

泊沙康唑初级预防在急性髓系白血病化疗期间的的作用

宫本法 刘云涛 张广吉 魏述宁 李艳 刘凯奇 弓晓媛 赵邢力 邱少伟
顾闰夏 林冬 魏辉 周春林 刘兵城 王迎 秘营昌 王建祥

【摘要】 目的 研究泊沙康唑初级预防急性髓系白血病(AML)诱导化疗期侵袭性真菌感染(IFI)的发生率及静脉抗真菌药物使用率。方法 回顾性分析2014年2月至2016年1月 ≥ 15 岁初诊且接受初始缓解诱导化疗的147例AML(除外急性早幼粒细胞白血病)患者,观察诱导化疗期间接受泊沙康唑抗真菌预防治疗(泊沙康唑组)和未进行广谱抗真菌预防治疗(对照组)IFI的发生率及静脉抗真菌药物使用率。结果 147例患者中,81例诱导化疗期间接受泊沙康唑抗真菌预防治疗,为泊沙康唑组;66例未进行广谱抗真菌预防,为对照组。泊沙康唑组中7例发生IFI,发生率为8.6%,均为拟诊病例。对照组患者中19例发生IFI,发生率为28.8%,其中确诊3例,临床诊断4例,拟诊12例。泊沙康唑组IFI发生率显著低于对照组($\chi^2=10.138, P=0.001$)。泊沙康唑组静脉抗真菌药物使用率为18.5%(15/81),显著低于对照组的50.0%(33/66)($\chi^2=16.390, P<0.001$)。结论 应用泊沙康唑在AML诱导化疗期间进行IFI初级预防,能够显著降低IFI发生率及静脉抗真菌药物使用率。

【关键词】 泊沙康唑; 侵袭性真菌感染; 白血病,髓系,急性; 预防

基金项目:天津市科技计划(15ZXLCYSY00010)

Primary antifungal prophylaxis with posaconazole plays a pivotal role during chemotherapy of acute myeloid leukemia Gong Benfa, Liu Yuntao, Zhang Guangji, Wei Shuning, Li Yan, Liu Kaiqi, Gong Xiaoyuan, Zhao Xingli, Qiu Shaowei, Gu Runxia, Lin Dong, Wei Hui, Zhou Chunlin, Liu Bingcheng, Wang Ying, Mi Yingchang, Wang Jianxiang. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin Clinical Research Center for Blood Diseases, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Mi Yingchang, Email: miyingch@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the incidence of invasive fungal infections (IFI) and usage of intravenous antifungal drugs during remission induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia (AML) under primary antifungal prophylaxis with posaconazole. **Methods** Clinical records from newly diagnosed AML patients above 15 years old in one single center from February 2014 to January 2016 were retrospectively reviewed and analyzed, excluding acute promyelocytic leukemia. The incidence of IFI and usage of intravenous antifungal drugs were investigated between control group (not receiving any broad spectrum antifungal prophylaxis) and treatment group (receiving posaconazole as primary prophylaxis). **Results** A total of 147 newly diagnosed AML patients were enrolled. Of them, 81 received prophylaxis with posaconazole, and 66 did not receive broad-spectrum antifungal treatment. 7 IFI occurred in posaconazole group, and all were possible cases; 19 IFI occurred in control group (3 proven, 4 probable, 12 possible). The incidence of IFI was significantly lower in treatment group than that in control group (8.6% vs 28.8%, $\chi^2=10.138, P=0.001$). Usage of intravenous antifungal drugs was significantly decreased in posaconazole group (18.5% vs 50.0%, $\chi^2=16.390, P<0.001$). **Conclusion** Prophylaxis with posaconazole could prevent IFI and reduce usage of intravenous antifungal drugs significantly during remission induction chemotherapy in AML patients.

【Key words】 Posaconazole; Invasive fungal infection; Leukemia, myeloid, acute; Prophylaxis

Fund program: Science and Technology Project of Tianjin (15ZXLCYSY00010)

