

· 临床药师与用药监护 ·

# 1 例肾移植术后严重毛霉菌合并 鲍曼不动杆菌感染患者的药学服务

刘小华<sup>1,2</sup> 邱晓燕<sup>1</sup>

(1. 复旦大学附属华山医院 上海 200040; 2. 南京医科大学第一附属医院)

**摘要** 本文报道临床药师对 1 例肾移植术后毛霉菌合并鲍曼不动杆菌感染患者进行药学服务, 介绍临床药师对毛霉菌感染治疗方案和对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌治疗方案的选择、药物相互作用、用法用量、不良反应等方面参与保障患者药学服务的工作。

**关键词** 临床药师; 肾移植; 毛霉菌感染; 鲍曼不动杆菌感染; 药学服务

**中图分类号:** R97      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1005-0698(2019)03-0185-05

## Pharmaceutical Care of Drug Treatment for One Patient with Severe Infection Caused by *Mucormycosis* and *Acinetobacter baumannii* after Kidney Transplantation

Liu Xiaohua<sup>1,2</sup>, Qiu Xiaoyan<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China;

2. The First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University

**ABSTRACT** The article reports pharmaceutical care of a renal transplantation recipient with *mucormycosis*-infection caused by *Acinetobacter baumannii*, and introduced clinical pharmacist's services in the treatment protocol of antimicro-

bial use of mucor infection, carbapene-resistant *Acinetobacter baumannii* infection, drug interactions, adverse drug reactions and other aspects involved in patient medication safety.

**KEY WORDS** Clinical pharmacist; Kidney transplantation; *Mucormycosis* infection; *Acinetobacter baumannii* infection; Pharmaceutical care

感染是引起肾移植患者死亡的重要原因。肾移植术后患者由于免疫力低下,对许多机会致病菌微生物的防御能力明显下降,易发生混合型感染和机会性感染。重症感染患者,不仅需要强效的抗菌药物,还需调整免疫抑制方案。此类患者用药品种多,用药复杂,制定药物治疗方案时,既要药动学与药效学方面的因素,又要考虑选用的药物是否与免疫抑制药存在相互作用,同时尽量避免使用具有明显肾毒性的药物,这些问题对临床药物治疗提出了很高的要求。本文介绍临床药师对1例肾移植术后毛霉菌合并鲍曼不动杆菌感染患者开展的药学服务,总结药学服务要点,为临床用药提供参考。

### 1 病例资料与治疗经过

患者,男,56岁,于2017年7月21日行同种异体肾移植术,术后予甲泼尼龙+巴利昔单抗免疫诱导,泼尼松+麦考酚钠+他克莫司免疫维持治疗。术后患者恢复良好,肌酐最低  $73 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。7月31日~8月24日,患者一直发热,体温波动在  $38 \sim 39^\circ\text{C}$ ,肌酐持续升高至  $208 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。肾脏穿刺未发现排异反应。怀疑患者存在感染,但未发现感染源。期间应用头孢哌酮/舒巴坦、美罗培南、达托霉素、米卡芬净、哌拉西林/他唑巴坦、替加环素等抗感染治疗,静注免疫球蛋白+血浆置换+甲泼尼龙抗排异治疗。但患者仍有低热,肌酐升至  $341 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,考虑肾后性梗阻因素,B超引导下经皮肾盂造瘘术,引出暗黄色液体送培养。9月15日确诊为移植肾毛霉菌感染。予泊沙康唑  $400 \text{ mg}$  ( $10 \text{ ml}$ ), *po*, *bid*,肾盂造瘘处予  $0.9\%$  氯化钠溶液冲洗。免疫抑制药减量。治疗后,患者体温下降。9月24日患者诉脐周及左下腹疼痛,腹部CT示右下腹移植肾肿大伴肾周异常密度影,9月25日行移植肾切除术。切除后予两性霉素B脂质体抗感染治疗。9月26日患者体温升高,考虑腹腔内感染可能。加用哌拉西林/他唑巴坦  $2.25 \text{ g}$   $q12\text{h}$  经验性抗感染治疗。患者体温热峰下移,最高  $37.6^\circ\text{C}$ 。9月28日起规律血透。10月4日腹腔引流液培养鲍曼不动杆菌阳性,停用哌拉西林/他唑巴坦,予头孢哌酮/舒巴坦  $1.5 \text{ g}$   $q12\text{h}$  (血透后用) + 阿米卡星  $0.4 \text{ g}$

