

· 综述 ·

第二代三唑类抗真菌药物在血液病患者侵袭性真菌病防治中的应用进展

张旭艳¹ 冯四洲²

¹深圳市宝安区人民医院血液内科, 深圳 518101; ²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, 造血干细胞移植中心, 天津 300020
通信作者: 冯四洲, Email: szfeng@ihcams.ac.cn

【摘要】 对以伏立康唑、泊沙康唑、艾沙康唑为代表的第二代三唑类抗真菌药物的不同剂型在血液病患者中的临床实践、药物监测和指南推荐等方面的应用进展进行综述, 以期在三唑类抗真菌药物的临床使用提供参考。

【关键词】 抗真菌药; 血液病; 真菌病; 应用进展

DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20211008-00358 中图分类号: R519

近年来, 血液病患者侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的发病率和病死率呈明显上升趋势, 以伏立康唑(voriconazole)、泊沙康唑(posaconazole)、艾沙康唑(isavuconazole)为代表的第二代三唑类抗真菌药物的研发和临床应用日益受到重视。本研究拟对泊沙康唑、伏立康唑和艾沙康唑在血液病患者中的应用进展进行综述, 以期在三唑类抗真菌药物的临床使用提供参考。

一、泊沙康唑

泊沙康唑具有亲脂性, 抗菌谱较广, 对念珠菌属、曲霉属、荚膜组织胞浆菌、尖端赛多孢子菌、毛霉、镰刀菌等均有较强活性。

最早上市的泊沙康唑剂型为口服混悬液, 主要在胃部及十二指肠被溶解吸收, 其生物利用度易受到多种因素影响^[1]。而泊沙康唑肠溶片在小肠被释放吸收, 提高了口服生物利用度和临床应用的便利性^[2]。泊沙康唑静脉剂型在注射后即达到血药峰浓度, 特别适用于不耐受口服剂型的患者。

1. 预防: Ullmann 等^[3] 在一项国际多中心Ⅲ期随机对照临床试验中发现, 接受异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后合并严重移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)患者, 其使用泊沙康唑混悬液预防 IFD 的发生率与氟康唑(fluconazole)相当(5.3% 比 9.0%, $P=0.07$); 但泊沙康唑对侵袭性曲霉病(invasive aspergillosis, IA)的预防效果优于氟康唑(2.3% 比 7.0%, $P=0.006$); 两组患者治疗相关的一般和严重不良反应发生率相似, 但泊沙康唑组患者的 IFD 相关病死率低于氟康唑组(1% 比 4%, $P=0.046$)。Cornely 等^[4] 在另一项国际多中心Ⅲ期随机对照临床试验中发现, 接受化学治疗的急性髓细胞性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)或骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者, 使用泊沙康唑混悬液组突破性 IFD (确诊/临床诊断为 IFD) 的发生率低于氟康唑组(2% 比 8%, $P<0.001$), 且泊沙康唑混悬液组患者的全因死亡率也低于氟康唑组(13% 比 22%, $P=$

0.04)。Busca 等^[5] 分析了意大利 7 个中心接受诱导/挽救化学治疗的 AML 患者使用不同三唑类药物对 IFD 的预防效果, 结果发现伊曲康唑/氟康唑组和泊沙康唑组患者术后 1 年确诊/临床诊断为 IFD 的累计发生率分别为 14% 和 4% ($P=0.012$)。因而认为, 泊沙康唑混悬液在 AML 患者诱导/挽救化学治疗中的保护作用可能具有长期益处, 并最终有助于降低 allo-HSCT 患者发生 IFD 的风险。Wong 等^[6] 的荟萃分析发现, 免疫低下患者使用泊沙康唑混悬液预防 IFD 的效果优于其他抗真菌药物($RR=0.43$, 95%CI 0.28 ~ 0.66, $P=0.0001$), 且感染相关病死率较低($RR=0.31$, 95%CI 0.15 ~ 0.64, $P=0.0001$)。Tverdek 等^[7] 回顾性分析发现, 连续 3 d 以上接受泊沙康唑片剂或静脉注射预防 IFD 的血液病患者, 其确诊/临床诊断为 IFD 的累计发生率仅为 2%。Heimann 等^[8] 也证实了泊沙康唑片剂及静脉剂型预防 IFD 的有效性, 其确诊/临床诊断为突破性 IFD 的发生率仅为 6%。以上两项临床研究表明, 泊沙康唑片剂或静脉剂型预防 IFD 的效果与口服混悬液相当。

