

[文章编号] 1007-7669(2024)10-0796-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.10.12

艾沙康唑在特定情况下开展治疗药物监测的研究进展

朱颖, 高杰

(苏州大学附属第一医院 药学部, 江苏 苏州 215000)

[关键词] 艾沙康唑; 治疗药物监测; 血药浓度

[摘要] 艾沙康唑是最新的三唑类广谱抗真菌药物, 已被批准用于治疗成年人侵袭性曲霉病和毛霉病。艾沙康唑在国外上市初期, 多项国际指南未推荐或弱推荐其进行常规治疗药物监测, 而近期多项研究以及专家共识强调特定人群可结合临床需求对艾沙康唑进行药物监测。本文结合国内外真实世界研究对有必要进行艾沙康唑治疗药物监测的具体情况进行综述, 包括肝功能不全、体重指数过高或过低、儿童、*CYP3A5*1/*3* 基因型、多种药物治疗、长期用药、接受特殊治疗或给药方案的患者, 以期艾沙康唑的临床合理应用提供参考。

[中图分类号] R978.5

[文献标志码] A

Research progress on therapeutic drug monitoring of isavuconazole in specific situations

ZHU Ying, GAO Jie

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou JIANGSU 215000, China)

[KEY WORDS] isavuconazole; therapeutic drug monitoring; plasma concentration

[ABSTRACT] Isavuconazole is the latest triazole broad-spectrum antifungal drug that has been approved for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis in adults. When isavuconazole was initially marketed abroad, many international guidelines did not recommend or weakly recommended it for routine therapeutic drug monitoring. However, a number of recent studies and expert consensus have emphasized that specific populations can be monitored for the use of isavuconazole based on clinical needs. Based on domestic and international real-world studies, this article provided a review of the specific situations leading to therapeutic drug monitoring of isavuconazole, including liver insufficiency, abnormal body mass index, children, *CYP3A5*1/*3* genotypes, multi-drug therapy, long-term medication, and receiving special treatment or medication regimens, in order to provide reference for the clinical rational application of isavuconazole.

艾沙康唑 (isavuconazole, Isa) 是最新一代广谱三唑类抗真菌药物, 其作用机制是通过抑制细胞色素 P450 (CYP450) 介导的羊毛甾醇 14 α -去甲基化, 从而影响真菌细胞膜的结构与功能, 导致细胞死亡^[1]。与其他唑类抗菌药物不同, Isa 化学结构中的特殊侧链可使三唑环定向与真菌 CYP51 蛋白的结合袋结合,

具有更广的抗真菌谱, 对酵母菌、霉菌和双向真菌等常见致病真菌均有活性^[2]。美国食品与药物管理局 (FDA) 于 2015 年批准该药用于侵袭性曲霉病和侵袭性毛霉病的一线治疗。我国国家药品监督管理局分别于 2021 年、2022 年以相同适应证批准 Isa 胶囊剂与注射剂上市, 使得 Isa 的临床应用更为广泛。Isa 胶

[收稿日期] 2023-08-25 [接受日期] 2024-08-13

[作者简介] 朱颖, 女, 主管药师, 博士, 主要从事临床药学的研究, E-mail: zhuyingsxd@163.com。高杰, 男, 主任药师, 学士, 主要从事抗感染药理学和用药安全的研究, E-mail: gj1940@163.com

[责任作者] 高杰

囊剂与注射剂均以水溶性前药艾沙康唑硫酸酯的形式给药,且口服生物利用度高达 98%^[2]。同时,Isa 与血浆蛋白结合度达到 99% 以上,在体内组织中分布广泛,能够有效地在毛霉菌或曲霉菌等感染部位发挥作用^[3-5]。Isa 的平均血浆半衰期为 130 h,主要通过肝脏中的 CYP450 酶系代谢,尤其是 CYP3A4/5 酶。由此可见,影响 CYP3A 酶活性的因素可能会导致 Isa 在体内的血药浓度发生变化,例如 CYP3A4 酶抑制剂可以显著增加 Isa 的血药浓度。最终,Isa 以原药形式经肾的排泄量小于给药剂量的 1%,主要通过粪便和尿液排泄^[6]。

