

伏立康唑与伊曲康唑序贯治疗恶性血液病患者侵袭性真菌感染的疗效及安全性评价

王玲

【摘要】 目的 探讨伏立康唑静脉注射后序贯伊曲康唑口服液治疗恶性血液病患者侵袭性真菌感染的临床疗效及其安全性。**方法** 回顾性分析65例发生真菌感染的恶性血液病患者,给予伏立康唑静脉注射后序贯伊曲康唑口服液治疗,根据患者临床表现和肺部影像学变化判断其疗效。**结果** 本组患者中确诊为血源感染8例(确诊组),临床诊断26例(临床诊断组)、拟诊31例(拟诊组)均为肺部感染,确诊、临床诊断、拟诊此3组患者的治疗有效率分别为25.00%、76.92%和77.42%,确诊组有效率低于临床诊断与拟诊组(P 分别为0.013和0.01),治疗总有效率为70.77%;有效组患者治疗疗程为(23.65 ± 3.30) d,无效组疗程为(13.16 ± 2.77) d,差异具有统计学意义($t = 12.18, P = 0.000$);抢先/经验治疗组有效率为81.13%,高于目标/挽救治疗组(25.00%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 12.313, P = 0.000$);粒细胞缺乏 ≥ 10 d为治疗失败的危险因素。**结论** 伏立康唑静脉注射后序贯伊曲康唑口服液治疗能安全、有效地控制恶性血液病患者的侵袭性真菌感染;其所致不良事件较少且患者大多能耐受;抢先治疗能够提高疗效。

【关键词】 伏立康唑;伊曲康唑;真菌感染;侵袭性;血液病;恶性;疗效;安全性

Evaluation on efficacy and safety of voriconazole followed by itraconazole in treatment of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancy WANG Ling. Department of Hematology, the Central Hospital of Taian, Taian 271000, China
Corresponding author: WANG Ling, Email: wangl77@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and safety of intravenous voriconazole followed by oral itraconazole solution in treatment of invasive fungal infections (IFI) in patients with hematologic malignancy. **Methods** Sixty-five patients with hematological malignancies who had suspected fungal infections were analysed, retrospectively. Intravenous voriconazole was given and oral itraconazole solution was administered for follow-up therapy. According to the clinical performance and the changes in pulmonary CT, therapeutic efficacy was determined. **Results** There were 8 proven, 26 probable and 31 possible infected cases in this study, respectively. Blood culture showed positive in proven IFI; both probable and possible IFI had lung infections. The effective rates of patients with proven IFI, probable IFI and possible IFI were 25.00%, 76.92% and 77.42%, respectively. The overall effective rate was 70.77%. The effective rate of patients with proven IFI was significantly lower than that of patients with probable IFI and possible IFI ($P = 0.013$ and 0.01 , respectively). The average duration of intravenous voriconazole followed by oral itraconazole solution sequential therapy of the effective group was longer than that of ineffective group (23.65 ± 3.30 vs 13.16 ± 2.77 ; $t = 12.18, P = 0.000$). The effective rate of preemptive/empirical therapy group was higher than that of goal/rescue therapy group (81.13% vs 25.00%; $\chi^2 = 12.313, P = 0.000$). The duration of agranulocytosis ≥ 10 days was a risk factor. **Conclusions** Intravenous voriconazole application followed by oral itraconazole solution administration becomes an effective and well-tolerated treatment option in IFI patients with hematologic malignancy. Preemptive therapy could improve the curative effect.

【Key words】 Voriconazole; Itraconazole; Invasive fungal infections; Hematologic malignancy;

Efficacy; Safety

恶性血液病患者具有多项真菌感染的危险因素,如治疗中反复使用具有免疫抑制功能的化疗药物,尤其是糖皮质激素的应用;加之为预防和控制感染,经验性大量使用广谱抗菌药物,最终导致侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IFI),成为恶性血液病化疗后长期发热的原因之一。本研究应用伏立康唑静脉注射后序贯伊曲康唑口服液治疗65例恶性血液病患者并发侵袭性真菌感染取得满意疗效,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

入组的65例患者均为本科室2008年1月至2012年1月所收治的住院患者。其中男性35例,女性30例,年龄19~83岁,中位年龄61岁。急性淋巴细胞白血病患者19例,急性非淋巴细胞白血病患者25例,急性混合型白血病患者3例,恶性淋巴瘤患者18例。患者接受伏立康唑治疗前均联合使用过广谱抗菌药物(包括第四代头孢菌素和碳青霉烯类抗菌药物)治疗。入组患者均签署知情同意书。

二、治疗方案

伏立康唑的给药方案为:第1天给予静脉负荷剂量6 mg/kg(2次/d),之后给予4 mg·kg⁻¹·d⁻¹,2次/d,静脉制剂总疗程为7~14 d,患者临床症状基本消失且体温正常后改伊曲康唑口服液20 ml/次,2次/d,疗程3~14 d,总疗程10~28 d,疗程视个体情况而定。

三、诊断标准

根据临床表现、胸部CT检查诊断,全部病例多次送检血、痰、咽拭子、鼻拭子、尿液、大便标本培养,用药前均抽取血标本行半乳甘露聚糖试验(GM试验)和1,3-β-D葡聚糖试验(G试验)检

查,并在治疗后定期随访复查确定。参照2008年欧洲癌症研究与治疗组织和美国国立变态反应与感染性疾病研究院(EORTC/MSG)标准^[1]诊断为确诊、临床诊断和拟诊病例。

四、观察项目

详细记录深部真菌感染的既往史,以及应用伏立康唑和伊曲康唑后症状、体征的变化情况。在给药前和给药阶段,每周检查血常规、尿常规、肝肾功能、电解质、血糖、心肌酶、凝血功能;真菌微生物学相关实验以及胸部CT动态观察。

五、疗效判定标准

按我国卫生部颁发的抗感染药物临床研究指导原则进行4级评定:①痊愈:症状、体征、实验室及病原学检查均恢复正常;②显效:病情明显好转,但以上4项中1项未恢复正常;③见效:用药后病情有好转,但不够明显;④无效:用药后72 h病情无明显好转或加重。痊愈与显效2项合计为临床有效,据此计算临床有效率。

六、统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件处理数据,计数资料分析采用χ²检验或Fisher精确检验,计量资料采用t检验,双侧P<0.05为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者影像学特点

57例患者CT影像检查均有多处肺部片状及斑点状阴影,呈实变或毛玻璃状阴影,部分可见树芽征,其中5例患者伴有胸腔积液。

二、患者的诊断和病原菌分布

8例确诊为血源感染,临床诊断26例、拟诊31例患者均为肺部感染。血培养检出白色假丝酵母菌

表1 本组患者疗效及有效率

项目	例数	痊愈[例(%)]	显效[例(%)]	进步[例(%)]	无效[例(%)]	有效率(%)
分层诊断						
确诊	8	0(0)	2(25.00)	1(12.50)	5(62.50)	25.00
临床诊断	26	4(15.38)	16(61.54)	4(15.38)	2(7.69)	76.92
拟诊	31	2(6.45)	22(70.97)	4(12.90)	3(9.68)	77.42
治疗时机						
抢先/经验性治疗	53	5(9.43)	38(71.70)	6(11.32)	4(7.55)	81.13
目标/挽救治疗	12	1(8.33)	2(16.67)	3(25.00)	6(50.00)	25.00

注:有效率=(痊愈例数+显效例数)/本组患者例数

1例,光滑假丝酵母菌4例,曲霉菌3例;痰培养检出真菌阳性26例,分别为曲霉菌5例、光滑假丝酵母菌13例、热带假丝酵母菌8例。15例患者连续2次血清GM试验均为阳性、16例患者连续2次G试验均为阳性。

三、患者的临床疗效

确诊组患者治疗有效率低于临床诊断组($P=0.013$),也低于拟诊组($P=0.01$), (临床诊断组与拟诊组差异无统计学意义($\chi^2=0.02$, $P=0.965$);抢先/经验性治疗组与目标/挽救治疗组的有效率比较,差异具有统计学意义($\chi^2=12.313$, $P=0.000$),见表1。

四、有效组和无效组患者的疗程

有效组患者的疗程为16~28 d,平均(23.65 ± 3.30) d;无效组患者的疗程为10~20 d,平均(13.16 ± 2.77) d。两组平均疗程差异具有统计学意义($t=12.18$, $P=0.000$; 95%CI: 8.77~12.21)。

五、粒细胞计数及持续缺乏时间与疗效的关系

联合化疗结束后骨髓抑制期全部患者均出现粒细胞缺乏,临床应用G-CSF $5 \mu\text{g/kg}$,粒细胞计数逐渐回升;其粒细胞缺乏持续的中位时间为9(5~23) d。根据粒细胞缺乏的时间的长短分为 < 10 d和 ≥ 10 d两组;46例 < 10 d的患者治疗有效40例;19例 ≥ 10 d的患者治疗有效6例。两组治疗有效率差异具有统计学意义($\chi^2=19.933$, $P=0.000$)。

六、不良反应

静脉应用伏立康唑后,2例患者出现视觉障碍或幻觉;12例患者出现谷氨酸氨基转移酶轻度升高,经保肝治疗后恢复正常。应用伊曲康唑口服液的患者未出现不良反应。

讨 论

恶性血液病患者长期应用细胞毒性药物,导致其中性粒细胞减少和免疫功能下降,使其真菌感染的风险性增加^[2-4]。近年来,非白色假丝酵母菌及曲霉菌感染逐年增加^[5]。本研究中65例恶性血液病患者共检出34株真菌,其中假丝酵母菌属约占74.29%,与国内研究一致^[6]。

真菌感染的患者由于临床特征不具备特异性和病原学检测方法不敏感,使其真菌感染的诊断困难以致延误其治疗时机。而早期经验性治疗能明显改善其预后,并可防止明确的真菌感染的发生^[7-9]。本研究中,经验性治疗的患者占多数,其抗真菌治疗效果较满意。

