

临床药师对1例骨肉瘤患者术后假体周围感染的药学监护[△]

黄 芃^{1*},岳慧杰¹,黄晓晖¹,樊根涛²,曹莉莉²,张晏洁^{1#}(1.东部战区总医院药理科,南京 210002;2.东部战区总医院骨科,南京 210002)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)23-3293-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.23.22

摘要 目的:探讨临床药师在骨肉瘤患者术后假体周围感染(PJI)个体化治疗中的作用。方法:我院收治了1例骨肉瘤患者,术后出现PJI,临床药师根据患者病原学和药敏结果对其初始抗感染方案进行调整并进行药学监护,根据抗菌药物药动学-药效学(PK-PD)原理,结合治疗药物监测(TDM)进行抗菌药物剂量调整。当患者出现药品不良反应时,临床药师再次调整用药方案。结果:该患者明确PJI诊断后首先给予头孢替安进行经验性治疗;在获得病原学和药敏结果后,临床药师建议换用对耐苯唑西林表皮葡萄球菌敏感的万古霉素进行针对性抗感染治疗,根据稳态谷浓度调整给药剂量后,患者出现轻度肝功能损伤,同时伴有胸闷气促等症状,临床药师分析后考虑为万古霉素相关药物不良反应,再次建议换用替考拉宁进行治疗。医师采纳临床药师建议更换治疗方案后,患者PJI得到有效控制,且不良反应症状消失,最终痊愈出院。治疗期间,临床药师还针对患者所用药品进行用药教育。结论:临床药师需熟练掌握抗菌药物PK-PD原理,积极运用TDM技术手段对抗感染药物的临床疗效和安全性进行动态评估,从而为骨肉瘤术后PJI患者制订个体化抗感染药物治疗方案,提高临床治疗效果,保障用药安全。

关键词 临床药师;骨肉瘤;假体周围感染;抗感染;药学监护

Pharmaceutical Care for a Case of Osteosarcoma Patient with Periprosthetic Joint Infection Provided by Clinical Pharmacist

HUANG Peng¹, YUE Huijie¹, HUANG Xiaohui¹, FAN Gentao², CAO Lili², ZHANG Yanjie¹ (1.Dept. of Pharmacology, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China; 2.Dept. of Orthopedics, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the role of clinical pharmacist in individualized treatment for osteosarcoma patients with periprosthetic joint infection (PJI). **METHODS:** An osteosarcoma patient was admitted to our hospital and then suffered from PJI after operation. Clinical pharmacist adjusted the initial anti-infection plan and carried out pharmaceutical care according to the results of patients' etiology and drug sensitivity. According to the PK-PD principle, combined with the therapeutic drug monitoring (TDM), the dose of antibiotics was adjusted. With the occurrence of ADR, the antibiotic therapeutic regimen was adjusted again. **RESULTS:** The patient was administrated cefotiam for empiric therapy initially after the diagnosis of PJI. After obtaining the results of etiology and drug sensitivity, the clinical pharmacist suggested that vancomycin sensitive to penicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* should be used for targeted anti-infection treatment. After adjusting the dosage according to the steady-state valley concentration, the patient had slight liver function damage, accompanied with chest tightness and shortness of breath. After analysis, the clinical pharmacist considered the adverse drug reactions related to vancomycin, and again suggested that the patient should be treated with teicoplanin. After the doctor adopted the treatment plan recommended by the clinical pharmacist, PJI of the patient was effectively controlled, and the adverse reaction symptoms disappeared. The patient was effectively cured for PJI and discharged eventually. During the treatment period, the clinical pharmacist also carried out medication education for the drugs used by the patient. **CONCLUSIONS:** Clinical pharmacist should master the principle of antibiotic drug PK-PD theory and evaluate the clinical efficacy and safety of anti-infective drugs dynamically based on the guidance of TDM, so as to develop individualized anti-infection therapeutic regimen for osteosarcoma patient with PJI, improve the effect of clinical treatment and guarantee the safety of drug use.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Osteosarcoma; Periprosthetic joint infection; Anti-infection; Pharmaceutical care

近年来,新辅助化疗联合肿瘤切除人工假体重建已

△基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No.81703474)

*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:025-80860196。E-mail:pengcaofeiayang@163.com

#通信作者:主管药师,博士。研究方向:临床药学与抗肿瘤药物个体化给药。电话:025-80860196。E-mail:yanjie_zhang@yeah.net

经成为治疗青少年骨肉瘤的主要方式,与传统的截肢术相比,新辅助化疗联合肿瘤切除人工假体重建患者的远期生存质量可获得显著改善^[1]。新辅助化疗是指在手术治疗前进行的全身化疗,主要目的是缩小肿块、杀灭转移细胞,以保证后续手术的顺利开展。根据国内外文献

报道,假体周围感染(Periprosthetic joint infection, PJI)是导致假体失败的最主要原因,发生率为6%~20%^[1]。骨肉瘤围术期化疗往往会导致患者骨髓功能及全身免疫力低下,从而造成PJI发生风险和治疗难度明显增加^[2]。PJI患者往往需进行反复手术和长期的抗感染治疗,甚至面临假体摘除风险,严重影响患者生活和抗肿瘤治疗的进行。除了积极的外科干预以外,进行精准合理的抗菌药物治疗也是PJI治疗的重要环节。临床药师根据药动学-药效学(Pharmacokinetics-pharmacodynamics, PK-PD)理论,借助治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring, TDM)手段,协助医师制订个体化的抗感染药物治疗方案,同时开展药学监护,可提高临床治疗效果、保障用药安全。现将我院临床药师参与1例骨肉瘤患者术后PJI治疗的药学实践报道如下。

1 患者基本信息

患者,男,19岁,身高167 cm,体质量56 kg,于2018年9月诊断为左胫骨上段骨肉瘤。手术治疗前给予3周期的全身化疗(化疗方案:顺铂+表柔比星→大剂量甲氨蝶呤→异环磷酰胺),然后于12月5日在全身麻醉状态下行“左胫骨上段骨肉瘤切除肿瘤假体置换术”。术后患者伤口恢复良好,规律给予4周期的辅助化疗(化疗方案:顺铂+表柔比星→大剂量甲氨蝶呤→异环磷酰胺)。2019年3月,患者不慎摔伤致左膝关节皮肤破溃、出血、假体外露,在当地医院予清创处理、负压封闭引流(Vacuum sealing drainage, VSD)后,于3月29日以“左胫骨上段骨肉瘤术后假体外露”入住我院。患者入院体温36.8℃,血压130/75 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),查体可见:左侧膝前内侧长约30 cm弧形手术疤痕,前侧VSD覆盖吸引,局部轻压痛,未见伤口皮肤红肿,皮肤温度正常。

2 患者治疗过程

患者入院完善相关检查后,于2019年4月2日腰麻状态下行“左膝部开放性伤口清创缝合术”,术后进行常规伤口换药护理,伤口引流液逐渐减少,并于4月8日拔除引流管。4月9日,患者伤口渗出液较前明显增多且为黄色浑浊液体,血常规检查显示:C反应蛋白(CRP)56.1 mg/L(↑表示高于正常范围)、中性细胞百分比(N%)75.2%↑,医师立即留取渗出液标本送检,同时给予注射用盐酸头孢替安(上海新亚药业有限公司,批准文号:国药准字H20056344,规格:0.5 g)2 g[q12 h, 静脉滴注(ivd)]经验性抗感染治疗。4月11日,微生物室回报患者伤口渗出液培养显示:耐苯唑西林表皮葡萄球菌[苯唑西林的最低抑菌浓度(Minimum inhibitory concentration, MIC)≥4 μg/mL,耐药;万古霉素的MIC=1 μg/mL,敏感]。根据药敏结果,临床药师建议将注射用盐酸头孢替安更换为注射用盐酸万古霉素(礼来苏州制药有限公司,批准文号:国药准字J20050069,规格:0.5

g)1 g(q12 h, ivd)行针对性抗感染治疗,临床医师接受建议并同时予VSD处理伤口。由于万古霉素静脉滴注过快可能引起红人综合征、低血压等不良反应^[4],因此临床药师建议每次滴注时间应超过60 min,经常更换注射部位,并对患者进行用药教育,叮嘱患者及其家属:若患者出现面红、躯干红斑、瘙痒或其他不适症状,请及时告知医师和临床药师。4月11-15日,患者伤口VSD引流液逐渐减少,主要为黄色清亮液体,血常规炎性指标等已降至正常范围,肝肾功能指标等均无异常,但伤口处仍闭合较差,可见部分假体外露。4月16日,患者再次在全身麻醉状态下行“左胫骨上段骨肉瘤术后清创取皮植皮术+转皮瓣术+VSD引流术”,术后继续使用注射用盐酸万古霉素1 g(q12 h, ivd)抗感染治疗。术后患者伤口仍有持续渗液症状,血常规检查显示:CRP 70.4 mg/L↑,N%79.4%↑,较之前再次升高,提示可能是抗感染治疗效果不佳。4月18日,临床医师在临床药师的建议下对万古霉素进行TDM,结果显示:万古霉素稳态谷浓度为4.12 mg/L,远低于目标治疗范围。临床药师建议增加万古霉素剂量,调整给药剂量为1 g(q8 h, ivd),临床医师予以采纳。调整剂量后,临床药师对患者再次进行TDM并复查血常规和肝肾功能指标,结果显示:万古霉素稳态谷浓度为10.0 mg/L,仅达到目标治疗浓度下限,且患者增加万古霉素剂量后持续出现胸闷气促、呼吸困难的症状,同时患者丙氨酸转氨酶(ALT)轻微升高(91 U/L),提示可能存在万古霉素相关不良反应。4月22日,临床医师在药师建议下将注射用万古霉素更换为注射用替考拉宁(意大利Sanofi S.p.A,批准文号:国药准字J20090077,规格:200 mg),并予以负荷剂量(0.6 g, q12 h, ivd)给药3次后调整为维持剂量(0.6 g, qd, ivd)。用药3 d后,临床药师对患者替考拉宁血药浓度进行TDM,结果显示:替考拉宁稳态谷浓度为14.5 mg/L,达到目标治疗浓度,同时患者胸闷气促等症状明显改善。调整替考拉宁剂量后,患者术后伤口愈合良好,伤口引流液较前明显减少,复查肝功能指标已恢复至正常范围。患者于4月28日拔除引流管并留取导管尖端行细菌培养,5月5日培养结果显示:无致病菌生长,提示患者致病耐苯唑西林表皮葡萄球菌得到有效清除。患者最终于5月6日痊愈出院。

3 TDM的具体方法

3.1 样本采集

临床药师对万古霉素和替考拉宁进行TDM时,均在第5次给药前30 min采集患者外周静脉血3 mL,即为稳态谷浓度血样标本。其中,替考拉宁的血样标本采集管含乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝剂,万古霉素的血样标本采集管为空白采血管。

3.2 万古霉素测定方法

将血样标本静置后离心、分离上清液得到血清,通

过雅培 i1000 化学发光微粒免疫分析仪进行测定。

3.3 替考拉宁测定方法

将血样标本离心、分离上清液得到血浆,进行一系列前处理后,采用高效液相色谱内标法测定其中替考拉宁血药浓度^[5]。

4 临床药师对抗感染治疗的分析

4.1 初始治疗方案

该患者为青年男性,既往曾行多周期细胞毒性药物化疗,行左膝部开放性伤口清创缝合术后出现伤口渗液增多且为黄色浑浊液体,同时CRP、N%等炎性指标升高,PJI诊断明确。在得到渗出液培养结果前,予以头孢替安进行经验性抗感染治疗。假体置换术后的感染多由革兰氏阳性菌引起,其中又以葡萄球菌属居多^[6-7]。根据美国感染病学会(IDSA)《假体感染诊断及治疗指南》推荐,行保留假体清创术后可予以2~6周的全身抗感染治疗,针对敏感性葡萄球菌推荐使用头孢唑林或头孢曲松等 β -内酰胺类抗生素^[7]。头孢替安属于二代半合成头孢菌素类抗菌药物,对大部分敏感性革兰氏阳性球菌和部分革兰氏阴性杆菌均有良好的抗菌活性,可覆盖PJI的常见致病菌^[8],因此该患者的初始抗感染药物治疗方案合理。

4.2 万古霉素剂量调整及其TDM

万古霉素是目前治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和表皮葡萄球菌感染的首选药物。万古霉素血药浓度存在显著的个体差异且该药作为时间依赖性抗生素,其疗效及不良反应均与血药浓度水平密切相关^[9]。《中国万古霉素治疗药物监测指南》推荐监测万古霉素谷浓度,以提高疗效和降低肾毒性发生风险,对于一般成人患者推荐稳态谷浓度维持在10~15 mg/L,对于非严重MRSA感染的成人患者稳态谷浓度不建议超过15 mg/L^[10]。在伤口渗液细菌培养结果明确为耐苯唑西林表皮葡萄球菌感染后,临床药师建议使用万古霉素(1 g, q12 h, ivd)进行针对性抗感染治疗并定期复查万古霉素血药浓度。由于葡萄球菌在惰性人工假体表面吸附并形成生物被膜,阻碍抗菌药物渗透进入深层细菌发挥药效^[11]。因此,在初次血药浓度监测结果不达标的情况下,临床药师建议进一步增加万古霉素给药剂量,调整给药方案为1 g, q8 h, ivd,并再次进行TDM,结果显示稳态谷浓度为10.0 mg/L,提示万古霉素血药浓度基本达到推荐有效治疗浓度且在安全范围内。然而,增加万古霉素剂量后患者出现胸闷气促、呼吸困难等症状,同时ALT出现轻度升高。临床药师查阅文献发现,急性过敏反应在万古霉素的不良反应报道中较为常见^[12-13],而以胸闷气促、呼吸困难为表现的迟发性过敏样症状报道较少。此外,肝功能损伤也是万古霉素的常见不良反应之一,发生率约为1.33%^[14],主要表现为转氨酶一过性升高,停药后可在较短时间内恢复正常。周红玲等^[15]报道

过1例万古霉素相关肝损伤病例,患者静脉滴注常规剂量万古霉素4 d后出现肝损伤,ALT为246 U/L \uparrow 、天冬氨酸转氨酶(AST)为200 U/L \uparrow ,达到重度肝功能损伤级别。综合考虑,本例患者肝功能损伤与万古霉素的使用相关性较为明确,不排除同时引起以胸闷气促为主要表现的过敏反应。此外,由于上调剂量后万古霉素血药浓度仅达到有效治疗浓度下限,为取得更好的临床疗效并降低治疗风险,临床药师建议将万古霉素更换为安全性更高的替考拉宁。

4.3 替考拉宁的使用及其TDM

替考拉宁与万古霉素同属于糖肽类抗菌药物,对于革兰氏阳性菌尤其是MRSA均有很强的抗菌活性。替考拉宁在肽骨架上引入了脂肪酸侧链,亲脂性更强,其相比万古霉素具有以下优势:(1)毒副作用小,尤其是肾毒性低,肝毒性报道亦少见^[16];(2)组织穿透性好,尤其在骨组织的富集度高于万古霉素^[17-18];(3)替考拉宁消除半衰期长达47~100 h,起效速度慢于万古霉素,需初始负荷剂量给药^[19]。鲍登等^[20]对替考拉宁与万古霉素治疗重症革兰氏阳性菌感染的疗效和安全性进行了系统评价,研究纳入了20项随机对照研究(RCT),共1 555例重症革兰氏阳性菌感染患者,分析结果显示:二者疗效相似,但替考拉宁组不良反应发生率更低、安全性更好,两者差异具有统计学意义。本例患者的伤口渗液培养显示耐苯唑西林表皮葡萄球菌,万古霉素和替考拉宁均适用于治疗此类病原菌所致的感染。但患者增加万古霉素剂量后出现胸闷气促、呼吸困难及轻度肝功能损伤,考虑其可能与万古霉素使用相关,在临床药师建议下,医师将万古霉素更换为替考拉宁,治疗后,患者上述不良反应逐渐消失,感染症状亦逐渐好转,提示治疗有效。

替考拉宁具有较高水溶性,蛋白结合率大于90%,主要分布于细胞外液,其抗菌活性与细胞外液中药物浓度呈正相关,而细胞外液药物浓度与血药浓度也呈正相关,因此替考拉宁血药浓度可间接反映感染部位的药物浓度。目前,替考拉宁TDM在老年重症感染、儿童、肾功能受损、低蛋白血症等特殊人群的治疗监护中的作用日益凸显^[21]。2016年我国《替考拉宁临床应用剂量专家共识》^[19]指出,替考拉宁临床使用时应采取规范的负荷剂量给药,同时根据血药浓度进行治疗剂量调整。Peeters O等^[22]对65例静脉给予替考拉宁用于治疗金黄色葡萄球菌引起的骨关节感染患者进行了TDM,初始日平均剂量为5.7 mg/kg,负荷使用5次, q12 h,首次谷浓度监测达标者仅占比26%,提示可进一步提高剂量以快速达到目标浓度,但仍需借助TDM评估其安全性。对于假体周围皮肤软组织感染共识推荐:替考拉宁3~6 mg/kg, q12 h 负荷剂量,使用3次后,使用3~6 mg/kg, qd 维持剂量治疗,替考拉宁稳态谷浓度应在10 mg/L以

上^[19]。本病例为骨肉瘤假体置换术后患者,感染一旦加重,有假体摘除的风险,对患者远期生活质量及肿瘤后续治疗有巨大影响,综上考虑并在评估患者肾功能和基本情况后,临床药师推荐替考拉宁采用负荷剂量 600 mg (q12 h, ivd),使用 3 次后转为维持剂量 600 mg (qd, ivd),并建议进行 TDM 评估疗效和安全性。本例患者用药 3 d 后复查稳态谷浓度为 14.5 mg/L,达到有效治疗浓度,并且在安全范围内。替考拉宁治疗期间患者耐受性良好,最终病原菌得到有效清除,表明临床药师推荐的给药方案及剂量均合理。

5 结语

在本例骨肉瘤术后 PJI 患者的抗感药物治疗中,临床药师首先结合 PJI 病原学特点为其选择可覆盖常见病原菌的经验性抗感染治疗方案。其次,在明确病原菌为耐苯唑西林表皮葡萄球菌后为其选择万古霉素进行针对性治疗,以 TDM 作为指导,逐渐调整用药剂量以期达到有效血药浓度。在患者出现万古霉素相关不良反应后,为其更换替考拉宁进行后续治疗,同时根据 PK-PD 原理采用负荷剂量给药并进行 TDM,最终患者血药浓度达到有效范围、不良反应逐渐好转并最终痊愈出院。在临床一线工作中,临床药师需要熟练掌握抗菌药物 PK-PD 理论,积极运用 TDM 手段进行药物剂量调整并进行药学监护,不仅可以为患者提供个体化的治疗,提高临床治疗效果并保证临床用药安全,还可以与临床医师建立良好协作关系,共同促进合理用药。

参考文献

[1] 郭卫,牛晓辉,肖建如,等.骨肉瘤临床循证诊疗指南[J].中华骨与关节外科杂志,2018,11(4):288-301.

