

侵襲性黴菌感染 – 找出個別患者的最適治療藥物

王妤文¹

¹台大醫院藥劑部，台北，台灣

摘要

在侵襲性黴菌感染中，有許多重要的因子影響著治療成功與否，其中即時給予正確的抗黴菌藥品相當重要，足以影響病人預後。而選用抗黴菌藥品，常需要考慮的面向包含：挑選適合且安全的藥品、給予正確且足夠的劑量、及時給予等，應用不同抗黴菌藥品間的藥物動力學 (pharmacokinetics) 及藥物效力學 (pharmacodynamics) 等差異，充分評估在面對不同黴菌感染狀態下最適切的藥品選擇。目前用於侵襲性黴菌感染的診斷工具包含培養、組織切片、顯微鏡檢查及生物標記等等。而關於侵襲性黴菌的治療可粗分為侵襲性麴菌與侵襲性白黴菌兩部分進行討論。針對侵襲性麴菌感染，目前許多國家的感染症相關學會皆有制定相關的臨床治療準則，台灣亦有發表臨床治療準則。其中 voriconazole 皆為被高度建議作為侵襲性麴菌感染的第一線用藥。而侵襲性白黴菌治療則因為相關研究較為缺乏，所以治療建議的證據等級皆無法達到最高等級，而目前 Isavuconazole 具有較廣的抗菌譜、線性藥動學參數、較少的個體間差異、較少的藥品不良反應等特色，皆不比目前其他 azole 類抗黴菌製劑遜色，甚至更加安全，使得臨床治療侵襲性黴菌病患時可以有新的選擇。(生物醫學 2021;14(1):35-43)

關鍵字：侵襲性黴菌感染、個別化治療、骨髓移植、重症醫學

在侵襲性黴菌感染中，有許多重要的因子影響著治療成功與否。第一，感染的部位及局部的感染控制成效，例如：針對局部感染進行手術介入；第二，宿主的免疫力；第三，致病菌對於不同抗生素的敏感性，並給予相對應適當的抗黴菌藥品治療。而選用抗黴菌藥品常需要考慮的面向包含：挑選適合

且安全的藥品、給予正確且足夠的劑量、及時給予等。應用不同抗黴菌藥品間的藥物動力學 (pharmacokinetics) 及藥物效力學 (pharmacodynamics) 等差異，以充分評估在面對不同黴菌感染狀態下最適切的藥品選擇。為了達到正確、有效、即時的目標，治療侵襲性黴菌感染必須仰賴團隊合作才能成