*qod* (血透后用)。患者体温波动于  $37.2 \sim 37.4^\circ\text{C}$ 。10月16日停用头孢哌酮/舒巴坦,阿米卡星继续治疗满3周后停药。10月18日复查腹部CT示腹腔积液明显吸收。患者一般情况可,体温维持于  $36.9 \sim 37.3^\circ\text{C}$  之间,右侧颈内静脉永久置管维持血透,泊沙康唑  $400 \text{ mg}$ , *po*, *bid* 抗真菌治疗中,病情平稳,予出院。

患者主要治疗经过见图1,肌酐及体温变化见图2。患者治疗期间主要免疫抑制药物应用情况见表1,主要抗感染药物应用情况见表2。

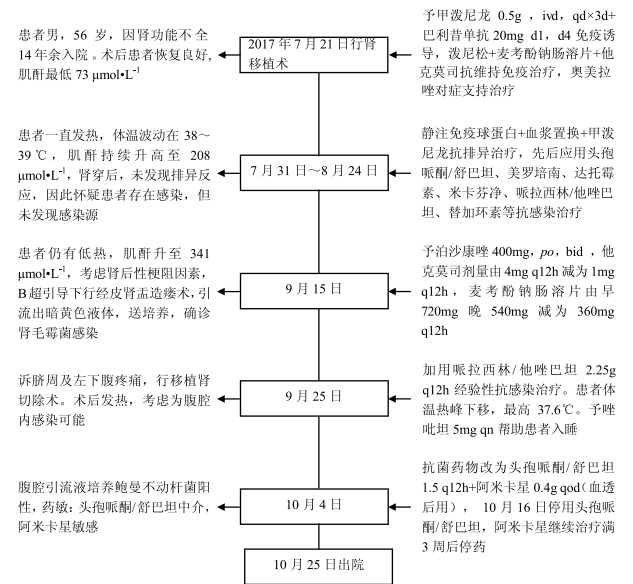
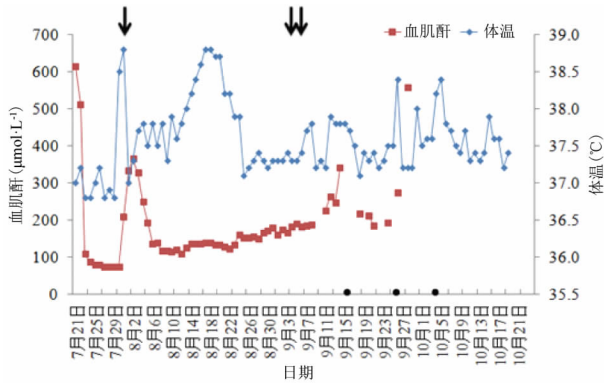


图1 患者重要治疗信息及时间轴

### 2 药学服务

#### 2.1 抗感染药物治疗

2.1.1 毛霉菌感染的治疗 毛霉菌感染的一线药物治疗方案为两性霉素B脂质体或泊沙康唑,考虑肾移植患者,予泊沙康唑  $400 \text{ mg}$  *bid* 治疗;因胃pH影响泊沙康唑吸收,抑酸药物可导致泊沙康唑血浆浓度降低,药师建议停用奥美拉唑。医师未采纳,患者移植肾切除后,激素逐渐减停后,停用了奥美拉唑。治疗后患者仍有低热,加用两性霉素B脂质体。但加用后,患者出现体温升高。临床药师查阅文献及相关指南发现,目前尚无有力证据证实联合抗真菌治疗优于单用,鉴于两性霉素B脂质体不良反应较多,患者体温再次升高可能与腹腔感染有关,



注: ↓:表示第一次抗排异治疗时间(肌酐 208  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 予甲泼尼龙 360 mg qd  $\times 3$  d,联合血浆置换 5 次); ↓ ↓:表示第二次抗排异治疗时间(病理提示毛细血管淋巴细胞浸润,肌酐逐渐上升,予静注免疫球蛋白 10g + 血浆置换 + 甲泼尼龙 240 mg  $\times 3$  d 抗排异); ·:表示主要病情变化节点(9月15日移植肾穿刺液二代测序毛霉菌阳性,9月25日移植肾切除手术,10月4日腹腔引流液培养:鲍曼不动杆菌)。