Isa 常见的不良反应有肝功能异常、胃肠道反应、呼吸困难、注射部位反应、头痛、低钾血症和皮疹,严重时还可能导致意识模糊状态、急性肾衰竭、呼吸衰竭等须永久停止 Isa 治疗的不良反应。Ⅲ期临床试验显示,与其他抗真菌三唑类药物相比,Isa 在体内谷浓度 (c_{\min}) 的变化较小,且其暴露与疗效或安全性之间不存在明显的关联。欧洲白血病患者感染会议^[7]以及多项国际抗真菌指南^[8,9]均未推荐或弱推荐 Isa 进行常规治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)。尽管如此,多项真实世界研究表明 Isa 不良反应的发生与血清药物浓度的升高有关^[10-14],例如 CHAN 等^[11]发现 Isa 浓度过高 (高于 $8.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 时易出现呕吐、嗜睡以及肝功能异常等不良反应; KOSMIDIS 等^[12]研究表明出现 Isa 药物不良反应的患者首次监测的 Isa 浓度为 $(5.5 \pm 2) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,而未报告不良事件的患者 Isa 浓度为 $(4.2 \pm 1.7) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P=0.032$); FURFARO 等^[14]指出当体内 Isa 浓度超过 $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,药物不良反应 (主要表现为胃肠道反应) 出现的频率显著上升。因此,Isa 作为一种较新的抗真菌药物仍需要更多临床证据探究其进行 TDM 的必要性^[15]。由于实际临床中药物药动学的变异性往往超过其在临床试验群体中的变异性,TDM 的必要性以及相关的药动学参数标准通常在临床中收集到足够的数据后才能确定^[4,16-19]。在真实世界研究中,多数患者病情复杂,身体状况各有不同,药物在其体内的代谢受到多种因素的影响,例如年龄、体重指数、肝功能、基因型、治疗时间、药物相互作用等。因此,本文根据最新的国内外研究数据,对 Isa 在特定情况下进行 TDM 的必要性进行探究。

肝功能异常患者应用 Isa 《艾沙康唑临床应用专家共识 (2023 版)》^[2]指出,重度肝功能不全患者权衡利弊后使用 Isa 的初始剂量应减半,并且要密切监测治疗期间的 Isa 血药浓度。此外,在临床应用中,TDM

对使用 Isa 的中度肝功能障碍患者的治疗效果和安全性也至关重要^[16,20-22]。BOLCATO 等^[4]对格勒诺布尔大学教学医院 2018 年 1 月至 2020 年 8 月感染侵袭性真菌成年患者的 Isa c_{\min} 进行回顾性分析 (共 33 例患者,304 例 c_{\min} 数据),Isa 中位 c_{\min} 为 $2.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,个体间和个体内变异率分别为 41.5% 和 30.7%,多因素分析结果表明 Isa 给药剂量及患者天冬氨酸转氨酶 (AST)、白蛋白 (或蛋白质) 水平是 Isa c_{\min} 的独立影响因素。然而,Isa 的Ⅲ期临床试验并未表明 c_{\min} 与 AST 等肝功能相关指标水平之间存在关联,这可能是由于参与临床试验患者的相关指标并无异常。此外,FURFARO 等^[14]对 19 例接受 Isa 治疗的侵袭性真菌病患者的血液样本进行分析,共测得 264 例 Isa 血药浓度。在服用 Isa 的前 30 d 内,所有患者 Isa 浓度的中位数为 $3.69 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($0.64 \sim 8.13 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$);多变量分析结果证实,较高的血清谷氨酰转氨酶和 Isa 血药浓度之间存在关联。

