

高剂量达托霉素挽救性治疗血液病 感染 19 例临床观察

刘毅, 郑培浩, 岑坚, 李莉, 赵德峰, 尹文杰, 钱李仁, 马媛媛, 王立新, 沈建良

[摘要] **目的** 观察高剂量达托霉素挽救性治疗血液病感染患者的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 19 例血液病感染患者使用达托霉素挽救性治疗(剂量 >6 mg/kg)的临床资料。感染类型包括多发皮肤软组织感染 11 例、导管相关血流感染 1 例、肝脓肿 1 例、长期发热可疑血流感染 6 例。**结果** 达托霉素中位剂量 7.8 (6.3~10.4) mg/kg, 中位疗程 9 (2~82) d。治愈 8 例, 改善 4 例, 失败 3 例, 无法评价 4 例, 临床有效率 63.2%。感染类型、粒细胞缺乏及达托霉素剂量与疗效无关, 而达托霉素疗程与疗效有关。除 1 例因肌酸磷酸激酶升高停止用药外, 其余患者均耐受性良好。**结论** 高剂量达托霉素挽救性治疗血液病感染患者, 具有较好的临床疗效和安全性。

[关键词] 达托霉素; 感染; 血液病; 挽救性治疗; 疗效

[中图分类号] R552

[文献标志码] B

[文章编号] 2095-3097(2017)06-0370-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2017.06.013

High dose daptomycin as salvage therapy in hematological patients with infections: a retrospective observational study of 19 cases

LIU Yi, ZHENG Peihao, CEN Jian, LI Li, ZHAO Defeng, YIN Wenjie, QIAN Liren, MA Yuanyuan, WANG Lixin, SHEN Jianliang

(Department of Hematology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of high dose daptomycin as salvage therapy in hematological patients with infections. **Methods** A retrospective observational study of hematological patients treated with daptomycin (>6 mg/kg) for at least 48 hours was performed in Navy General Hospital between January 2014 and January 2016. All patients were treated with daptomycin after glycopeptide and/or linezolid use. Sites of infections included complicated skin and soft tissue infections ($n=11$), catheter-related bloodstream infection ($n=1$), hepatic abscess ($n=1$), and long-term fever suspected bloodstream infections ($n=6$). **Results** A total of 19 patients (15 males) with a median age of 40 years received a median dose of 7.8 mg/kg (range, 6.3–10.4 mg/kg) of daptomycin for a median duration of 9 days (range, 2–82 days). Overall, 12 (63.2%) patients achieved clinical success. Clinical success was related to duration of daptomycin treatment, but unrelated to infected sites, neutropenia and drug dosage. In addition to a patient appeared creatine phosphokinase increase and stopped treatment, adverse effects of daptomycin were generally well-tolerated. **Conclusion** Treatment with high dose daptomycin as salvage therapy in hematological patients with infections was generally effective and safe.

[Key words] Daptomycin; Infection; Hematological disease; Salvage therapy; Efficacy

血液病患者由于疾病本身和放化疗而致免疫缺陷、粒细胞缺乏、皮肤黏膜屏障受损, 以及广泛留置深静脉导管等原因, 极易发生各种感染^[1]。达托霉素为环脂肽类抗生素, 对革兰阳性菌(Gram-positive bacteria, G⁺)有浓度依赖性杀菌作用, 被国外指南推

荐治疗由敏感 G⁺引起的复杂皮肤和皮肤软组织感染(剂量 4 mg/kg)、金黄色葡萄球菌引起的血流感染及右心感染性心内膜炎(剂量 6 mg/kg)^[2-3]。但该药在中国人群中的使用情况报道甚少, 尤其是高剂量(剂量 >6 mg/kg)使用的有效性和安全性尚鲜见报道。本研究对海军总医院血液科使用高剂量达托霉素治疗的 19 例确诊或疑诊 G⁺感染患者进行评估, 分析达托霉素用于挽救性治疗(剂量 >6 mg/kg)

[作者单位] 100048 北京, 海军总医院血液科(刘毅, 郑培浩, 岑坚, 李莉, 赵德峰, 尹文杰, 钱李仁, 马媛媛, 王立新, 沈建良)

[通讯作者] 沈建良, E-mail: nghykyk@163.com

的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 回顾性分析2014年1月—2016年1月在海军总医院血液科确诊或疑诊G⁺感染,使用糖肽类(万古霉素、替考拉宁)和(或)噁唑烷酮类(利奈唑胺)抗生素治疗无效或疗效欠佳,挽救性接受达托霉素(daptomycin,美国 Hospiral Inc.生产)静脉治疗的血液病患者19例。在使用达托霉素前,14例(73.7%)使用过万古霉素,11例(57.9%)使用过替考拉宁,5例(26.3%)使用过利奈唑胺治疗,中位疗程12.5(3~145)d。其中,18例1~3种上述药物治疗无效;1例肝脓肿患者在病灶吸收缓慢情况下更换达托霉素治疗。