近年来,血液系统肿瘤尤其是急性髓系白血病(AML)化疗过程中侵袭性真菌感染(IFI)的发病率逐年上升,尽管目前已经有多种抗真菌药物作为IFI的治疗选择,但由于IFI诊断困难,经验性治疗效果欠佳,总体病死率仍然较高。研究显示白血病治疗中IFI多发生于诱导治疗阶段,其次为复发或挽救治疗,而巩固治疗过程中发生率较低^[1-2]。目前多个指南均将泊沙康唑作为AML诱导治疗过程中IFI预防治疗的推荐药物,但临床上对于泊沙康唑初级预防IFI的疗效报道不一^[1-3]。本文我们回顾性分析泊沙康唑初级预防81例AML患者诱导化疗期间IFI发生率及对静脉抗真菌药物使用的影响。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2014年2月至2016年1月在本中心就诊的年龄 ≥ 15 岁初诊且接受初始缓解诱导化疗的147例AML(除外急性早幼粒细胞白血病)患者。AML诊断参照《血液病诊断及疗效标准(第3版)》^[4]。排除入院后接受静脉抗真菌治疗或治疗前1个月内发生IFI的患者。81例患者诱导化疗期间接受泊沙康唑(商品名:诺科飞,美国默沙东公司产品,200 mg,每日3次,随3餐)抗真菌预防治疗,为泊沙康唑组;66例患者未进行广谱抗真菌预防,作为对照组。泊沙康唑组中12例患者开始服药时机为诱导化疗同时,58例于诱导化疗结束3 d内给药,另11例患者在化疗结束3 d后给药。所有患者未常规给予抗细菌和抗病毒预防治疗。

2. 治疗方案及疗效评价标准:全部患者诱导化疗均为以阿糖胞苷为基础的联合方案,联合药物包括高三尖杉酯碱、柔红霉素或阿克拉霉素,根据阿糖胞苷剂量不同分为标准剂量组($100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~7天)和中剂量组($100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~4天; 1 g/m^2 ,每12 h 1次,第5~7天)。疗效评价标准参照《血液病诊断及疗效标准(第3版)》^[4],化疗有效包括完全缓解及部分缓解。

3. 随访及相关定义:随访自诱导化疗开始至中性粒细胞恢复或患者出院止,随访截止到2016年1月6日,中位随访时间为22(12~35)d。主要研究终点为治疗期间IFI发生率,包括确诊、临床诊断和拟诊,诊断根据《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(第四次修订版)》^[5]。次要研究终点为预防治疗期间静脉抗真菌药物使用率,包括经验性抗真菌治疗、诊断驱动治疗及目标

治疗。粒细胞缺乏(粒缺)定义为中性粒细胞绝对值(ANC) $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 。

4. 统计学处理:采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。组间构成比的比较采用 χ^2 检验,对连续变量之间差异采用 t 检验(符合正态分布)。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:患者基本临床特征见表1,泊沙康唑组与对照组患者所有基线指标差异均无统计学意义。

表1 泊沙康唑组与对照组患者基本临床特征比较

组别	泊沙康唑组 (81例)	对照组 (66例)	χ^2 值/ t 值	P 值
性别(例数,男/女)	45/36	39/27	0.186	0.667
中位年龄[岁, M (范围)]	38(15~65)	39(15~65)	-0.295	0.768
FAB分型[例数(%)]			9.966	0.191
M ₀	1(1.2)	0		
M ₁	4(5.0)	1(1.5)		
M ₂	33(40.7)	29(44.0)		
M ₄	3(3.7)	8(12.1)		
M _{4eo}	4(5.0)	1(1.5)		
M ₅	35(43.2)	25(37.9)		
M ₆	1(1.2)	2(3.0)		
白血病初诊时是否粒缺[例数(%)]			0.218	0.640
是	35(43.2)	26(39.4)		
否	46(56.8)	40(60.6)		
诱导化疗方案*[例数(%)]			1.300	0.254
标准剂量阿糖胞苷	44(54.3)	42(63.6)		
中等剂量阿糖胞苷	37(45.7)	24(26.8)		
粒缺持续时间[d, M (范围)]	17(9~34)	17(6~30)	-1.277	0.204

注:粒缺:中性粒细胞绝对值 $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 。*指以不同剂量阿糖胞苷为基础的联合方案

2. 诱导化疗疗效:81例泊沙康唑组患者中,1例治疗后未评价疗效,1例死于脑血管意外,完全缓解65例,部分缓解1例,未缓解13例,总有效率为82.5%。66例对照组患者中,2例未评价疗效,1例死于念珠菌血症,完全缓解55例,部分缓解3例,未缓解5例,总有效率为90.6%。两组患者总有效率差异无统计学意义($\chi^2=1.963, P=0.161$)。

3. 诱导化疗期间IFI发生情况:81例泊沙康唑组患者中7例发生IFI,发生率为8.6%,均为拟诊病例。66例对照组患者中19例发生IFI,发生率为28.8%,其中确诊3例,临床诊断4例,拟诊12例;确

诊3例均为热带念珠菌感染,2例血培养阳性,1例皮肤肿胀处穿刺液培养阳性。泊沙康唑组IFI发生率显著低于对照组($\chi^2=10.138, P=0.001$)。

