

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.01.020

国产伏立康唑对血液病患者预防真菌感染的疗效观察

喻镁佳, 胡 杰, 陈 琪, 刘素娜, 朱晓玲, 何 迪, 李 斌[△]

(云南省第二人民医院血液科, 昆明 650021)

摘要:目的 观察国产伏立康唑在血液病患者化疗及造血干细胞移植期间预防侵袭性真菌病的临床疗效及不良反应。方法 收集该院血液科 2012 年 1 月至 2017 年 1 月的住院患者, 因化疗及造血干细胞移植使用国产伏立康唑抗真菌预防治疗的 86 例患者。分析患者的临床特征, 观察使用国产伏立康唑分级预防的效果及不良反应。结果 86 例患者中 42 例行初级预防、44 例为再次预防, 有效率分别为 88.1% 和 97.7%, 突破性真菌感染发生率分别为 4.7% 和 0.0%。结论 国产伏立康唑对化疗及造血干细胞移植的血液病患者抗真菌预防效果好且不良事件较少。

关键词: 伏立康唑; 侵袭性真菌病; 血液病**中图分类号:** R551.3**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2019)01-0066-03**The efficacy of voriconazole in preventing fungal infection in patients with hematological diseases**YU Meijia, HU Jie, CHEN Qi, LIU Suna, ZHU Xiaoling, HE Di, LI Bin[△]

(Department of Hematology, the Second Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650021, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy and adverse effects of voriconazole in the prevention of invasive fungal disease during chemotherapy and transplantation in patients with hematological diseases. **Methods** In this study, 86 patients received anti-fungal preventive treatment during chemotherapy or stem cell transplantation in our hospital from Jan. 2012 to Jan. 2017. The clinical features were analyzed, then the efficacy, adverse reaction and influencing factors of voriconazole were evaluated. **Results** A total of 42 cases accepted primary prevention and 44 cases accepted re-prevention, effective rates were 88.1% and 97.7% respectively. The incidence of breakthrough fungal infection were 4.7% and 0.0%. **Conclusion** Voriconazole is an effective and well-tolerated antifungal prophylactic agent on chemotherapy and transplantation patients with hematological diseases.

Key words: voriconazole; invasive fungal disease; hematologic disease

侵袭性真菌病 (IFD) 起病隐匿、临床症状不典型, 但进展快、病死率高, 治疗费用高昂。血液病患者由于接受化疗及免疫抑制治疗导致持续的粒细胞缺乏状态, 以及免疫抑制状态而成为 IFD 的高危人群。日趋规范的标准化疗及广泛开展的各类移植技术显著提升了血液病患者的缓解率及生存率, 但同时也明显增加了 IFD 的发生率。因此, 目前各国针对血液肿瘤疾病的抗真菌治疗指南都明确指出, 对于化疗及造血干细胞移植的患者进行抗真菌预防治疗意义重大^[1-3]。现回顾性分析 86 例血液病患者在化疗及造血干细胞移植期间接受抗真菌预防的临床观察。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院血液科 2012 年 1 月至 2017 年 1 月住院期间因化疗或造血干细胞移植治疗期间, 应用伏立康唑 (汇德立康) 进行抗真菌预防

治疗的 86 例患者。收集患者一般资料: 年龄、性别、血液病诊断、既往 IFD 感染部位及病原菌、既往 IFD 的诊断分层、治疗有效药物、抗真菌预防应用药物、预防持续时间、患者生存、原有疾病复发、IFD 复发及进展等。接受再次预防的患者满足以下条件: (1) 患者一般状况良好, 无严重器官功能异常及抗真菌预防用药禁忌证。(2) 患者无发热、咳血等活动性真菌感染症状。(3) 积极抗真菌治疗影像学显示患者 IFD 感染病灶不再缩小。根据指南对既往 IFD 患者分层为确诊、临床诊断及拟诊患者; 患者既往 IFD 治疗效果分为治疗完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)。

1.2 诊断标准和预防治疗 按照血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则 (第 5 次修订版), 对 IFD 患者进行分层诊断: 确诊 IFD 表示微生物学证实深部组织真菌感染或真菌血症; 临床诊断 IFD 表示具有至少 1 项宿主因素 (粒细胞缺乏时间超

过 10 d、接受异基因造血干细胞移植、应用糖皮质激素超过 3 周、接受 T 细胞免疫抑制治疗、有 IFD 感染病史、同时合并人类免疫缺陷病毒或遗传性免疫缺陷)、1 项临床标准(如肺 CT 提示晕轮征、空气新月征、团块空洞征或其他部位如鼻窦、中枢神经系统侵袭性感染征象)及 1 项微生物学(采用 G/GM 试验检测细胞壁抗原成分的间接检查)标准;拟诊 IFD 表示具有至少 1 项宿主因素、1 项临床标准,而缺乏微生物学标准;未确定 IFD 表示具有至少 1 项宿主因素,但临床证据及微生物结果不符合确诊、临床诊断及拟诊 IFD 标准。

