

# 艾沙康唑诊断驱动治疗恶性血液病合并侵袭性曲霉菌肺炎的疗效及安全性分析

陈师旅<sup>1</sup> 吴春燕<sup>1</sup> 武智敏<sup>1</sup> 薛娇<sup>1</sup> 张文<sup>1</sup> 吴少玲<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:评价艾沙康唑胶囊诊断驱动治疗中国恶性血液病患者合并侵袭性曲霉菌肺炎的疗效和安全性。方法:收集青岛大学附属医院 2022 年 6 月至 2023 年 9 月收治的 28 例恶性血液病患者,广谱抗生素及抗真菌治疗后仍出现发热且肺部 CT 表现或真菌抗原检测提示侵袭性曲霉菌肺炎,分析患者行艾沙康唑胶囊单药抗真菌的有效性及其安全性。将 28 例患者分为 4 组,A 组(5 例):口服泊沙康唑预防真菌突破;B 组(15 例):静脉伏立康唑不耐受或无效;C 组(5 例):可能合并侵袭性毛霉菌感染;D 组(3 例):静脉卡泊芬净或两性霉素 B 不耐受或无效。结果:28 例患者均为免疫缺陷状态,其中急性白血病占 60.71%,基线中性粒细胞计数为  $0.49(0.24, 5.52) \times 10^9/L$ 。治疗周期平均为 14 d,治疗后总有效率为 82.14%(23/28)。3 例患者治疗后仍间断发热且肺部 CT 影像学未见明显改善,1 例患者因疾病进展死亡,1 例患者治疗中自动出院。安全性分析:所有患者治疗前后的谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肌酐、Q-T 间期比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),其中 B 组 1 例患者换用艾沙康唑治疗后谷草转氨酶、谷丙转氨酶降至正常,2 例患者治疗后肌酐未再出现升高,2 例患者出现轻度恶心,1 例患者出现腹泻;D 组 1 例患者出现转氨酶轻度升高,无患者因药物不良反应而停药。结论:恶性血液病患者因免疫缺陷导致侵袭性霉菌的发病率增加,肺部 CT 可以提供重要的证据,艾沙康唑胶囊在诊断驱动阶段单药治疗泊沙康唑预防失败及对伏立康唑不耐受/疗效不佳的侵袭性曲霉菌肺炎的有效率高,且艾沙康唑胶囊具有良好的安全性。

**[关键词]** 艾沙康唑;侵袭性曲霉菌;恶性血液病;诊断驱动治疗;安全性

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.007

[中图分类号] R978.5 [文献标志码] A

## Efficacy and safety of isavuconazole diagnostic-driven therapy of hematologic malignancies combined with invasive aspergillus pneumonia

CHEN Shilv WU Chunyan WU Zhimin XUE Jiao ZHANG Wen WU Shaoling

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, 266003, China)

Corresponding author: WU Shaoling, E-mail: qdwushaoling@163.com

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy and safety of isavuconazole capsules in diagnostic-driven treatment of hematologic malignancies with invasive aspergillus pneumonia in Chinese patients. **Methods:** The antifungal efficacy and safety of isavuconazole capsules as monotherapy were retrospectively analyzed from June 2022 to September 2023 in 28 patients with hematologic malignancies, who still had fever after broad-spectrum antibiotics and considered invasive aspergillus pneumonia with lung CT or fungal antigen detection. Patients were divided into four groups, group A(5 cases): invasive fungal infections under posaconazole prevention, group B(15 cases): voriconazole intolerance/ineffectiveness group, group C(5 cases): possible invasive mucormycosis group, group D(3 cases): amphotericin B or caspofungin intolerance/ineffectiveness group. **Results:** All the 28 patients(60.71% with acute leukemia) were immunodeficient. The baseline neutrophil count was  $0.49(0.24, 5.52) \times 10^9/L$ , and the average treatment duration was 14 days. The total effective rate after treatment was 82.14%(23/28). Three patients still had intermittent fever and no imaging improvement after treatment, 1 patient died after disease progression, 1 patient was discharged automatically during treatment. There were no significant differences in aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatinine and Q-T interval among the four groups before and after treatment( $P > 0.05$ ), among which 1 patient in group B had aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase reduced to normal after isavuconazole treatment, creatinine did not rise again in 2 patients after treatment, nausea occurred in 2 patients, diarrhea occurred in 1 patient. One patient in group D had aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase elevated slightly and no patient stopped taking the drug due to adverse e-