通訊作者:王妤文

電話:02-2312-3456

地址:100台北市中正區中山南路7號

電子郵件: 100759@ntuh.gov.tw

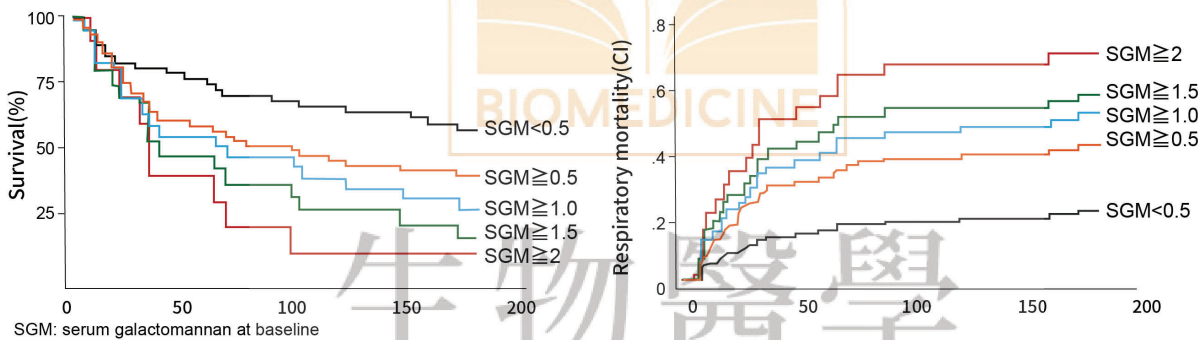
2021年1月5日來稿；2021年1月26日修改；2021年2月2日同意刊登

功，團隊應包含成人/小兒感染專科醫師、影像科醫師、微生物學專家、藥師、血液腫瘤科及重症專科醫師¹。

即時給予正確的抗黴菌藥品在治療侵襲性黴菌治療中相當重要，足以影響病人的預後。依 Fisher 等人所發表的研究可知，針對 210 位接受異體幹細胞移植後患者的血清與支氣管沖洗液中 galactomannan test 的效價高低（可作為侵襲性黴菌感染嚴重度的替代標記）對於病人 42 天與 180 天的存活率有顯著負相關，意即若是越延遲有效的抗黴菌藥品治療，病人存活率將會顯著降低（圖一）²。這樣的現象亦存在於侵襲性白黴菌（invasive mucormycosis）及念珠菌血症感染：在侵襲性白黴菌中若是延遲治療至 6

emptive) 及確定治療 (directed)。1980 年代問市的抗黴菌藥品非常稀少，故並沒有預防用藥的觀念。隨時代演進至 1990 年代之際，上市的抗黴菌藥品日漸增加，例如：itraconazole、voriconazole 或是 posaconazole 等，其療效與安全性皆表現不錯，是相當吸引人的藥品，所以便有針對高風險族群預防性使用抗黴菌藥品的想法，然而肇因於缺乏精確的診斷工具，使得侵襲性黴菌感染的死亡率仍然居高不下。

時至今日使用於侵襲性黴菌感染的診斷工具已包含培養、組織切片、顯微鏡檢查及生物標記等等，其中利用基質輔助雷射脫附游離/飛行時間質譜法（matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight,



圖一、不同的 galactomannan test 效價高低對預後產生的影響

天以上，其 84 天的存活率低於 20% 在念珠菌血症感染中，若是未在 12 小時內給予正確的抗黴菌藥品，為一可預測死亡率的重要危險因子^{3,4}。

治療策略包含預防 (prophylaxis)、經驗性治療 (empirical)、先發治療 (pre-

MALDI-TOF) 加速致病黴菌鑑定、開發聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction; PCR) 作為生物標記的應用，在加速及增加診斷的時效性與正確性⁵⁻⁹。Arvanitis 等人嘗試分析結合 galactomannan test 與 PCR 以提升侵襲性黴菌診斷正確性發現，若是合併兩種檢驗，可將其陽性預測值 (positive

predictive value; PPV) 提升至 88%，其陰性預測值 (negative predictive value; NPV) 更是高達 95%，本篇研究結論若 galactomannan test 與 PCR 檢測皆呈陰性，則可排除侵襲性麴菌感染，另一方面，若 galactomannan test 與 PCR 皆呈現陽性時應高度懷疑病患應有侵襲性麴菌感染¹⁰。另外次世代定序分析 (next generation sequencing; NGS) 未來即將應用於侵襲性黴菌感染鑑定致病菌，相較於傳統培養方式，NGS 可縮短約為一半的鑑定時間，改善診斷時效性，且其鑑定與傳統方式互相對比，致病菌種類的吻合程度可達 93.7%，代表其準確度亦相當高¹¹。未來 NGS 可應用之族群相當廣泛，例如：黴菌深部組織感染，無法進行切片者、免疫不全患者的定期監測、或是感染源不明，無法精確診斷致病菌者等等^{12,13}。而目前市面上可取得的診斷工具為即時檢測 (point-of-care)，可取得的套件分為兩種：lateral flow assay (LFA) 及 lateral flow device (LFD)。相對於傳統的 galactomannan test，主要優勢為大幅縮短 galactomannan test 約需 3 小時才能完成檢測，然而 LFA 及 LFD 基本上僅需 15-45 分鐘便能獲得檢測結果，此兩種檢測方式所獲得的 galactomannan test 與傳統方式所獲得之檢測結果相關性高。

