

# 氟康唑一级预防异基因造血干细胞移植后侵袭性真菌病的临床观察

广东省中医院 吴远彬 王国征 李琤 李慧 陈瑶 胡永珍 刘阳 代喜平\*, 广州 510120

**摘要** 目的:探讨应用氟康唑一级预防异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后侵袭性真菌病(IFD)的疗效及其高危因素。方法:回顾性分析使用氟康唑一级预防 IFD 的 79 例患者,评估其疗效并分析其高危因素。结果:中位随访 31(3~60)个月,79 例患者在移植后 1 年内有 14 例(17.72%)发生 IFD,中位发生时间为 +53d(+8~+268 d)。移植后 1、3 及 12 个月的累积发病率分别为 1.27%、10.10% 和 17.72%。多因素分析显示,合并严重移植物抗宿主病(GVHD)、大剂量糖皮质激素的应用为氟康唑一级预防后 IFD 突破的高危因素。结论:氟康唑是 allo-HSCT 患者 IFD 一级预防的有效药物,合并 GVHD、大剂量糖皮质激素的应用为氟康唑一级预防后 IFD 突破的高危因素。

**关键词** 氟康唑;造血干细胞移植;侵袭性真菌病;一级预防

中图分类号 R551.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180408

**Clinical observation of fluconazole on primary prevention in invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation** WU Yuan-bin, WANG Guo-zheng, LI Cheng, LI Hui, CHEN Yao, HU Yong-zhen, LIU Yang, DAI Xi-ping\*. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

**Abstract** Objective: To study the efficacy and risk factor of fluconazole on primary prevention in invasive fungal disease (IFD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Methods: Seventy-nine patients undergoing HSCT were analyzed retrospectively. The incidence and risk factors of IFD were evaluated. Results: Of the total 79 patients, 14 (17.72%) was proven IFD within one year after allo-HSCT. The infection occurred a median of 53 days after HSCT and the cumulative incidence of IFD in 1 month, 3 months and one year was 1.27%, 10.10%, and 17.72% respectively. The multivariate analysis revealed that severe graft-versus-host disease (GVHD) and glucocorticosteroid use were the high risks of IFD following fluconazole on primary prevention. Conclusions: Fluconazole on primary prevention for IFD after allo-HSCT is effective. Severe GVHD and glucocorticosteroid use were the high risks of IFD following fluconazole on primary prevention.

**Key words** Fluconazole; Hematopoietic stem cell transplantation; Invasive fungal disease; Primary prevention

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)为导致异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后患者非复发相关死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。预防性应用抗真菌药物可降低 allo-HSCT 后患者真菌感染相关死亡率及 IFD 发生率<sup>[2,3]</sup>。近年来新型广谱抗真菌药物如三唑类及棘白霉素类广泛应用于 allo-HSCT 后真菌感染的预防,也相应带来耐药菌株或罕见菌株增多的风险,因此在 allo-HSCT 后真菌感染的一级预防过程中,如何选择合适的药物目前尚存在争议<sup>[4-6]</sup>。氟康唑作为经典的 allo-HSCT 真菌感染预防药物,具有口服与静脉制剂切换方便、药物相互作用少、性价比高等优点,本文回顾性分析应用氟康唑一级预防 allo-HSCT 后真菌感染的疗效,及其突破性真菌感染的高危因素,现报道如下。

## 资料与方法

**一般资料** 本研究回顾性分析广东省中医院血液科 2010 年 1 月~2015 年 12 月进行 allo-HSCT 并且生存期超过 3 个月的患者临床资料。79 例(男 51,女 28)患者均接受氟康唑一级预防真菌感染,中位年龄 39(12~59)岁。移植前原发病分别为:急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)27 例,急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)31 例,慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)2 例,骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)4 例,再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)8 例,非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)6 例,急性混合细胞白血病(mixed acute leukemia, MAL)1 例。其中移植高危患者(疾病状态下移植的急性白血病和 MDS、淋巴瘤)36 例,移植标危患者 43 例(包括疾病缓解状态