初级预防表示具有 IFD 高危因素的患者,出现临床症状前预先应用抗真菌药物预防 IFD 发生。本研究包括干细胞移植治疗患者、急性白血病(包括骨髓增生异常综合征)初次诱导或挽救化疗患者、预计粒细胞缺乏持续大于 10 d 的患者、接受抗胸腺球蛋白(ATG)治疗的重症再生障碍性贫血患者等。再次预防表示既往具有确诊或临床诊断 IFD 病史的患者,在 IFD 达到 CR 或 PR 后再次接受化疗或造血干细胞移植治疗时,给予既往 IFD 治疗有效的抗真菌药物,以预防 IFD 再次发生。

1.3 综合评价疗效 预防治疗有效的评判指标:(1)开始抗真菌治疗至停药后 7 d 内无新发 IFD 或原有真菌感染复发。(2)治疗期间未因药物不良反应或不能耐受而停药。IFD 复发表示既往感染部位再次出现感染灶;临床、影像学或病原学指标恶化即为进展。突破性真菌感染表示既往感染部位以外的其他部位新出现感染灶。复发、进展及突破性感染均为抗真菌再次预防无效。

1.4 用药方法和疗效观察及不良反应处理 伏立康唑:200 mg,2 次/天。所有患者接受伏立康唑抗真菌预防治疗期间观察药物相关不良反应,如肝脏不良反应(胆红素或转氨酶升高至正常值上限的 2 倍或以上)、低钾血症(≤ 3.5 mmol/L)、视觉异常等。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较应用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般资料 86 例患者中男 42 例,女 44 例;年龄 14~74 岁,中位年龄 49.06 岁;预防治疗分为初级预防和再次预防。初级预防 42 例,疾病类型:急性白血病 28 例,淋巴瘤 1 例,骨髓增生异常综合征 3 例,多发性骨髓瘤 7 例,再生障碍性贫血 3 例。再次预防 44 例,疾病类型:急性白血病 30 例,淋巴瘤 7 例,骨髓增生异常综合征 1 例,多发性骨髓瘤 2 例,再

生障碍性贫血 3 例,自身免疫性溶血性贫血 1 例。

2.2 患者既往诊疗 44 例接受再次预防的患者既往 IFD 分层诊断:确诊 6 例,临床诊断 38 例。治疗前评估既往 IFD 疗效:CR 12 例,PR 25 例,SD 7 例。分析其既往 IFD 感染部位:肺部 32 例,未确定部位 12 例。培养鉴定既往 IFD 感染病原菌:念珠菌 6 例,不确定病原菌 38 例。

2.3 患者预防治疗效果评价 42 例既往无 IFD 诊断的患者在接受移植(11 例)、化疗(29 例)、ATG 治疗(2 例)时进行伏立康唑的初级预防。44 例既往诊断为 IFD 的患者在接受移植(4 例)、化疗(37 例)、ATG 治疗(3 例)时进行伏立康唑的再次预防。在观察时间内,伏立康唑预防成功率在初级预防组为 88.1%(37/42),再次预防组为 97.7%(43/44)($\chi^2 = 3.07$ $P = 0.079$)。预防治疗失败原因分析主要是突破性真菌感染(bIFI)及血液病未缓解,bIFI 在初级预防组发生 2 例(4.7%),再次预防组 0 例;2 组分别有 3 例和 1 例患者因血液病未缓解最终导致病死。初级预防组和再次预防组在治疗相关不良反应中均主要表现为幻视 4 例和 0 例($P = 0.036$),肝损 6 例和 10 例($P = 0.315$),低钾血症 13 例和 11 例($P = 0.538$)。

3 讨 论

血液病患者接受化疗、移植或者强烈免疫抑制治疗过程中极易合并 IFD。相关研究结果显示,急性白血病患者诱导化疗期间 IFD 发生率可达 31.8%~48.4%;造血干细胞移植后 5 年内 IFD 的累计发生率更是高达 112.3%^[4-6]。侵袭性曲霉菌和念珠菌的发生率最高,分别为 43.0%及 28.0%^[6]。曾经确诊 IFD 的患者再次化疗或接受造血干细胞移植治疗时,IFD 的复发率可达 62.0%,且相关病死率为 88.0%~100.0%^[7]。因此,对这类患者进行 IFD 的初级预防和再次预防可以极大地降低 IFD 的发生率及相关病死率。ZHANG 等^[8]回顾性研究显示急性白血病诱导缓解阶段的 IFD 发生率明显高于巩固阶段,在诱导阶段的初级预防可以显著降低 IFD 的发生至 13.7%。国内多中心的研究观察 1 053 例干细胞移植患者 IFD 的发生在初级预防组、再次预防组、未预防组中分别为 22.7%、38.6%、68.6%,发生时间分别为移植后第 45、18、12 天^[9]。

