

# 新一代 Echinocandin 抗黴菌藥物

## Micafungin 介紹

張婷雅 劉人璋

### 一、前言

近年來，免疫功能不全的病人人數逐漸增加，包括癌症、自體免疫疾病、加護病房重症、器官移植以及造血幹細胞移植，這些病人是發生侵入性黴菌感染的高危險群<sup>[1]</sup>。*Candida species* 感染是美國院內血液感染的第四名<sup>[2]</sup>，同時也是全球院內血液感染的主要菌種<sup>[3]</sup>。黴菌感染的死亡率大約四成，更讓醫療人員感到棘手的是 non-*albicans Candida species* 感染，因為 *C. glabrata* 以及 *C. krusei* 對 azole 類抗黴菌藥物感受性較低<sup>[4]</sup>，且麴菌(*Aspergillus*)是成為造血幹細胞移植病人死於感染的主要菌種<sup>[5]</sup>。抗黴菌藥物，除了 fluconazole、amphotericin B、liposomal amphotericin B、voriconazole 之外，也有新一代的 echinocandins，此類藥物包括 caspofungin、anidulafungin 與文中所要討論的 micafungin。Echinocandins 的藥理作用機轉為非競爭性抑制黴菌細胞壁  $\beta$ -1,3-glucan 合成，使得細胞壁的結構支撐力變弱，無法維持滲透壓而導致菌體破裂死亡，且對於具有 polyene 與 azole 類藥物有抗藥性的菌種也有效<sup>[6]</sup>。

### 二、藥效學與藥物動力學特性

Micafungin 是濃度依賴型抗生素，其藥物動力學與 caspofungin 性質相似。Micafungin 口服吸收率很差，所以僅有注射劑型。該藥物濃度-時間下曲線面積 (AUC) 與劑量呈線性關係，在健康志願者接受 micafungin 25 mg/day 四天後會達到血中穩定狀態，而接受 150 mg/day 六天後會達到血中穩定狀態。Micafungin 的血中蛋白結合率高 ( $\geq 99.7\%$ )<sup>[7]</sup>，有案例報告指出該藥物分布至腦脊髓液的比例很低，僅有血中濃度的 0.05%-0.17%<sup>[8]</sup>。

Micafungin 幾乎不會被 CYP450 酵素系統所代謝，也非 P-glycoprotein 的受質或抑制劑。糞便排泄為 micafungin 的主要排除途徑，排除半衰期為 13-15 小時。中度肝功能不全病患不需調整 micafungin 的劑量，而在嚴重肝功能不全病患目前仍沒有藥動學資料。腎功能不全患者以及接受血液透析患者不需調整給藥劑量，不過持續性血液透析則無相關藥動學資料<sup>[7]</sup>。

### 三、藥物與藥物交互作用

由於 Micafungin 不會被 CYP450 酵素系統所代謝，故較少藥物交互作用。當同時使用 mycophenolate mofetil、cyclosporine、tacrolimus、prednisolone、

sirolimus、nifedipine、fluconazole、voriconazole、itraconazole、amphotericin B、ritonavir 或是 rifampin，micafungin 的藥物動力學不受到改變。不過當 Micafungin 與 sirolimus 或是 nifedipine 併用時，需監測這些藥物的血中濃度或減少劑量。研究顯示會增加 sirolimus 的 AUC 達 21%、nifedipine 的 AUC 達 18%。而 micafungin 與 itraconazole 併用時需注意 itraconazole 毒性，適時調低 itraconazole 劑量<sup>[7]</sup>。

#### 四、適應症與劑量

Micafungin 健保規定有兩種適應症。用於治療食道念珠菌感染，建議每日治療劑量為 150 mg，平均治療天數為 15 天。如針對接受造血幹細胞移植病人念珠菌感染的預防，建議每日的預防劑量為 50 mg，平均用藥天數為 19 天<sup>[9]</sup>。FDA 也核准 micafungin 使用於治療念珠菌血症、念珠菌造成的腹膜炎或膿瘍，劑量為每日 100 mg，平均治療天數 15 天<sup>[10]</sup>。

#### 五、耐受性與不良反應

Micafungin 有良好的耐受性，常見的不良反應包括紅疹、冷顫、噁心、嘔吐、腹瀉以及注射部位疼痛。實驗室檢查值方面會造成肝臟 AST、ALT、bilirubin 輕微升高，且發生機率與 fluconazole 相近。血液方面可能有嗜中性球低下與血小板低下等不良反應<sup>[11]</sup>。