图2 患者治疗过程中体温及肌酐变化

表1 患者治疗期间主要免疫抑制药物应用情况

免疫抑制药名称	用药时间	用法用量	
注射用甲泼尼龙	7月21日	1000mg	
	7月22~24日	500mg	
泼尼松片	7月25日	80mg	
	7月26日	70mg	
	7月27~29日	60mg 减至 40mg	
	7月30日	30mg	
	7月31日~8月1日	360mg	
注射用甲泼尼龙	7月21日~8月1日	360mg	
	泼尼松片	8月2~7日	80mg 减至 30mg
		8月8~23日	20mg
	8月24日~9月3日	40mg	
	9月4~6日	30mg	
9月7日	25mg		
注射用甲泼尼龙	9月8~10日	360mg	
	泼尼松片	9月11~25日	20mg
他克莫司胶囊	7月22~26日	3mg q12h	
	7月27日~8月13日	4mg q12h	
	8月14~19日	早 3mg,晚 4mg	
	8月20~26日	3.5mg q12h	
	8月27日~9月4日	5mg q12h	
	9月5~14日	早 5mg,晚 4mg	
	9月15~18日	2mg q12h	
	9月19~25日	1mg q12h	
麦考酚钠肠溶片	7月22~24日	720mg q12h	
	7月25~29日	540mg q12h	
	7月30日~9月18日	早 720mg,晚 540mg	
	9月19~25日	360mg q12h	

注:9月25日移植肾切除后,停用他克莫司和麦考酚钠肠溶片,甲泼尼龙剂量每3d减5mg直至停用。

不能排除药物热,因此临床药师建议停用两性霉素 B 脂质体,将泊沙康唑 400 mg bid 改成 200 mg qid,嘱患者泊沙康唑可与高脂食物同时服用,或可用碳酸饮料送服,以提高泊沙康唑生物利用度。医师采

表2 患者治疗期间主要抗感染药物应用情况

抗感染药物名称	治疗时间	用法用量
注射用头孢哌酮/舒巴坦	7月31日~8月20日	3g q12h
	10月4~15日	1.5g q12h
注射用美罗培南	8月16~20日	0.5g q8h
	9月6~8日	0.5g q8h
注射用达托霉素	8月16~20日	360mg qd
注射用米卡芬净	8月21日~9月2日	100mg qd
注射用哌拉西林/他唑巴坦	8月21日~9月2日	4.5g q12h
注射用哌拉西林/他唑巴坦	9月3日~10月3日	2.25g q12h
注射用替加环素	9月6~8日	50 mg q12h (首剂 100 mg)
泊沙康唑混悬液	9月15日~10月24日	400mg bid
注射用两性霉素 B 脂质体	9月27日	10mg
	9月28日	20mg
	9月29日	30mg
阿米卡星	10月4~24日	0.4g qod

纳部分建议,停两性霉素 B 脂质体。为了不影响患者夜间休息,未改变泊沙康唑用药频次,嘱患者餐中服药,并尽可能食用一些含脂肪较高的食物。

2.1.2 腹腔感染的治疗 患者移植肾切除术后体温反复,考虑腹腔感染,经验性予哌拉西林/他唑巴坦抗感染,临床药师建议,患者肌酐  $556 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,肾小球滤过率(eGFR)  $9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ,规律血透,建议哌拉西林/他唑巴坦应用剂量最大可用到 2.25 g q8h,血透日血透后加用 0.75 g。医师未采纳,予哌拉西林/他唑巴坦 2.25 g q12h,血透日血透后用。10月4日患者腹腔引流液培养耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌,根据药敏选用头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星,药师建议:患者 eGFR  $9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ,规律血透,舒巴坦最大日剂量为 1 g,因此可予头孢哌酮/舒巴坦 1.5 g q12h,血透日血透后给药,也可考虑单用舒巴坦制剂,阿米卡星可予  $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q48} \sim 72\text{h}$ ,透析后给药。医师采纳,予头孢哌酮/舒巴坦 1.5 g q12h + 阿米卡星 0.4 g qod,血透后给药。

