

临床药师参与 1 例皮炎合并马尔尼菲篮状菌膝关节感染的药学实践

王丹霞¹, 王春江², 孙剑², 李佐军^{2*} (1.湖南中医药大学附属宁乡人民医院, 长沙 410600; 2.中南大学湘雅三医院, 长沙 410013)

摘要: 目的 为皮炎合并马尔尼菲篮状菌(*talaromycosis marneffei*, TM)关节感染患者的诊疗提供精准治疗。方法 临床药师全程参与此例患者的诊疗, 提供药物治疗方案选择、药物相互作用、血药浓度监测和不良反应监护等药学服务。**结果** 患者经伏立康唑治疗序贯伊曲康唑治疗, 并随访 4 个月, 他克莫司和伏立康唑的血药浓度均在目标治疗范围内, 临床症状明显改善, 未发生严重不良反应。**结论** 临床药师参与皮炎合并 TM 感染的个体化治疗, 促进临床合理用药。**关键词:** 皮炎; 马尔尼菲篮状菌; 伏立康唑; 他克莫司; 关节感染; 药物相互作用; 血药浓度监测

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)05-0673-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20220856

引用本文: 王丹霞, 王春江, 孙剑, 等. 临床药师参与 1 例皮炎合并马尔尼菲篮状菌膝关节感染的药学实践[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(5): 673-676.

Pharmaceutical Practice of Clinical Pharmacists Participated in A Patient with Dermatomyositis and Knee Joint Infection Caused by *Talaromycosis Marneffei*

WANG Danxia¹, WANG Chunjiang², SUN Jian², LI Zuojun^{2*} (1.Ningxiang People's Hospital Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410600, China; 2.The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide precise treatment for the patient with dermatomyositis and knee joint infection caused by *Talaromycosis marneffei*(TM). **METHODS** Clinical pharmacists participated fully in the treatment of this patient, providing pharmaceutical care in terms of choices about treatment options, drug interactions, therapeutic drug monitoring and adverse reaction monitoring. **RESULTS** After treatment of voriconazole followed by itraconazole, the blood concentrations of tacrolimus and voriconazole were within the target treatment range during four month follow-up, and the clinical symptoms were significantly improved without serious adverse reactions. **CONCLUSION** The participation of clinical pharmacists in the formulation of individual medication plan of a patient with dermatomyositis and knee joint infection caused by TM, which promotes rational clinical drug use.

KEYWORDS: dermatomyositis; *talaromycosis marneffei*; voriconazole; tacrolimus; knee joint infection; drug interactions; therapeutic drug monitoring

马尔尼菲篮状菌病是由马尔尼菲篮状菌(*talaromycosis marneffei*, TM)引起的系统性真菌感染, 多发于东南亚、中国南部和印度东北部, 主要影响细胞免疫受损的个体, 如 CD4⁺T 细胞计数 <100·μL⁻¹ 的人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 患者^[1]。在 HIV 患者中, TM 感染是继结核、隐球菌病后的第三大机会性感染疾病^[2]。本病也可继发于非 HIV 患者, 例如血液系统恶性肿瘤患者、长期使用激素或细胞毒性药物治疗的患者^[3]。目前, 较少的病例报道了 TM 感染发生在结缔组织病患者中, 原因可能与淋巴细胞减少和使用中、高剂量糖皮质激素相关^[4]。这种真菌引起的播散性感染可涉及多个器官系统, 但关节感染的报道少见, 特别是关节感染的

临床表现无特异性, 又与皮炎相关的临床表现极其相似, 给早期诊断带来挑战。本研究就 1 例因反复关节肿痛住院的皮炎患者通过宏基因组测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 早期诊断 TM 关节感染的诊疗经过进行分析探讨, 以期为此类患者的诊疗提供参考。

1 病例资料

1.1 主诉与现病史

患者, 女, 46 岁, 体质量 42 kg。因双膝关节疼痛加重, 右侧为甚, 伴多处散在皮疹入院。2020 年 6 月患者无明显诱因出现全身多处关节疼痛红肿伴活动受限, 四肢肌肉疼痛乏力伴皮疹, 经针灸治疗无效后, 就诊于广西某医院, 完善检查(具体不详), 但未明确诊断。为求进一步诊治, 2020

作者简介: 王丹霞, 女, 硕士, 主管药师
ljzy119@163.com

E-mail: 279770502@qq.com

*通信作者: 李佐军, 男, 硕士, 副主任药师

E-mail:

年 10 月 8 日第 1 次入住中南大学湘雅三医院风湿免疫科,完善肌炎 16 项检查,诊断为 MDA5 型皮肌炎。截至本次入院,患者因反复关节痛、肌痛等住院 8 次,先后使用激素、环磷酰胺(累计剂量 3.4 g)、他克莫司胶囊、托法替布等免疫抑制治疗。2021 年 8 月 6 日,患者又因右膝关节疼痛肿胀加重,伴活动受限,再次入院。

既往史:甲真菌病,肝功能不全,肝囊肿,颈部淋巴结肿大。

入院诊断:①MDA5 型皮肌炎;②右膝半月板变性;③甲真菌病;④肝囊肿。

1.2 查体及检验检查

查体:腋温 36.2℃,脉搏每分钟 102 次,呼吸每分钟 18 次,血压 104/72 mmHg,双指间关节、掌指关节伸侧和耳廓可见少许暗红色皮疹,压之不褪色。右膝关节肿胀,关节和附近肌肉有压痛,皮温稍高,活动受限。四肢关节可见点状孔隙。

检验:血常规,白细胞 $5.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,淋巴细胞绝对值 $0.35 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 22.29 mg·L⁻¹;肝功能,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 15 U·L⁻¹,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)29 U·L⁻¹;肾功能无异常;红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)61 mm·hr⁻¹;关节液生化:白蛋白 4.2 g·L⁻¹、氯 63.4 mmol·L⁻¹、葡萄糖 3.78 mmol·L⁻¹、总蛋白 92 g·L⁻¹;T、B 淋巴细胞亚群,辅助/诱导 T 淋巴细胞绝对数目 $280 \cdot \mu L^{-1}$,淋巴细胞绝对数目 $671 \cdot \mu L^{-1}$,抑制/细胞毒 T 淋巴细胞绝对数目 $215 \cdot \mu L^{-1}$,总 T 淋巴细胞绝对数目 $521 \cdot \mu L^{-1}$,B 淋巴细胞绝对数目 $24 \cdot \mu L^{-1}$,NK 细胞绝对数目 $109 \cdot \mu L^{-1}$;免疫全套,血清补体 C3 0.70 g·L⁻¹,余无异常;抗核抗体全套,抗核抗体(1:160)弱阳性、抗核抗体(1:80)阳性(颗粒型),余阴性。

检查:2021 年 5 月 17 日右膝关节 MRI 平扫+增强,右膝内外侧半月板变性 II°;右膝关节少许积液;右膝周围软组织及皮下炎性水肿,皮肌炎所致?2021 年 4 月 13 日他克莫司谷浓度 4.1 ng·mL⁻¹。

2 治疗经过

患者基础疾病为 MDA5 型皮肌炎,入院继续沿用入院前免疫治疗方案即甲泼尼龙片 16 mg qd(法玛西亚普强有限公司,批号:EL7051;规格:每片 4 mg)联合他克莫司胶囊 0.5 mg bid(杭州中美

华东制药有限公司,批号:201278;规格:每粒 0.5 mg)。患者既往有甲真菌病,且淋巴细胞绝对值只有 $0.35 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,故入院给予了伊曲康唑胶囊 200 mg bid(西安杨森制药有限公司,批号:LFJ9810;规格:每粒 0.1 g)经验性抗甲真菌治疗。患者既往虽经较强免疫抑制治疗,但右膝关节疼痛肿胀仍反复加剧,临床考虑除肌炎所致的免疫性关节炎疼痛,不排除关节感染,经患者知情同意后,行关节液 mNGS 检查。8 月 9 日结果回报 1,3-β-D 葡聚糖检测 181.5 pg·mL⁻¹,他克莫司谷浓度 7.3 ng·mL⁻¹,关节液 mNGS 示:马尔尼菲篮状菌,相对丰度 91.3%。临床诊断 MDA5 型皮肌炎合并右膝关节 TM 感染,邀请临床药学会诊协助治疗。

临床药学会诊意见:①首选方案,两性霉素 B 静滴 2 周,序贯伊曲康唑胶囊,疗程 10 周。②替代方案,口服伏立康唑片,疗程 12 周。若选伏立康唑方案,可将他克莫司剂量减少 50%,并严密监测他克莫司谷浓度(参考值 3~6 ng·mL⁻¹)。临床最终接受了替代方案,停用伊曲康唑,给予伏立康唑片 200 mg q12h(浙江华海药业股份有限公司,批号:0000021175;规格:每片 0.2 g),同时将他克莫司剂量调整为 0.5 mg qd。