目前抗真菌药物主要为唑类、棘白菌素类及多烯类。而唑类用于预防治疗整体疗效优于其他种类,占到预防用药的 90.0%以上,也是被指南推荐最多、适用范围最广的药物。大量对比研究显示,第 2 代唑类(伏立康唑、泊沙康唑)因其抗菌谱广在预防效果上更优于第 1 代唑类(氟康唑、伊曲康唑)^[10-12]。特别是造血干细胞移植患者 IFD 的发生以曲霉菌为主

(43.0%~87.0%),故指南均不推荐氟康唑作为这类患者的预防用药。伊曲康唑较氟康唑并未表现出更好的优越性,甚至成为移植患者初级预防后 IFD 发生的高危因素^[13]。梅奥诊所观察 165 例 AML/骨髓增生异常综合征患者诱导缓解或复发后再诱导过程中,使用伏立康唑抗真菌预防治疗后发生侵袭性真菌感染确诊 2.4%、临床诊断 4.2%、拟诊 7.8%^[14]。对移植患者预防性使用伏立康唑抗真菌,180 d IFD 发生率仅 4.5%,且未发生念珠菌和接合菌的突破性感染。泊沙康唑尽管在指南中推荐级别最高,但目前仅有口服制剂,对合并黏膜炎、恶心、呕吐的患者由于难以达到有效血药浓度导致 IFD 的发生并未下降^[15]。本研究应用国产伏立康唑在初级预防组和再次预防组的 IFD 发生率分别为 4.7%和 0,均取得与相关研究类似的良好预防效果。

综上所述,血液病患者 IFD 分级预防的必要性和有效性正在逐步被临床医师及患者接受。未来研究将进一步从 IFD 风险评估、药物浓度监测、新型剂型开发应用、成本效益分析等方面进行精细化预防,以及从抗真菌药物应用、减少真菌暴露、维持恶性血液病的稳定缓解等方面进行整体化预防。

参考文献

- [1] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则[J]. 中华内科杂志, 2017,56(6):453-459.
- [2] KO B S, CHEN W T, KUNG H C, et al. 2016 guideline strategies for the use of antifungal agents in patients with hematological malignancies or hematopoietic stem cell transplantation recipients in Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017,78(45):1816-1819.
- [3] MAERTENS J, MARCHETTI O, HERBRECHT R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 — 2009 update[J]. Bone Marrow Transplant, 2011,46(5):709-718.
- [4] TANG J L, KUNG H C, LEI W C, et al. High incidences of invasive fungal infections in acute myeloid leukemia patients receiving induction chemotherapy without systemic antifungal prophylaxis: a prospective observational study in Taiwan[J]. PLoS One, 2015,10(6):2188-2191.
- [5] 宫本法, 刘云涛, 张广吉, 等. 泊沙康唑初级预防在急性髓系白血病化疗期间的作用[J]. 中华血液学杂志, 2017,38(6):528-531.
- [6] KONTOYIANNIS D P, MARR K A, PARK B J, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001 — 2006: overview of the Transplant-Associated infection surveillance network (TRANSNET) database[J]. Clin Infect Dis, 2010,50(8):1091-1100.
- [7] NIKOLAOS V S, DIMITRIOS P K. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the cacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies[J]. Clin Infect Dis, 2006,42(11):1584-1591.
- [8] ZHANG R L, CHEN J, HUANG H E, et al. Primary fungal prophylaxis in acute leukemia patients with different risk factors: retrospective analysis from the CAESAR study[J]. Int J Hematol, 2017,106(2):221-228.
- [9] GAO L, SUN Y Q, MENG F Y, et al. Antifungal prophylaxis of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study[J]. J Hematol Oncol, 2016,9(1):97.
- [10] 李艳, 于力. 恶性血液病患者侵袭性真菌病初级预防的现状与未来[J]. 中国实验血液学杂志, 2017,25(2):627-632.
- [11] 翟冰, 李艳, 刘明娟, 等. 泊沙康唑预防与治疗血液病患者侵袭性真菌病的应用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016,26(1):34-36.
- [12] TZADOK R, SHAPIRA M Y, MOSES A E, et al. Reduction in incidence of invasive fungal infection in patients receiving allogeneic stem cell transplantation using combined diagnostic-driven approach and itraconazole oral solution[J]. Mycoses, 2015,58(12):694-698.
- [13] HALPERN A B, LYMAN G H, WALSH T J, et al. Primary antifungal prophylaxis during curative-intent therapy for acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2015,126(26):2790-2797.
- [14] BARRETO J N, BEACH C L, WOLF R C, et al. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole[J]. Am J Hematol, 2013,88(4):283-288.
- [15] ZABALZA A, GOROSQUIETA A, EQUIZA E P, et al. Voriconazole and its clinical potential in the prophylaxis of systemic fungal infection in patients with hematologic malignancies: a perspective review[J]. Ther Adv Hematol, 2013,4(3):217-230.

(收稿日期:2018-06-25 修回日期:2018-09-12)