后常用的免疫抑制剂无明显相互作用,并具有更好的胃肠道和肾脏安全性,已被多项指南推荐用于 IFD 的防治,并在 SOT 中得到广泛应用。通过规范米卡芬净的应用,为器官移植全程提供良好的抗真菌治疗方案。

#### 六、利益声明

本共识的发布不存在与任何公司、机构或个人之间的利益冲突。

指南编写专家委员会

执笔:石炳毅,解放军第三〇九医院;朱有华,解放军海军军医大学附属长海医院

参与审定人员(按姓氏汉语拼音字母排序):陈刚,华中科技大学同济医学院附属同济医院;陈知水,华中科技大学同济医学院附属同济医院;郭文治,郑州大学第一附属医院;李永胜,华中科技大学同济医学院附属同济医院;刘懿禾,天津市第一中心医院;马麟麟,首都医科大学附属北京友谊医院;齐海智,中南大学湘雅二医院;石炳毅,解放军第三〇九医院;孙丽莹,首都医科大学附属北京友谊医院;吴波,无锡市人民医院;张伟杰,华中科技大学同济医学院附属同济医院;周洪澜,吉林大学白求恩第一医院;周江桥,武汉大学人民医院;周青山,武汉大学人民医院;朱同玉,复旦大学附属中山医院;朱有华,解放军海军军医大学附属长海医院

参 考 文 献

[1] 吕国悦,邱伟. 我国心脏死亡器官捐献供肝现状及肝移植的临床进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(1): 11-13. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5256. 2014. 01. 004.

[2] Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, et al. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2011, 13(6): 598-607. DOI: 10.1111/j. 1399-3062. 2011. 00646. x.

[3] Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Socioeconomic deprivation is independently associated with mortality post kidney transplantation[J]. Kidney Int, 2013, 84(4): 803-809. DOI: 10.1038/ki. 2013. 176.

[4] Grossi PA, Gasperina DD, Barchiesi F, et al. Italian guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2011, 43(6): 2463-2471. DOI: 10.1016/j. transproceed. 2011. 06. 020.

[5] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国实体器官移植受者侵袭性真菌病临床诊治指南(2016年版)[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(05): 300-305. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2016. 05. 009.

[6] 翁心华,朱利平. 抗真菌药物的合理应用[J]. 中华传染病杂志, 2010, 28(8): 507-509. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1000-6680. 2010. 08. 015.

[7] Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient[J]. Virulence, 2014, 5(1): 161-169. DOI: 10.4161/viru. 26187.

[8] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11): 960-966. DOI: 10.3760/j. issn:0578-1426. 2007. 11. 031.

[9] Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit [J]. Mycoses, 2011, 54(1): 46-51. DOI: 10.1111/j. 1439-0507. 2009. 01756. x.

[10] 王长希,邓荣海. 公民逝世后器官捐献感染性供者的移植应用[J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2016, 10(1): 24-28. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1674-3903. 2016. 01. 004.

[11] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11): 960-966. DOI: 10.3760/j. issn:0578-1426. 2007. 11. 031.

[12] Fischer SA, Lu K, AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2013, 13 Suppl 4: S9-21. DOI: 10.1111/ajt. 12094.

[13] Singh N, Huprikar S, Burdette SD, et al. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice[J]. Am J Transplant, 2012, 12(9): 2414-2428. DOI: 10.1111/j. 1600-6143. 2012. 04100. x.

[14] Gabardi S, Kubiak DW, Chandraker AK, et al. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients[J]. Transpl Int, 2007, 20(12): 993-1015. DOI: 10.1111/j. 1432-2277. 2007. 00511. x.

[15] Ikawa K, Nomura K, Morikawa N, et al. Assessment of micafungin regimens by pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis: a dosing strategy for Aspergillus infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 64(4): 840-844. DOI: 10.1093/jac/dkp298.

[16] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5): 503-535. DOI: 10.1086/596757.

[17] Walsh TJ, Goutelle S, Jelliffe RW, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in adult lung transplant patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(8): 3451-3459. DOI: 10.1128/AAC. 01647-09.

[18] Gaval J, Meije Y, Fort n J, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 Suppl 7: S27-48. DOI: 10.1111/1469-0691. 12660.

[19] Barr WH. Cyclosporine: the case for expanding bioequivalence criteria to include measures of individual bioequivalence in relevant population subsets [J]. Transplant Proc, 1999, 31 Suppl 3: S25-30.