反觀侵襲性白黴菌的診斷十分困難，並無類似 galactomannan test 的生物標記可供臨床檢測使用，大多數發展的診斷工具仍以 PCR 為主，其敏感度佳，不同的實驗室檢測平均皆能達 90-100%，而商業套件 Pathonostics—MucorGenius[®] 主要以 PCR 檢測白黴菌屬的基因型，無法得知確切感染的黴菌種類¹⁴⁻¹⁸。另外，亦可利用侵襲性白黴菌容易造成血管阻塞的特性，藉由電腦斷層肺血管攝影 (Contrast-enhanced Pulmonary Computed Tomography Angiography) 偵測血管栓塞的狀況，作為輔助診斷證據。

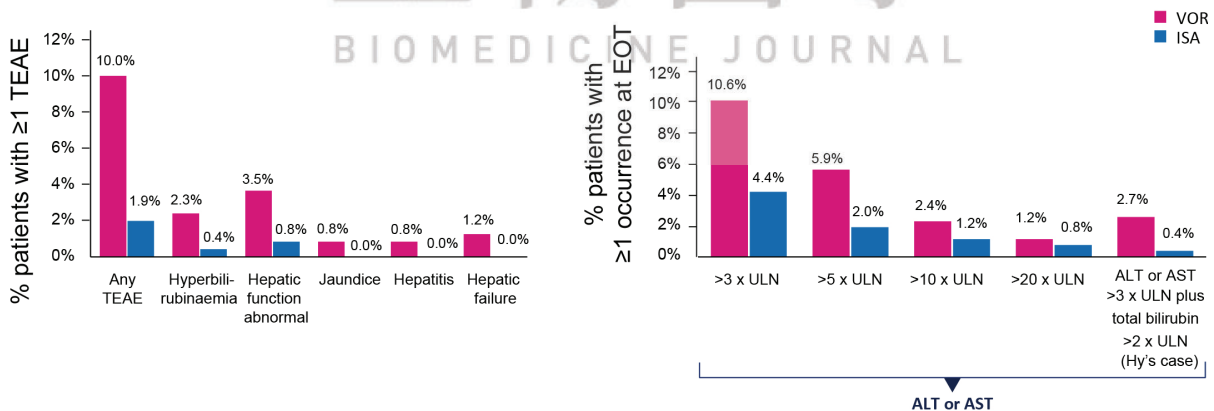
因上述檢測工具的進步，目前治療侵襲性黴菌感染的流程將能更精確地定義出高風險族群，給予抗黴菌藥品預防對於其他非高風險族群患者而言，亦能利用相對應的生物標記、影像學檢查或是 PCR 等工具，快速獲得可能的致病菌種類，給予先發治療。整體總結而言，應可有效改善侵襲性黴菌感染患者的預後。

關於侵襲性黴菌的治療，可分為侵襲性麴菌與侵襲性白黴菌兩部分進行討論。針對侵襲性麴菌感染，目前許多國家的感染症相關學會皆有制定相關的臨床治療準則，如：IDSA¹⁹、ECIL²⁰、ESCMID-ECMM-ERS²¹、Australia²²等(註)，台灣亦有發表臨床治療準則²³。莫衷一是的是，voriconazole 皆為被