2. 治疗: 在临床上, 泊沙康唑还被用于其他抗真菌药物无效或不耐受的 IFD 患者的挽救性治疗。Heinz 等^[9] 发现, 泊沙康唑用于伏立康唑治疗无效 IA 的挽救性治疗时, 其有效率达 72.2%。van Burik 等^[10] 对既往使用其他抗真菌药物治疗无效或不耐受的确诊/临床诊断接合菌感染患者的临床资料分析发现, 使用泊沙康唑混悬液进行 12 周挽救性治疗后的总体成功率(即完全缓解或部分缓解)为 60%, 且 21% 的患者病情稳定。Huang 等^[11] 采用泊沙康唑口服混悬液对一线治疗无效或不耐受的 IFD 患者进行挽救性治疗, 发现 12 周的临床有效率达 64.4%。另外, 作者团队对进行化学治疗的粒细胞缺乏症和接受 allo-HSCT 后采用其他抗真菌药物治疗无效的 IFD 患者的数据分析发现, 泊沙康唑口服混悬液作为挽救性治疗药物, 其 12 周累计成功率达 53.1%, 且治疗安全性良好^[12]。Fortun 等^[13] 对 IFD 患者采用泊沙康唑口服混悬液和片剂进行挽救性治疗的 Posifi 研究发现, 3 和 12 个月的

IA 治疗应答率分别为 47.8% 和 41.3%, 毛霉病治疗应答率分别为 55.5% 和 55.5%, 其他真菌病的治疗应答率分别为 69.2% 和 69.2%。Maertens 等^[14]进行了一项国际多中心、随机、双盲、对照Ⅲ期研究, 比较泊沙康唑肠溶片和静脉注射剂与伏立康唑初始治疗成人 IA 的疗效和安全性, 以意向性治疗人群 (intention-to-treat population) 截至第 42 天的累积全因死亡率为主要终点, 其在泊沙康唑组和伏立康唑组分别为 15% 和 21% ($P < 0.0001$), 达到非劣效终点, 且泊沙康唑组不良反应发生率小于伏立康唑组 (30% 比 40%, 差异为 -10.2% , $95\%CI -17.9 \sim -2.4$), 这可能为未来一线治疗 IA 患者提供更多的药物选择。

由此可见, 泊沙康唑用于血液科免疫抑制高危患者 (如 AML/MDS 接受诱导化学治疗后的粒细胞缺乏症, 接受 allo-HSCT 后合并 GVHD 等) 预防 IFD, 具有良好的疗效和安全性, 已在临床上作为首选预防药物。此外, 对于 IFD (包括毛霉病) 的挽救性治疗, 泊沙康唑也是有效药物之一。值得关注的是, 泊沙康唑片剂和静脉剂型可能成为 IA 一线治疗的新选择。

二、伏立康唑

伏立康唑抗菌谱广、抗菌活性强, 对念珠菌属、曲霉属、隐球菌属、镰刀菌属等均有活性, 但其抗菌谱不能覆盖毛霉^[15]。

目前, 伏立康唑的剂型主要包括口服片剂、儿童干混悬剂和静脉注射液。健康成年志愿者中, 伏立康唑的口服生物利用度为 96%^[15]。伏立康唑口服片剂的吸收不会受胃酸的影响, 在空腹状态下吸收更佳, 高脂饮食会降低其生物利用度。伏立康唑主要通过 CYP2C19 代谢, 受 CYP2C19 基因多态性影响^[15]。儿童伏立康唑药代动力学存在高度变异性, 大龄 (2~12 岁) 儿童使用伏立康唑后有较高的清除率和较低的暴露量, 固定剂量对大龄儿童可能存在剂量过低风险, 故儿童干混悬剂更为适用^[16]。