4. 诱导化疗期间静脉抗真菌药物使用情况:泊沙康唑组中15例患者接受了静脉抗真菌治疗,其中7例诊断为IFI,8例接受经验性抗真菌治疗,静脉抗真菌药物使用率为18.5%。对照组中33例患者接受了静脉抗真菌治疗,占该组病例的50.0%,其中19例诊断为IFI,14例为经验性抗真菌治疗。两组静脉抗真菌药物使用率差异有统计学意义($\chi^2=16.390, P<0.001$)。

5. 泊沙康唑预防用药时机对疗效的影响:化疗同时给药的患者中IFI发生率为8.3%,化疗结束3d内给药组发生率为6.9%,两者均低于化疗结束3d后开始治疗组(发生率为18.2%),但差异无统计学意义($\chi^2=1.493, P=0.474$)。化疗同时给药组静脉抗真菌药物使用率为16.7%,化疗结束3d内给药组为17.2%,同样低于化疗结束3d后开始治疗组(使用率为27.3%),但差异无统计学意义($\chi^2=0.649, P=0.723$)。

讨 论

中国台湾一项前瞻性观察性研究分析了298例AML患者诱导化疗期间IFI的发生情况,所有患者均未进行广谱抗真菌预防治疗,总体IFI发生率为34.6%^[6]。Neofytos等^[7]报道在未常规进行真菌感染预防的AML诱导化疗期间,真菌感染的发生率高达48.4%,其中5.5%为侵袭性念珠菌感染,42.9%为侵袭性曲霉菌感染。本组未进行广谱抗真菌预防的对照组中也有31.8%的患者发生了IFI。可见诱导化疗阶段的AML患者是IFI发生的高危人群,且病原菌以曲霉菌感染为主,因此对该人群进行广谱抗真菌预防十分必要。

泊沙康唑作为新型抗真菌唑类药物,初级预防AML患者诱导化疗阶段粒缺期真菌感染疗效显著。Cornely等^[8]进行的一项前瞻性、随机对照研究显示在AML/骨髓增生异常综合征(MDS)患者诱导治疗中,应用泊沙康唑进行IFI的初级预防,疗效显著优于氟康唑及伊曲康唑,突破性IFI(确诊及临床诊断)发生率仅为2%。Cho等^[9]的研究显示140例接受泊沙康唑初级预防的AML/MDS患者在诱导化疗阶段,确诊和临床诊断IFI发生率仅为2.9%。另有一项研究显示93例采用泊沙康唑预防的初始诱导化疗AML患者中,确诊、临床诊断及拟诊IFI发生率仅为5%^[10]。但也有预防效果不理想的报道。

Shrenk等^[11]报道70例初始诱导化疗阶段接受泊沙康唑预防的AML病例中有30.0%发生了IFI,其中确诊2.8%、临床诊断5.7%、拟诊21.4%。Girmenia等^[12]的研究得出类似的结论,在接受泊沙康唑作为初级预防的99例AML患者中,确诊和临床诊断的IFI发生率高达23.2%。

既往报道中突破性IFI多数只包括确诊和临床诊断患者,由于本研究中仅有部分患者进行了半乳甘露聚糖(GM)试验,疾病诊断除了宿主因素外更多依赖血培养及肺部CT扫描检查。此外,考虑到抗真菌预防治疗可能会降低GM试验的阳性率,本研究中纳入拟诊病例,更能反映临床实际情况,可能导致实际IFI发生率偏高(8.6%)。

Cornely等^[8]的研究显示,尽管泊沙康唑组IFI发生率显著下降,但仍有27%的患者接受了静脉抗真菌治疗。SEIFEM2010-C研究显示接受诱导化疗的AML患者中,给予泊沙康唑预防治疗后静脉抗真菌药物使用率较前泊沙康唑时代(50%~60%)有了明显下降,但同样有27%(140/510)的患者接受了静脉抗真菌治疗,其中多为经验性治疗^[13]。Shrenk等^[11]的研究中静脉抗真菌药物使用率高达64.3%。本研究中泊沙康唑组静脉抗真菌药物使用率仅为18.5%,低于既往报道,明显低于对照组的50.0%。但本研究中患者中位年龄为38岁,低于前述研究(中位年龄57~58岁)^[10-12]。

既往研究中泊沙康唑使用时机多为化疗同时或者应用萘环类药物24h后开始。本研究中诱导化疗期间常应用质子泵抑制剂进行抑酸治疗,由于泊沙康唑在偏酸环境中吸收更好,且患者存在胃肠道反应影响正常饮食,因此多数患者于化疗结束后才开始给予泊沙康唑,中位预防时间短于既往研究。尽管如此,本研究中静脉抗真菌药物使用率仍然低于既往研究,显示化疗结束后早期给予泊沙康唑预防同样可以取得很好疗效。