1.1.2 感染类型及临床特征 患者原发血液病分别为骨髓增生异常综合征8例,急性非淋巴细胞白血病化疗后粒细胞缺乏期7例,重型再生障碍性贫血2例,急性非淋巴细胞白血病自体骨髓移植粒细胞缺乏期1例,急性淋巴细胞白血病同胞全合造血干细胞移植术后复发期1例。15例(78.9%)存在粒细胞缺乏($<0.5 \times 10^9/L$),粒细胞持续缺乏中位时间35(5~330)d。10例(52.6%)有中心静脉置管(经外周静脉插入的中心静脉导管8例、锁骨下静脉导管2例);7例在血培养阳性或体温控制不佳时拔除,中位拔除时间9(5~63)d(表1)。19例均以发热为首发症状,热型以高热为主,中位体温39.2(37.8~41.0)℃。感染类型包括多发皮肤软组织感染11例、导管相关血流感染1例、肝脓肿1例、长期发热可疑血流感染6例。所有患者均多次行血培养检查,除1例导管相关血流感染患者血培养和1例肝脓肿患者超声引导下抽脓液培养出溶血性葡萄球菌(耐甲氧西林)外,其余患者均未培养出G⁺。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 19例均给予达托霉素500 mg静脉给药,1/d,且接受达托霉素治疗至少48 h。收集患者临床数据,包括一般情况、原发疾病、感染类型、感染病原体、使用达托霉素前的抗生素治疗、达托霉素的应用方案和疗效、合并用药情况、不良事件等。

1.2.2 疗效评估 疗效评价标准依照《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[4],临床疗效分为临床有效(治愈和改善)和临床无效(失败和无法评价)。临床有效率(%)=(治愈+改善)/(治愈+改善+失败+无法评价)×100%。记录达托霉素使用过程中出现的任何临床不良事件和实验室检查异常结果,与达托霉素的关联性进行评价;并对所有不良事件的严

重程度进行判断,进行安全性评价。以患者不同感染类型(11例皮肤组织感染和6例血流感染)、有无粒细胞缺乏(15例有、4例无),达托霉素使用剂量(9例>8 mg/kg、10例≤8 mg/kg)和达托霉素使用疗程(9例>9 d、10例≤9 d)分组比较临床有效率。

表1 19例临床资料

临床特征	例数	构成比(%)
性别		
男性	15	78.9
女性	4	21.1
年龄(岁)	40(17~76)	...
原发疾病		
急性非淋巴细胞白血病	8	42.1
部分分化型	5	26.3
粒单核细胞白血病	2	10.5
单核细胞白血病	1	5.3
急性淋巴细胞白血病	1	5.3
B细胞型	1	5.3
重型再生障碍性贫血	2	10.5
骨髓增生异常综合征	8	42.1
难治性白细胞减少伴多系病态造血	2	10.5
难治性贫血伴原始细胞增多-1	2	10.5
难治性贫血伴原始细胞增多-2	4	21.1
粒细胞缺乏		
有	15	78.9
无	4	21.1
中心静脉置管		
有	10	52.6
无	9	47.4

1.3 统计学处理 应用SPSS 17.0软件,计量资料均为非正态分布,以中位数表示;计数资料以百分率表示;采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 达托霉素中位剂量7.8(6.3~10.4)mg/kg,中位疗程9(2~82)d。19例中,治愈8例、改善4例、失败3例、无法评价4例,临床有效率63.2%(表2)。皮肤软组织感染与血流感染、粒细胞缺乏与非粒细胞缺乏、达托霉素剂量>8 mg/kg与剂量≤8 mg/kg相比,临床有效率均无明显差异。但达托霉素疗程>9 d临床有效率(100%,9/9)与疗程≤9 d临床有效率(30%,3/10)相比,有明显提高($\chi^2=9.975$ 、 $P=0.002$,表3)。治疗有效的患者中,皮肤软组织红肿热痛及破溃渗出症状均得到改善或完全愈合;体温明显下降或恢复正常,体温下降1℃中位时间1.5(1~4)d,退热中位时间3(1~5)d。1例急性白血病合并肝脓肿患者,起病初期肝右后叶

脓肿 7.3 cm×4.9 cm,经局部抽脓并万古霉素冲洗3次,先后静脉使用替考拉宁 15 d、万古霉素 75 d、利奈唑胺 51 d 后病灶停滞在 6.9 cm×3.7 cm,更换达托霉素 82 d 后病灶完全吸收,进而顺利行同胞全合异基因造血干细胞移植。

表2 19例不同感染类型达托霉素疗效

感染类型	治愈(n)	改善(n)	失败(n)	无法评价(n)
导管相关血流感染	0	1	0	0
肝脓肿	1	0	0	0
皮肤软组织感染	5	2	0	4
长期发热可疑血流感染	2	1	3	0
总计	8	4	3	4

表3 影响达托霉素疗效的因素

影响因素	例数	疗效[n(%)]
感染类型*		
软组织感染	11	7(63.6)
血流感染	6	3(50.0)
粒细胞缺乏		
有	15	11(73.3)
无	4	1(25.0)
达托霉素剂量(mg/kg)		
>8	9	5(55.6)
≤8	10	7(70.0)
达托霉素疗程(d)		
>9	9	9(100.0)*
≤9	10	3(30.0)

注: * 导管相关血流感染、肝脓肿各1例未作比较;与疗效≤9 d 比较, * $P < 0.01$

2.2 安全性分析 1例57岁男性患者在使用达托霉素(6.7 mg/kg) 48 h 后出现下肢肌痛,监测肌酸磷酸激酶(creatinine phosphokinase, CPK) 1 081.5 U/L,停用该药。其余患者在应用达托霉素期间,未观察到与该药相关的CPK升高、肌肉酸痛、肝酶升高、内生肌酐清除率下降、胃肠道反应及静脉炎等不良反应。

3 讨论

血液病患者由于粒细胞缺乏、免疫功能缺陷和长期使用抗生素等原因,感染往往复杂凶险且不易控制,使用起效快、抗菌作用强且能克服耐药的杀菌药物非常重要。达托霉素具有独特的杀菌机制,在

游离 Ca^{2+} 存在下,亲水端与 G^+ 细胞膜上达托霉素结合蛋白结合,引起细胞膜的快速去极化,膜电位的缺失抑制了DNA、RNA及蛋白质的合成,导致细菌死亡^[5]。本研究中的感染类型,临床诊断经验性把 G^+ 感染放在首位,故首选抗 G^+ 的糖肽类和(或)噁唑酮类抗生素,同时积极寻找病原体。本研究病原体检出率低,可能与临床使用抗生素后采集样本、样本送检不及时和检验科血培养硬件条件不足有关。尤其是6例长期发热血液病患者,系统性全身检查找不到感染灶,广谱足疗程抗感染治疗无效,高度可疑血流感染,即使在没有检出病原体的前提下使用达托霉素,也有50%的患者有效,且起效速度很快,提示经验性用药的可能性。一项达托霉素治疗粒细胞减少伴 G^+ 感染患者的欧洲观察性研究中,纳入了19例找不到任何感染灶和病原体的类似发热患者,临床有效率达89.5%,与确诊患者疗效相似^[6]。

虽然国内达托霉素的使用尚处于起步阶段,但国外有非常丰富的临床数据,一项达托霉素对比其他一线药物(万古霉素、替考拉宁、半合成青霉素)治疗皮肤软组织感染的Meta分析纳入6个随机对照临床试验1 710例,结果显示达托霉素疗效和不良反应的非劣效性^[7]。2015年欧洲一项多中心非干预性观察纳入了达托霉素登记处8年6 075例,感染类型包括复杂皮肤软组织感染、血流感染、感染性心内膜炎、骨髓炎及整形外科假体感染,临床总有效率80.5%,皮肤软组织感染和血流感染临床有效率分别为84.7%和73.9%^[8]。最近一项综合研究纳入了美国及欧洲、拉丁美洲、亚洲的11 577例,临床总有效率77.2%,皮肤软组织感染和血流感染临床有效率分别为81.0%和69.5%^[9]。本研究的感染类型主要为皮肤软组织感染和血流感染,临床有效率分别为63.6%和50.0%,低于文献报道^[8-9],可能与基础疾病不同、加用达托霉素时间较晚和样本量小有关。

本研究中达托霉素使用的第1个特点是二线治疗,第2个特点是剂量高,故称为挽救性治疗。首先,血液病患者由于反复使用抗生素,易出现多重耐药菌,而体外药敏试验证实,大多数耐万古霉素和利奈唑胺的 G^+ 菌株,均对达托霉素保持良好的敏感性^[10]。其次,鉴于达托霉素的浓度依赖性杀菌作用,高剂量药物可能会降低细菌的耐药性及更快速清除细菌,从而使重度或难治性感染获益^[9,11-14]。本研究中达托霉素剂量均>6 mg/kg,中位剂量7.8(6.3~10.4)mg/kg,达托霉素剂量>8 mg/kg 临床有效率(55.6%, 5/9)与剂量≤8 mg/kg 临床有效率(70%, 7/10)相比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.425, P =$