肝功能障碍患者的 Isa 清除率降低,这可能导致 c_{\min} 升高。同时,肝功能异常也可能是 Isa 的不良反应之一,这使得 Isa c_{\min} 和肝功能水平之间的关系变得复杂^[10]。这种互相影响的关系恰恰证明了 Isa 进行 TDM 的必要性。

体重指数 (BMI) 过高或过低患者应用 Isa HOHL 等^[21]对患有侵袭性曲霉病或其他真菌感染的重症监护室 (ICU) 患者体内 Isa 的血药浓度 (共 41 例患者,223 例血药浓度数据) 进行回顾性分析,其中包括 141 例峰浓度 (c_{\max} ,末次给药后 0~4 h 的 Isa 血药浓度) 和 82 例 c_{\min} (末次给药后 20~28 h 的 Isa 血药浓度),总体中位 c_{\max} 为 $2.36 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (平均 $2.43 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0.41 \sim 7.79 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),总体中位 c_{\min} 为 $1.74 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (平均 $1.77 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $0.24 \sim 4.96 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。这些 Isa 血药浓度数据中有 31.7% 的 c_{\min} 值低于 Isa 目标浓度 ($1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 欧洲抗菌药物敏感性试验委员会烟曲霉的抗真菌临床断点),其中 $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的患者体内 Isa c_{\max} 、 c_{\min} 均显著降低。该研究表明 ICU 危重患者 Isa 血药浓度存在差异,在这一特定患者群体中,较低的 Isa 水平与 BMI 升高相关。

WU 等^[13]评估了 26 例静脉注射 Isa 用于治疗或预防真菌感染的实体器官移植患者的体内稳态药动学,结果显示在患者间存在中度差异:药时曲线下面积 (AUC) 的变异系数为 51%, c_{\min} 的变异系数为 59%; $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ (恶病质) 患者 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 的中位值显著高于 $\text{BMI} \geq 18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的患者 ($100.5 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs. $51.8 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P=0.024$),说明除了肥

胖会影响 Isa 的血药浓度外, 恶病质消瘦也会影响 Isa 在体内的药物浓度。考虑到恶病质消瘦患者的身体素质, Isa 血药浓度升高往往会引起药物不良反应, 因此, TDM 有必要在该类患者中开展。

除上述两项研究外, 多项真实世界研究^[16, 22]表明患者 BMI 影响 Isa 的血药浓度, 提示 TDM 对于使用 Isa 治疗的肥胖或恶病质消瘦患者具有十分重要的意义。

儿童患者应用 Isa 目前 Isa 尚未被批准用于儿童患者的抗真菌治疗, 但临床上使用 Isa 治疗真菌感染的儿童患者病例被陆续报道^[23-25]。ELHENCE 等^[23]对 26 例使用 Isa 治疗或预防真菌性疾病的儿童患者进行药物监测回顾性分析, 用 Pmetrics 构造了一种非参数模型。在这些儿童患者里, 80% 的患者服用 Isa 的单次剂量在 9.7~10.6 mg·kg⁻¹ 之间。分析发现, 与先前针对成人的结论不同^[23, 26], 儿童中 Isa 剂量与血清药物浓度之间的相关性较差, 儿童体内 Isa 的血清暴露量存在广泛变异性。考虑到 Isa 体内暴露量与不良反应之间的关系, 各组织器官尚未发育成熟的儿童患者进行治疗时往往没有容错的余地, 因此, 对 Isa 的血药浓度进行监测并以此为依据优化剂量显得至关重要。此外, BORMAN 等^[25]测定了 150 例通过 Isa 治疗或预防侵袭性真菌感染的患者血药浓度, 同样发现 18 岁以下患者中的药物监测数据存在更大的变异性, 并且在长期治疗的患者中药物积累会持续数月。在这种情况下, 对 Isa 的连续性 TDM 是非常有必要的。

