

重型再生障碍性贫血强化免疫抑制治疗中 三唑类抗真菌药物与环孢素的相互作用*

陈苗¹ 冯俊¹ 张炎¹ 杨辰¹ 张路¹ 王为¹ 韩冰¹ 周道斌¹ 庄俊玲¹

【摘要】 目的:评价重型再生障碍性贫血(SAA)患者采用强化免疫抑制治疗过程中,三唑类预防性抗真菌药物泊沙康唑和伊曲康唑对环孢素(CsA)的影响。方法:SAA患者接受抗胸腺细胞免疫球蛋白和CsA治疗,分别给予泊沙康唑或伊曲康唑口服,预防真菌感染,分析不同抗真菌药物对CsA的血药浓度影响及药物剂量调整情况,比较其不良反应及医疗费用。结果:共入组55例SAA患者,分为泊沙康唑组(POSA组)(31例)和伊曲康唑组(ITRAC组)(24例),2组患者的临床特征具有可比性。POSA组和ITRAC组分别有54.8%和66.7%的患者需要降低CsA药物剂量,ITRAC组CsA维持剂量明显低于POSA组($P < 0.01$),肝损害发生率明显高于POSA组(70.8% vs 38.7%, $P = 0.018$)。结论:泊沙康唑和伊曲康唑与CsA有明显相互作用,在SAA强化免疫抑制治疗中,CsA的剂量应根据合并用药的类型减量,联用泊沙康唑肝损害发生率低于联用伊曲康唑。

【关键词】 重型再生障碍性贫血;泊沙康唑;伊曲康唑;环孢素;药物相互作用

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.006

[中图分类号] R556.5 [文献标志码] A

The effects of triazole antifungal agents on cyclosporine during intensive immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia

CHEN Miao FENG Jun ZHANG Yan YANG Chen ZHANG Lu
WANG Wei HAN Bing ZHOU Daobin ZHUANG Junling

(Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: ZHUANG Junling, E-mail: zhuangjunling@pumch.cn

Abstract Objective: To evaluate the effects of posaconazole (POSA) and itraconazole (ITRAC) on cyclosporine A (CsA) in patients with severe aplastic anemia (SAA) undergoing intensive immunosuppressive therapy in the real world. **Method:** A total of 55 SAA patients who received anti-thymocyte immunoglobulin and CsA were enrolled and assigned to the POSA group (31 patients) or the ITRAC group (24 patients). The plasma concentration and dose adjustment of CsA were analyzed. The side effects and medical expenses of both groups were retrospectively compared. **Result:** Patients' characteristics were comparable in both groups. 54.8% of the patients in the POSA and 66.7% in the ITRAC group required CsA dose reduction. The maintenance dose of CsA was significantly lower than initial dose in the POSA group ($P < 0.01$), and the incidence of liver impairment was significantly higher in the ITRAC group (70.8% vs 38.7%, $P = 0.018$). **Conclusion:** POSA and ITRAC have obvious interaction with CsA. The dose of CsA should be reduced depending on the choice of combined medication. CsA combined with POSA had a more favourable liver safety profile than with ITRAC.

Key words severe aplastic anemia; posaconazole; itraconazole; cyclosporine A; drug interactions

重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)患者在使用抗胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)和环孢素A(CsA)的强化免疫抑制治疗(intensive immunosuppressive therapy, IST)期间,多种药物联合使用,药物相互作用可能影响药物疗效和增加不良反应。CsA主要由肝脏和肠细胞色素酶P450(CYP3A4)和肠P-糖蛋白代谢,文献报道CsA与泊

沙康唑(posaconazole, POSA)合用时,时间浓度曲线下面积增加33%^[1],与伊曲康唑(itraconazole, ITRAC)合用时,时间浓度曲线下面积增加66.5%^[2]。而ITRAC和POSA是SAA患者IST治疗中常常用到的预防性抗真菌药物。本研究拟探讨真实世界中,接受IST治疗的SAA患者中,POSA和ITRAC对CsA的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入2014-01—2019-03期间,在北京协和医院接受IST治疗的SAA患者,在IST之前未合并侵

*基金项目:中国医学科学院创新工程项目(No: CAMS-2016-I2M-3-025);北京协和医学院青年教师培养项目(No: 2015zlgc0708)

¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院血液科(北京,100730)

通信作者:庄俊玲, E-mail: zhuangjunling@pumch.cn

袭性真菌感染,采用 POSA 或 ITRAC 预防性抗真菌治疗,共 55 例患者符合入组要求。其中 31 例接受 POSA 治疗,24 例接受 ITRAC 治疗。本研究中 42 例患者曾被纳入了 POSA 作为 SAA 侵袭性真菌病一级预防的疗效评价的研究。

1.2 治疗方案

抗真菌预防方案:POSA 组给予泊沙康唑口服混悬液 200 mg,3 次/d。ITRAC 组给予伊曲康唑口服液 2.5 mg · kg⁻¹,2 次/d。患者在 ATG 治疗前 1~7 天开始服用 POSA 或 ITRAC,至 ATG 治疗后 1 个月或中性粒细胞恢复 ≥ 0.5 × 10⁹/L。

IST 方案:① 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rATG)3~5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,或猪抗人胸腺细胞免疫球蛋白(pATG)20~30 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,5 d。甲泼尼龙 1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,预防血清病,在 1 个月内减量停药。② CsA: 初始剂量为 1.5~5.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,分 2 次口服。采用化学发光微粒免疫分析法(i2000 自动分析仪)每周测定 1~2 次 CsA 药物谷浓度,调整 CsA 剂量,使 CsA 药物谷浓度维持在 200~400 ng · ml⁻¹。

1.3 研究内容及随访

回顾性分析 POSA 组和 ITRAC 组患者临床资料,研究主要终点是 POSA 和 ITRAC 对 CsA 血药谷浓度的影响,次要终点是药物不良作用和医疗费用。肝功能损害定义为丙氨酸转氨酶(ALT) > 2

倍正常上限(ULN);肾功能损害定义为肌酐(Cr) > 100 μmol/L。侵袭性真菌病诊断依据中国侵袭性真菌感染工作组 2017 年血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则^[3],分为确诊、临床诊断、拟诊及未确定。SAA 疗效评价参照 2016 年英国成人再障诊断和治疗指南^[4],分为完全缓解、部分缓解和无效,总反应率包括完全缓解和部分缓解。研究程序符合北京协和医院伦理委员会的伦理标准和《赫尔辛基宣言》。

1.4 统计学处理

采用 SPSS24.0(IBM,US)进行统计分析,使用 χ² 检验比较率,正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并使用独立样本 t 检验进行分析,非正态分布数据使用中位值(范围)表示,并使用 Mann-Whitney 检验进行分析。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

POSA 组 31 例,中位年龄 34(14~70)岁;ITRAC 组 24 例,中位年龄 32(14~63)岁。2 组患者基线特征差异无统计学意义,见表 1。

2.2 合用抗真菌药物对 CsA 的影响

患者中位体重为 63(47~104) kg。CsA 初始剂量为(3.27 ± 0.77) mg · kg⁻¹ · d⁻¹,组间差异无统计学意义,维持剂量为(2.74 ± 0.91) mg · kg⁻¹ · d⁻¹,见表 2。POSA 组和 ITRAC 组需要减

表 1 2 组患者基线特征比较

特征	POSA 组	ITRAC 组	P 值
例数	31	24	
性别/例			0.515
男	18	16	
女	13	8	
中位年龄/岁	34(14~70)	32(14~63)	0.288
再障分型/例(%)			0.515
SAA	18(58.1)	16(66.7)	
VSAA	13(41.9)	8(33.3)	
病因/例(%)			0.624
特发性	28(90.3)	23(95.8)	
肝炎相关	3(9.7)	1(4.2)	
起病到 IST 中位时间/月	2(0.5~10)	1.5(0.5~10)	0.903
ATG 种类/例			0.876
rATG	7	5	
pATG	24	19	
血常规			
WBC/(×10 ⁹ · L ⁻¹)	1.42(0.17~3.06)	1.37(0.30~3.68)	0.760
NEUT/(×10 ⁹ · L ⁻¹)	0.23(0.02~0.82)	0.28(0.01~1.37)	0.519
HGB/(g · L ⁻¹)	60(34~105)	59.5(47~85)	0.919
RET/(×10 ⁹ · L ⁻¹)	13.20(3.00~39.31)	16.30(2.78~40.30)	0.470
PLT/(×10 ⁹ · L ⁻¹)	7(1~32)	9.5(1~24)	0.811
铁蛋白/(ng · ml ⁻¹)	745(179~1563)	622(129~1479)	0.495

表 2 POSA 和 ITRAC 对 CsA 的影响比较

CsA	POSA 组	ITRAC 组	P 值
CsA 起始口服剂量/(mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	3.37±0.71	3.13±0.84	0.254
CsA 维持口服剂量/(mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	2.93±0.87	2.49±0.91	0.072
CsA 减量患者例数/例(%)	17(54.8)	16(66.7)	0.556
CsA 剂量减少百分数/%	25(10~50)	37(17~50)	0.166
CsA 血浆药物谷浓度/(ng · ml ⁻¹)	244.83±107.02	324.55±108.99	0.009

少 CsA 剂量的患者分别为 54.8% 和 66.7%。ITRAC 组 CsA 血浆药物谷浓度显著高于 POSA 组 [(324.55±108.99) ng/ml vs (244.83±107.02) ng/ml, $P=0.009$]。POSA 组 CsA 剂量中位减少率为 25% (10%~50%), ITRAC 组为 37% (17%~50%) ($P=0.166$), 2 组 CsA 维持剂量均显著低于初始剂量 ($P<0.01$), 见图 1。

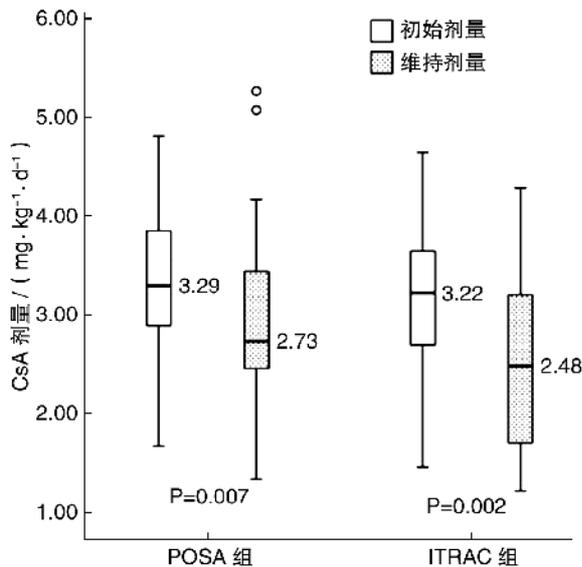


图 1 POSA 组和 ITRAC 组 CsA 的初始剂量和维持剂量

2.3 不良作用和医疗费用

采用 POSA 或 ITRAC 均能有效预防真菌感染, POSA 组 3 个月侵袭性真菌病发生率为 0, ITRAC 组为 12.5% ($P=0.077$) (确诊 1 例, 临床诊断 1 例, 拟诊 1 例)。POSA 组和 ITRAC 组 3 个月

IST 治疗总有效率分别为 58.1% 和 54.2% ($P=0.773$), 3 个月死亡率分别为 3.2% 和 16.7% ($P=0.156$), 见表 3。

不良作用主要为肝肾功能损害。肝损害 (ALT > 2 ULN) 发生率: POSA 组为 38.7%, ITRAC 组为 70.8% ($P=0.018$)。对于肝损害患者, POSA 组的 ALT 中位水平为 187.5 (93~707) U/L, ITRAC 组为 151 (85~395) U/L。2 组患者肾功能损害 ($Cr>100 \mu\text{mol/L}$) 发生率差异无统计学意义。共 7 例患者 Cr 升高 (106~188 $\mu\text{mol/L}$)。肝肾功能损害在减少药物剂量或暂时停药和支持治疗后均恢复正常。

2 组患者在住院费用和住院时间上差异无统计学意义。然而, 发生侵袭性真菌病患者 ($n=3$) 的住院费用明显高于未发生真菌感染的患者 [245 000 (245 000~476 000) 元 vs 168 000 (77 000~280 000) 元, $P=0.006$]。

3 讨论

SAA 患者持续粒细胞缺乏, ATG 联合 CsA 进一步清除淋巴细胞, 抑制淋巴细胞功能, 导致感染的发生率高。我们以前的研究表明, POSA 在接受 IST 治疗的 SAA 患者能有效预防真菌感染。与血液恶性肿瘤患者的化疗方案不同, 对于 SAA 患者, IST 期间需要持续 CsA 治疗, 而 CsA 与三唑类药物有显著的相互作用, 可能影响治疗结果和出现不良作用。本研究首次探讨 SAA 患者 IST 中三唑类抗真菌药 POSA 和 ITRAC 在真实世界中对 CsA 的影响。

三唑类抗真菌药物的使用受到其药代动力学差异和药物相互作用的限制^[5]。CsA 是治疗 SAA

表 3 患者结局、不良作用和医疗费用对比

项目	POSA 组	ITRAC 组	P 值
IST 3 个月总反应率/例(%)	18(58.1)	13(54.2)	0.773
3 个月侵袭性真菌病发生率/例(%)	0(0)	3(12.5)	0.077
3 个月死亡率/例(%)	1(3.2)	4(16.7)	0.156
肝功能异常/例(%)	12(38.7)	17(70.8)	0.018
肾功能异常/例(%)	6(19.4)	1(4.2)	0.122
住院总费用/元	182 000(77 000~266 000)	154 000(77 000~476 000)	0.301
住院时间/d	29(15~58)	29.5(20~91)	0.805
红细胞悬液输注/U	8(0~16)	8(2~26)	0.285
单采血小板输注/U	7(3~18)	7(2~16)	0.550

的主要药物之一,主要由肝脏、肠细胞色素酶 P450 (CYP3A4)和肠 P-糖蛋白代谢。三唑类抗真菌药物包括 POSA、ITRAC、伏立康唑和氟康唑,可不同程度地抑制 CYP3A4,导致 CsA 血浆浓度升高^[6]。此外,ITRAC 还抑制 P-糖蛋白^[7]。本研究表明,ITRAC 组和 POSA 组分别有 66.7%和 54.8%的患者需要降低 CsA 剂量。ITRAC 组患者 CsA 的最高血浆谷浓度显著高于 POSA 组。2 组 CsA 的维持剂量均显著降低。这些结果与文献中药物代动力学研究结果一致^[8-9]。

POSA 通过葡萄糖醛酸化代谢,不是肝细胞色素酶 P450(CYP)的底物,而 ITRAC 是 CYP3A4 和 CYP3C9 的底物,伏立康唑是 CYP3A4、CYP3C9 和 CYP2C19 的底物^[6]。研究表明,与 CsA 或其他克莫司联合应用时,POSA 的药代动力学不受影响,不需要对 POSA 剂量进行调整^[8];然而,ITRAC 及其代谢物被抑制,血浆浓度升高,半衰期延长^[10],会出现更多不良作用,尤其是肝毒性。本研究表明,ITRAC 组肝损害发生率明显高于 POSA 组,这可能与 CsA 血浆浓度高或在 CsA 血浆浓度正常的情况下 ITRAC 血浆浓度高有关,但我们未能测定血浆中 ITRAC 的浓度来证实。

本研究中患者口服 POSA 和 ITRAC 耐受性良好,无明显胃肠道反应。而文献报道中,三唑类药物用于接受强化疗的恶性血液病患者时,胃肠道反应发生率较高^[11],胃肠道溃疡、恶心和呕吐影响口服给药和吸收,这些现象在接受 IST 的 SAA 患者中并不明显。

总之,POSA 和 ITRAC 是 SAA 患者接受 IST 治疗时有效的预防真菌药物,但与 CsA 药物相互作用明显,需注意药物减量。CsA 联合 POSA 比 ITRAC 肝损害发生率低,如有条件,可监测 ITRAC 药物浓度。

参考文献

- [1] Nara M, Takahashi N, Miura M, et al. Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69: 1321-1329.
- [2] Sansone-Parsons A, Krishna G, Martinho M, et al. Effect of oral posaconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus [J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27: 825-834.
- [3] 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): 453-458.
- [4] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172: 187-207.
- [5] Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86: 805-817.
- [6] Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2000, 38: 111-180.
- [7] Wang EJ, Lew K, Casciano CN, et al. Interaction of common azole antifungals with P glycoprotein [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46: 160-165.
- [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: 825-834.
- [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: 1730-1744.
- [10] Mori T, Aisa Y, Kato J, et al. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of oral solution itraconazole [J]. *Int J Hematol*, 2009, 90: 103-107.
- [11] 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: 348-359.

(收稿日期:2019-11-04)