0.515)。台湾学者报道了67例严重G⁺感染患者,给予中位剂量7.61(6.03~11.53)mg/kg达托霉素挽救性治疗,临床有效率77.6%;剂量>8mg/kg组与剂量≤8mg/kg组相比,有效率并无明显提高^[15],与本研究一致。欧洲研究也显示,皮肤软组织感染和血流感染有效率为达托霉素剂量无关,但感染性心内膜炎和整形外科假体感染有效率随剂量增加而增加^[8]。

本研究还对影响达托霉素疗效的其他因素进行了分析,结果发现感染类型、是否存在粒细胞缺乏也与达托霉素疗效无关。欧洲研究也总结了446例中性粒细胞减少($<1.0 \times 10^9$ /L)患者使用达托霉素的情况,临床有效率仍高达77.1%,且与粒细胞缺乏程度无关^[6],与本研究一致。但达托霉素疗程>9d临床有效率(100%,9/9)与疗程≤9d临床有效率(30%,3/10)相比明显提高,差异有统计学意义($P < 0.01$),与欧洲研究达托霉素治疗时间越长临床有效率越高一致^[8]。

达托霉素可以在细胞没有发生自溶的情况下迅速杀死细菌,避免因磷壁酸、肽聚糖和DNA释放引起炎症反应;细胞色素P450酶不参与达托霉素的代谢,达托霉素也不抑制或诱导P450酶的活性,药物之间相互作用少,因此较一般抗感染药物安全^[5]。达托霉素最常见不良反应为CPK增高,发生率为2.1%~8.3%,高剂量达托霉素时CPK值有增加趋势,停用药物后CPK值会自行恢复;其次为肌肉损伤,如横纹肌溶解、肌炎、肌无力、肌痛等,发生率为0.1%~1.0%;还可见中性粒细胞减少、肾功能异常、肝酶增高、胆红素增高等^[2,6,8-9,13,15-16]。本研究中1例在使用达托霉素后出现下肢肌痛伴CPK升高,停用药物后自行恢复,未发现使用高剂量达托霉素CPK增高的趋势。

本研究发现,高剂量达托霉素挽救性用于血液病感染患者,具有较好的临床疗效和安全性。在未来的临床研究中,应扩大样本量并尝试应用于一线治疗。

【参考文献】

- [1] 张彤彤,孙爱宁,张险峰,等.达托霉素治疗血液病合并革兰阳性菌感染患者11例临床观察[J].中华血液学杂志,2015,36(3):244-246.
- [2] 张黎,李军民,万献尧,等.中国人群使用达托霉素治疗革兰阳性菌感染的有效性与安全性[J].中华内科杂志,2015,54(6):496-500.

- [3] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(2): e10-e52.
- [4] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856.
- [5] 林卓辉,唐密密,刘艺平.达托霉素临床评价及研究进展[J].中南药学,2015,13(4):402-405.
- [6] Keil F, Daikos GL, Skoutelis A, et al. Daptomycin for gram-positive infections in patients with neutropenia: clinical experience from a European Outcomes Registry [J]. Adv Ther, 2015, 32(8): 715-726.
- [7] Wang SZ, Hu JT, Zhang C, et al. The safety and efficacy of daptomycin versus other antibiotics for skin and soft-tissue infections: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. BMJ Open, 2014, 4(6): e004744.
- [8] Gonzalez-Ruiz A, Gargalianos-Kakolyris P, Timerman A, et al. Daptomycin in the clinical setting: 8-year experience with gram-positive bacterial infections from the EU-CORE(SM) Registry [J]. Adv Ther, 2015, 32(6): 496-509.
- [9] Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, et al. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2016, 15(3): 18.
- [10] 张菲菲,赵春江,王占伟,等.达托霉素对2679株革兰阳性球菌体外抗菌活性的研究[J].中华内科杂志,2013,52(6):474-479.
- [11] Kullar R, Davis SL, Levine DP, et al. High-dose daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections: a large, multicenter, retrospective study [J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(6): 527-536.
- [12] King EA, McCoy D, Desai S, et al. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia and daptomycin: are higher doses necessary? [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(9): 2112-2118.
- [13] Wu G, Abraham T, Rapp J, et al. Daptomycin: evaluation of a high-dose treatment strategy [J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 38(3): 192-196.
- [14] Gonzalez-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections [J]. Infect Drug Resist, 2016, 9(4): 47-58.
- [15] Lai CC, Sheng WH, Wang JT, et al. Safety and efficacy of high-dose daptomycin as salvage therapy for severe gram-positive bacterial sepsis in hospitalized adult patients [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13(2): 66.
- [16] Rolston KV, Besece D, Lamp KC, et al. Daptomycin use in neutropenic patients with documented gram-positive infections [J]. Support Care Cancer, 2014, 22(1): 7-14.