<sup>1</sup>青岛大学附属医院血液内科(山东青岛,266003)

通信作者:吴少玲,E-mail:qdwushaoling@163.com

vents. **Conclusion:** Immune deficiencies enhance the likelihood of invasive fungal disease in patients with malignant hematologic diseases. Lung CT can provide significant evidence. Isavuconazole capsules monotherapy is highly effective and safety in failure of posaconazole prevention or voriconazole intolerance/ineffectiveness during the diagnostic driving stage of aspergillosis pneumonia.

**Key words** isavuconazole; invasive aspergillosis; hematologic malignancies; diagnostic-driven therapy; security

恶性血液病患者由于病情的进展以及化疗药物和靶向治疗对骨髓的抑制,常常合并严重的免疫缺陷。因此侵袭性真菌感染,特别是侵袭性曲霉菌引起的真菌肺炎,一直是恶性血液病治疗中一个重要的问题,其中骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病以及造血干细胞移植后发生率最高,且合并侵袭性真菌感染的恶性血液病患者的死亡率远远高于未合并的患者<sup>[1]</sup>。另外,由于侵袭性曲霉菌缺乏特异性临床症状及体征,病原培养结果较慢,确诊较为困难,因此诊断驱动治疗显得尤为重要,而肺部 CT 及真菌抗原检测为诊断驱动治疗的启动提供了依据。目前伏立康唑及泊沙康唑等仍为恶性血液病患者感染侵袭性曲霉菌以及侵袭性毛霉菌的主要治疗选择,且对于泊沙康唑预防突破的患者,伏立康唑起有效的挽救作用<sup>[2]</sup>。但二者仍面临一定的无效和较多的不良反应。艾沙康唑是一类新型的三唑类抗真菌药物,具有更广的抗菌谱、更长的半衰期、更好的安全性以及更高的生物利用度<sup>[3]</sup>,艾沙康唑有口服和静脉滴注两种,口服的药物利用度与静脉滴注接近。国内外相关指南已经推荐艾沙康唑作为侵袭性曲霉菌及毛霉菌治疗的一线用药,且大量临床研究证实艾沙康唑较伏立康唑有更好的安全性<sup>[4-6]</sup>。如今,艾沙康唑作为一种新型抗真菌药进入我国市场,本研究旨在分析艾沙康唑胶囊诊断驱动治疗中国恶性血液病患者合并侵袭性曲霉菌肺炎的疗效和安全性,以提供更优的治疗选择。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集我院血液内科 2022 年 6 月至 2023 年 9 月接受艾沙康唑胶囊诊断驱动治疗的恶性血液病患者。根据诊断驱动治疗的定义<sup>[2]</sup>,入组患者需满足:①肺部 CT 符合侵袭性曲霉菌肺炎影像学表现,伴或不伴(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖试验/半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)试验阳性;②接受过广谱抗生素和抗真菌药物治疗后仍有持续发热;③未达到临床诊断和微生物确诊标准。最后筛选出 28 例患者,收集患者的原发病、性别、年龄、肝肾功能、中性粒细胞计数、真菌 G/GM 试验、曲霉菌感染典型肺 CT 改变(如晕征、空气新月征、空洞、楔形/节段性或大叶性病灶等)、治疗方案、体温变化、心电图 Q-T 间期等临床资料。

### 1.2 分组依据

28 例血液病患者均已诊断明确并合并免疫缺

陷。将所有患者分为 4 组, A 组:泊沙康唑预防治疗失败; B 组:静脉伏立康唑诊断驱动治疗出现不良反应/疗效不佳; C 组:可能合并侵袭性毛霉菌感染(部分患者合并鼻窦、眼眶等面部感染或肺 CT 疑似反晕征); D 组:卡泊芬净或两性霉素诊断驱动治疗中出现不良反应/疗效不佳。

### 1.3 治疗方案

所有患者 d1~2 口服艾沙康唑胶囊 200 mg Q8 h, 后 200 mg Qd 维持。部分患者同时合并化疗、靶向治疗及基线抗细菌药物静脉滴注治疗。

### 1.4 疗效评估<sup>[2]</sup>

所有患者疗效评估主要关注开始治疗到停药后 7~10 d, 满足以下所有条件即为治疗有效:开始治疗后患者在中性粒细胞缺乏期间退热且到停止治疗后 7 d 内未再出现持续发热;开始治疗至停药后 7 d 内患者存活;治疗期间未因药物不良反应或疗效不佳而停药。

### 1.5 安全性评估

参考艾沙康唑胶囊说明书以及国外艾沙康唑相关临床试验<sup>[7]</sup>, 本研究观察艾沙康唑的不良反应主要集中在治疗结束前后患者谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、肌酐、Q-T 间期, 以及治疗期间是否出现恶心、呕吐、腹泻等常见不良反应。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。对计量资料行正态性 Shapiro-Wilk 检验评估样本是否符合正态分布, 符合正态分布资料以  $\bar{X} \pm S$  表示, 偏态分布资料则以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 治疗前后的差异比较采用 Mann-Whitney U 检验方法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者临床特征

28 例恶性血液病患者中男 18 例(64.29%), 女 10 例(35.71%); 中位年龄 65(54, 70)岁; 基线中位中性粒细胞计数为  $0.49(0.24, 5.52) \times 10^9/L$ ; 急性白血病患者 17 例(60.71%), 淋巴瘤 5 例(17.86%), 多发性骨髓瘤、骨髓增殖性肿瘤、再生障碍性贫血各 2 例(各 7.14%); 疾病进展 7 例(25.00%), 化疗或靶向后骨髓抑制 20 例(71.43%), 造血干细胞移植后 1 例(3.57%)。

将 28 例患者分为 4 组, A 组 5 例; B 组 15 例, 其中 11 例对伏立康唑不耐受, 以肝肾功受损、幻听、幻视为主, 4 例患者疗效不佳; C 组 5 例, 其中

2 例患者疑似反晕征,3 例患者出现鼻部感染等现象;D 组 3 例,使用两性霉素 B 或卡泊芬净后出现顽固低钾血症。胸部 CT 相关表现为:晕征 26 例(92.86%),空气新月征 7 例(25.00%),大部分患者合并大叶性病灶、胸腔积液、空洞等,其中多种影像表现合并存在。真菌 G 试验阳性 21 例(75.00%),GM 试验阳性 9 例(32.14%)。基线中位 AST 为 20.75(14.00,29.00) U/L,中位 ALT 为 20.00(12.35,35.12) U/L,中位肌酐为 47.75(34.25,68.75)  $\mu\text{mol/L}$ ,Q-T 间期为(361.92  $\pm$  34.66) ms。

## 2.2 治疗疗效及安全性评估

中位治疗周期为 14 d,治疗后总有效率为 82.14%(23/28)。21 例患者开始治疗后,在未使用退烧药物的情况下退热,且在停药后 7~10 d 未再出现持续发热,肺部 CT 较前好转的患者占 76.19%(16/21),其中 10 例患者治疗前后的肺部 CT 影像比较见图 1。另外,A 组有效率为

100.00%(5/5);B 组有效率为 86.67%(13/15);C 组有效率为 60.00%(3/5);D 组有效率为 66.67%(2/3)。其中 B 组 2 例患者(1 例伏立康唑后出现幻觉、1 例伏立康唑疗效不佳)、D 组 1 例患者(两性霉素 B 疗效不佳)治疗后仍间断发热且肺部 CT 影像学未见明显改善;C 组 1 例患者因疾病进展死亡,1 例患者治疗中自动出院。

治疗结束后中位 AST 为 16.00(13.00,31.25) U/L,中位 ALT 为 17.00(14.50,31.75) U/L,中位肌酐为 51.00(37.00,71.05) U/L,Q-T 间期为(352.72  $\pm$  37.02) ms。所有患者治疗前后的 AST、ALT、肌酐、Q-T 间期差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),其中 B 组 1 例患者换用艾沙康唑治疗后 AST、ALT 降至正常范围内,2 例患者治疗后肌酐未再出现升高,2 例患者出现轻度恶心,1 例患者出现腹泻;D 组 1 例患者出现转氨酶轻度升高,无患者因药物不良反应而停药。

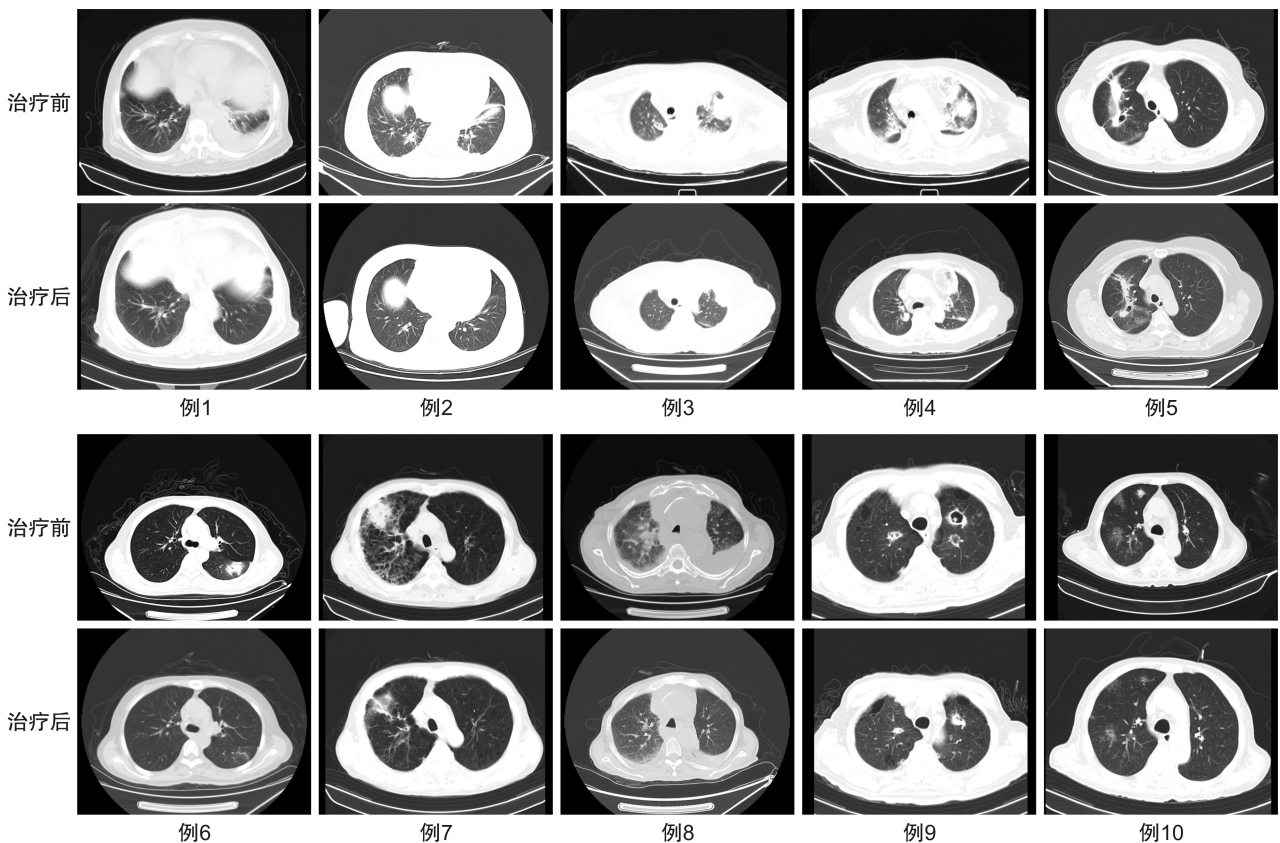


图 1 治疗后肺部 CT 较前好转的 10 例患者治疗前后比较

## 3 讨论

合并侵袭性真菌感染的血液病患者,病原体以曲霉菌多见<sup>[8]</sup>,本研究纳入的 28 例可能合并侵袭性曲霉菌感染的恶性血液病患者中,急性白血病、骨髓增生异常综合征及造血干细胞移植后患者高达 70%。临床上往往由于病原培养结果较慢或假

阴性等情况而耽误治疗,所以诊断驱动治疗的启动尤为重要,而肺部 CT 及真菌 G/GM 试验可以为诊断驱动提供重要证据<sup>[2,9]</sup>,如晕征及空气新月征是侵袭性曲霉菌典型的影像表现,但本研究中曲霉菌 GM 试验阳性率较低,这可能是早期预防及经验抗真菌治疗造成的假阴性。目前临床上可用的全身