2.2 免疫抑制治疗及其他对症支持治疗

2.2.1 泊沙康唑对他克莫司浓度的影响 泊沙康唑是 CYP3A4 的强效抑制药,他克莫司主要通过 CYP3A4 代谢,因此泊沙康唑可导致他克莫司的  $C_{\text{max}}$  和 AUC 显著增加。临床药师建议:在应用泊沙康唑治疗时,将他克莫司的剂量减至初始剂量的约 1/3。医师采纳,他克莫司从原来 4 mg q12h 减至 1 mg q12h。他克莫司浓度维持在  $5 \sim 6 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。

2.2.2 唑吡坦与泊沙康唑的相互作用 患者移植

肾切除后,夜间焦虑失眠,因此予唑吡坦帮助患者休息。药师建议:患者严重肾功能损伤,相比肾功能正常患者,唑吡坦需要减量。此外,泊沙康唑作为CYP3A4强效抑制药,可能会增强唑吡坦的作用,因此也需要酌情减量。医师采纳:予唑吡坦5 mg qn服用。

### 3 讨论

#### 3.1 毛霉菌病治疗的用药方案

毛霉菌感染是一种机会性感染,有研究显示在毛霉菌病在实体器官和造血干细胞移植患者中发生率为2%~8%。而肾毛霉菌病发生率仅为0.02%<sup>[1]</sup>,一般需要手术清创和抗真菌药物联合治疗<sup>[2,3]</sup>。初始药物治疗方案首选两性霉素B脂质体<sup>[4]</sup>,泊沙康唑可作为挽救治疗或降阶梯治疗。但对于不能耐受初始治疗方案或效果不佳的患者,可选用泊沙康唑作为一线治疗<sup>[5]</sup>,应用疗程指南未给出明确建议,但必须应用到临床感染症状缓解,影像学检查提示病灶不再活动,常常需要数月。该患者肾移植术后,考虑两性霉素B脂质体肾毒性较大,因此予泊沙康唑400 mg bid口服<sup>[6]</sup>。泊沙康唑口服混悬剂的吸收程度极易受到食物、胃肠功能等因素影响,导致个体间药动学参数差异较大,血药浓度值波动范围大,生物利用度较低等问题<sup>[7]</sup>。Krishna<sup>[8]</sup>研究显示,与高脂饮食或碳酸饮料同时服用,泊沙康唑的血药浓度峰浓度和AUC增加幅度分别为65%~137%和66%~161%,但与质子泵抑制药如奥美拉唑合用会导致泊沙康唑的峰浓度和AUC降低46%和32%。因此临床药师建议停用奥美拉唑,嘱患者适量食用含脂肪的食物或可用碳酸饮料送服。医师未采纳,继续应用奥美拉唑。

患者期间体温一直未恢复正常,且有增高趋势。一项回顾929例接合菌感染的报道显示,手术切除病灶联合抗真菌治疗可提高治愈率。而与局部感染比较,全身播散性接合菌感染死亡率可高达94%,甚至100%<sup>[9]</sup>。Song<sup>[10]</sup>研究表明全身播散型毛霉菌感染死亡率可达76%。因此决定切除移植肾,去除感染病灶。移植肾切除后,医生加用两性霉素B脂质体抗感染治疗。临床药师建议,可停用两性霉素B脂质体,Kyvermitakis<sup>[11]</sup>研究显示两性霉素B联合唑类或棘白菌素类治疗效果不优于两性霉素单用或泊沙康唑单用。如果担心患者口服混悬液生物利用度较低,可考虑将患者泊沙康唑400 mg bid改为200 mg qid。Ezzet<sup>[12]</sup>研究显示800 mg qd给药方式

改为400 mg bid或200 mg qid,AUC能分别提高98%和220%。且泊沙康唑在组织中浓度较高,Blennow<sup>[13]</sup>研究显示泊沙康唑组织浓度可达到血浆浓度的40~50倍。医师采纳,停用两性霉素B脂质体,考虑不影响患者正常生活,未更改患者泊沙康唑服用频次。患者移植肾切除后,停用免疫抑制药,激素逐渐减停,同时停用奥美拉唑。

#### 3.2 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌治疗方案

鲍曼不动杆菌具有强大的获得性耐药性和克隆传播的能力,共识推荐多重耐药鲍曼不动杆菌感染根据药敏选用头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林舒巴坦或碳青霉烯类抗菌药物,可联合应用氨基糖苷类抗菌药物或氟喹诺酮类药物等<sup>[14]</sup>。该患者多重耐药鲍曼不动杆菌感染,头孢哌酮/舒巴坦敏感,碳青霉烯类耐药,因此选用头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星抗感染治疗。