多项研究^[23, 24, 27-29]提示, 儿童患者中 Isa 药动学数据较大的变异性与儿童体内 Isa 代谢酶——CYP3A4/5 酶的活性有关, 代谢酶活性的差异导致了儿童体内 Isa 血药浓度的不稳定性, 因此需要对药物浓度进行密切监测。

CYP3A5*1/*3 基因型患者应用 Isa Isa 主要由 CYP3A4/5 酶代谢, 因此患者体内 CYP3A4/5 相关基因型往往会影响 Isa 的血药浓度以及治疗效果。van DAELE 等^[6]记录了 3 例同时使用 Isa 和 CYP450 诱导剂的侵袭性真菌病患者体内 Isa 暴露量, 并结合患者的 CYP3A 基因型进行分析。在研究中, 病例 1 和病例 3 为 CYP3A4*1/*1 和 CYP3A5*3/*3 基因型, 对应 CYP3A4 代谢正常, CYP3A5 活性丧失; 病例 2 的基因型为 CYP3A4*1/*1 和 CYP3A5*1/*3, 对应 CYP3A4 和 CYP3A5 均代谢正常。病例 1、病例 2 和病例 3 体内 Isa 清除率分别为 2.2、11.9 和 3.3 L·h⁻¹, 其中病例 2 患者体内 Isa 清除率远高于人群中位数。该研究认为病例 2 中较低的 Isa 暴露与其 CYP3A5*1/*3 基因型有

关, 该基因型会导致 CYP450 诱导作用加强。因此, 对于特定基因型患者, 尤其 CYP3A5*1/*3 型, 进行 TDM 从而优化 Isa 使用剂量是非常有必要的。

使用多种药物治疗的患者应用 Isa 在 CHAN 等^[11]的研究中发现, 患者在同时使用包括 Isa 在内的多种药物且 Isa 与合用药物之间存在相互作用的情况下, Isa 血药浓度水平易受到影响。例如 1 例使用氯法齐明和 Isa 分别治疗脓肿分枝杆菌肺部感染和侵袭性曲霉感染的患者, Isa 的 c_{\min} 在第 3 日和第 14 日分别为 5.0 mg·L⁻¹ 和 8.1 mg·L⁻¹, 第 14 日的 c_{\min} 比整体研究数据的 c_{\min} 中位数 (5.2 mg·L⁻¹) 高 30%。这可能是由于氯法齐明 (CYP3A4 抑制剂) 影响 Isa (CYP3A4 底物) 的代谢, 从而增加了 Isa 的血药浓度水平。

van DAELE 等^[30]发现患者同时服用氟氯西林和 Isa 会使体内 Isa 浓度降低, 但可以通过增加剂量来达到适宜的 Isa 暴露。在获得更多关于 Isa 和氟氯西林之间相互作用的数据之前, 有必要对 Isa 进行 TDM 和优化剂量, 以确保达到有效的体内药物浓度。

长期用药患者应用 Isa KOSMIDIS 等^[12]通过 TDM 发现减少 Isa 的日剂量 (从 200 mg 减少为 100 mg) 仍可使大量长期使用 (≥ 6 个月) Isa 的患者体内药物水平达到治疗浓度 (>1 mg·L⁻¹), 且剂量的减少可显著降低二级以上不良事件的发生。随着治疗时间的延长, Isa 容易在体内蓄积, 并产生一定的毒性^[4, 20]。FURFARO 等^[14]对 19 例真菌感染患者的 264 例 Isa 血药浓度结果进行分析, 证实在治疗期间, Isa c_{\min} 水平会随着治疗时间的延长而增高, 并出现或加重恶心与厌食等消化道不良反应。此时, TDM 的开展有助于患者用药剂量的调整并将 Isa 血药浓度稳定在 2.5~5 mg·L⁻¹ 之间, 提高长期使用 Isa 患者的依从性。除此之外, 由于较低剂量的 Isa 耐受性好, 且在保证治疗效果的同时具有一定的成本 (经济) 收益, 为长期接受抗真菌治疗的患者提供了更多的治疗选择。

