

Echinocandin類抗黴菌藥物用於 新生兒黴菌感染

劉佳美 劉人瑋

黴菌感染是新生兒加護病房常見主要死因，根據國家兒童健康與人類發展研究院 (National Institute of Child Health and Human Development, NICHHD) 的研究[1]，極低出生體重新生兒 (出生體重小於1500公克) 的遲發型敗血症中，*Candida albican* 是第三常見的致病原，*Candida parasilosis* 是第四。感染 *Candida* 的來源可能是垂直或水平感染[2]，而新生兒的全身性念珠菌感染死亡率高達13%至28%[3-6]。傳統的抗黴菌藥物如 amphotericin-B、azole 類抗黴菌藥物、flucytocine 等抗黴菌藥物都具有顯著的肝腎毒性，往往造成器官損傷與停藥。

echinocandin 類藥物在成人及兒童的耐受性良好，常見副作用以腹瀉、發熱 (pyrexia)、肝臟酵素上升、低血鉀、輸注反應為主[7]。因 echinocandin 的抗黴菌範圍廣且耐受性佳，對於無法耐受其他抗黴菌藥物副作用的新生兒，echinocandin 可能是良好的治療選項。目前此類藥物中，美國 FDA 已核准 micafungin 用於4個月以上的兒童[8]，caspofungin 及 anidulafungin 目前尚未核准用於兒童。目前 echinocandin 有用於新生兒的研究資料，包括較新的 anidulafungin，因此本篇文章探討 echinocandin 用於新生兒相關研究資料，提供醫療人員參考。

一、Caspofungin

目前 caspofungin 用於新生兒的藥物動力學研究較少，在藥物動力學方面[9]，caspofungin 用於出生年齡3個月以下的族群，每日劑量 25 mg/m² 產生的血中濃度變化與成人每日劑量 50 mg/m² 相似，副作用方面以實驗室檢驗數據變化為主，包括血紅素下降、肝臟酵素 (AST/ALT) 上升。

治療效果方面[10]，在10位使用 amphotericin-B 達13至42天仍持續性黴菌血症的新生兒 (1名足月，9名早產)，血液培養報告為念珠菌感染 (*C. albicans* n = 4, *C. parasilosis* n = 3, *C. tropicalis* n = 2, and *C. glabrata* n = 1)，前二日使用 caspofungin 每日 1 mg/kg，維持劑量每日 2 mg/kg，使用3到7日後血液黴菌感染清除，安全性方面並未觀察到臨床或檢驗數值相關副作用。

除單一使用 caspofungin，目前也有研究資料探討 caspofungin 作為附加藥物治療抗藥性菌種。病歷回顧報告中[11]，13名新生兒經過6至30天的抗黴菌藥物治療念珠菌血症(*C. albicans* n = 5, *C. parasilosis* n = 6, and *C. tropicalis* n = 1)，在原先的抗黴菌藥物(lipid formulation of amphotericin B, fluconazole and/or flucytosine)組合加上每日 caspofungin 1-1.5 mg/kg後，11位新生兒血液培養轉為陰性，2位新生兒死亡前僅接受2劑 caspofungin 治療。在此病歷回顧報告中，副作用方面包括血栓性靜脈炎、低血鉀及肝臟酵素上升。

在抗藥性菌種方面，caspofungin 曾

用於治療對 amphotericin-B (MIC = 4 $\mu\text{g/mL}$)及 fluconazole (MIC = 64 $\mu\text{g/mL}$)具抗藥性的 *Candida parasilosis* 感染[12]，病人先接受微脂體 amphotericin-B 治療，在出生後第21天開始 caspofungin 速效劑量 5 mg/kg/day 治療3天，維持劑量 2.5 mg/kg/day 的療程。使用 caspofungin 療程7天後血液培養轉為陰性，使用21天期間未發生副作用。

雖然目前研究資料顯示 caspofungin 對於新生兒與嬰兒的黴菌感染有顯著效果，但研究人數少且年齡與體重的差異大，因此目前新生兒使用 caspofungin 的劑量仍有爭議。