#### 3.3 免疫抑制治疗及其他对症支持治疗方案的调整

激素+他克莫司+麦考酚钠肠溶片是目前肾移植患者维持免疫抑制治疗的最优方案<sup>[15]</sup>。麦考酚钠肠溶片肾移植免疫抑制的最佳浓度仍然不清楚,指南不推荐常规监测麦考酚钠肠溶片血药浓度<sup>[16]</sup>。因此麦考酚钠肠溶片剂量根据患者体重决定,存在感染时适当减量。他克莫司主要经过CYP3A4代谢,很多药物可影响他克莫司的浓度。泊沙康唑是CYP3A4的强效抑制药,会与苯二氮草类、苯妥英、他克莫司、西罗莫司等发生药物相互作用。如静脉注射咪达唑仑时并予泊沙康唑200 mg和400 mg bid会使咪达唑仑消除减慢,且AUC分别增加4.6倍和6.2倍<sup>[17]</sup>。该患者服用泊沙康唑同时,应用他克莫司和唑吡坦,因此药师建议减低他克莫司和唑吡坦剂量。整个期间患者他克莫司浓度控制良好。患者也无嗜睡现象。

#### 3.4 小结

肾移植肾毛霉菌感染国内几乎无相关报道。肾移植术后出现少见感染时最重要的是早期确诊,诊断较晚往往导致预后不良。Chamilos<sup>[18]</sup>研究显示接合菌晚治疗6d死亡率增加1倍。毛霉菌感染的危险因素除包括糖尿病、糖皮质激素治疗、实体器官移植等这些传统因素外,还包括肾功能不全、应用伏立康唑或卡泊芬净<sup>[19]</sup>。回顾该患者肾移植术后,长期应用糖皮质激素,曾用过米卡芬净,是接合菌感染的高危患者。因此在确诊毛霉菌感染后,立即选用有效性和安全性均较好的泊沙康唑治疗。应用泊沙康

唑治疗时,考虑到泊沙康唑吸收的影响因素和与其他克莫司、唑吡坦之间的相互作用,调整了泊沙康唑服用方法和免疫抑制药的剂量,减低了唑吡坦剂量。但最终因感染较重切除移植肾。移植肾切除后又出现腹腔感染,应用抗菌药物时考虑患者肾功能和血透对药物清除的影响,进行了相关用药调整。

此外,该类患者口服药物多,保证患者的依从性也是药物治疗成功的关键因素之一。此类特殊人群药物治疗比较复杂,是临床药师开展药学服务的重点服务对象。根据肾移植术后感染的治疗原则,从抗感染、药物相互作用、药动学/药效学等多方面进行药学服务,在临床实践中大大提高临床药师的专业能力,也为开展药学服务奠定了良好基础。

### 参 考 文 献

- 1 Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, et al. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(11):1629-1636
- 2 Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(1):143-163
- 3 Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(12):1743-1751
- 4 McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, et al. Mold infections of the central nervous system[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2):150-160
- 5 Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Meis JF, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(Suppl 3):1-4
- 6 Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340:764
- 7 Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(2):658-666
- 8 Krishna G, Moton A, Ma L, et al. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gas-

- tric conditions in healthy volunteers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(3):958-966
- 9 Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5):634-653
- 10 Song Y, Qiao J, Giovanni G, et al. Mucormycosis in renal transplant recipients: review of 174 reported cases[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):283
- 11 Kyvernitakis A, Torres HA, Jiang Y, et al. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(9):811.e1-811.e8
- 12 Ezzet F, Wexler D, Courtney R, et al. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(2):211-220
- 13 Blennow O, Eliasson E, Pettersson T, et al. Posaconazole concentrations in human tissues after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(8):4941-4943
- 14 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J].*中华医药科学*, 2012, 2(8):3-8
- 15 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 3):S1-S155
- 16 Kiang TK, Ensom MH. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate in adult solid organ transplant patients: an update[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(5):545-553
- 17 Krishna G, Moton A, Ma L, et al. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetic properties of oral and intravenous midazolam: a phase I, randomized, open-label, crossover study in healthy volunteers[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(2):286-298
- 18 Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(4):503-509
- 19 Singh N, Aguado JM, Bonatti H, F, et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(6):1002-1011

(2018-04-02 收稿 2019-01-04 修回)