接受特殊治疗或给药方案的患者应用 Isa 一些疾病或体质因素本身虽然不会影响 Isa 的治疗效果, 但可能会通过其所需要的治疗手段或在治疗过程中产生的继发效应, 间接引起 Isa 在体内的浓度变化。例如肾损伤并不影响患者体内的 Isa 水平, 但 LAHMER 等^[3]发现这类患者接受持续低效率透析 (SLED) 治疗后体内 Isa 血药浓度显著下降 (5.73 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ vs. 3.36 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $P<0.001$)。这可能是由于具有高蛋白亲和力的 Isa 与 SLED 设备表面产生吸附, 从而影响 Isa 在体内的药物浓度水平^[31, 32]。此外, LAHMER 等^[3]还提出 Isa 与白蛋白的结合力可能受到危重患者体内异常 pH

的影响。体外膜氧合 (ECMO) 被越来越多用于为重症呼吸或心力衰竭患者提供临时心肺支持, 包括近几年患有新型冠状病毒感染相关急性呼吸窘迫综合症的危重患者。MERTENS 等^[10]研究了在常规护理期间同时接受 Isa 和 ECMO 治疗的 4 例重症患者的 c_{\min} 。在这 4 例重症患者中, 有 2 例患者在校正 Isa 标准每日维持剂量 (200 mg) 后, c_{\min} 未达到 $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的目标浓度。虽然这一结果与某些研究^[33-35]一致, 说明 ECMO 降低了患者体内 Isa 的药物浓度, 但这些数据仍无法评估 ECMO 对危重患者 Isa 暴露的独立影响 (危重患者往往存在多种影响 Isa 浓度的因素)。根据这些临床数据, 研究者强调了对危重患者进行 Isa 群体药动学评估的必要性, 包括那些肾脏清除率增强、低白蛋白血症、肝肾功能障碍、肾脏替代治疗和接受 ECMO 的患者。

TDM 除了可以通过调整剂量来提高 Isa 治疗效果和减少不良反应之外, 还可以获得一些额外的临床收益。例如 McCREARY 等^[36]尝试打开 Isa 胶囊, 将内容物直接撒入肠内喂食管 (EFT), 并通过 TDM 发现患者从 EFT 途径获得的 Isa 血药浓度水平与静脉或口服途径所得的血药浓度相似或更高, 证明 Isa 通过 EFT 途径给药的可行性。该研究除了可以提高患者的用药依从性, 还为 Isa 在临床上的特殊用法提供理论依据。

小结 综上所述, 从多项真实世界研究来看, 肝功能不全、BMI 过高或过低、儿童、具有 *CYP3A5*1/*3* 等基因型、使用多种药物治疗、长期用药、接受特殊治疗或给药方案的患者有必要对其使用的 Isa 进行 TDM。Ⅲ期临床试验和真实世界研究之间的差异可能是研究对象的不同所导致的。现实生活中有更多的患者患有合并症, 情况复杂。事实上, 大多数危重患者常常伴有多种影响 Isa 血药浓度的因素, 例如肝功能不全、恶病质消瘦、药物相互作用和长期用药等。因此, 实时 TDM 是保障这类患者疗效与安全的手段。

[参考文献]