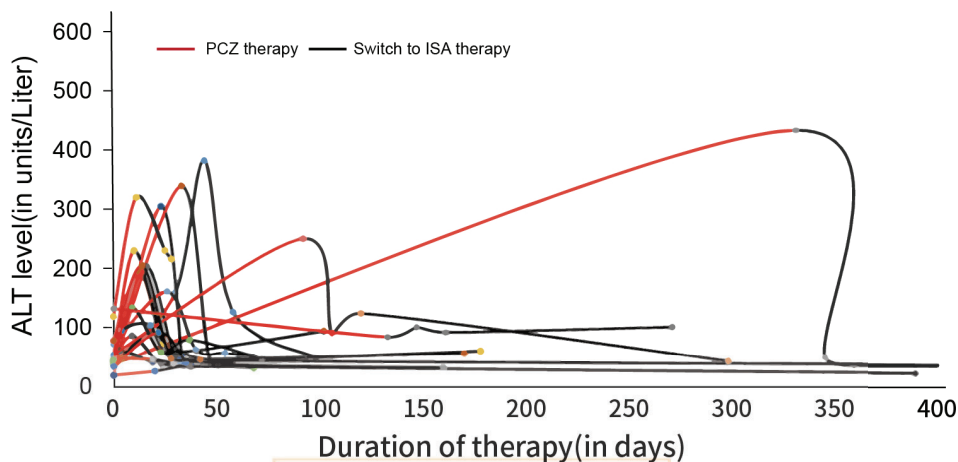
(註) IDSA: Infectious Diseases Society of America; ECIL: European Conference on Infections in Leukaemia; ESCMID-ECMM-ERS: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases- European Confederation of Medical Mycology- European Respiratory Society

高度建議做為侵襲性黴菌感染的第一線用藥。反觀侵襲性白黴菌治療則因為相關研究較為缺乏，所以治療建議的證據等級皆無法達到最高等級，主要建議使用的藥品為 amphotericin B 或是 posaconazole，且進行感染源控制十分重要，必要時須進行手術清創，以協同抗黴菌藥品達到較佳的感染控制^{20,24}。就現階段資料看來，無論是侵襲性黴菌或是侵襲性白黴菌治療皆有相對應之抗黴菌藥品或是感染源控制的建議，那我們真的還需要另外新型的抗黴菌藥品嗎？答案是需要的，主要是因為無論是 voriconazole 或是 posaconazole 都有一些臨床使用的困難或是特殊的不良反應、藥品交互作用等，使得治療成效或藥品不良反應皆無法準確預期，相反地，isavuconazole 具有較廣的抗菌譜、線性藥動學參數、較少的個體間差異、較少的藥品不良反應等特點，皆不比目前其他 azole 類抗黴菌藥品遜色，更甚者更加安全，使得臨床治療病患時不再綁手綁腳。

接下來簡介 isavuconazole。Isavuconazole 平時以一前驅藥品 (isavuconazonium sulfate) 存在，進入人體後會快速被血漿中的酯酶 (esterase) 分解為活性 isavuconazole，此前驅藥品水溶性佳，故製劑中並不含環糊精 (cyclodextrin) 作為助溶劑，因此可減少可能相關的腎毒性發生²⁵。體外試驗發現，isavuconazole 的抗菌譜與 posaconazole 相似，皆對白黴菌感染有效，其療效亦在 VITAL 臨床研究中證實，雖然試驗人數不多，但仍可看出相對於 amphotericin B，isavuconazole 療效相似且耐受度佳²⁶。在 VITAL 研究中，針對混合型的侵襲性黴菌感染病患進行次族群分析發現，在 15 位病人使用 isavuconazole 治療之下，42 天的死亡率為 13.3%，84 天的死亡率為 26.7%，且無論是否感染侵襲性黴菌，其總死亡率 (all cause mortality) 皆無顯著不同²⁷。在組織穿透力方面，經由小鼠模型測試得知，isavuconazole 對於身體組織穿透能力佳，包含可穿透腦血管障蔽 (blood-brain barrier)，在大腦組織或是眼



圖二、SECURE 研究中 isavuconazole 與 voriconazole 的藥品不良反應發生率



圖三、SECURE 研究中 isavuconazole 與 voriconazole 的藥品不良反應發生率

睛組織內達到相對於血液的較高濃度²⁸。針對 isavuconazole 用於人類中樞神經感染成效如何？則可參考 Schwartz S 等人針對臨床試驗 (SECURE 及 VITAL) 及指定藥物患者使用計畫中診斷包含中樞神經侵襲性黴菌感染病人進行次族群分析的報告，其 6 周與 12 周的整體存活率分別為 80.6% 與 69.4%，是相當不錯的治療成績²⁹。