[2] CAPANNA R, SCOCCHIANTI G, FRENOS F, et al. What was the survival of megaprotheses in lower limb reconstructions after tumor resections[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2015, 473(3):820-830.

[3] PILGE H, GRADL G, VON EISENHART-ROTHER R, et al. Incidence and outcome after infection of megaprotheses [J]. *Hip International*, 2012, 22(Suppl 8):83-90.

[4] 徐莉,潘如胜,冯紫馨.快速滴注万古霉素致严重不良反应 1 例[J].临床合理用药杂志,2014,7(35):89.

[5] 何勤,刘嘉,周丽娟.反相高效液相色谱法测定人血清中替考拉宁的浓度及其应用[J].中国医院药学杂志,2017,37(12):1163-1166.

[6] 李静,张宁,邵宏翔,等.60 例人工关节置换术后假体周围感染患者病原学回顾性分析[J].临床药物治疗杂志,2017,15(6):44-47.

[7] OSMON DR, BERBARI EF, BERENDT AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society

of America[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2013, 56(1): 1-10.

[8] 曾国富,许惠溢,宣迎梅,等.常用第一、二代头孢菌素的体外抗菌活性研究[J].海峡药学,2015,27(1):47-49.

[9] 刘国强,高胜男,郑盈盈.抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌药物作用特点与合理使用[J].医药导报,2017,36(3): 243-246.

[10] YE ZK, CHEN YL, CHEN K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(11): 3020-3025.

[11] 吐尔洪江·瓦哈甫,沈灏,张先龙.表皮葡萄球菌引起假体周围感染的生物膜形成机制[J].国际骨科学杂志,2016,37(2):93-97.

[12] 赵春丽,裴航,赵保红,等.95 例万古霉素不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2018,15(6):354-358.

[13] 董涛,孔旭东.万古霉素不良反应的循证分析[J].临床合理用药杂志,2019,12(5):121-122.

[14] 孙涛,杨蒙蒙,杨鹏,等.万古霉素致患者肝功能异常分析[J].西北药学杂志,2018,33(1):100-103.

[15] 周红玲,刘年开,丁楠.万古霉素致严重肝损害 1 例[J].中国合理用药探索,2012,9(10):40-41.

[16] 李娟,杨婉花,陈冰.替考拉宁对比万古霉素治疗革兰阳性菌感染疗效和安全性的 Meta 分析[J].中国药房,2014,25(40):3799-3803.

[17] LANDERSDORFER CB, BULITTA JB, KINZIG M, et al. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2009, 48(2):89-124.

[18] 梁蓓蓓,倪文涛,王瑾,等.替考拉宁与万古霉素治疗革兰氏阳性菌感染的临床疗效和安全性对比的 Meta 分析[J].中国临床药理学杂志,2017,33(2):176-180.

[19] 替考拉宁临床应用剂量专家共识组.替考拉宁临床应用剂量专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(7): 500-508.

[20] 鲍登,李亚,常小红.替考拉宁与万古霉素治疗重症革兰氏阳性菌感染的系统评价[J].中国循证医学杂志,2014,14(7):841-848.

[21] 徐丙发,李秀.特殊患者替考拉宁药物浓度监测的临床应用进展[J].中国医院药学杂志,2017,37(15):1536-1539.

[22] PEETERS O, FERRY T, ADER F, et al. Teicoplanin-based antimicrobial therapy in Staphylococcus aureus bone and joint infection: tolerance, efficacy and experience with subcutaneous administration[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2016. DOI: 10.1186/s12879-016-1955-7.

(收稿日期:2019-08-02 修回日期:2019-10-12)

(编辑:邹丽娟)