性广谱抗真菌药物仅有三唑类、多烯类(以两性霉素 B 为代表)和棘白菌素三类<sup>[10]</sup>。长期以来三唑类药物一直是侵袭性真菌感染治疗的基石,但其多有器官毒性,且用于治疗真菌感染的获批抗真菌药物相对较少,而由于不良反应停用抗真菌药物的患者数量相对较多<sup>[11]</sup>。在一项纳入 66 例接受抗真菌治疗的造血干细胞移植患者研究中,57 例患者因 193 种原因在治疗过程中改变了治疗方案,其中 28.5% 的原因为药物毒性,7.8% 为药物毒性或药物相互作用,初始抗真菌治疗为伏立康唑(27/66)和两性霉素 B(29/66)的患者比例最高<sup>[12]</sup>。另外所有的三唑类化合物都是细胞色素 P450(CYP450)同工酶的抑制剂或底物,往往会与多种药物相互作用,从而导致药物活性的改变,引起严重的不良反应<sup>[13]</sup>。而血液科常用的化疗药物、免疫抑制剂、小分子靶向治疗药物多通过肝脏中的 CYP450 代谢,易与三唑类药物产生相互作用。

相对于伏立康唑和泊沙康唑,艾沙康唑对 CYP450 有相对较轻的抑制作用<sup>[14]</sup>,同时艾沙康唑具有良好的组织通透性,可通过血脑屏障进入中枢神经系统,并在脑实质达到有效浓度<sup>[15]</sup>。由于艾沙康唑良好的水溶性,其口服生物利用度高达 98%,吸收不受食物和胃酸 pH 值的影响,所以艾沙康唑胶囊可以达到与静脉给药相似的血浆浓度<sup>[16]</sup>。多项国外临床研究表示艾沙康唑与伏立康唑对于侵袭性曲霉病的疗效相当,但艾沙康唑的药物相关不良反应更少<sup>[17]</sup>;而本研究显示艾沙康唑对于伏立康唑不耐受及疗效欠佳患者有较高的疗效和较少的药物毒性,且对患者肝肾功能有更低的伤害,这与硫酸艾沙康唑的高度水溶性有关,使其无需通过环糊精增加溶解,因此也降低了环糊精肾毒性问题<sup>[18]</sup>。因此对合并肾功能损害的患者不需要调整药物剂量<sup>[19]</sup>,且在一项对 65 例接受艾沙康唑进行初级抗真菌预防的血液病患者的研究中,3 例(4.6%)患者出现轻度至中度肝功能异常<sup>[20]</sup>。

关于艾沙康唑预防治疗方面,暂时没有研究表明其比其他三唑类抗真菌药有更好的预防效果。一项纳入 126 例预防恶性血液病合并侵袭性真菌感染的临床研究表明,艾沙康唑、伏立康唑及泊沙康唑三者预防真菌感染的效果差异无统计学意义<sup>[21]</sup>。本研究表明艾沙康唑对于泊沙康唑预防失败的患者也有不错的疗效,艾沙康唑或许可以替代伏立康唑作为泊沙康唑预防失败的挽救治疗。其次,考虑合并毛霉菌感染的 5 例患者疗效欠佳,这可能与疾病本身的恶化有关。另外,艾沙康唑治疗的不良反应以胃肠道反应为主,如恶心、呕吐和腹泻等<sup>[22]</sup>。另外一项研究表明,与其他三唑类药物比较,艾沙康唑可以导致与剂量相关的 Q-T 间期缩短<sup>[23]</sup>;而本研究中患者的不良反应与上述研究