關於 isavuconazole 的不良反應方面而言，從 SECURE 研究中可發現：相較於 voriconazole，isavuconazole 的肝毒性發生率顯著低於 voriconazole，無論是 AST 或 ALT 升高、黃疸或甚至是肝衰竭等方面(圖二)³⁰。而在血液腫瘤病患族群長期追蹤 2 年的安全性資料顯示 isavuconazole 並未有因長期使用而延遲發生的不良反應的報告³¹。相較於 posaconazole 而言，亦有報告顯示血液腫瘤病患使用 posaconazole 若發生肝臟酵素升高的不良反應，轉換為 isavuconazole 使用皆能使肝臟酵素逐步下

降至正常範圍 (圖三)，間接支持 isavuconazole 相較於 posaconazole 有較低肝毒性的發生率³²。Isavuconazole 較為特殊的不良反應為引起 QTc 間期縮短，與其他 azole 類抗黴菌藥品不同，其大多為引起 QTc 間期延長。而因為此特殊不良反應，所以 isavuconazole 禁用於罹患有先天短 QT 症候群的患者身族群。根據 Mellinghoff 等人所發表的研究顯示，持續使用 isavuconazole 下，病患 QTc 間期平均縮短 36.5 ± 38.8 毫秒³。

與 voriconazole 或 posaconazole 不同的是，isavuconazole 與其他藥品的交互作用較少，且影響程度較弱，肇因於 isavuconazole 為一中度 CYP3A4 抑制劑，並不影響 CYP2C9 或 CYP2C19 的酵素作³⁴。若需與免疫抑制劑併用，如：cyclosporine、tacrolimus、sirolimus 等，建議可小心追蹤免疫抑制劑濃度，並依據其血中濃度進行相對應之劑量調整，並不須因

併用 isavuconazole 而預先經驗性調低免疫抑制劑的劑量。

而對於一個新藥，尤其是抗黴菌藥品，最常問的問題皆是是否需要進行療劑監測 (therapeutic drug monitoring)？是否具有建議的治療濃度區間？要回答這個問題，必須先確定藥品血中濃度是否與療效或是不良反應有關。根據 SECURE 研究的分析顯示，isavuconazole 的血中濃度與病患治療的成效反應或是肝毒性皆無直接關係，因此目前並無充分證據顯示 isavuconazole 應常規進行療劑監測，但在特殊族群，像是嚴重移植抗宿主疾病、小兒或青少年、中樞神經感染或感染潛在具抗藥性之黴菌等等患者，可考慮進行血中藥品濃度測定，提供臨床治療參考³⁵。

總結來說，針對侵襲性白黴菌感染，isavuconazole 的治療地位與 liposomal amphotericin B 相同，可做為維持治療的選擇²⁴；針對侵襲性麴菌而言，isavuconazole 與 voriconazole 並列為治療的首選藥¹⁹⁻²³。相較於 voriconazole，isavuconazole 的優勢包含抗菌範圍較廣、藥品交互作用較少、病患耐受度較佳等，對於特殊部位（如中樞神經）或是混合型的黴菌感染亦有相當的證據支持 isavuconazole 的使用，整體而言，在前述的黴菌感染中，isavuconazole 皆為相當不錯的選擇。

參考文獻

1. Agrawal S, Barnes R, Bruggemann RJ, Rautemaa-Richardson R, Warris A. The role of the multidisciplinary team in antifungal stewardship. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:ii37-ii42.
2. Fisher CE, Stevens AM, Leisenring W, Pergam SA, Boeckh M, Hohl TM. The serum galactomannan index predicts mortality in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2013;57:1001-4.
3. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:503-9.
4. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-5.
5. Barton RC. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis: from diagnosis to prediction of outcome. *Scientifica (Cairo)* 2013;2013:459405.
6. Bikandi J, San Millan R, Regulez P, Moragues MD, Quindos G, Ponton J. Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes during experimental infections by different *Candida* species. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:369-74.