1. 预防: 伏立康唑自问世以来主要用于 IA 的目标治疗, 近年不少学者也研究其抗真菌预防的有效性。Hachem 等^[17]回顾性分析伏立康唑和泊沙康唑对高危恶性血液病患者及接受 allo-HSCT 患者的预防效果, 发现两组患者突破性 IFD 的发生率 (3% 比 0, $P = 0.25$)、全因死亡率发生率差异均无统计学意义, 但伏立康唑组患者临床症状性不良反应事件 (adverse event, AE) 的发生率高于泊沙康唑组 (6% 比 0, $P = 0.03$)。Xu 等^[18]进行了一项荟萃分析后发现, 与氟康唑或伊曲康唑相比, 伏立康唑可减少 allo-HSCT 受者的 IFD 发生率和移植相关病死率。Mattiuzzi 等^[19]对接受诱导化学治疗的 AML/MDS 患者采用伏立康唑预防治疗, 确诊/临床诊断为 IFD 的发生率低于伊曲康唑预防组 (0 比 4%, $P < 0.05$), 而药物 AE 导致停药的发生率相似。Phillips 等^[20]证实口服伏立康唑与泊沙康唑缓释片同样可有效预防 AML/MDS 患者进行诱导化学治疗后的 IFD 的发生, 但伏立康唑组中因 AE 而终止试验的患者比例高于泊沙康唑组 (18% 比 2%, $P = 0.04$)。

综上所述, AML/MDS 患者在诱导化学治疗期间采用伏立康唑预防 IFD 的疗效优于氟康唑和伊曲康唑, 其与采用泊沙康唑预防同样有效, 但耐受性相对较差。

2. 治疗: 伏立康唑是目前治疗 IA 的首选药物。Herbrecht 等^[21]的国际多中心、随机、双盲、Ⅲ期研究纳入初始治疗确诊及临床诊断为 IA 的患者, 治疗 12 周后伏立康唑组的有效率高于两性霉素 B 对照组 (52.8% 比 31.6%, $P < 0.0001$), 生存率也高于对照组 (70.8% 比 57.9%, $P < 0.05$), 伏立康唑组严重不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。故伏立康唑获批被用于 IA 的一线治疗。Nivoix 等^[22]提示在确诊、临床诊断及拟诊的 IA 患者中, 采用伏立康唑治疗组的 12 周生存率为 69.4%, 高于两性霉素 B 组的 47.1% 及其他抗真菌药物组的 49%。Herbrecht 等^[23]在网络荟萃分析中也证实了伏立康唑治疗确诊、临床诊断为 IA 的全因死亡率低于两性霉素 B 脱氧胆酸盐制剂 (30% 比 45%, $P = 0.01$), 而伏立康唑和艾沙康唑的全因死亡率 ($OR = 0.32$, $95\%CI 0.19 \sim 0.84$) 和总体反应率 ($OR = 0.06$, $95\%CI 0.43 \sim 0.57$) 近似一致。Ramos 等^[24]发现, 使用伏立康唑或泊沙康唑的抗真菌治疗与治疗效果的改善及 IA 归因死亡率的降低独立相关 (均 $P < 0.0001$)。

伏立康唑是临床上经常使用的三唑类抗真菌药物之一, 有口服片剂和静脉剂型, 方便使用。在一线治疗 IA 方面疗效确切, 已获多项指南推荐, 但是临床上需要对伏立康唑进行血药浓度监测 (therapeutic drug monitoring, TDM), 从而优化其临床的实际应用。

三、艾沙康唑

艾沙康唑对曲霉、毛霉、念珠菌和隐球菌等大多数条件致病菌均具有良好的活性^[25]。其在欧美被批准用于成人患者 IA 和毛霉病的治疗, 有胶囊和静脉 2 种剂型。

目前, 艾沙康唑主要以水溶性前药硫酸艾沙康唑的形式给药。口服给药后迅速转化为活性代谢物艾沙康唑, 绝对生物利用度为 98%, 不受食物影响, 且体内存留时间较长^[26]。艾沙康唑主要通过肝脏中 CYP3A4 和 CYP3A5 途径代谢, 故与 CYP3A4 酶抑制剂和诱导剂共用时, 艾沙康唑的血药浓度易受影响, 同样也需要引起关注^[26]。根据目前发表的少量研究分析, 艾沙康唑的药物间相互作用总体少于伊曲康唑或伏立康唑, 与泊沙康唑相当^[26]。

