

新抗黴菌藥物對陰道念珠感染的成效

【國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心
曾國璽 / 羅秀容 摘評】

艾瑞芬淨 (ibrexafungerp) 與奧替康唑 (oteseconazole) 分別於 2021 年 6 月及 2022 年 4 月在美國食品及藥物管理局核准下，用於治療外陰陰道念珠菌感染。兩者雖然在抗菌和藥物動力學特性比臨床常用的氟康唑 (fluconazole) 優，但在臨床試驗時，該研發公司只用安慰劑當對照組，卻沒有和氟康唑的藥效比較。因為此兩種新藥有造成死胎的風險，禁用在懷孕期間。目前尚未有足夠的資訊來評估這兩種新藥是否在某些特定族群能取代氟康唑。

據估計，75% 的女性一生中可能至少經歷過一次外陰陰道念珠菌感染，每年約有 1000 萬人次因此感染就診。全球約有 5-9% 的女性受復發性念珠菌感染之苦。

在 1990 年代初期口服氟康唑的研發成功是治療念珠菌感染的一個革命性大突破。主要是由於它在愛滋病流行期間對口腔和食道念珠菌感染的療效。單劑量口服氟康唑對於急性外陰陰道念珠菌感染非常有效，並且多年來氟康唑變得普遍便

宜且負擔得起。然而，氟康唑的使用並非沒有限制。不但有些患者會有過敏、不耐症和罕見的藥物相互作用外，主要局限性是不建議在妊娠期間使用，且念珠菌有抗藥性的問題日益嚴重。因此，研發新的藥物治療外陰陰道念珠菌感染是有必要的。

艾瑞芬淨是第一種口服半合成三萜類抗黴菌藥，可有效抑制 1,3-β-D- 葡聚糖合酶合成，導致黴菌細胞裂解。艾瑞芬淨和棘白菌素的結合位點僅部分重疊，因此交叉耐藥性有限。如氟康唑，艾瑞芬淨對 *C. krusei* 的效力也不好。艾瑞芬淨在 pH 值降低時具更強的體外殺黴菌的活性。它於 2021 年 6 月被美國食品及藥物管理局批准用於治療急性外陰陰道念珠菌感染。艾瑞芬淨最常見的不良副作用包括噁心、嘔吐、腹瀉和腹痛。

雖然奧替康唑作用機制與抑制麥角甾醇生物合成的三唑類相同，但經過獨特設計，奧替康唑對黴菌 CYP51 比對人類的親和力高。因此，

奧替康唑可能具有較強的效力且較少的副作用和藥物相互作用。

奧替康唑對念珠菌屬具有高度和廣泛的活性，包括對氟康唑敏感和抗藥的陰道分離株。目前尚無臨床對奧司康唑有抗藥性報告，不過，黴菌可以通過引起氟康唑耐藥性的某些相同機制而產生對奧司康唑有抗藥性，值得一提的是：奧司康唑有138天的超長半衰期特性，能延長藥物在組織的有效濃度。奧司康唑尚未獲得美國食品及藥物管理局批准用於急性外陰陰道念珠菌感染。不過，此藥在最近進行的臨床研究，對治療患有復發性外陰陰道念珠菌感染的女性有效，可惜，這次的試驗，只是與安慰劑進行比較，奧司康唑還是沒有與氟康唑進行比較。目前的研究顯示奧替康唑對光滑念珠菌的臨床和黴菌學療效相當不錯。

對於總是由易感白色念珠菌菌株引起的復發性外陰陰道念珠菌感染女性，這兩種新藥似乎都有可能替代氟康唑，其中艾瑞芬淨是每月一次而不是每週一次的治療方案，持續6個月；奧替康唑的用藥頻率與每週一次的頻率相似，持續3個月的治療時程。儘管如此，目前患有復發性外陰陰道念珠菌感染的女性對廉價、耐受性良好、每週一次的氟康唑廣泛依賴和滿意度不容易被新藥取代。

然而，無論是氟康唑或艾瑞芬淨和奧替康唑，都不建議給孕婦使

用，這種結果讓患者和醫生感到非常失望。對於患有陰道念珠菌感染的孕婦，目前為止，仍然還是沒有安全的口服抗黴菌藥物。此外，鑑於一些研究中觀察到的胚胎毒性，美國食品及藥物管理局進一步嚴格限制奧替康唑的處方：僅限於沒有生育能力的女性，因此將使用和市場限制超過50-70%。

二十多年前，我們從使用氟康唑的經驗中了解到，當時因為價格，使用尚未普及時，需幾年時間才能學會如何以最佳方式使用任何新藥。關於治療不同形式的外陰陰道念珠菌感染的兩種非常不同的有效抗黴菌藥，我們還有很多要再研究才能累積足夠的訊息。令人惋惜的是，幾乎所有研究中，都沒有獲得兩種新型抗黴菌藥與廣泛使用的氟康唑療效比較數據。我們無法假設這兩種藥物都代表著進步，目前評估，這兩種藥物似乎對大多數患有急性外陰陰道念珠菌感染常見分離株的女性至少同樣有效。在一項與氟康唑進行直接比較的小型臨床研究中，儘管艾瑞芬淨和氟康唑的短期療效相同，但在第30-35天提供更長時間的保護，然而此結果還需要進行更多研究。

總之，經過巨大的預期和激動人心的臨床前實驗室數據，之前沒有太多選擇的藥物供應管道產生了兩種迄今為止有些令人失望的抗黴菌產品，特別是針對孕婦和其他有

需要的族群上。若在臨床試驗有做與現有藥物的比較，將能釐清一些模糊與混淆。

【譯者評】據估計，75%的女性一生中可能至少會經歷一次外陰陰道念珠菌感染，而40%至45%的女性一生中會經歷兩次或更多次。復發性陰道念珠菌感染之苦需要被重視與解決。雖然一般不建議在懷孕期間使用氟康唑，但有時會開具氟康唑來治療對其他藥物沒有反應的嚴重鵝口瘡。有人擔心氟康唑的使用可能與死胎有關，特別是在劑量高於通常用於治療陰道念珠菌感染的劑量（150毫克，給藥一次或兩次）時。在丹麥的一項全國性研究中，任何氟康唑暴露

與死產風險增加無關，但統計的精準度有限（風險比 [HR]，1.32 [95% CI, 0.82-2.14]）；暴露於300毫克以上的劑量與死產相關 (HR, 4.10 [95% CI, 1.89-8.90]) [2]。也許艾瑞芬淨與奧替康唑可以針對減少胎兒影響副作用，加以研究探討期能成為更廣泛使用的第二代新藥。

參考文獻

1. Sobel JD: New Antifungals for Vulvovaginal Candidiasis: What is their role? Clin Infect Dis 2023. doi: 10.1093/cid/ciad002.9.(Epub ahead of print)
2. Pasternak B, Wintzell V, Furu K, et al: Oral Fluconazole in Pregnancy and Risk of Stillbirth and Neonatal Death. JAMA 2018;319(22):2333-5.