常见的不良反应一致,3 例患者出现恶心、腹泻症状,这可能与患者同时使用的其他化疗药物或者广谱抗细菌药物相关,但治疗前后 Q-T 间期差异无统计学意义。该研究中艾沙康唑胶囊诊断驱动治疗中国恶性血液病患者所合并的侵袭性曲霉菌感染安全有效,但本研究临床病例及随访时间有限,尤其在疗效优越性及治疗侵袭性毛霉菌感染方面需要进一步多中心研究和长期随访来验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 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]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2):757-67.
- [2] 中国医师协会血液科医师分会,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(第六次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10):754-763.
- [3] Ananda-Rajah MR, Kontoyiannis D. Isavuconazole: a new extended spectrum triazole for invasive mold diseases[J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(5):693-708.
- [4] 张婷婷,孙玲洁,冯四洲. 艾沙康唑治疗侵袭性真菌病的临床研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(3):360-365.
- [5] 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.
- [6] 杨政,刘正印. 毛霉菌病的诊断和治疗进展[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(11):1013-1016.
- [7] Zhang T, Shen Y, Feng S. Clinical research advances of isavuconazole in the treatment of invasive fungal diseases[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:1049959.
- [8] Fracchiolla NS, Sciumè M, Orofino N, et al. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections in hematological malignancies: Results from a single-centre study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5):e0216715.
- [9] 胡炯. 对血液系统疾病及其肿瘤患者的抗真菌经验和诊断驱动治疗策略[J]. *上海医药*, 2014, 35(9):11-14.
- [10] Houst J, Spizek J, Havlicek V. Antifungal Drugs[J]. *Metabolites*, 2020, 10(3):106.
- [11] Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1):45-68.
- [12] Roth RS, Masouridi-Levrat S, Giannotti F, et al. Frequency and causes of antifungal treatment changes in allogeneic haematopoietic cell transplant recipients with invasive mould infections[J]. *Mycoses*, 2022, 65(2):199-210.
- [13] Czyski A, Resztak M, Swiderski P, et al. The Over-

- view on the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions of Triazoles[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11):1961.
- [14] Girmenia C, Iori AP. An update on the safety and interactions of antifungal drugs in stem cell transplant recipients[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(3):329-339.
- [15] Ledoux MP, Denis J, Nivoix Y, et al. Isavuconazole: A new broad-spectrum azole. Part 2: pharmacokinetics and clinical activity[J]. *J Mycol Med*, 2018, 28(1):15-22.
- [16] McCreary EK, Nguyen MH, Davis MR, et al. Achievement of clinical isavuconazole blood concentrations in transplant recipients with isavuconazonium sulphate capsules administered via enteral feeding tube[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(10):3023-3028.
- [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] Shirley M, Scott LJ. Isavuconazole: A Review in Invasive Aspergillosis and Mucormycosis [J]. *Drugs*, 2016, 76(17):1647-1657.
- [19] Townsend RW, Akhtar S, Alcorn H, et al. Phase I trial to investigate the effect of renal impairment on isavuconazole pharmacokinetics[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(6):669-678.
- [20] Bose P, McCue D, Wurster S, et al. Isavuconazole as Primary Antifungal Prophylaxis in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome: An Open-label, Prospective, Phase 2 Study [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(10):1755-1763.
- [21] Scott SA, Perry C, Mahmoudjafari Z, et al. Incidence of breakthrough fungal infections on isavuconazole prophylaxis compared to posaconazole and voriconazole[J]. *Transpl Infect Dis*, 2023, 25(2):e14045.
- [22] 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):74.
- [23] DiPippo AJ, Rausch CR, Kontoyiannis DP. Tolerability of isavuconazole after posaconazole toxicity in leukaemia patients[J]. *Mycoses*, 2019, 62(1):81-86.

(收稿日期:2023-08-28)

## 《临床血液学杂志》2023 年度优秀专家

为感谢各位专家在 2023 年度对《临床血液学杂志》做出的突出贡献,本刊编辑部根据过去一年的审稿数量、质量和时效以及撰稿组稿的数量和质量等指标综合评定,最终遴选出 27 位专家为“《临床血液学杂志》2023 年度优秀专家”,具体名单如下(按姓氏拼音字母排序):

陈智超	褚章波	郭 涛	侯 健	胡俊斌	胡 豫	黎纬明
李振宇	刘 欣	刘新月	罗 军	彭志刚	邵宗鸿	沈建平
宋永平	孙春艳	谭 荻	唐 亮	王 椿	王华芳	王雅丹
吴秋玲	夏凌辉	张 璐	张 曦	张新友	赵洪国	

对于每一位专家的辛勤付出我们都心怀感激。在新的一年里,《临床血液学杂志》编辑部诚挚地祝愿大家身体健康、阖家幸福、万事顺意!