#### 六、三種 Echinocandins 之比較

Echinocandins 包括 caspofungin、micafungin 和 anidulafungin，有很多共同的特性，如相似的作用機轉及抗菌範圍，且三種藥物口服吸收率都很低，故都僅有注射劑型。此外三種藥物都是血漿蛋白結合率高(84-98%)，不會被血液透析排除，腎功能不良病人不需調整給藥劑量[表一]。它們的藥物動力學呈線性，caspofungin 主要被肝臟水解和 N-乙醯化代謝，從膽汁排除，但是 anidulafungin 不經肝臟代謝，主要在血漿中被分解。Echinocandins 分布到身體很多組織，包括肝臟、脾臟、肺臟和腎臟，然而在尿液、腦脊髓液的濃度很低，可能與高血漿蛋白結合率以及大的分子量有關[表二]<sup>[12]</sup>。因為尿液的藥物濃度低，故這類藥物不用來治療泌尿道感染。

在藥物與藥物交互作用方面，echinocandins 並非 cytochrome P450 的受質、誘導物或抑制此酵素系統和 P-glycoprotein transport system，因此這類藥物有很少的嚴重藥物與藥物交互作用。不過有一些交互作用值得注意，如：rifampin 會影響肝臟 OATP-1B1 的作用，而增加肝臟回收 caspofungin，造成 caspofungin 的血中濃度降低，需要增加此藥物的治療劑量[表三]。Echinocandins 與 calcineurin inhibitors 之間有中度交互作用。Caspofungin 會降低 tacrolimus 曲線下面積(area under curve; AUC)約 20%，建議需監測 tacrolimus 血中濃度；而 anidulafungin 和

micafungin 則不會顯著影響 tacrolimus 的 AUC 或清除率。

Echinocandins 相較於其他抗黴菌藥物是安全性和耐受性高，其藥物不良反應為輸注時注射部位疼痛與肝毒性。輸注造成的血栓靜脈炎可藉由改成中央靜脈導管投與來改善。Echinocandins 的懷孕分級為 C 級，且此類藥物會分泌至乳汁，哺乳婦女需慎用。

在臨床應用方面，三種 echinocandins 都被核准用來治療食道念珠菌感染與念珠菌血症。只有 micafungin 可用於預防接受造血幹細胞移植病患念珠菌感染；而 caspofungin 被核准用於發燒的重度嗜中性白血球缺乏患者可能罹患黴菌感染的經驗療法。雖然三種 echinocandins 對於麴菌(*Aspergillus*)有療效，不過到目前為止，僅有 caspofungin 被核准治療侵入性麴菌病<sup>[9][13]</sup>。

藥物經濟學也是選擇抗黴菌藥物的一大考量。近年來，有許多研究分析使用 echinocandins 的經濟效益。其中有一篇英國的大型研究 (head-to-head) 分析使用 micafungin 和 caspofungin 治療全身性念珠菌感染的花費和療效 (cost-effectiveness)。此研究患者被隨機分配，有 199 位接受 micafungin 100mg，202 位接受 micafungin 150mg，192 位接受 caspofungin 治療。治療終點為治療至血中念珠菌清除或是念珠菌血症症狀緩解後 14 天，之後轉為口服 fluconazole 治療。分析結果 micafungin 100mg 組別每成功治療一位病人所需花費為£48771，而 caspofungin 組別需花費£52066，micafungin 相較於 caspofungin 經濟效益較高，不過未見統計上差異<sup>[14]</sup>。

## 結論

Echinocandins 是治療侵入性念珠菌感染的有效藥物，其最大優點為安全性高且藥物交互作用少，不過昂貴的藥價往往限制了使用時機與療程。Micafungin 是新一代的 echinocandins，雖然目前核准適應症只有兩種，不過隨著上市後使用經驗增加，且目前對於治療麴菌感染方面有許多研究正在進行，期望未來有更多大型研究評估 micafungin 治療麴菌之有效性。

[表一]

特性	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
劑型	注射	注射	注射
FDA 核准適應症	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 食道念珠菌感染</li><li>➢ 發燒的嗜中性白血球缺乏患者可能罹患黴菌感染的經驗療法</li><li>➢ 因腹膜炎或腹部膿瘍念珠菌血症</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 食道念珠菌感染</li><li>➢ 預防接受造血幹細胞移植病患念珠菌感染</li><li>➢ 因腹膜炎或腹部膿瘍念珠菌血症</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 食道念珠菌感染</li><li>➢ 因腹膜炎或腹部膿瘍念珠菌血症</li></ul>