由于中性粒细胞缺乏的患者真菌感染进展快,尤其是急性白血病和造血干细胞移植的患者,真菌感染随着粒细胞减少时间的延长而增加,病死率高,因此粒细胞缺乏及持续时间对抗真菌治疗效果有直接影响^[10-15]。恶性血液病患者应用细胞毒药物后均出现粒细胞缺乏,本研究证实粒细胞缺乏持续时间 < 10 d的患者治疗有效率显著高于 ≥ 10 d的患者,因此,在积极抗感染的同时,早期应用G-CSF,尽快提升粒细胞水平,以提高抗真菌药物的疗效。

伏立康唑为新一代的三唑类抗真菌药,通过抑制细胞色素P450依赖性14- α -甾醇脱甲基酶而抑制麦角固醇的生物合成,具有广谱抗真菌活性,对所有曲霉菌、隐球菌、念珠菌属,包括对氟康唑耐药的克柔念珠菌和光滑念珠菌均有杀菌活性^[16],且具有独特透过血脑屏障优势。徐艳萍等^[17]报道,伏立康唑治疗81例脑曲霉病患者,有效率为35.0%,其中恶性血液病患者有效率为54.0%,造血干细胞移植的患者为16.0%。生存者中31.0%的生存时间 > 390 d。伏立康唑与神经外科治疗相结合是目前脑曲霉病的最佳治疗选择,美国感染疾病协会将伏立康唑作为一线抗曲霉菌首选药物^[18]。

强效抗真菌药物的高额费用往往限制患者的临床使用而影响治疗效果,而伊曲康唑属于三唑类抗真菌药物,对大多数念珠菌属、曲霉菌属、荚膜组织胞浆菌、新型隐球菌等真菌都具有广泛的抗菌活性^[19];且伊曲康唑口服液生物利用度高、安全性良好、性价比较高,亦是临床抗真菌治疗的常用药物。本研究中65例患者总有效率为70.77%(46/65),显示伏立康唑静脉注射后序贯伊曲康唑口服液的有效率较高。

本研究结果显示伏立康唑有着较高的安全性,不良反应发生率仅为21.54%(14/65),主要为肝功能不良和视觉障碍等。上述不良反应在停用伏立康唑后均逐渐好转,为一过性。应用伊曲康唑口服液的患者未见不良反应。提示恶性血液病并伴发侵袭性真菌感染的患者对伏立康唑和伊曲康唑口服液序贯治疗有较好耐受性。

本研究初步提示,伏立康唑静脉注射、伊曲康唑口服液序贯治疗降低了长期使用伏立康唑的高昂费用,同时给患者造成的不良反应较少且多能耐受,是血液病患者较为理想的序贯抗真菌治疗的经济药物组合,为今后在临床上治疗真菌感染提供了一个较好的方案组合。

参 考 文 献

- 1 De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1813-1821.
- 2 Wingard JR. Fungal infections after bone marrow transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*, 1999, 5(2): 55-68.
- 3 Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, 2002, 347(6): 408-415.
- 4 McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(5): 641-647.
- 5 杨浩军, 杜万红, 刘小阳, 等. 老年恶性肿瘤患者医院真菌感染调查分析. *中华医院感染学杂志*, 2007, 17(9): 1084-1086.
- 6 熊慧华, 余忠贞, 于世英, 等. 伏立康唑治疗恶性肿瘤合并侵袭性真菌感染的临床观察. *临床内科杂志*, 2008, 25 (10): 669-671.
- 7 Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood*, 2003, 101(9): 3365-3372.
- 8 Chowdhry R, Marshall WL. Antifungal therapies in the intensive care unit. *Intensive Care Med*, 2008, 23(3): 151-158.
- 9 李洪利, 沙丽塔娜提·贺纳亚提, 陶凤蓉, 等. 老年患者真菌感染临床分布及耐药性分析. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(1): 132-133.
- 10 Gallien S, Fournier S, Porcher R, et al. Therapeutic outcome and prognostic factors of invasive aspergillosis in an infectious disease department: a review of 34 cases. *Infection*, 2008, 36(6): 533-538.
- 11 Ramos ER, Jiang Y, Hachem R, et al. Outcome analysis of invasive aspergillosis in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients: the role of novel antimold azoles. *Oncologist*, 2011, 16(7): 1049-1060.
- 12 Denning DW, Marinus A, Cohen J, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. *J Infect*, 1998, 37(2): 173-180.
- 13 Martino R, Subirá M, Rovira M, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol*, 2002, 116(2): 475-482.
- 14 Muhlemann K, Wenger C, Zenhausem R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leukemia*, 2005, 19(4): 545-550.
- 15 Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 2006, 91(8): 1068-1075.
- 16 Scott LJ, Smipson D. Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs*, 2007, 67(2): 269-298.
- 17 徐艳萍, 王新. 伏立康唑治疗移植后真菌感染研究进展. *医药导报*, 2008, 27(2): 208-209.
- 18 Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(3): 327-360.
- 19 Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad spectrum antibacterial therapy-A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2001, 135(6): 412-422.

(收稿日期: 2012-09-15)

(本文编辑: 孙荣华)

王玲. 伏立康唑与伊曲康唑序贯治疗恶性血液病患者侵袭性真菌感染的疗效及安全性评价[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7 (2): 234-237.