- [1] ELLSWORTH M, OSTROSKY-ZEICHNER L. Isavuconazole: mechanism of action, clinical efficacy, and resistance [J] . *J Fungi*, 2020, 6 (4) : 324-333.
- [2] 中华医学会血液学分会抗感染学组. 艾沙康唑临床应用专家共识 (2023 版) [J] . *临床血液学杂志*, 2023, 36 (5) : 295-302. Anti Infection Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Consensus recommendations for the clinical application of isavuconazole (2023) [J] . *J Clin Hematol*, 2023, 36 (5) : 295-302.
- [3] LAHMER T, BAIRES GB, HEILMAIER M, *et al.* Influence of sustained low-efficiency dialysis treatment on isavuconazole plasma levels in critically ill patients [J] . *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63 (11) : e01162-19.
- [4] BOLCATO L, THIEBAUT-BERTRAND A, STANKE-LABESQUE F, *et al.* Variability of isavuconazole trough concentrations during longitudinal therapeutic drug monitoring [J] . *J Clin Med*, 2022, 11 (19) : 5756-5755.
- [5] KATO H, HAGIHARA M, ASAI N, *et al.* A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of isavuconazole for the treatment and prophylaxis of invasive fungal infections [J] . *Mycoses*, 2023, 66 (9) : 815-824.
- [6] van DAELE R, DEBAVEYE Y, VOS R, *et al.* Concomitant use of isavuconazole and CYP3A4/5 inducers: where pharmacogenetics meets pharmacokinetics [J] . *Mycoses*, 2021, 64 (9) : 1111-1116.
- [7] FREDERIC T, SAMIR A, LIVIO P, *et al.* ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients [J] . *Haematologica*, 2017, 102 (3) : 433-444.
- [8] ULLMANN AJ, AGUADO JM, ARIKAN-AKDAGLI S, *et al.* Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline [J] . *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24 Suppl1: e1-e38.
- [9] PATTERSON TF, THOMPSON GR, DENNING DW, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J] . *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (4) : 433-442.
- [10] MERTENS B, WAUTERS J, DEBAVEYE Y, *et al.* The impact of extracorporeal membrane oxygenation on the exposure to isavuconazole: a plea for thorough pharmacokinetic evaluation [J] . *Crit Care*, 2022, 26 (1) : 227-229.
- [11] CHAN YFZ, ZHOU YP, TAN BH, *et al.* Isavuconazole dosing in Asian patients with invasive mould infections: is there a role for therapeutic drug monitoring? [J] . *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 61 (5) : 106748-106749.
- [12] KOSMIDIS C, OTU A, MOORE CB, *et al.* Isavuconazole therapeutic drug monitoring during long-term treatment for chronic pulmonary aspergillosis [J] . *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 65 (1) : e01511-20.
- [13] WU XM, CLANCY CJ, RIVOCSECCI RM, *et al.* Pharmacokinetics of intravenous isavuconazole in solid-organ transplant recipients [J] . *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62 (12) : e01643-18.
- [14] FURFARO E, SIGNORI A, GRAZIA C, *et al.* Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy [J] . *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74 (8) : 2341-2346.
- [15] GOMEZ-LOPEZ A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation [J] . *Clin Microbiol*