	➢ 侵入性麴菌症第二線治療藥物		
治療劑量	速效劑量：70mg; 之後投與 50 mg/day	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 食道念珠菌感染，治療劑量：150 mg/day</li> <li>➢ 預防劑量：50 mg/day</li> <li>➢ 念珠菌血症，治療劑量：100 mg/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 食道念珠菌感染，速效劑量：100 mg; 之後 50 mg/day</li> <li>➢ 念珠菌血症，速效劑量：200 mg; 之後 100 mg/day</li> </ul>
輸注時間	超過一小時	超過一小時	如打 100mg，需 90 分鐘

[表二]

特性	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
口服生體可用率	< 10%	< 10%	2-7%
半衰期 t1/2 (小時)	9-11	11-17	24-26
蛋白結合率 (%)	96-97	99.8	84
代謝	肝臟；水解和 N-乙酰化代謝	肝臟；Catechol-O-methyltransferase 途徑	不經肝臟代謝；在血漿中被分解
排除	35% 糞便排除，41% 尿液排除	40% 糞便排除，<15% 尿液排除	主要為糞便排除，<1% 尿液排除
通過腦脊髓液比例 (%)	低	低	<0.1%
腎功能不良劑量調整	不需調整劑量	不需調整劑量	不需調整劑量
肝功能不良劑量調整	輕度 (Chil-Pugh 5-6)：不需調整劑量 中度 (Chil-Pugh 7-9)：減少劑量為 35 mg/day 重度 (Chil-Pugh >9)：沒有資料	中度 (Chil-Pugh 7-9)：不需調整劑量 重度 (Chil-Pugh >9)：沒有資料	無論輕度、中度、重度肝功能不良，均不需調整劑量

[表三]

	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
Tacrolimus	Tacrolimus 的 AUC、血中最高濃度降低約 20%	無明顯交互作用	無明顯交互作用
Sirolimus	沒有資料	增加 sirolimus 的 AUC 21%	沒有資料
Cyclosporine	增加 caspofungin 的 AUC 約 35%	降低 cyclosporine 的清除率 16%	增加 anidulafungin 的 AUC 22%
Nifedipine	沒有資料	增加 nifedipine 的 AUC 18%	沒有資料
Rifampin	Caspofungin 血中濃度降低	無明顯交互作用	無明顯交互作用
Voriconazole	沒有資料	無明顯交互作用	無明顯交互作用

## 參考文獻

1. Sable CA, Strohmaier KM, Chodakewitz JA. Advances in antifungal therapy. *Annu Rev Med* 2008; 59: 361-79
2. Bennett JE. *New Engl J Med* 2006; 355(11): 1154-9
3. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 2005; 366: 1013-25
4. MALANI A, HMOUD J, CHIU L et al. *Candida glabrata* fungemia: experience in a tertiary care center. *Clin Infect Dis* 2005; 41(7): 975-81
5. LIN SJ, SCHRANZ J, TEUTSCH SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3): 358-66
6. MESSER SA, DIEKEMA DJ, BOYKEN L et al. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2006; 44(2): 324-6
7. Cross SA, Scott LJ. Micafungin: a review of its use in adults for the treatment of invasive and oesophageal candidiasis, and as prophylaxis against *Candida* infections. *Drugs* 2008; 68(15): 2225-55
8. Okugawa S, Ota Y, Tatsuno K, et al. A case of invasive central nervous system aspergillosis treated with micafungin with monitoring of micafungin concentrations in the cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis* 2007; 39(4): 344-6
9. 全民健康保險給付規定
10. Drug Information Handbook 2009-2010
11. Wiederhold NP, Lewis JS 2<sup>nd</sup>. The echinocandin micafungin: a review of

- the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(8): 1155-66
12. Kauffman CA, Carver PL. Update on echinocandin antifungals. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29(2): 211-9
  13. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(10): 1479-92
  14. Sidhu MK, van Engen AK, Kleintjens J, Schoeman O, Palazzo M. Cost-effectiveness analysis of micafungin versus caspofungin for treatment of systemic *Candida* infections in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(8): 2049-59.