总之,AML患者诱导化疗期间应用泊沙康唑进行真菌感染初级预防能有效预防IFI,显著降低静脉抗真菌药物使用率。化疗结束后早期开始预防同样可以获得相当的疗效。由于本研究为单中心、回顾性分析,可能存在病例选择偏倚;此外纳入病例数较少,预防抗真菌药物使用时机差异大,实际治疗效果尚需大样本随机对照试验证实。

参 考 文 献

[1] Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Invasive aspergillosis in

- patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study [J]. *Hematologica*, 2010, 95 (4):644-650. DOI: 10.3324/haematol.2009.012054.
- [2] Sun Y, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36 (2):757-767. DOI: 10.1007/s13277-014-2649-7.
- [3] 王利平, 王健民, 侯军, 等. 急性白血病合并侵袭性真菌感染的临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(6): 422-423.
- [4] 张之南, 沈悌. *血液病诊断及疗效标准* [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007:106-134.
- [5] 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(第四次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(8): 704-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.08.030.
- [6] Tang JL, Kung HC, Lei WC, 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 (10):e0128410. DOI: 10.1371/journal.pone.0128410.
- [7] Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, et al. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(2):144-149. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.001.
- [8] Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia[J]. *N Eng J Med*, 2007, 356(4):348-359.
- [9] Cho SY, Lee DG, Choi SM, et al. Posaconazole for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome during remission induction chemotherapy: a single-centre retrospective study in Korea and clinical considerations [J]. *Mycoses*, 2015, 58 (9):565- 571. DOI: 10.1111/myc.12357.
- [10] Dellacasa CM, Busca A, Audisio E, et al. Prevention of invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukaemia: results of a single centre retrospective observational study with the use of posaconazole versus conventional mould-active azoles [J]. *J Chemother*, 2014, 26 (5):315- 320. DOI: 10.1179/1973947813Y.0000000142.
- [11] Schrenk KG, Schnetzke U, Stegemann K, et al. Efficacy of antifungal prophylaxis with oral suspension posaconazole during induction chemotherapy of acute myeloid leukemia[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(9):1661-1668. DOI: 10.1007/s00432-015-1962-x.
- [12] Girmenia C, Micozzi A, Piciocchi A, et al. Invasive fungal diseases during first induction chemotherapy affect complete remission achievement and long-term survival of patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2014, 38 (4): 469-474. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.01.007.
- [13] Pagano L, Verga L, Busca A, et al. Systemic antifungal treatment after posaconazole prophylaxis: results from the SEIFEM 2010- C survey [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69 (11): 3142-3147. DOI: 10.1093/jac/dku227.

(收稿日期:2016-10-31)

(本文编辑:刘爽)

第十六届全国实验血液学学术会议征文通知

由中国病理生理学会实验血液学专业委员会主办,福建医科大学附属协和医院、福建省血液病研究所承办的“第十六届全国实验血液学学术会议”,拟于2017年10月20-22日在福州市召开。

会议主题包括血液肿瘤生物学和靶向治疗、干细胞和造血调控、血栓和血管生物学、血液免疫学等。本次大会采用特邀报告、大会发言和分会讨论的形式,将邀请国内外血液学领域著名专家学者就目前血液学研究的热点问题进行交流。

征文内容:以血液肿瘤生物学和靶向治疗、干细胞和造血调控、血栓和血管生物学、血液免疫学为主题,涵盖白血病、造血干细胞移植、干细胞发育、淋巴瘤/骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、红细胞疾病、止血疾病等血液系统疾病基础和临床研究。

征文要求:凡未在全国性公开刊物上发表的论文均可投稿;征文要求500字左右摘要1份。按标题、作者单位、姓名、联系方式(通讯地址、联系电话、电子邮箱)、研究目的、方法、结果、讨论与结论撰写,摘要中不要附图、表。截稿日期:2017年7月31日(以网上投稿时间为准)。论文审定后,将于2017年9月发第二轮通知。

投稿方式:本次大会只接受网上投稿,统一采用WORD文档,注明“2017会议征文”,以附件形式发送Email至大会邮箱:cseh2017@126.com,不接受任何信件投稿和纸质投稿。

本次会议已列入国家级继续医学教育项目,与会代表将获得国家级I类学分。欢迎国内外同行踊跃投稿,莅临参会。

联系人:杨婷,电话:13950210357;林振兴,电话:18020883129

中国病理生理学会实验血液学专业委员会
福建医科大学附属协和医院、福建省血液病研究所