7. Chambers ST, Scott-Thomas A, Epton M. Developments in novel breath tests for bacterial and fungal pulmonary infection. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:228-32.
8. Miceli MH, Maertens J. Role of Non-Culture-Based Tests, with an Emphasis on Galactomannan Testing for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:650-61.
9. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015;60:892-9.
10. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61:1263-72.
11. Blauwkamp TA, Thair S, Rosen MJ, et al. Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease. *Nat Microbiol* 2019;4:663-74.
12. Armstrong AE, Rossoff J, Hollemon D, Hong DK, Muller WJ, Chaudhury S. Cell-free DNA next-generation sequencing successfully detects infectious pathogens in pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients at risk for invasive fungal disease. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27734.
13. Hong DK, Blauwkamp TA, Kertesz M, Bercovici S, Truong C, Banaei N. Liquid biopsy for infectious diseases: sequencing of cell-free plasma to detect pathogen DNA in patients with invasive fungal disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;92:210-3.
14. Baldin C, Soliman SSM, Jeon HH, et al. PCR-Based Approach Targeting Mucorales-Specific Gene Family for Diagnosis of Mucormycosis. *J Clin Microbiol* 2018;56.
15. Lengerova M, Racil Z, Hrnčirova K, et al. Rapid detection and identification of mucormycetes in bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients with pulmonary infiltrates by use of high-resolution melt analysis. *J Clin Microbiol* 2014;52:2824-8.
16. Millon L, Herbrecht R, Grenouillet F, et al. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: retrospective analysis of 44 cases collected through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections (RESSIF). *Clin Microbiol Infect* 2016;22:810 e1- e8.
17. Scherer E, Iriart X, Bellanger AP, et al. Quantitative PCR (qPCR) Detection of Mucorales DNA in Bronchoalveolar Lavage Fluid To Diagnose Pulmonary Mucormycosis. *J Clin Microbiol* 2018;56.
18. Springer J, Lackner M, Ensinger C, et al. Clinical evaluation of a Mucorales-specific real-time PCR assay in tissue and serum samples. *J Med Microbiol* 2016;65:1414-21.
19. 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. Clin Infect Dis 2016;63:e1-e60.
20. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017;102:433-44.
21. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
22. Thursky KA, Playford EG, Seymour JF, et al. Recommendations for the treatment of established fungal infections. Intern Med J 2008;38:496-520.
23. Kung HC, Huang PY, Chen WT, et al. 2016 guidelines for the use of antifungal agents in patients with invasive fungal diseases in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2018;51:1-17.
24. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis 2019;19:e405-e21.
25. Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, Krause R, Buchheidt D, Hoenigl M. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. Drug Des Devel Ther 2018;12:1033-44.
26. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis 2016;16:828-37.
27. Marty FM, Cornely OA, Mullane KM, et al. Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species. Mycoses 2018;61:485-97.
28. Schmitt-Hoffmann AH, Kato K, Townsend R, et al. Tissue Distribution and Elimination of Isavuconazole following Single and Repeat Oral-Dose Administration of Isavuconazonium Sulfate to Rats. Antimicrob Agents Chemother 2017;61.
29. Schwartz S, Cornely OA, Hamed K, et al. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system. Med Mycol 2020;58:417-24.
30. Maertens JA, Raad, II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2016;387:760-9.
31. DiPippo AJ, Kontoyiannis DP. Lack of Toxicity With Long-term Isavuconazole Use in Patients With Hematologic Malignancy. Clin Infect Dis 2019;69:1624-7.
32. DiPippo AJ, Rausch CR, Kontoyiannis DP. Tolerability of isavuconazole after posaconazole toxicity in leukaemia patients. Mycoses 2019;62:81-6.

- 33.Mellinghoff SC, Bassetti M, Dorfel D, et al. Isavuconazole shortens the QTc interval. *Mycoses* 2018;61:256-60.
- 34.Groll AH, Desai A, Han D, et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017;6:76-85.
- 35.Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, et al. Exposure-Response Relationships for Isavuconazole in Patients with Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL