

• 论著—临床研究 •

艾沙康唑与伏立康唑作为口服序贯治疗恶性血液病患者侵袭性曲霉菌病的疗效及安全性比较

张潇予^{1,2} 魏嘉璘^{1,2} 翟卫华^{1,2} 张荣莉^{1,2} 杨栋林^{1,2} 庞爱明^{1,2}
马巧玲^{1,2} 陈欣^{1,2} 冯四洲^{1,2} 韩明哲^{1,2} 姜尔烈^{1,2} 何祎^{1,2}

[摘要] 目的:探究并分析比较口服艾沙康唑胶囊与伏立康唑片剂在血液病患者抗真菌口服序贯治疗的疗效及安全性。方法:回顾性分析中国医学科学院血液病医院干细胞移植中心 2019 年 11 月至 2023 年 1 月诊断为侵袭性曲霉菌病,并应用伏立康唑针剂抗真菌治疗的患者共 45 例。其中 22 例患者应用伏立康唑片剂口服序贯治疗,23 例患者应用艾沙康唑胶囊口服序贯治疗。结果:艾沙康唑组中仅 1 例患者评价治疗无效,其余 22 例治疗有反应的患者中 17 例评估为完全缓解,治疗缓解率为 95.65%(22/23),完全缓解率为 73.91%(17/23)。伏立康唑组的治疗缓解率为 86.36%(19/22),完全缓解率为 50.00%(11/22)。2 组患者在治疗缓解率上差异无统计学意义,且 2 组患者服药期间耐受性良好。结论:应用伏立康唑针剂静脉抗真菌治疗后应用艾沙康唑胶囊口服序贯与伏立康唑片剂口服序贯治疗相比疗效相当,且安全性良好。

[关键词] 侵袭性曲霉菌病;血液肿瘤;造血干细胞移植

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.004

[中图分类号] R733 **[文献标志码]** A

The comparison of isavuconazole and voriconazole as oral sequential therapy for invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies

ZHANG Xiaoyu^{1,2} WEI Jialin^{1,2} ZHAI Weihua^{1,2} ZHANG Rongli^{1,2}
YANG Donglin^{1,2} PANG Aiming^{1,2} MA Qiaoling^{1,2} CHEN Xin^{1,2}
FENG Sizhou^{1,2} HAN Mingzhe^{1,2} JIANG Erlie^{1,2} HE Yi^{1,2}

(¹State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin, 300020, China; ²Tianjin Institutes of Health Science)

Corresponding author: HE Yi, E-mail: heyi@ihcams.ac.cn

Abstract Objective: To investigate and analyze the efficacy and safety of oral isavuconazole and voriconazole as oral sequential therapy for invasive aspergillosis in patients with hematological diseases. **Methods:** The clinical data of 45 patients diagnosed as invasive aspergillosis and treated with voriconazole intravenously in the stem cell transplantation center of Hematology Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences from November 2019 to January 2023 were retrospectively analyzed. Among them, 22 patients were treated with oral sequential therapy of voriconazole tablets and 23 patients were treated with oral sequential therapy of isavuconazole capsules. **Results:** Only 1 patient in the isavuconazole group was evaluated as ineffective, and 17 of the remaining 22 patients who responded to treatment were evaluated as complete remission. The overall remission rate was 95.65%(22/23), and the complete remission rate was 73.91%(17/23). The overall remission rate of voriconazole treatment group was 86.36%(19/22), and the complete remission rate was 50.00%(11/22). There was no significant difference in the remission rate between the two groups. Additionally, patients in both groups were well tolerated. **Conclusion:** Isavuconazole has similar efficacy and good safety as oral sequential therapy compared to voriconazole tablets for invasive aspergillosis in patients with hematological diseases.

¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室(天津,300020)

²天津医学健康研究院

通信作者:何祎, E-mail: heyi@ihcams.ac.cn

引用本文:张潇予,魏嘉璘,翟卫华,等.艾沙康唑与伏立康唑作为口服序贯治疗恶性血液病患者侵袭性曲霉菌病的疗效及安全性比较[J].临床血液学杂志,2024,37(1):14-18. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.004.

Key words invasive aspergillosis; hematological malignance; hematopoietic stem cell transplantation

侵袭性真菌病在免疫低下患者人群中仍有持续较高的发病率和致死率,其中侵袭性曲霉病是最常见的侵袭性真菌病疾病类型之一,死亡率高达30%~70%^[1-2]。血液恶性肿瘤、异基因造血干细胞移植患者等均是侵袭性曲霉病的高危人群,侵袭性曲霉病的发生显著增加了患者病死率、延长住院时间,加重患者的经济负担^[3-4]。伏立康唑是目前指南推荐治疗侵袭性曲霉病的主要药物,而艾沙康唑(isavuconazole)的疗效和安全性较好,近年来也被推荐为治疗的一线药物^[5]。然而目前尚无国内血液病患者应用艾沙康唑抗真菌治疗的疗效数据。本文探究并分析比较口服艾沙康唑胶囊与伏立康唑片剂在血液病患者抗真菌口服序贯治疗中的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性纳入2019年11月至2023年1月在我院干细胞移植中心接受化疗以及造血干细胞移植的诊断侵袭性曲霉菌病患者共45例。入选标准:①年龄≥18岁;②接受化疗或接受造血干细胞移植患者;③侵袭性曲霉菌病的诊断标准参照我国《肺真菌病诊断和治疗专家共识》,明确诊断后按确定程度分为确诊、临床诊断和拟诊。确诊患者需组织病理学证据或正常无菌部位标本曲霉菌培养或直接镜检阳性。临床诊断患者包括宿主因素、临床依据(症状、体征和影像学特征)和微生物学证据。本研究经我院伦理委员会审核批准(IIT2021011-EC-1),并取得研究对象的知情同意。

1.2 治疗方案

患者明确诊断侵袭性曲霉菌病后应用伏立康唑针进行抗真菌治疗。应用伏立康唑针剂治疗2周后更换为艾沙康唑胶囊或伏立康唑片剂口服序贯治疗。艾沙康唑组:艾沙康唑胶囊口服,200 mg Q8 h d1~2,后200 mg 1次/d。伏立康唑组:伏立康唑片口服,200~300 mg,2次/d,维持治疗至粒细胞缺乏恢复,或停用免疫抑制剂等高危因素去除,或临床考虑出现侵袭性真菌病需更改为其他抗真菌治疗方案。

1.3 观察指标

主要观察指标为抗真菌感染应用后12周内患者疗效及安全性评价。包括治疗过程中记录患者临床症状、体征,复查痰培养,监测血常规、肝肾功能,必要时复查药物浓度,复查胸部影像学等检查。根据症状、体征、实验室尤其病原学检查判定疗效,包括完全缓解、部分缓解、无效或进展。疗效判定标准:①完全缓解:临床症状、体征消失,真菌学检查阴性;②部分缓解:病情明显好转,临床表现改

善,但影像学检查或真菌学检查仍为阳性;③无效或进展:临床症状及体征无改善,甚至恶化。

1.4 统计学处理

应用SPSS 24.0统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者的基本临床特征

本回顾性队列研究共入组45例侵袭性曲霉菌病患者,其中艾沙康唑组23例,伏立康唑组22例。所有患者均能耐受治疗药物,并完成治疗疗程。2组患者在发病年龄、性别构成、原发病诊断、发病时粒细胞缺乏状态等方面差异无统计学意义。2组患者在侵袭性曲霉菌病诊断类型上比较差异亦无统计学意义,但艾沙康唑组确诊比例高于伏立康唑组(17.39% vs 4.55%)。艾沙康唑组中4例确诊患者感染的病原菌分别为烟曲霉2例、黑曲霉1例以及黄曲霉1例。伏立康唑组中1例确诊患者感染的病原菌为烟曲霉。2组感染发生部位差异无统计学意义,均以肺部感染为主。

2组患者在原发病治疗阶段的比例方面差异有统计学意义,与伏立康唑组比较,艾沙康唑组纳入的化疗治疗患者比例更高(69.57% vs 36.36%, $P = 0.038$)。对于该部分未行造血干细胞移植的患者,经抗真菌感染后艾沙康唑组及伏立康唑组桥接移植率分别为62.50%(10/16)及75.00%(6/8)。艾沙康唑组纳入了7例异基因造血干细胞移植后患者,其中4例为同胞全相合造血干细胞移植后,3例为单倍体供者来源造血干细胞移植后;干细胞回输至抗真菌治疗启动的中位时间为43(13~202)d;移植后2例患者同时发生移植物抗宿主病,2例患者合并巨细胞病毒血症。伏立康唑组14例造血干细胞移植后患者,其中3例为同胞全相合造血干细胞移植后,11例为单倍体供者来源造血干细胞移植后;干细胞回输至抗真菌治疗的中位时间为30.5(1~278)d;移植后5例患者同时发生移植物抗宿主病,6例患者合并巨细胞病毒感染。2组患者基本临床特征见表1。

2.2 疗效评价

23例应用艾沙康唑进行抗真菌治疗的患者中,仅1例评价治疗无效,其余22例治疗有反应的患者中17例评估为完全缓解,完全缓解率为73.91%(17/23),总体治疗缓解率为95.65%(22/23)。22例应用伏立康唑抗真菌治疗的患者中,19例评估为治疗缓解,总体治疗缓解率为86.36%

(19/22),其中 11 例评估为完全缓解,完全缓解率为 50.00%(11/22)。2 组患者间治疗缓解率比较差异无统计学意义。2 组患者中共 4 例治疗失败,均在抗真菌治疗后 100 d 内死亡。

鉴于 2 组患者在原发病治疗阶段基线的差异,进一步比较了不同治疗阶段抗感染疗效评估。化疗组患者均获得了治疗缓解,虽差异无统计学意义,但艾沙康唑组完全缓解率高于伏立康唑组(87.50% vs 50.00%, $P=0.069$)。对于异基因造血干细胞移植后患者,2 组间治疗缓解率比较差异无统计学意义。2 组在不同治疗方案下的疗效评估见表 2。

表 1 2 组患者临床基线资料比较 例(%)

临床资料	艾沙康唑组 (23 例)	伏立康唑组 (22 例)	P
年龄/岁	42.09±13.93	40.27±10.64	0.627
性别			1.000
男	15(65.22)	14(63.64)	
女	8(34.78)	8(36.36)	
原发病			0.102
急性髓系白血病	15(65.22)	11(50.00)	
急性淋巴细胞白血病	5(21.74)	2(9.09)	
骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤	3(13.04)	9(40.91)	
原发病治疗阶段			0.038
化疗	16(69.57)	8(36.36)	
化疗后桥接移植	10/16	6/8	
造血干细胞移植后	7(30.43)	14(63.64)	
处于粒细胞缺乏状态	5(21.74)	4(18.18)	1.000
评估的侵袭性曲霉病诊断类型			0.450
未确定	5(21.74)	6(27.27)	
拟诊或临床诊断	14(60.87)	15(68.18)	
确诊	4(17.39)	1(4.55)	
感染部位			0.187
肺	22(95.65)	18(81.82)	
鼻窦等其他部位	1(4.35)	4(18.18)	

2.3 安全性评价

在抗真菌治疗期间,2 组患者观察到的不良反应主要包括肝功异常、消化道症状以及失眠、视觉异常。艾沙康唑组中 1 例患者出现失眠,1 例患者出现转氨酶升高的肝功能异常,CTCAE 分级为 1 级,经保肝治疗后好转。伏立康唑组中 3 例患者出现不良反应,均为 1~2 级,包括 2 例肝功异常及 1 例恶心、呕吐为主要表现的消化道症状。所有患

者均未发生皮疹、视觉异常、心律失常、电解质紊乱等不良反应,也未发生因不良反应停药事件。2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 2 2 组患者抗感染疗效比较 例(%)

不同治疗阶段疗效	艾沙康唑组 (23 例)	伏立康唑组 (22 例)	P
化疗患者疗效评估			
例数	16	8	0.069
完全缓解	14(87.50)	4(50.00)	
部分缓解	2(12.50)	4(50.00)	
无效或进展	0	0	
移植后患者疗效评估			
例数	7	14	0.848
完全缓解	3(42.86)	7(50.00)	
部分缓解	3(42.86)	4(28.57)	
无效或进展	1(14.29)	3(21.43)	
总体疗效评估			
例数	23	22	0.228
完全缓解	17(73.91)	11(50.00)	
部分缓解	5(21.74)	8(36.36)	
无效或进展	1(4.35)	3(13.64)	
总体 100 d 内全因死亡率	1(4.35)	3(13.64)	0.346

3 讨论

侵袭性曲霉菌病目前仍是血液肿瘤患者化疗以及造血干细胞移植后的重大威胁,是导致死亡的重要原因之一^[6]。及时有效的提供适当的抗真菌药物,可显著改善患者预后。寻求合理的针剂后口服序贯治疗方案,对于有效控制感染、提高患者医从性、减少住院时长、降低患者经济负担等有重大意义。本文比较我中心血液肿瘤患者应用伏立康唑静脉针剂后分别应用艾沙康唑和伏立康唑口服序贯治疗的疗效及安全性,以期寻求改善侵袭性曲霉病长期管理的质量改善。本资料结果显示,不论在血液肿瘤化疗或造血干细胞移植后患者中,伏立康唑针剂静脉抗真菌治疗后应用艾沙康唑胶囊口服及伏立康唑片剂口服序贯治疗的疗效及安全性均相当。

伏立康唑和艾沙康唑均属于二代三唑类抗真菌药物,可抑制细胞色素羊毛甾醇 14 α -去甲基化酶(CYP51),破坏真菌细胞膜的结构与功能进而起到抗菌作用。伏立康唑目前仍被认为是曲霉菌感染治疗的基石,为指南推荐的一线药物^[7]。其口服制剂被广泛应用于真菌感染的预防及治疗,尤其作为其静脉针剂的口服序贯^[8]。但由于不良反应高、受多重药物相互作用以及药物浓度等很多因素的影响,其临床应用具有一定的限制性。艾沙康唑目前

已于美国获批用于治疗侵袭性曲霉菌病,并获批毛霉病的治疗^[9]。艾沙康唑分子结构中的侧链与真菌 CYP51 蛋白有较高的亲和力,具有更广的抗菌谱以及强大的抗菌活性^[10],且艾沙康唑胶囊生物利用度较高,因此同时具备强抗菌性、广谱抗菌能力以及安全性好等优势^[11]。因此,艾沙康唑被推荐作为侵袭性曲霉菌病和毛霉病的一线药物^[12]。

目前,欧洲感染指南推荐艾沙康唑和伏立康唑均作为恶性血液病或异基因造血干细胞移植患者侵袭性曲霉菌病治疗的一线推荐药物^[13-14]。在侵袭性曲霉菌病治疗中,艾沙康唑与伏立康唑相比具有相当的缓解率及更优的完全性^[15-16]。2016 年一项随机对照的 III 期 SECURE 试验对比了艾沙康唑及伏立康唑在治疗侵袭性曲霉菌病的疗效及安全性^[17]。结果显示在总体缓解率(包括完全缓解及部分缓解率)上 2 种药物差异无统计学意义(35% vs 36.4%),且 2 组的 42 d 全因死亡率差异也无统计学意义。但对比两种药物的不良反应,艾沙康唑组显著低于伏立康唑组(42.2% vs 57.6%, $P < 0.001$)。Van Matre 等^[18]对比了艾沙康唑、伏立康唑以及泊沙康唑 3 种药物在治疗侵袭性真菌感染疗效的单中心真实世界数据,结果显示 3 种药物在治疗有效率、患者死亡率、住院时长、再住院率以及感染复燃等方面差异无统计学意义,但艾沙康唑、伏立康唑组以及泊沙康唑组患者的不良反应发生率有较大差异(24% vs 55.9% vs 39.4%),主要体现在 QT 间期延长。Dagher 等^[19]分析了 2016—2020 年 MD 安德森医学中心应用艾沙康唑治疗血液肿瘤或行造血干细胞移植患者的侵袭性真菌病的真实世界疗效。在纳入的 200 例患者中,艾沙康唑分别在 43% 及 58% 的患者中作为一线及挽救性治疗方案。更换为艾沙康唑治疗的原因中,66% 为原发治疗失败,29% 为不良反应。而艾沙康唑在 6 周和 12 周的有效率分别高达 40% 及 60%。该研究结论认为,不论是作为一线治疗,或作为其他药物预防及治疗失败后的挽救性治疗,艾沙康唑都可作为一种值得期待的有效且安全药物,值得进一步推广使用。同时,许多卫生经济学及成本效益研究结果均提示,相比于伏立康唑,艾沙康唑具有一定的优势,主要体现在可降低相关药物不良事件发生,并减少相关费用的产生^[20]。

根据本研究结果,艾沙康唑胶囊口服序贯治疗获得了略高的完全缓解率(73.91% vs 50.00%, $P > 0.05$),更低的 100 d 内全因死亡率(4.35% vs 13.64%, $P > 0.05$)。本研究中 2 组患者在原发病治疗阶段具有差异,即患者接受化疗或异基因造血干细胞移植。为避免该基线差异导致疗效评价偏移,我们进一步进行了亚组分析,结果同样显示艾沙康唑组与伏立康唑组在序贯治疗疗效方面相当。

值得一提的是,2 种口服序贯治疗均显示出较好的耐受性,不良反应主要为肝功异常、神经系统症状以及胃肠道症状,无严重不良事件发生,与既往文献报道的结果一致^[21-23]。

本研究结果提示,应用伏立康唑静脉抗真菌治疗后应用艾沙康唑胶囊口服序贯治疗,相较于传统应用伏立康唑片剂口服序贯安全有效,可降低患者死亡率。但本研究存在入组患者有限、疾病状态及治疗时机的差异,同时可能存在一定的病例选择偏倚等局限性,尚需大规模多中心随机对照研究进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, 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.
- [2] Gong Y, Li C, Wang C, Li J, et al. Epidemiology and Mortality-Associated Factors of Invasive Fungal Disease in Elderly Patients: A 20-Year Retrospective Study from Southern China [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13:711-723.
- [3] 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.
- [4] Valentine JC, Morrissey CO, Tacey MA, et al. A population-based analysis of attributable hospitalisation costs of invasive fungal diseases in haematological malignancy patients using data linkage of state-wide registry and costing databases: 2009-2015 [J]. Mycoses, 2020, 63(2):162-171.
- [5] Sun Y, Meng F, Han M, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(6):1117-1126.
- [6] Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, et al. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(4):461-474.
- [7] Patterson TF, Thompson GR 3rd, 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):e1-e60.
- [8] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1):96-128.

- [9] Ananda-Rajah MR, Kontoyiannis D. Isavuconazole: a new extended spectrum triazole for invasive mold diseases[J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(5):693-708.
- [10] Shirley M, Scott LJ. Isavuconazole: A Review in Invasive Aspergillosis and Mucormycosis [J]. *Drugs*, 2016, 76(17):1647-1657.
- [11] 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(Basel)*, 2020, 6(2):90.
- [12] Jenks JD, Mehta SR, Hoenigl M. Broad spectrum triazoles for invasive mould infections in adults: Which drug and when? [J]. *Med Mycol*, 2019, 57 (Supplement_2):S168-S178.
- [13] Tissot F, Agrawal S, Pagano L, 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.
- [14] 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 Suppl 1: e1-e38.
- [15] Kronig I, Masouridi-Levrat S, Chalandon Y, et al. Clinical Considerations of Isavuconazole Administration in High-Risk Hematological Patients: A Single-Center 5-Year Experience[J]. *Mycopathologia*, 2021, 186(6):775-788.
- [16] Monforte A, Los-Arcos I, Martín-Gómez MT, et al. Safety and Effectiveness of Isavuconazole Treatment for Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients (ISASOT Study) [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(1):e0178421.
- [17] Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10020):760-769.
- [18] Van Matre ET, Evans SL, Mueller SW, et al. Comparative evaluation of isavuconazonium sulfate, voriconazole, and posaconazole for the management of invasive fungal infections in an academic medical center [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2019, 18(1):13.
- [19] Dagher H, Hachem R, Chaftari AM, et al. Real-World Use of Isavuconazole as Primary Therapy for Invasive Fungal Infections in High-Risk Patients with Hematologic Malignancy or Stem Cell Transplant [J]. *J Fungi(Basel)*, 2022, 8(1):1-16.
- [20] Riccardi N, Alagna R, Saderi L, et al. Towards tailored regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a retrospective study in two Italian reference Centres [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):564.
- [21] Scabini S, Lupia T, Angilletta R, et al. Real-life use of isavuconazole outside the hematological wards [J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 70:e10-e12.
- [22] Hassouna H, Athans V, Brizendine KD. Real-world use-Isavuconazole at a large academic medical center [J]. *Mycoses*, 2019, 62(6):534-541.
- [23] Ordaya EE, Alangaden GJ. Real-Life Use of Isavuconazole in Patients Intolerant to Other Azoles [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(11):1529-1530.

(收稿日期:2023-05-30)