8 月 12 日复查肝功能:ALT 22 U·L⁻¹,AST 33 U·L⁻¹;肾功能无异常。8 月 15 日检查结果回报伏立康唑谷浓度 4.41 μg·mL⁻¹,肝功能:ALT 43 U·L⁻¹,AST 51 U·L⁻¹。临床药师考虑转氨酶升高可能与伏立康唑谷浓度偏高相关,建议将伏立康唑减量至 150 mg q12h,临床采纳。8 月 17 日复查伏立康唑谷浓度 3.31 μg·mL⁻¹,CRP<5.0 mg·L⁻¹。8 月 18 日患者右膝关节疼痛肿胀较前好转,出院带药伏立康唑 150 mg q12h,他克莫司 0.5 mg qd,甲泼尼龙片 12 mg qd,嘱定期门诊复查伏立康唑和他克莫司的血药浓度及肝肾功能。

出院诊断:①MDA5 型皮肌炎;②右膝关节马尔尼菲篮状菌感染;③右膝半月板变性;④肝囊肿。

随访:在 4 个月的随访中,患者反应右膝关节疼痛肿胀有较大改善,未有复发,9 月 16 日门诊复查他克莫司谷浓度 4.7 ng·mL⁻¹。随访期间肝肾功能、ESR、CRP 均无异常。

3 讨论

TM 是 HIV 患者最常见的三大机会性感染之一,易于早期发现诊断^[2]。然而 TM 感染在 HIV 阴性患者中易被误诊为肺结核或其他机会性感染^[5],

若早期临床意识不足,可能延误诊断,如 HIV 阴性感染者的结缔组织病。且 TM 可能在感染后一段时间才表现出症状,一些居住在非流行病区的患者,可能无法及时针对 TM 进行诊疗^[6]。本例患者临床表现主要为局限性的关节疼痛肿胀,附近肌肉有压痛,活动受限,皮温稍高,有破损,与皮炎炎所致的免疫性关节疼痛的临床症状有较多相似之处,易被误诊为皮炎炎急性加重,导致激素和免疫抑制剂的加量。目前报道的 TM 感染主要以肺部受累为主,关节受累的报道少见。患者既往行针灸治疗,四肢关节可见点状孔隙,且有流行病区(广西)旅居史,感染可能是由于穴位处的皮肤接触引起。本例患者通过关节液的 mNGS 检测迅速确诊为 TM 感染,并行针对性治疗,避免了感染的进一步播散,有利于改善预后。

3.1 抗 TM 感染治疗方案分析

3.1.1 TM 感染治疗方案选择 当前,多种抗真菌药物对 TM 有效,包括两性霉素 B、伏立康唑、伊曲康唑等^[7]。根据美国健康与人类服务部制定的机会性感染指南,两性霉素 B 是治疗 TM 感染的首选方案^[8]。至今尚无针对 HIV 阴性 TM 感染的标准治疗方案,针对此类患者,主要还是参照 HIV 患者 TM 感染的抗真菌方案,两性霉素 B 是诱导治疗的一线药物,替代方案推荐伏立康唑^[9]。但两性霉素 B 耐受性差,肾毒性、电解质失衡、心脏毒性、输液反应等不良反应风险较高,需静脉用药,使用不便,因此两性霉素 B 替代方案受到了研究者们的关注。Huang 等^[10]回顾性地评估了两性霉素 B 或伏立康唑作为诱导治疗 TM 感染的有效性,患者分别接受两性霉素 B 或伏立康唑诱导治疗 2 周,随后口服伊曲康唑维持治疗,伏立康唑和两性霉素 B 在初期和随访疗效评价中有相似的有效率(82.5% vs 88.5%, $P=0.322$),且伏立康唑的诱导抗真菌治疗时间和住院时间较两性霉素 B 短。一项大型随机对照研究显示,伏立康唑比两性霉素 B 的药物相关严重不良事件少(13.4% vs 24.3%, $P=0.008$),伏立康唑的耐受性优于两性霉素 B^[11]。综上,临床并未选择两性霉素 B 方案,而是选择替代方案伏立康唑进行治疗。

HIV 阴性患者 TM 感染易复发,有基础疾病患者的长期生存率较无基础疾病者低,部分患者治愈多年后仍有可能复发^[12]。本例皮炎炎患者,需长期免疫抑制治疗,足疗程抗 TM 感染治疗对改善其预后至关重要。有文献报道^[13],伏立康唑

治疗 TM 感染的疗程宜>12 周,在某些临床情况下可能需要>16 周。考虑患者经济情况,在伏立康唑治疗 11 周时,医师及临床药师建议患者继续治疗,推荐价格相对较低的伊曲康唑胶囊($400\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)序贯维持治疗^[10,14]。

3.1.2 伏立康唑剂量调整 患者入院查肝功能正常,8 月 9 日换用伏立康唑,8 月 12 日复查肝功能,转氨酶虽较前略有升高,但仍处于正常参考区间。8 月 15 日测得伏立康唑谷浓度 $4.41\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,同时肝功能示转氨酶稍高于正常区间。一项评估伏立康唑谷浓度与毒性之间关系的大型 meta 分析显示,伏立康唑谷浓度处于 $4.0\sim6.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的患者的毒性风险增加^[15]。陈旭等^[16]进一步提出伏立康唑谷浓度高者更易发生不良反应,为保证安全用药,可尝试将 $4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 作为谷浓度上限。本例患者的伏立康唑谷浓度在伏立康唑个体化用药指南推荐的治疗浓度范围内,但结合患者既往有肝功能不全病史,临床药师分析伏立康唑谷浓度偏高所致肝功能异常的可能性大,但转氨酶未达正常值的 3 倍以上,肝功能异常的临床症状也不明显,可在监测转氨酶的情况下继续使用,并建议将伏立康唑剂量调整为 150 mg q12h ,密切监测伏立康唑谷浓度,使其维持在 $1.5\sim4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,临床采纳。8 月 17 日复查伏立康唑谷浓度 $3.31\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,出院继续维持此剂量。

3.2 药物相互作用分析

伏立康唑为 CYP3A4 抑制剂,而他克莫司主要经 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢,故伏立康唑可抑制他克莫司的代谢,能数倍升高他克莫司血药浓度^[17]。CYP2C19 基因多态性对他克莫司血药浓度也有显著影响,CYP2C19 慢代谢型的伏立康唑浓度明显高于快代谢型,继而导致他克莫司浓度也明显高于后者^[18]。患者因经济问题未做基因检测,故无法根据基因多态性精确调整药物剂量。他克莫司的治疗窗窄,血药浓度偏高可能发生肾毒性、高血糖、神经毒性等不良事件,过低则达不到治疗效果,故与三唑类抗真菌药联用时,建议在密切监测他克莫司血清浓度下进行减量。伏立康唑说明书建议接受他克莫司治疗的患者开始应用伏立康唑时,他克莫司的剂量减少 66%。但二者联用时他克莫司浓度的升高程度除了与基因多态性有关,还与红细胞压积、肝功能、其他肝药酶诱导剂或抑制剂的使用有关^[17],说明书推荐的剂量调整主要适用于他克莫司与 CYP3A4 抑制剂起始

联用时,并不一定适合每一位患者。

本例患者既往一直使用他克莫司胶囊 0.5 mg bid,血药浓度维持在 $4.1\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 左右。入院给予伊曲康唑的同时未对他克莫司进行减量,而伊曲康唑也能升高他克莫司血药浓度^[19]。8月9日结果显示他克莫司浓度为 $7.3\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,较以往的浓度升高了 78%。结合患者用药情况,查阅相关文献,Vanhove 等^[17]认为 CYP 酶具有耐药性,伏立康唑对他克莫司代谢的影响在已经服用 CYP3A4 抑制剂的患者中减弱,建议如果伏立康唑与他克莫司联用前已经使用过 CYP3A4 抑制剂,他克莫司的剂量只需减少 50%。鉴于患者使用伏立康唑前,已使用了 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑,故临床药师建议治疗方案由伊曲康唑调整为伏立康唑的同时,将他克莫司剂量减少 50%,临床采纳。整个住院及随访期间,皮肤炎未再复发。9月16日门诊复查他克莫司浓度降至 $4.7\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,肝功能:ALT $32\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,AST $29\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。2021年10月26日肝功能:ALT $21\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,AST $23\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。2022年1月6日肝功能:ALT $16\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,AST $23\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

4 总结

关节感染引起的症状与皮肤炎导致的关节症状较相似,而 TM 关节感染在皮肤炎患者中较少见,在临床中极易被延诊或漏诊。长期使用激素和免疫抑制剂是自身免疫性疾病患者 TM 感染的高危因素。针对该病例,临床药师结合患者病情,查阅指南及文献,充分考虑药物相互作用,积极借助血药浓度监测手段,及时对他克莫司和伏立康唑的给药方案进行调整,协助医师制定了个体化用药方案,保障了药物治疗有效性、安全性和经济性。

REFERENCES

- [1] CAO C W, XI L Y, CHATURVEDI V. Talaromycosis (penicilliosis) due to *Talaromyces (Penicillium) marneffei*: Insights into the clinical trends of a major fungal disease 60 years after the discovery of the pathogen[J]. Mycopathologia, 2019, 184(6): 709-720.
- [2] HU Y X, ZHANG J M, LI X Q, et al. *Penicillium marneffei* infection: An emerging disease in mainland China[J]. Mycopathologia, 2013, 175(1/2): 57-67.
- [3] WONG S S, WONG K H, HUI W T, et al. Differences in clinical and laboratory diagnostic characteristics of penicilliosis marneffei in human immunodeficiency virus (HIV)- and non-HIV-infected patients[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(12): 4535-4540.
- [4] LAO M X, ZHAN Z P, SU F, et al. Invasive mycoses in patients with connective tissue disease from Southern China: Clinical features and associated factors[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 71.

- [5] ZHANG J Q, YANG M L, ZHONG X, et al. A comparative analysis of the clinical and laboratory characteristics in disseminated penicilliosis marneffei in patients with and without human immunodeficiency virus infection[J]. Chin J Tuberc Respir Dis(中华结核和呼吸杂志), 2008, 31(10): 740-746.
- [6] DE MONTE A, RISSO K, NORMAND A C, et al. Chronic pulmonary penicilliosis due to *Penicillium marneffei*: Late presentation in a French traveler[J]. J Travel Med, 2014, 21(4): 292-294.
- [7] ZHANG Y G, GAO L, LI H Q, et al. Analysis of *in vitro* sensitivity and therapeutic effect of different antifungals drugs in AIDS patients with talaromycosis[J]. Chin J Dermatovenereol(中国皮肤性病学杂志), 2020, 34(5): 555-558.
- [8] MASUR H, BROOKS J T, BENSON C A, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(9): 1308-1311.
- [9] AIDS and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS(2018)[J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2018, 57(12): 867-884.
- [10] HUANG W E, LI T T, ZHOU C J, et al. Voriconazole versus amphotericin B as induction therapy for talaromycosis in HIV/AIDS patients: A retrospective study[J]. Mycopathologia, 2021, 186(2): 269-276.
- [11] HERBRECHT R, DENNING D W, PATTERSON T F, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis[J]. N Engl J Med, 2002, 347(6): 408-415.
- [12] QIU Y, LIAO H F, ZHANG J Q, et al. Differences in clinical characteristics and prognosis of Penicilliosis among HIV-negative patients with or without underlying disease in Southern China: A retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2015(15): 525.
- [13] GE Y, XU Z J, HU Y T, et al. Successful voriconazole treatment of *Talaromyces marneffei* infection in an HIV-negative patient with osteolytic lesions[J]. J Infect Chemother, 2019, 25(3): 204-207.
- [14] LI Y F, TANG M M, SUN S S, et al. Successful treatment of *Talaromyces marneffei* infection in a kidney transplant recipient with voriconazole followed by itraconazole for the first time[J]. J Mycol Med, 2022, 32(1): 101214.
- [15] LUONG M L, AL-DABBAGH M, GROLL A H, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: A meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(7): 1786-1799.
- [16] CHEN X, HE R, YANG W W, et al. Analysis of adverse reactions and clinical treatment experience of voriconazole in patients with invasive fungal disease[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(3): 391-394.
- [17] VANHOVE T, BOUWSMA H, HILBRANDS L, et al. Determinants of the magnitude of interaction between tacrolimus and voriconazole/posaconazole in solid organ recipients[J]. Am J Transplant, 2017, 17(9): 2372-2380.
- [18] IMAMURA C K, FURIHATA K, OKAMOTO S, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when coadministered with voriconazole[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(4): 408-413.
- [19] PU W S, TAO Y. Metabolism and drug-drug interaction of tacrolimus, cyclosporine and triazole antifungals[J]. Chin J Nephrol Dial Transplant(肾脏病与透析肾移植杂志), 2019, 28(1): 63-67.

收稿日期: 2022-03-15

(本文责编: 陈怡心)