二、Micafungin

Micafungin 給藥後血中濃度 AUC 與劑量呈線性關係，顯示 micafungin 的治療效果與給藥劑量有顯著關係[8]。在新生兒相關的藥物動力學資料顯示[13]，相較於成人與兒童，新生兒排除 micafungin 的速率較快。在23位新生兒中使用 micafungin (0.75 mg/kg, 1.5 mg/kg, and 3 mg/kg) 3劑後測量最高血中濃度及血中濃度曲線下面積(AUC)，發現體重小於1000 g 的新生兒排除速率較快，而新生兒排除速率比2至8歲兒童快1.7倍。根據研究結果，作者推論 micafungin 5 mg/kg 及 7 mg/kg 在新生兒的藥物動力學表現，相當於成人使用 100 mg 及 150 mg 的劑量。

Micafungin 也曾在12位早產兒(平均妊娠年齡27週)進行藥物動力學研究[14]，在 15 mg/kg 的劑量下，監測到的 AUC 與成人使用 5 mg/kg 的高劑量相當，顯示 15 mg/kg 的劑量產生的血中濃度可能足以治療中樞神經感染。在另一篇研究中[15]，micafungin 分別以 7 mg/kg 用於妊娠年齡30週及 10 mg/kg 用於妊娠年齡27週的早產兒，治療懷疑或已確認的念珠菌血症。在13名早產兒中，12名早產兒的藥物 AUC 皆達到目標，顯示研究使用劑量應該能達到動物模式模擬的中樞神經治療濃度。

在臨床治療效果方面，目前 micafungin 的資料最多。在一多國、隨機分派雙盲控制研究中[16]，比較 micafungin 2 mg/kg/dose 與微脂體 amphotericin-B 3 mg/kg 治療兒童念珠菌感染效果。收納病患年齡介於0到16歲，在116名病人中只有7名年齡小於4週。在此7名病人中，micafungin 治療成功率高於微脂體 amphotericin-B (micafungin 組成功率100%，微脂體 amphotericin-B 組成功率57.1%)，但此結果為次群組分析且人數少，不能斷然解讀為 micafungin 效果優於微脂體 amphotericin-B。在 micafungin 組中，有一名4週大的新生兒在治療成功3週後發生念珠菌血症復發，可能與劑量顯著低於先前藥物動力學研究使用的劑量有關，micafungin 2 mg/kg/dose 可能無法於中樞神經系統產生足夠濃度。

在一篇回溯性世代研究中[17]，micafungin 0.5到1 mg/kg 用於4名早產兒(

平均妊娠年齡24.1週)的念珠菌感染(*C. albicans* n = 2; *C. glabrata* n = 2)，研究結果是 β -D-glucan 下降或症狀緩解，收納的4名病患都是先前 amphotericin-B 或 fluconazole 治療失敗。使用 micafungin 7 天後，所有病人的 β -D-glucan 下降或症狀緩解，研究未發現 micafungin 相關副作用

不同於其他研究呈現的正面結果，在一篇病歷回顧研究中[18]，在微脂體 amphotericin-B 合併 fluconazole 治療48至72小時血液培養仍有念珠菌的19位早產兒(平均妊娠年齡27週)，新增每日 micafungin 10 mg/kg 治療，只有9位存活(47.4%)且12位血液培養轉為陰性。其中8位 *Candida parasilosis* 感染者，只有1位達到血液培養陰性，而藥物敏感性報告顯示對 caspofungin 具敏感性。研究者指出因為收納病人都是以 micafungin 為第三線用藥，因此治療效果不若過去研究顯著，副作用方面觀察到肝臟酵素上升。

三、Anidulafungin

Anidulafungin 不同於其他 echinocandin 類藥物的代謝方式，在體內經過生物轉化酶作用，形成不具活性的代謝物後經膽汁排除，在腎臟排除率小於1%[19]。在兒童的藥物動力學研究中[20]，收納15位病人(8位新生兒，產後年齡2到30天；7位嬰兒，產後年齡30天到2歲)第一天給予 anidulafungin 速效劑量3 mg/kg 輸注60分鐘以上，第二到五天給予維持劑量1.5 mg/kg 輸注60分鐘以上，研究測量藥物血中濃度AUC在新生兒與嬰兒相似，研究使用劑量產生的血中濃度

變化與成人使用100 mg/day 的結果相似，安全性方面並無觀察到副作用。

臨床效果方面，目前只有一案例報告[21]使用 anidulafungin 治療腹膜炎念珠菌感染。案例病人是一名產後年齡11天的新生兒，因先天性巨腸症(Hirschsprung disease)引起腸穿孔與敗血性休克，開始微脂體 amphotericin-B 5 mg/kg/day 治療2天後在腹腔沖洗液仍培養出 *Candida albican*，因此合併微脂體 amphotericin-B 和 anidulafungin 1.5 mg/kg/day 治療，合併使用4天後腹膜腔液培養轉為陰性，病人住院68天後順利出院。