\* 通信作者:代喜平, E-mail: dxiping70@126.com

下移植的急性白血病、MDS 和淋巴瘤, CML、AA 纳入标危患者统计)。

**移植步骤及术后情况** 79 例患者中同胞全造血干细胞移植 32 例, 同胞单倍体相合造血干细胞移植 44 例, 无关供者造血干细胞移植 3 例。28 例白血病及 MDS 患者采用白消安 + 环磷酰胺 (Bu/Cy) 为主的方案进行预处理, 37 例白血病及 MDS 患者采用氟达拉滨 + 白消安 (Bu/Flu) 为主的方案预处理, 8 例 AA 患者采用氟达拉滨 + 环磷酰胺 (Flu/CTX) 方案预处理, 6 例淋巴瘤患者采用氟达拉滨 + BEAM (Flu/BEAM) 方案预处理。预处理期间使用更昔洛韦预防巨细胞病毒 (CMV) 感染, 输注干细胞后使用阿昔洛韦防治疱疹病毒感染, 常规使用复方磺胺甲恶唑预防肺部孢子虫感染。21 例同胞全合患者采用环孢素 A (CSA) + 霉酚酸酯 (MMF) + 短程甲氨蝶呤 (MTX) 方案预防移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD), 18 例单倍体移植及 3 例无关供者移植患者采用抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) + 环孢素 A (CSA) + 霉酚酸酯 (MMF) + 短程甲氨蝶呤 (MTX) 方案预防 GVHD, 其余 37 例患者采用移植后大剂量环磷酰胺 (PT/CY) + 环孢素 A (CSA) + 霉酚酸酯 (MMF) 方案预防 GVHD。

**真菌一级预防及诊断标准** 纳入标准: 既往无真菌感染, 并且移植前胸部 CT 无多发性结节影 (小于 3 个)、G 试验阴性 (每周 1 次, 至少 2 次), 所有患者均于预处理开始口服氟康唑 (大扶康) 400 mg/d 预防 IFD 的发生, 合并口腔黏膜炎或腹泻等吸收障碍的患者切换为等剂量的静脉给药, 持续服药至白细胞植活后停药, 合并急性 GVHD、广泛性慢性 GVHD 及其它原因需要大剂量糖皮质激素治疗的患者再次给予氟康唑预防至 GVHD 控制或停用免疫抑制剂。IFD 的诊断分为确诊 IFD、临床诊断 IFD、拟诊 IFD 以及未确定 IFD, 具体诊断标准参见文献<sup>[3]</sup>; 抗真菌治疗模式也相应分为目标治疗、诊断驱动治疗和经验治疗<sup>[7]</sup>。真菌的突破感染是指在预防性用抗真菌药 > 6 d 后发生的真菌感染<sup>[8]</sup>, 预防有效性终点是死亡或研究结束时无 IFD 突破。安全性和耐受性的评估: 记录药物临床不良事件, 根据美国癌症协会的标准<sup>[9]</sup> 进行分度, 分为与氟康唑可疑相关、可能相关与明确相关。将 AST 升高  $\geq$  正常值 3 倍及肌酐升高  $\geq$  正常值 1.5 倍均为停药指征。

**统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计软件, 累积发病率统计采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析, 多因

素分析采用 Cox 风险比例回归模型分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**氟康唑一级预防的疗效** 79 例患者中位随访 31 (3 ~ 60) 个月, 在移植后 1 年内发生 IFD 突破 14 例 (17.72%), 其中确诊 2 例 (占 2.53%, 1 例为肺部毛霉菌感染, 1 例为热带念珠菌血症), 拟诊 8 例 (10.13%), 临床诊断 4 例 (5.06%)。其中肺部感染 8 例 (占 10.13%, 1 例确诊为肺毛霉菌感染, 其余 7 例考虑肺部曲霉菌病), 鼻窦感染 2 例 (占 2.53%, 影像学支持, 但病原学检查阴性), 中枢神经系统感染 1 例 (占 1.27%, 影像学检查支持, 但病原学检查阴性), 1 例患者为热带念珠菌血症 (占 1.27%), 感染部位不明确 2 例 (占 2.53%, GM 试验阳性并抗真菌感染治疗有效, 但无明确的感染灶)。IFD 的发生时间为移植后 +8 ~ +268 d, 中位发生时间为 +53 d。移植预处理期间一级预防的患者, 发生突破性真菌感染 1 例 (占 1.27%, 为热带念珠菌血症), 发生 GVHD 或大剂量使用糖皮质激素后一级预防患者, 发生突破性真菌感染 9 例 (占 28.13%, 共 32 例患者发生急性 GVHD 或广泛性慢性 GVHD 或其它原因需要长时间使用大剂量糖皮质激素), 两者之间差别有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。根据诊断 IFD 患者, 计算得出移植后 1、3 个月及 1 年的累积发病率分别为 1.27%、10.10% 和 17.72%。累计死亡 29 例 (36.71%), 存活 50 例 (63.29%)。其中发生 IFD 14 例, 累计死亡 6 例 (42.86%), 存活 8 例 (57.14%); 未发生 IFD 65 例, 累计死亡 23 例 (35.38%), 存活 42 例 (64.62%)。2 组间总生存率差异无统计学意义 ( $P = 0.064$ )。

**危险因素分析** 分析所纳入的 79 例患者的临床特点, 对可能导致发生 IFD 的因素进行分析, 包括患者的年龄 (分为  $\leq 40$  岁组和  $> 40$  岁组)、性别 (男性和女性)、原发病 (分为髓系肿瘤组: AML、MDS、CML, 其中 1 例 MAL 纳入髓系肿瘤分析; 淋系肿瘤组: 包括 ALL 和 NHL, AA 组)、疾病状态、HLA 配型是否相合 (无关供者移植纳入全相合组分析)、预处理方案、GVHD 预防方案 (CSA + MMF + 短程 MTX 为常规方案、ATG + 常规方案、PT/CY + CSA + MMF)、长期粒细胞缺乏 (中性粒细胞  $< 0.5 \times 10^9/L$  持续  $> 3$  周)、广谱抗生素的长期应用 (界定为碳青霉烯类或酶抑制剂 + 广谱抗  $G^+$  菌药物, 或联合 3 种抗细菌感染药物持续应用 1 周以上)、CMV 感染、

大剂量糖皮质激素的应用[界定为泼尼松的剂量 $\geq 1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 持续 1 周以上]、严重 GVHD(Ⅲ度以上的急性 GVHD 和广泛型慢性 GVHD 纳入危险因素分析)。根据单因素分析,HLA 配型不合、长期粒细胞缺乏、广谱抗生素的应用、CMV 感染、合并重症 GVHD、长期使用糖皮质激素均为氟康唑一级预防后 IFD 突破的高危因素。对上述危险因素再进行多因素分析得出,合并 GVHD、大剂量糖皮质激素的应用为氟康唑一级预防后 IFD 突破的高危因素,见表 1。

氟康唑一级预防的耐受性 15 例(18.99%)出现与氟康唑可能相关的不良事件,包括 AST 升高、肌酐升高,但均未达到 AST 升高 $\geq$ 正常值 3 倍及血肌酐升高 $\geq$ 正常值 1.5 倍的停药指征。

## 讨 论

2014 年 Kontoyiannis 等<sup>[10]</sup>对预防性抗真菌药物进行的一项 meta 分析结果证实,预防性应用氟康唑与未应用预防性抗真菌药物相比,可显著降低 allo-HSCT 后患者拟诊或确诊真菌感染率( $OR = 0.24$ ,  $95\% CI: 0.11 \sim 0.50$ ),并可减少经验性抗真菌治疗周期及频次。随着伏立康唑、泊沙康唑、卡泊芬净及米卡芬净等新型抗真菌治疗药物的出现<sup>[11~14]</sup>,氟康唑作为 allo-HSCT 后真菌预防的一线药物的地位近些年来有所下降。但有报道新型抗真菌药物的使用导致细菌性菌血症、耐药性真菌菌株病例增多,同时三唑类药物容易和环孢素 A、他克莫司等药物产生相互作用,干扰 GM 试验并影响早期发现突破性真菌感染而导致治疗困难,费用增加<sup>[15]</sup>。

针对真菌感染不同危险度的患者采用不同的预防策略和预防药物,是目前 allo-HSCT 后研究的热点之一,我们选用氟康唑作为 allo-HSCT 后真菌一级预防的药物,在移植后 1 年内突破性 IFD 的发生率为 17.72%,较文献报道的偏低,可能与本研究入组进行一级预防的标准较为严格有关。移植后突破性 IFD 的中位发生时间 +53 d,于移植后急性 GVHD 的发生时间窗相符,这也与移植后合并 GVHD 和大剂量使用糖皮质激素的高危因素相合。有研究<sup>[16]</sup>提示长时间粒细胞缺乏、移植后 CMV 感染为移植后 IFD 的高危因素,但我们研究多因素分析提示此二因素差异无统计学意义,可能与本中心均采用含有外周血干细胞( $\pm$ 骨髓),造血重建快(中位造血重建时间 +15 d)未出现长时间粒细胞缺乏有关,同时使用 ATG 为 CMV 病毒感染的高危因素,本研究中只有 18 例患者使用 ATG,CMV 感染相对较低有关,但使用 ATG 和使用 PT/CY 预防移植后 GVHD 的患者之间 IFD 发生是否有差别可能需要更大样本量的研究证实。

进一步分析 14 例发生突破性真菌感染患者,1 例患者发生在移植后 +9 d(确诊为热带念珠菌血症),为预处理期间一级预防患者;17 例合并急性 GVHD 的患者再次使用氟康唑一级预防,有 5 例患者发生突破性真菌感染,12 例广泛性慢性 GVHD 患者再次使用氟康唑一级预防,有 2 例患者发生突破性真菌感染,另外 3 例发生闭塞性细支气管炎患者因长时间使用糖皮质激素再次使用氟康唑一级预防,有 2 例患者发生突破性真菌感染;发生 GVHD 或大剂量使用糖皮质激素后一级预防患者,突破性

表 1 侵袭性真菌病的危险因素分析

| 变量          | 单因素分析  |       | 多因素分析 |       |
|-------------|--------|-------|-------|-------|
|             | Score  | Sig   | Score | Sig   |
| 性别          | 0.007  | 0.932 | 0.016 | 0.899 |
| 年龄          | 0.041  | 0.840 | 0.224 | 0.636 |
| 原发病         | 0.828  | 0.661 | 0.812 | 0.666 |
| 疾病状态        | 0.135  | 0.714 | 0.682 | 0.743 |
| HLA 配型      | 2.737  | 0.034 | 1.704 | 0.192 |
| 预处理方案       | 1.621  | 0.655 | 0.761 | 0.859 |
| GVHD 预防方案   | 2.340  | 0.310 | 1.530 | 0.230 |
| 连续粒缺时间      | 6.544  | 0.011 | 0.094 | 0.759 |
| 广谱抗生素       | 4.685  | 0.024 | 0.087 | 0.630 |
| CMV 感染      | 3.520  | 0.028 | 0.082 | 0.592 |
| 连续长期使用糖皮质激素 | 27.690 | 0.000 | 6.242 | 0.038 |
| 重症 GVHD     | 32.795 | 0.000 | 7.718 | 0.034 |
| 复发          | 0.011  | 0.917 | 0.224 | 0.636 |

真菌感染的发生率为 28.1%,与预处理期间一级预防之间差别有统计学意义,且突破性真菌感染多为肺部曲霉菌感染。因此,对急性 GVHD 或广泛性慢性 GVHD 或大剂量使用糖皮质激素后一级预防患者,是否应该针对曲霉菌感染进行一级预防(选用泊沙康唑、伏立康唑、伊曲康唑、卡泊芬净等药物),尚需要前瞻性临床试验进一步证实其必要性<sup>[17]</sup>。另外 1 例鼻窦部曲霉菌感染和 1 例中枢神经系统及 2 例感染部位不明确患者,发生感染的诱因不明。

氟康唑预防 allo-HSCT 患者真菌感染的疗程目前学界观点并不统一,通常自预处理开始至移植后 75 d,如继续用免疫抑制剂者疗程应更长,但美国 2009 发表的侵袭性念珠菌病的指南更新中,推荐 HSCT 伴中性粒细胞减低患者用氟康唑(A-I)或泊沙康唑(A-I)或米卡芬净(A-I),用至中性粒细胞恢复后停药<sup>[18]</sup>,故本研究采用氟康唑短程疗法,对合并 GVHD 和因其它并发症需要大剂量使用糖皮质激素的患者再次启动氟康唑一级预防,但这种短程预防的方法是否为最优化治疗方案尚需要前瞻性的研究证实。

总之,Allo-HSCT 后患者由于免疫系统功能缺陷,是真菌感染的高危人群,对该类患者进行有效的预防性抗真菌治疗措施可有效减低 allo-HSCT 后患者真菌感染相关死亡率。选择合适的预防性抗真菌治疗策略及抗真菌治疗药物是预防突破性真菌感染的关键,本研究提示在移植预处理阶段使用氟康唑为 allo-HSCT 后 IFD 一级预防的安全有效药物。

#### 参考文献

- Ziakas PD, Kourbeti IS, Mylonakis E. Systemic antifungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta analysis[J]. Clin Ther, 2014, 36(2):292-306.
- Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(5):709-718.
- 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 4 次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8):704-709.
- Kontoyannis 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.
- Molina JR, Serrano J, Sánchez-García J, et al. Voriconazole as primary antifungal prophylaxis in children undergoing allo-SCT [J]. Bone Marrow Transplant, 2012, 47(4):562-567.
- Girmenia C, Iori AP. Safety and interactions of new anti-fungals in stem cell transplant recipients[J]. Expert Opin Drug Saf, 2012, 11(5):803-818.
- Maertens JA, Nucci M, Donnelly JP. The role of antifungal treatment in hematology [J]. Haematologica, 2012, 97(3):325-327.
- Madureira A, Bergeron A, Lacroix C, et al. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30:551-554.
- Allinson K, Kolve H, Gumbinger HG. Secondary antifungal prophylaxis in paediatric allogeneic hematopoietic stem cell recipients [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61:734-742.
- Kontoyannis 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.
- Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Blood, 2010, 116(24):5111-5118.
- Martin T, Sharma M, Dammon L, et al. Voriconazole is safe and effective as prophylaxis for early and late fungal infections following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Transpl Infect Dis, 2010, 12(1):45-50.
- Winston DJ, Bartoni K, Territo MC, et al. Efficacy safety and breakthrough infections associated with standard long-term posaconazole antifungal prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation recipients [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(4):507-515.
- Girmenia C, Iori AP. Safety and interactions of new antifungals in stem cell transplant recipients [J]. Expert Opin Drug Saf, 2012, 11(5):803-818.
- Yang T, Wu XM, Qiu HQ, et al. Adverse drug interactions as a high-risk factor for lethal post-transplant complications in Chinese population [J]. Clin Transplant, 2013, 27(2):255-260.
- Martino R, Parody R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. Blood, 2006, 108(9):2928-2936.
- 杨艳梅, 史克倩, 杨同华, 等. 泊沙康唑预防造血干细胞移植患者侵袭性真菌病临床观察 [J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(5):384-385.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Disease Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5):503-535.

(2017-10-21 收稿 2018-04-23 修回)