1. 预防: 美国安德森癌症中心 Bose 等^[27]开展的一项开放性、前瞻性、Ⅱ期研究发现, 在 30 d 的随访期内, 18% 的 AML/MDS 患者发生临床诊断/确诊和拟诊 IFD, 总生存率达 92%; 艾沙康唑整体耐受性良好, 仅 5% 的患者肝功能轻度至中度升高, 校正的 QT 间期无延长。故而认为, 对于接受诱导缓解化学治疗的 AML/MDS 患者, 艾沙康唑可作为初级抗真菌药物预防的替代方案。Stern 等^[28]也证实了接受 allo-HSCT 患者使用艾沙康唑预防的安全性, 仅 7.4% 的患者因不良反应而停药, 3.1% 的患者出现突破性念珠菌血症。Fontana 等^[29]对恶性血液病和接受 allo-HSCT 的患者采用艾沙康唑预防 IFD 的疗效进行分析, 发现突破性 IFD 的发病率为 6.1%。以上研究表明, 艾沙康唑尽管是治疗 IFD 的有效药物, 但作为抗真菌预防一线用药, 还有待进一步研究。

2. 治疗: Maertens 等^[30]的国际多中心、随机、双盲、Ⅲ期 SECURE 临床试验, 纳入艾沙康唑和伏立康唑初始治疗确诊、临床诊断为侵袭性丝状真菌病 (invasive mold disease,

IMD)患者,42 d 的全因死亡率分别为 19% 和 20%,达到了非劣效终点,且两组患者总体有效率相似 ($P > 0.05$),而艾沙康唑组和伏立康唑组的药物相关不良反应发生率分别为 42% 和 60% ($P < 0.001$);前者治疗相关的视觉不良反应发生率、精神不良反应发生率、肝脏毒性均较低。由此可见,与伏立康唑相比,艾沙康唑对确诊和临床诊断为 IMD 的患者更安全,且疗效非劣于伏立康唑。VITAL 单臂试验配对病例对照分析艾沙康唑与两性霉素 B 治疗毛霉的疗效差异,静脉注射或口服艾沙康唑治疗 42 d,两组的加权全因死亡率相当 ($P > 0.05$),且耐受性良好^[31]。Cornely 等^[32]观察 VITAL 研究中 26 例由罕见或不明病原体(其中罕见霉菌 17 例,非念珠菌酵母菌 2 例,不明霉菌 7 例)引起的 IFD 患者使用艾沙康唑的疗效和安全性,都显示了有效的治疗成功率。以上研究表明,艾沙康唑是治疗 IMD 及罕见真菌病的有效药物。此外,艾沙康唑对念珠菌血症也有效,但 ACTIVE III 期临床试验未证实艾沙康唑初始治疗念珠菌血症及其他 IFD 的总体反应率非劣于卡泊芬净^[33]。

在动物模型研究中发现,艾沙康唑呈现出良好的血脑屏障渗透能力^[34]。Schwartz 等^[35]对艾沙康唑 III 期临床试验及其他研究中的 36 例中枢神经系统 IFD 患者进行分析发现,毛霉、曲霉和隐球菌分别占感染的 30.6%、22.2% 和 13.9%,42 d 总生存率为 80.6%,84 d 总生存率为 69.4%,临床有效率为 58.3%。这可能为艾沙康唑临床治疗中枢神经系统感染提供参考,值得未来进一步关注和探讨。

综上,艾沙康唑目前尚未在中国上市,根据已发表的数据及指南推荐来看,艾沙康唑在一线治疗 IA 方面为临床医师提供了另一选择,其疗效和安全性均已被验证。艾沙康唑水溶性好,在中枢神经系统中浓度较高,对中枢神经系统中的曲霉感染也有较好疗效。对于临床上较为棘手的毛霉感染,艾沙康唑成为三唑类药物中的新选择。

四、TDM

TDM 通常用于以下 3 种情况:药物动力学参数变异性大,药物疗效与浓度存在明显相关性,药物安全窗较窄^[36]。临床上,通常选择最小血药浓度(minimum concentration, C_{min})作为 TDM 的指标。

有学者提出对泊沙康唑口服混悬液进行 TDM 可能有助于提高其临床疗效;而泊沙康唑肠溶片及静脉剂型是否需要 TDM,尚无明确结论。临床上通常选择 1.250 mg/L 作为泊沙康唑治疗时的 C_{min} 界值^[37],而血液科患者进行预防治疗时, C_{min} 界值使用 0.7 mg/L 还是 0.5 mg/L,尚无共识。Chen 等^[38]荟萃分析了 1 930 例患者,发现泊沙康唑血浆浓

