

泊沙康唑在重型再生障碍性贫血强化免疫抑制治疗初级预防真菌感染中的应用

陈苗 庄俊玲 段明辉 张薇 李剑 朱铁楠 蔡华聪
曹欣欣 冯俊 杨辰 张炎 张路 周道斌 韩冰

【摘要】 目的 评价在初治重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者抗胸腺/淋巴细胞免疫球蛋白(ATG/ALG)联合环孢素A的强化免疫抑制治疗(IST)中,采用泊沙康唑初级预防真菌感染的疗效及安全性。方法 回顾性分析北京协和医院2013年4月至2017年5月接受强化IST及抗真菌初级预防的58例SAA患者资料,根据抗真菌预防药物分为泊沙康唑预防组和对照组(伊曲康唑或氟康唑预防),对比两组患者疾病特征、侵袭性真菌病(IFD)预防效果及药物不良反应。结果 58例初治SAA/VSAA患者中,泊沙康唑预防组20例,对照组38例(伊曲康唑预防23例,氟康唑预防15例)。两组患者基线特征(性别、年龄、疾病严重程度、病因、起病到治疗间隔时间、ATG/ALG种类)差异均无统计学意义(P 值均 >0.1)。泊沙康唑预防组和对照组IFD发生率分别为0和15.8%($P=0.084$),对照组6例IFD中确诊、拟诊、未确定各2例;5例为肺部感染,1例为血流感染。在VSAA中,8例泊沙康唑预防组患者无一例发生IFD,15例对照组患者5例发生IFD。泊沙康唑预防组未见明显不良反应。结论 在SAA/VSAA的强化IST中,本回顾性分析结果提示采用泊沙康唑初级预防真菌感染有效、安全,对于VSAA患者效果明显。

【关键词】 贫血,再生障碍性; 免疫抑制治疗; 泊沙康唑

Posaconazole as primary prevention of fungal infection in intensive immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia Chen Miao, Zhuang Junling, Duan Minghui, Zhang Wei, Li Jian, Zhu Tienan, Cai Huacong, Cao Xinxin, Feng Jun, Yang Chen, Zhang Yan, Zhang Lu, Zhou Daobin, Han Bing. Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
Corresponding author: Han Bing, Email: hanbing_li@sina.com

【Abstract】 Objective To Evaluate the efficacy and safety of posaconazole as primary prevention of invasive fungal disease (IFD) in patients with severe aplastic anemia (SAA) treated with anti-thymus/lymphocyte immunoglobulin (ATG/ALG) combined with cyclosporine intensive immunosuppressive therapy (IST). **Methods** A retrospective analysis of clinical data of 58 SAA patients who received IST of anti-thymocyte immunoglobulin combining cyclosporine and antifungal prophylaxis during April 2013 to May 2017 in Peking Union Medical College Hospital was performed. The patients were divided into posaconazole prophylaxis group and the control group (itraconazole or fluconazole). The disease characteristics, IFD prevention effect and adverse drug reaction, curative effect and prognosis of the two groups were compared. **Results** Posaconazole was used to prevent fungal infection in 20 patients. The other 38 patients were used as the control group. Retrospective analysis showed comparable characteristics (gender, age, disease severity, etiology, interval between the onset of disease to treatment, ATG/ALG type) of both groups. The incidence of IFD were 0 and 15.8% in posaconazole prophylaxis group and the control group, respectively ($P=0.084$). In the control group, there were 6 cases diagnosed as IFD. Of them, 2 were confirmed, 2 suspected and 2 not identified. Five of the 6 cases were pulmonary infection, 1 bloodstream infections. Of the 6 IFD cases, 5 were very severe aplastic anemia (VSAA). There was no obvious adverse reaction in posaconazole prophylaxis group. **Conclusion** Posaconazole is safe and effective for primary

prevention of fungal infection of SAA patients receiving IST, especially for the VSAA.