- Infect, 2020, 26 (11) : 1481–1487.
- [16] ANDES D, KOVANDA L, DESAI A, *et al.* Isavuconazole concentration in real-world practice: consistency with results from clinical trials [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62 (7) : e00585–18.
- [17] THOMPSON GR, RINALDI MG, PENNICK G, *et al.* Posaconazole therapeutic drug monitoring: a reference laboratory experience [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53 (5) : 2223–2224.
- [18] TRIFILIO S, ORTIZ R, PENNICK G, *et al.* Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients [J] . Bone Marrow Transplant, 2005, 35 (5) : 509–513.
- [19] 徐文俊, 陆康生, 朱 华, 等. 骨科术后患者万古霉素治疗药物监测分析 [J] . 中国新药与临床杂志, 2020, 39 (10) : 609–614. XU WJ, LU KS, ZHU H, *et al.* Analysis of therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients after orthopaedic surgery [J] . Chin J New Drugs Clin Rem, 2020, 39 (10) : 609–614.
- [20] COJUTTI PG, RINALDI M, GIANNELLA M, *et al.* Successful and safe real-time TDM-guided treatment of invasive pulmonary and cerebral aspergillosis using low-dose isavuconazole in a patient with primary biliary cirrhosis: grand round/a case study [J] . Ther Drug Monit, 2023, 45 (2) : 140–142.
- [21] HOHL R, BERTRAM R, KINZIG M, *et al.* Isavuconazole therapeutic drug monitoring in critically ill ICU patients: a monocentric retrospective analysis [J] . Mycoses, 2022, 65 (7) : 747–752.
- [22] 江英骅, 朱利平. 新型抗真菌药艾沙康唑的研究进展 [J] . 药学进展, 2021, 45 (6) : 427–432. JIANG YK, ZHU LP. Research progress of isavuconazole, a new antifungal agent [J] . Prog Pharmaceut Sci, 2021, 45 (6) : 427–432.
- [23] ELHENCE H, MONGKOLRATTANOTHAI K, MOHANDAS S, *et al.* Isavuconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children [J] . Pharmaceutics, 2023, 15 (1) : 75.
- [24] HSU AJ, TAMMA PD, FISHER BT. Challenges in the treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised children [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66 (7) : e0215621.
- [25] BORMAN AM, HUGHES JM, OLIVER D, *et al.* Lessons from isavuconazole therapeutic drug monitoring at a United Kingdom Reference Center [J] . Med Mycol, 2020, 58 (7) : 996–999.
- [26] DESAI AV, KOVANDA LL, HOPE WW, *et al.* Exposure-response relationships for isavuconazole in patients with invasive aspergillosis and other filamentous fungi [J] . Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (12) : e01034–17.
- [27] van RONGEN A, KREKELS EHJ, CALVIER EAM, *et al.* An update on the use of allometric and other scaling methods to scale drug clearance in children: towards decision tables [J] . Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2022, 18 (2) : 99–113.
- [28] UPRETI VV, WAHLSTROM JL. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling [J] . J Clin Pharmacol, 2016, 56 (3) : 266–283.
- [29] de WILDT SN, KEARNS GL, LEEDER JS, *et al.* Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition [J] . Clin Pharmacokinet, 1999, 37 (6) : 485–505.
- [30] van DAELE R, WAUTERS J, VANDENBRIELE C, *et al.* Interaction between flucloxacillin and azoles: is isavuconazole next? [J] . Mycoses, 2021, 64 (12) : 1508–1511.
- [31] MACLEOD AM, CAMPBELL M, CODY JD, *et al.* Cellulose, modified cellulose and synthetic membranes in the haemodialysis of patients with end-stage renal disease [J] . Cochrane Database Syst Rev, 2005, 2005 (3) : CD003234.
- [32] HONORE PM, JACOBS R, de WAELE E, *et al.* Anidulafungin dosing during CRRT: do not underestimate adsorption! [J] . Crit Care, 2014, 18 (5) : 618–618.
- [33] MILLER M, KLUDJIAN G, MOHRIEN K, *et al.* Decreased isavuconazole trough concentrations in the treatment of invasive aspergillosis in an adult patient receiving extracorporeal membrane oxygenation support [J] . Am J Health Syst Pharm, 2022, 79 (15) : 1245–1249.
- [34] ZURL C, WALLER M, SCHWAMEIS F, *et al.* Isavuconazole treatment in a mixed patient cohort with invasive fungal infections: outcome, tolerability and clinical implications of isavuconazole plasma concentrations [J] . J Fungi, 2020, 6 (2) : 90–99.
- [35] ZHAO YJ, SEELHAMMER TG, BARRETO EF, *et al.* Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation [J] . Pharmacotherapy, 2020, 40 (1) : 89–95.
- [36] McCREARY EK, NGUYEN MH, DAVIS MR, *et al.* Achievement of clinical isavuconazole blood concentrations in transplant recipients with isavuconazonium sulphate capsules administered via enteral feeding tube [J] . J Antimicrob Chemother, 2020, 75 (10) : 3023–3028