度超过 0.5 mg/L 的治疗成功率倍增,而 0.7 mg/L 显示差异无统计学意义($OR = 1.84, 95\%CI 0.94 \sim 3.63, P = 0.08$)。另有研究也显示,将 0.47 mg/L 作为 C_{min} 的界值较为合理,浓度高于界值可显著减少 IFD 发生率^[39]。这些数据可更好地为中国医师的临床实践提供参考。

伏立康唑在体内呈非线性药代动力学特点,影响其血药浓度的因素众多,稳态谷浓度与其有效性和安全性存在相关性,现已普遍认为需要对患者进行 TDM^[40]。伏立康唑血药浓度 < 1 mg/L 的患者,其临床应答较低,易发生疾病进展;而 > 5.5 mg/L,毒性反应发生率增加(如皮疹、视觉、神经、肝脏的不良反应)。2016 年美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)指南推荐,血药浓度治疗范围为 1 ~ 5.5 mg/L^[41-42]。2018 年中国药理学学会制订的《伏立康唑个体化用药指南》推荐目标血药谷浓度范围为 0.5 ~ 5 mg/L^[43]。

Kosmidis 等^[44]对慢性肺部 IA 患者使用艾沙康唑治疗进行了 TDM,发现发生不良反应患者的平均血药浓度高于未发生不良反应的患者(5.5 mg/L 比 4.2 mg/L, $P < 0.05$)。而真实世界研究显示,艾沙康唑浓度 < 1 mg/L 的患者比例较低($< 10\%$),平均血药浓度介于 2.98 ~ 3.30 mg/L,且未发现疗效与剂量的相关性^[45-46]。是否需要艾沙康唑进行常规 TDM,以及 TDM 在临床应用中的作用和价值,仍有待进一步阐明。

五、指南推荐

对 2017 年欧洲白血病感染会议(European Conference on Infections in Leukaemia, ECIL)发布的血液学和肿瘤学中免疫治疗和分子靶向药物的相关感染的意见书^[47],2016 年 IDSA 发布的曲霉病和念珠菌临床治疗实践指南^[41-42],2017 年欧洲临床微生物与感染性疾病学会(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)发布的欧洲曲霉病的诊断和管理指南^[48],进行简单汇总,见表 1。

六、总结

第二代三唑类抗真菌药物以多种剂型同时满足了不同患者的临床需求,在血液病患者 IFD 防治中发挥了重要作用,使更多患者获益。泊沙康唑是 AML/MDS 患者化学治疗粒细胞缺乏期和 allo-HSCT 发生 GVHD 患者预防 IFD 的首选药物;其在挽救性治疗中也有重要作用,同时对临床毛霉感染也有良好疗效;对于 IA 的初始治疗疗效非劣于伏立康唑,且安全性和耐受性更佳。伏立康唑是目前临床广泛治疗 IA 的首选药物,对预防 IFD 也有效果,但是不良反应发生比例略高于泊沙康唑;艾沙康唑与伏立康唑治疗 IA 的疗效相似,但安全性优于后者,同时艾沙康唑对毛霉的治疗也有效果,特

表 1 国际指南对第二代三唑类抗真菌药物的使用建议

指南	侵袭性曲霉病一线治疗		急性髓细胞性白血病/骨髓增生异常综合征患者预防侵袭性曲霉病		异基因造血干细胞移植(移植前)患者预防侵袭性曲霉病		异基因造血干细胞移植(合并严重移植宿主病)患者预防侵袭性曲霉病	
	首选	备选	首选	备选	首选	备选	首选	备选
	伏立康唑	艾沙康唑	泊沙康唑	-	-	-	泊沙康唑	-
IDSA	伏立康唑	-	泊沙康唑	-	伏立康唑	泊沙康唑	泊沙康唑	伏立康唑
ECIL	伏立康唑/艾沙康唑	-	泊沙康唑	-	泊沙康唑	-	泊沙康唑	-
ESCMID	伏立康唑/艾沙康唑	-	泊沙康唑	-	泊沙康唑	-	泊沙康唑	-

注:IDSA 为美国感染病学会;ECIL 为欧洲白血病感染会议;ESCMID 为欧洲临床微生物与感染性疾病学会。“-”为无推荐

别是对中枢神经系统感染的效果突出。如何合理使用第二代三唑类抗真菌药物,在提高其疗效的同时,尽量减少其毒性反应,值得在今后的临床工作中进一步思考和探索。

利益冲突 作者在写作过程中接受过武汉美捷登生物有限公司提供的辅助编辑服务,此服务由默沙东(中国)投资有限公司支持

志谢 感谢默沙东(中国)投资有限公司医学事务部张红和郭家贤在文章修改过程中的材料搜集和校对工作

作者贡献声明 张旭艳:论文撰写;冯四洲:论文审校

参 考 文 献

- [1] Aperis G, Alivannis P. Posaconazole; a new antifungal weapon[J]. Rev Recent Clin Trials, 2011, 6(3): 204-219. DOI: 10.2174/157488711796575595.
- [2] Krishna G, Ma L, Martinho M, et al. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(8): 4196-4201. DOI: 10.1128/AAC.00222-12.
- [3] Ullmann A, Lipton J, Vesole D, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(4): 335-347. DOI: 10.1093/mmy/myab052.
- [4] Cornely O, Maertens J, Winston D, et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia[J]. N Engl J Med, 2007, 356(4): 348-359. DOI: 10.2739/kurumemedj.MS664001.
- [5] Busca A, Candoni A, Audisio E, et al. Long-lasting protective effect of posaconazole prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(12): 2214-2219. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.019.
- [6] Wong TY, Loo YS, Veettil SK, et al. Efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14575. DOI: 10.1038/s41598-020-71571-0.
- [7] Tverdek FP, Heo ST, Aitken SL, et al. Real-life assessment of the safety and effectiveness of the new tablet and intravenous formulations of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections via analysis of 343 courses[J/OL]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(8): e00188-17 (2017-07-15) [2021-10-08]. <http://doi.org/10.1128/AAC.00188-17>.
- [8] Heimann SM, Penack O, Heinz WJ, et al. Intravenous and tablet formulation of posaconazole in antifungal therapy and prophylaxis: a retrospective, non-interventional, multicenter analysis of hematological patients treated in tertiary-care hospitals[J]. Int J Infect Dis, 2019, 83: 130-138. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.04.006.
- [9] Heinz WJ, Egerer G, Lellek H, et al. Posaconazole after previous antifungal therapy with voriconazole for therapy of invasive aspergillus disease, a retrospective analysis[J]. Mycoses, 2013, 56(3): 304-310. DOI: 10.1111/myc.12023.
- [10] van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(7): e61-e65. DOI: 10.1086/500212.
- [11] Huang X, Wang F, Chen Y, et al. A multicenter, open-label study of posaconazole oral suspension in the treatment of invasive fungal infections in patients refractory to or intolerant of first-line therapy[J]. Future Microbiol, 2012, 7(2): 201-209. DOI: 10.2217/fmb.11.158.
- [12] Zhang S, Zhang P, Wang Z, et al. Posaconazole oral suspension as salvage therapy for invasive fungal disease in patients with hematological diseases[J]. Future Microbiol, 2019, 14: 477-488. DOI: 10.2217/fmb-2018-0344.
- [13] Fortun J, Gioia F, Cardozo C, et al. Posaconazole salvage therapy: the Posifi study[J]. Mycoses, 2019, 62(6): 526-533. DOI: 10.1111/myc.12911.
- [14] Maertens JA, Rahav G, Lee DG, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2021, 397(10273): 499-509. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00219-1.
- [15] Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, et al. Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety[J]. Br J Clin Pharmacol, 2003, 56(Suppl 1): 10-16. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01993.x.
- [16] Goutelle S, Larcher R, Padoin C, et al. Oral voriconazole dose in children: one size does not fit all[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(7): 870-871. DOI: 10.1086/656293.
- [17] Hachem R, Assaf A, Numan Y, et al. Comparing the safety and efficacy of voriconazole versus posaconazole in the prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with hematological malignancies[J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 50(3): 384-388. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.021.
- [18] Xu SX, Shen JL, Tang XF, et al. Newer antifungal agents micafungin and voriconazole for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(2): 381-390.
- [19] Mattiuzzi GN, Cortes J, Alvarado G, et al. Efficacy and safety of intravenous voriconazole and intravenous itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome[J]. Support Care Cancer, 2011, 19(1): 19-26. DOI: 10.1007/s00520-009-0783-3.
- [20] Phillips K, Cirrone F, Ahuja T, et al. Posaconazole versus voriconazole as antifungal prophylaxis during induction therapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(2): 398-403. DOI: 10.1177/1078155218806975.
- [21] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis[J]. N Engl J Med, 2002, 347(6): 408-415. DOI: 10.1056/NEJMoa020191.
- [22] Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(9): 1176-1184. DOI: 10.1086/592255.
- [23] Herbrecht R, Kuessner D, Pooley N, et al. Systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes associated with isavuconazole versus relevant comparators for patients with invasive aspergillosis[J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34(12): 2187-2195. DOI: 10.1080/03007995.2018.1502659.
- [24] 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[J]. *Oncologist*, 2011, 16(7):1049-1060. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0290.
- [25] Shirley M, Scott LJ. Isavuconazole: a review in invasive aspergillosis and mucormycosis[J]. *Drugs*, 2016, 76(17):1647-1657. DOI: 10.1007/s40265-016-0652-6.
- [26] McCarthy MW, Moriyama B, Petraitienė R, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isavuconazole[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12):1483-1491. DOI: 10.1007/s40262-018-0673-2.
- [27] 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. DOI: 10.1093/cid/ciaa358.
- [28] Stern A, Su Y, Lee YJ, et al. A single-center, open-label trial of isavuconazole prophylaxis against invasive fungal infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(6):1195-1202. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.02.009.
- [29] Fontana L, Perlin DS, Zhao Y, et al. Isavuconazole prophylaxis in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(5):723-730. DOI: 10.1093/cid/ciz282.
- [30] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9.
- [31] Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7):828-837. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2.
- [32] Cornely OA, Mullane KM, Ostrosky-Zeichner L, et al. Isavuconazole for treatment of rare invasive fungal diseases[J]. *Mycoses*, 2018, 61(8):518-533. DOI: 10.1111/myc.12778.
- [33] Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive candida infections; the ACTIVE trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(12):1981-1989. DOI: 10.1093/cid/ciy827.
- [34] Schmitt-Hoffmann AH, Kato K, Townsend R, et al. Tissue distribution and elimination of isavuconazole following single and repeat oral-dose administration of isavuconazonium sulfate to rats[J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(12):e01292-17(2017-11-22) [2021-10-08]. <http://doi.org/10.1128/AAC.01292-17>.
- [35] Schwartz S, Cornely OA, Hamed K, et al. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system[J]. *Med Mycol*, 2020, 58(4):417-424. DOI: 10.1093/mmy/myz103.
- [36] Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease; pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(suppl_1):i12-i18. DOI: 10.1093/jac/dkx029.
- [37] Walsh TJ, Raad II, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(1):2-12. DOI: 10.1086/508774.
- [38] Chen L, Wang Y, Zhang T, et al. Utility of posaconazole therapeutic drug monitoring and assessment of plasma concentration threshold for effective prophylaxis of invasive fungal infections; a meta-analysis with trial sequential analysis[J/OL]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):155(2018-04-02) [2021-10-08]. <http://doi.org/10.1186/s12879-018-3055-3>.
- [39] Li W, Xia F, Zhou H, et al. Efficacy of posaconazole prophylaxis for fungal disease in hematology patients treated with chemotherapy and transplantation: an open-label, prospective, observational study[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:349. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00349.
- [40] You H, Dong Y, Zou Y, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: factors associated with supratherapeutic and subtherapeutic voriconazole concentrations[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2018, 56(5):239-246. DOI: 10.5414/CP203184.
- [41] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4):e1-e50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [42] 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. DOI: 10.1093/cid/ciw326.
- [43] Chen K, Zhang X, Ke X, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(6):663-674. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000561.
- [44] Kosmidis C, Otu A, Moore CB, et al. Isavuconazole therapeutic drug monitoring during long-term treatment for chronic pulmonary aspergillosis[J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 65(1):e01511-20(2020-12-16) [2021-10-08]. <http://doi.org/10.1128/AAC.01511-20>.
- [45] Andes D, Kovanda L, Desai A, et al. Isavuconazole concentration in real-world practice: consistency with results from clinical trials[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(7):e00585-18. DOI: 10.1128/AAC.00585-18.
- [46] Kaindl T, Andes D, Engelhardt M, et al. Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(3):761-767. DOI: 10.1093/jac/dky463.
- [47] 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. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.
- [48] 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. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.

(收稿日期:2021-10-08)

(本文编辑:沈漱瑜)