四、結論

在美國感染科醫學會治療指引中[22]，對於amphotericin-B或fluconazole無法耐受副作用或抗藥性菌種感染，echinocandin類可以做為治療選項，雖然echinocandin類對大部分念珠菌種都有效果，但研究顯示在Candida parasilosis及Candida guilliermondii的抑菌濃度較高[7]，而Candida parasilosis是新生兒敗血症感染常見菌種之一。此外casprofungin

缺乏對中樞神經系統感染的劑量研究，anidulafungin蛋白質結合率高因此少於0.1%的血中藥物可穿透入腦脊髓液[19]，micafungin雖有研究探討對中樞神經的治療劑量，但最佳的劑量仍未確定[14, 20]。在安全性方面，雖然大部分研究未報告嚴重副作用，但仍有報告肝臟酵素上升及低血鉀事件，因此使用期間仍需密切監測。

五、參考文獻

1. Stoll, B.J., et al., Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2002. 110(2 Pt 1): p. 285-91.
2. Bliss, J.M., et al., Vertical and horizontal transmission of *Candida albicans* in very low birth weight infants using DNA fingerprinting techniques. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27(3): p. 231-5.
3. Benjamin, D.K., Jr., et al., Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*, 2010. 126(4): p. e865-73.
4. Fridkin, S.K., et al., Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics*, 2006. 117(5): p. 1680-7.
5. Saiman, L., et al., Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J*, 2000. 19(4): p. 319-24.
6. Xia, H., et al., Invasive Candidiasis in preterm neonates in China: a retrospective study from 11 NICUS during 2009-2011. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. 33(1): p. 106-9.
7. Chen, S.C., M.A. Slavin, and T.C. Sorrell, Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs*, 2011. 71(1): p. 11-41.
8. Mycamine® product information. Astellas Pharma US, Inc., June 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021506s015lbl.pdf (accessed 09/27/15).

9. Sáez-Llorens, X., et al., Pharmacokinetics and Safety of Caspofungin in Neonates and Infants Less than 3 Months of Age. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009. 53(3): p. 869-875.
10. Odio, C.M., et al., Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(12): p. 1093-7.
11. Natarajan, G., et al., Experience with Caspofungin in the Treatment of Persistent Fungemia in Neonates. *J Perinatol*, 2005. 25(12): p. 770-777.
12. Yalaz, M., et al., Successful caspofungin treatment of multidrug resistant *Candida parapsilosis* septicaemia in an extremely low birth weight neonate. *Mycoses*, 2006. 49(3): p. 242-245.
13. Heresi, G.P., et al., The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. 25(12): p. 1110-5.
14. Smith, P.B., et al., Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J*, 2009. 28(5): p. 412-5.
15. Benjamin, D.K., Jr., et al., Safety and pharmacokinetic profiles of repeated-dose micafungin in children and adolescents treated for invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*, 2013. 32(11): p. e419-25.
16. Queiroz-Telles, F., et al., Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27(9): p. 820-6.
17. Kawaguchi, C., et al., Efficacy of micafungin in treating four premature infants with candidiasis. *Pediatr Int*, 2009. 51(2): p. 220-4.
18. Natarajan, G., M. Lulic-Botica, and J.V. Aranda, Refractory neonatal candidemia and high-dose micafungin pharmacotherapy. *J Perinatol*, 2009. 29(11): p. 738-43.
19. Kofla, G. and M. Ruhnke, Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis - review of the literature. *European Journal of Medical Research*, 2011. 16(4): p. 159-166.
20. Cohen-Wolkowicz, M., et al., Safety and pharmacokinetics of multiple-dose anidulafungin in infants and neonates. *Clin Pharmacol Ther*, 2011. 89(5): p. 702-7.
21. Varisco, B.M., K.W. Benner, and P. Prabhakaran, Neonatal peritoneal candidiasis successfully treated with anidulafungin add-on therapy. *Ann Pharmacother*, 2009. 43(11): p. 1907-10.
22. Pappas, P.G., et al., Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009. 48(5): p. 503-35.