【Key words】 Anemia, aplastic; Immunosuppressive therapy; Posaconazole

重型再生障碍性贫血(SAA)患者通常存在严重、持续的粒细胞缺乏(粒缺),极重型再生障碍性贫血(VSAA)患者ANC持续低于 $0.2 \times 10^9/L$ 。在采用强化免疫抑制治疗(IST)过程中,抗胸腺/淋巴细胞免疫球蛋白(ATG/ALG)和环孢素A(CsA)进一步抑制细胞免疫功能,侵袭性真菌病(IFD)的发生风险高。《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)》^[1]建议SAA患者采用ATG/ALG治疗应给予预防性抗真菌治疗,但目前常用的抗真菌预防药物存在抗菌谱窄、效力弱或药物相互作用多等不足,泊沙康唑在恶性血液病真菌感染预防中已显示出一定的优势^[2-3]。本研究我们探讨泊沙康唑在SAA患者IST中IFD初级预防的疗效及安全性。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2013年4月至2017年5月在北京协和医院接受强化IST且起病到IST间隔在6个月内的初治SAA患者,排除IST前已发生IFD的患者,有58例患者接受抗真菌初级预防。男34例,女24例,中位年龄为34(14~70)岁。SAA诊断及严重程度分型符合文献^[4]标准,SAA 35例,VSAA 23例。根据抗真菌初级预防方案分组,其中泊沙康唑预防组20例,对照组38例(伊曲康唑预防23例,氟康唑预防15例)。

2. 治疗方案:抗真菌预防方案:泊沙康唑预防组采用泊沙康唑200 mg口服,每日3次;对照组23例患者予伊曲康唑2.5 mg/kg口服,每日2次,15例患者予氟康唑0.2 g/d口服。泊沙康唑、伊曲康唑及氟康唑均于ATG/ALG治疗前第1~7天开始给药,预防用药至ATG/ALG治疗后1个月或 $ANC > 0.5 \times 10^9/L$ 。

IST方案:全部58例患者接受ATG/ALG+CsA方案治疗,具体为:兔抗人ATG $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或猪抗人ALG $20 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~5天,深静脉置管缓慢输注。CsA $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,维持血药谷浓度200 $\mu\text{g}/L$ 左右,有效后逐渐减量,持续2年。

支持治疗:外周血 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 时予G-CSF皮下注射;HGB $< 60 \text{ g}/L$ 、PLT $< 10 \times 10^9/L$ 时予红细胞、血小板输注。予甲泼尼龙 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 预防血清病,逐渐减量至ATG/ALG治疗后1个月停用。口服

复方磺胺甲恶唑预防卡氏肺孢子虫肺炎。

3. 研究内容及随访:回顾性对比分析泊沙康唑预防组和对照组患者特征,主要研究终点为ATG/ALG治疗后3个月内IFD发生率、真菌感染的部位与病原学特征、泊沙康唑的不良不良反应。IFD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(第五次修订版)》^[5],分为确诊、临床诊断、拟诊和未确定。药物性肝损伤及肝脏生化检查异常定义参照《血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识(2016年版)》^[6]。次要研究终点为ATG/ALG治疗后3个月的疗效及转归,疗效评价参照《血液病诊断及疗效标准》^[4],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和无效(NR),CR和PR均为获得治疗反应。随访截止时间为2017年9月1日。

4. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。两组间构成比的比较采用 χ^2 检验;连续变量以中位数(范围)表示,差异比较采用Mann-Whitney U检验。以 $P < 0.1$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:患者临床特征见表1。泊沙康唑预防组和对照组患者基线临床特征差异均无统计学意义。

2. 3个月内IFD发生率:泊沙康唑预防组3个月内未发生IFD,对照组IFD发生率为15.8%(5例为伊曲康唑预防,1例为氟康唑预防)($P = 0.084$)。6例IFD患者感染及治疗情况见表2,其中肺部感染5例,包括确诊1例(毛霉菌,支气管镜吸出物培养阳性),拟诊2例,未确定2例;血流感染1例,为确诊病例(克柔念珠菌,血培养阳性)。

发生IFD的6例患者与未发生IFD的52例患者比较:中位ANC明显偏低 $[0.02(0.01 \sim 0.13) \times 10^9/L$ 对 $0.31(0.02 \sim 1.34) \times 10^9/L$, $z = -3.462$, $P = 0.001$],中位年龄偏大 $[57.5(32 \sim 63)$ 岁对 $32(14 \sim 70)$ 岁, $z = -2.440$, $P = 0.015$],第1个月中位红细胞输注量 $[14(8 \sim 26)U$ 对 $8(0 \sim 18)U$, $z = -2.836$, $P = 0.005$]和中位血小板输注量 $[11(9 \sim 16)U$ 对 $7(2 \sim 16)U$, $z = -3.052$, $P = 0.002$]明显增多,中位住院时间显著延长 $[50.5(35 \sim 91)d$ 对 $28(12 \sim 59)d$, $z = -3.032$, $P = 0.002$]。

3. 疗效及转归:泊沙康唑预防组和对照组患者治疗3个月总反应率分别为55.0%和50.0% ($\chi^2 = 0.131, P = 0.717$), 3个月内死亡率分别为5.0%和10.5% ($P = 0.650$)。治疗3个月内发生IFD的6例患者中,2例3个月时疗效为NR,4例在3个月内死亡(3例死于肺部感染,1例因心房内赘生物脱落猝死)。其中1例合并巨细胞病毒血症、甲型流感病毒感染,1例合并EB病毒血症。4例合并血流感染。

4. 疾病严重程度与IFD发生率及疗效的关系:VSAA和SAA患者相比,IFD发生率分别为21.7%(5/23)和2.9%(1/35) ($P = 0.032$),3个月总反应率分

别为21.7%(5/23)和71.4%(25/35) ($P < 0.001$),差异均有统计学意义。VSAA中,8例泊沙康唑预防组患者无一例发生IFD,15例对照组患者5例发生IFD;而SAA中,12例泊沙康唑预防组患者无一例发生IFD,23例对照组患者1例发生IFD。

5. 不良反应:SAA患者IST中常见不良反应为药物性肝损伤。本研究中,泊沙康唑预防组药物性肝损伤发生率为15.0%(3/20),对照组为13.2%(5/38)。除外1例伊曲康唑预防患者为中度药物性肝损伤,其余均为轻度。

其他不良反应:泊沙康唑预防组肝脏生化检查

表1 重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者泊沙康唑预防组和对照组初级预防真菌感染临床特征比较

临床特征	泊沙康唑预防组(20例)	对照组(38例)	统计量	P值
性别[例(%)]			0.024	0.877
男	12(60.0)	22(57.9)		
女	8(40.0)	16(42.1)		
年龄[岁,M(范围)]	27(14~70)	36(14~63)	-0.655	0.513
疾病严重程度[例(%)]			0.002	0.969
SAA	12(60.0)	23(60.5)		
VSAA	8(40.0)	15(39.5)		
病因[例(%)]			0.002	0.966
特发性AA	19(95.0)	36(94.7)		
HAAA	1(5.0)	2(5.3)		
起病到治疗间隔时间[月,M(范围)]	2(1~3)	1.5(1~5)	-0.025	0.980
IST方案[例(%)]				0.515
兔抗人ATG	3(15.0)	9(23.7)		
猪抗人ALG	17(85.0)	29(76.3)		
治疗前血常规[M(范围)]				
WBC($\times 10^9/L$)	1.48(0.17~3.06)	1.43(0.30~3.68)	-0.524	0.601
ANC($\times 10^9/L$)	0.30(0.02~0.82)	0.28(0.01~1.37)	-0.557	0.578
HGB(g/L)	60(34~105)	59(41~87)	-0.819	0.413
Ret($\times 10^9/L$)	13.11(3.00~39.31)	12.50(1.44~47.89)	-0.216	0.829
PLT($\times 10^9/L$)	9(1~32)	9(1~30)	-0.418	0.676

注:对照组:以伊曲康唑、氟康唑初级预防;HAAA:肝炎相关性再生障碍性贫血;IST:免疫抑制治疗;ATG/ALG:抗胸腺/淋巴细胞免疫球蛋白;Ret:网织红细胞绝对计数

表2 6例发生侵袭性真菌病(IFD)重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者的感染及治疗情况

例号	诊断	IFD预防方案	IFD类型	感染部位	病原菌	合并其他感染情况	IFD治疗	抗真菌疗效	3个月时疗效及转归
1	VSAA	伊曲康唑	未确定	肺部	未检出	肺部细菌感染、CMV血症、甲型流感病毒感染	伏立康唑、两性霉素B	无效	死于肺部感染
2	VSAA	氟康唑	拟诊	肺部	未检出	血流感染、肺部细菌感染	两性霉素B	有效	无效,存活
3	VSAA	伊曲康唑	拟诊	肺部	未检出	血流感染	伏立康唑	有效	无效,存活
4	VSAA	伊曲康唑	确诊	肺部	毛霉菌、光滑念珠菌	血流感染、肺部细菌感染	伏立康唑、两性霉素B、卡泊芬净、泊沙康唑	无效	死于肺部感染
5	VSAA	伊曲康唑	确诊	血流感染	克柔念珠菌	肺部细菌感染	卡泊芬净、两性霉素B、泊沙康唑	无效	死于心房内赘生物脱落
6	SAA	伊曲康唑	未确定	肺部	未检出	血流感染、EBV血症	两性霉素B、卡泊芬净	无效	死于肺部感染