[20] Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, et al. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers[J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(9): 1018-1024. DOI: 10.1177/0091270005279274.

[21] Cornely OA, Pappas PG, Young JA, et al. Accumulated safety data of micafungin in therapy and prophylaxis in fungal diseases[J]. Expert Opin Drug Saf, 2011, 10(2): 171-183. DOI: 10.1517/14740338. 2011. 557062.

[22] Stover KR, Farley JM, Kyle PB, et al. Cardiac toxicity of some echinocandin antifungals[J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(1): 5-14. DOI: 10.1517/14740338. 2013. 829036.

[23] Astellas Pharma Ltd. Mycamine 50mg and 100mg powder for solution for infusion[EB/OL]. UK: eMC, Last Updated on eMC 22-Jul-2016. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20997/SPC/ycamine+50mg+and+100mg+powder+for+solution+for+infusion/>

[24] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, 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): 1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933.

- [25] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 Suppl 7; S19-37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039.
- [26] Fagioli S, Colli A, Bruno R, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation; report of an AIFS consensus conference[J]. J Hepatol, 2014, 60(5): 1075-1089. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.021.
- [27] Mochizuki N, Matsumoto K, Ohno K, et al. Effects of hepatic CYP3A4 activity on disposition of micafungin in liver transplant recipients with markedly small-for-size grafts[J]. Transplant Proc, 2006, 38(10): 3649-3650. DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.10.146.
- [28] Saliba F, Pascher A, Cointault O, et al. Randomized trial of micafungin for the prevention of invasive fungal infection in high-risk liver transplant recipients[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(7): 997-1006. DOI: 10.1093/cid/ciu1128.
- [29] Sun HY, Cacciarelli TV, Singh N. Micafungin versus amphotericin B lipid complex for the prevention of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients[J]. Transplantation, 2013, 96(6): 573-578. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829d674f.
- [30] Zhao DD, Huang ZY, Hong LQ, et al. Massive hemorrhage caused by fungal infections after donation-after-cardiac-death kidney transplantation: clinical features, prevention and treatment experience[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2016, 96(20): 1570-1572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.20.005.
- [31] 袁铭, 石炳毅, 钱叶勇等. 米卡芬净预防及治疗肾移植围手术期侵袭性真菌感染的应用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(2): 339-340.
- [32] Koo S, Kubiak DW, Issa NC, et al. A targeted peritransplant antifungal strategy for the prevention of invasive fungal disease after lung transplantation: a sequential cohort analysis[J]. Transplantation, 2012, 94(3): 281-286. DOI: 10.1097/TP.0b013e318255f864.

(收稿日期: 2017-06-15)

## • 消息 •

## 中华器官移植杂志 2017 年器官移植青年医师论坛会议通知

为了培养青年医师科研能力,提高青年医师科研和写作水平,同时为中华器官移植杂志的作者和审稿队伍储备人才,由中华器官移植杂志编辑委员会、中华器官移植杂志编辑部主办,解放军第三〇三医院移植医学研究院、中华器官移植杂志南宁审稿工作站承办的“中华器官移植杂志 2017 年器官移植青年医师论坛”将于 2017 年 12 月 29-31 日在广西南宁召开。会议将以代表主题发言,专家就(1)科研设计、(2)科学价值(包括创新性、实用性)、(3)撰写评价等现场点评的方式进行。中华器官移植杂志将从参会论文中择优录用、刊发。现将会议有关事宜通知如下:

会议主题:新形势下问题为导向的器官移植基础与临床研究

代表对象:年龄≤45 岁的移植相关研究人员

会议费用:本次会议不收会务费

论文要求:撰稿格式与中华器官移植杂志要求一致,需有中文摘要(含目的、方法、结果、结论四部分)和正文全文,字数不限

投稿邮箱:sxywn@sohu.com; 2215966868@qq.com; 邮件主题为“会议投稿”

截稿时间:2017 年 11 月 25 日

通信地址:(1)解放军第三〇三医院移植医学研究院:南宁市植物路 52 号,邮政编码:530021;联系人:董建辉(电话:13481099080);(2)中华器官移植杂志编辑部:武汉市江岸区胜利街 155 号,邮政编码:430014;联系人:季欢(027-82806143, 13317108252)

会务咨询:解放军第三〇三医院移植医学研究院 董建辉,电话:13481099080