注:CMV:巨细胞病毒;EBV:EB病毒

异常2例,肾功能异常2例,糖皮质激素相关类固醇糖尿病2例,激素相关上腹痛1例,高血压1例,肉眼血尿1例。对照组肝脏生化检查异常4例,肾功能异常2例,糖皮质激素相关类固醇糖尿病4例,消化道出血1例。

讨 论

SAA是危及生命的严重疾病,ATG/ALG联合CsA的IST和支持治疗的进步显著改善了无移植条件患者的生存情况,但重症感染包括IFD仍是患者早期死亡的主要原因^[7]。怀疑真菌感染的SAA患者,痰培养阳性率低,而且由于粒缺、血小板计数明显降低,难以进行支气管镜、穿刺活检等有创检查明确病原。本组6例诊断IFD患者中,确诊2例,余4例均为拟诊或未确定,也提示诊断困难,难以获得病原信息来指导有效的抗真菌药物治疗。而发生IFD明显影响患者的IST疗效,6例患者中4例在3个月内死亡,另2例3个月时疗效均为NR。患者红细胞和血小板输注量增高,住院时间延长。因此,采用有效的初级预防,减少IFD发生率,对SAA患者的治疗具有重要意义。

泊沙康唑是三唑抗真菌剂,文献报道泊沙康唑用于急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征患者化疗粒缺期的抗真菌预防,累计IFD发生率、死亡率均低于对照组(氟康唑/伊曲康唑)^[2-3]。泊沙康唑用于SAA患者预防治疗,优势包括:①抗菌谱广、抗菌效力强:对念珠菌、曲霉、隐球菌以及接合菌(如毛霉菌、根霉菌)均有较强抗菌活性,肺部组织浓度高。本组我们采用泊沙康唑预防的患者无突破感染,也证实了泊沙康唑预防真菌感染的确切疗效。②药物相互作用相对少^[8-9]:泊沙康唑经葡萄糖醛酸化代谢,不是肝脏细胞色素P₄₅₀酶(CYP)系统底物,只抑制CYP3A3/4酶,不抑制其他酶如CYP3C9、CYP2C19,药物相互作用少。CsA是SAA治疗“基石”之一,主要通过CYP3A3/4酶代谢,伊曲康唑、伏立康唑均明显抑制CYP3A3/4酶,升高CsA的药物浓度,同时应用时,CsA需减量50%以上,而泊沙康唑对CsA影响相对较小,CsA仅需减量0~30%。③口服生物利用度高,作为预防用药方便。④不良反应小:泊沙康唑不良反应包括发热、腹泻、恶心、呕吐、头痛和肝功能异常。本组口服泊沙康唑的患者未出现消化道不良反应,药物性肝损伤均为1级,且发生率与对照组差异无统计学意义。本组研究

中,泊沙康唑预防组IFD发生率虽然低于对照组,但并未改善患者的治疗反应和生存情况,考虑与VSAA病情严重、IST治疗反应率低、严重细菌感染有关。

VSAA患者ANC持续低于 $0.2 \times 10^9/L$,且治疗起效更慢,血液学反应率更低,感染风险明显增加。本组患者中,6例发生IFD患者中5例为VSAA。VSAA和SAA患者IFD的发生率分别为21.7%和2.9%。8例采用泊沙康唑预防的VSAA患者均未发生IFD。对于VSAA患者,泊沙康唑预防真菌感染对于改善预后的优势尤为明显。

由于本研究为回顾性分析,且病例数偏少,尚待前瞻性多中心研究来加以进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.012.
- [3] Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia [J]. N Engl J Med, 2007, 356(4):348-359. DOI: 10.1056/NEJMoa061094.
- [4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 19-22.
- [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(第五次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.015.
- [6] 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会, 中国抗淋巴瘤联盟. 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(6):441-452. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.001.
- [7] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2016, 172(2):187-207. DOI: 10.1111/bjh.13853.
- [8] Sansone-Parsons A, Krishna G, Martinho M, et al. Effect of oral posaconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus [J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(6):825-834. DOI: 10.1592/phco.27.6.825.
- [9] Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants [J]. Pharmacotherapy, 2006, 26(12):1730-1744. DOI: 10.1592/phco.26.12.1730.

(收稿日期:2017-09-23)

(本文编辑:刘爽)