

泊沙康唑临床应用专家共识(2022 版)

泊沙康唑临床应用专家组

通信作者:余丹阳,中国人民解放军总医院呼吸与危重症医学部,北京 100039, Email: dysheh@163.com;王明贵,复旦大学附属华山医院抗生素研究所,上海 200040, Email: mgwang@fudan.edu.cn;瞿介明,上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸内科,上海 200025, Email: jmqu0906@163.com;俞云松,浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科,杭州 310016, Email: yvys119@163.com

【摘要】 泊沙康唑是第二代三唑类抗真菌药物,广泛应用于侵袭性真菌病的预防和治疗,目前中国有泊沙康唑口服混悬液、肠溶片和注射液 3 种剂型可用于临床。本共识在 2020 版《泊沙康唑临床应用专家共识》的基础上,结合最新的基础和临床研究成果、国内外相关领域的最新指南以及国内多学科专家的临床应用经验,对临床应用泊沙康唑的相关建议进行修订、完善和补充,旨在进一步规范泊沙康唑各种剂型的临床应用,在预防和治疗侵袭性真菌病中更好地发挥其优势和特点。

【关键词】 抗真菌药; 三唑类; 侵袭性真菌病; 泊沙康唑

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.05.001

Expert consensus on clinical use of posaconazole (2022 edition)

Working Group of Expert Consensus on Clinical Use of Posaconazole

Corresponding authors: She Danyang, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, PLA General Hospital, Beijing 100039, China, Email: dysheh@163.com; Wang Minggui, Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China, Email: mgwang@fudan.edu.cn; Qu Jieming, Department of Respiratory Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China, Email: jmqu0906@163.com; Yu Yunsong, Department of Infection Diseases, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China, Email: yvys119@163.com

【Abstract】 As a second-generation triazole antifungal agent, posaconazole has been extensively used for the prevention and treatment of invasive fungal diseases. At present, posaconazole is available as an oral suspension, delayed-release tablet and intravenous formulation in China. According to latest basic and clinical researches, current national and international guidelines and clinical experience of multi-discipline experts, the consensus updates recommendations for the application of posaconazole based on the Expert Consensus on the Clinical Use of Posaconazole (2020 edition). The consensus aims to standardize the use for all formulations of posaconazole and optimize the application of posaconazole in the prevention and treatment of invasive fungal diseases.

【Key words】 Antifungal agents; Triazoles; Invasive fungal disease; Posaconazole

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.05.001

泊沙康唑属于第二代三唑类抗真菌药物,于 2005 年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上

市,于 2013 年进入中国^[1]。目前,泊沙康唑共有 3 种剂型在中国境内获批,包括口服混悬液、肠溶片及注射液,3 种剂型均已获批用于预防侵袭性曲霉和念珠菌感染^[1-2]。其中,肠溶片和注射液治疗侵袭性曲霉病(IA)的新适应证于 2022 年正式获得中国国家药品监督管理局批准^[2-3]。泊沙康唑具有抗菌

谱广、组织浓度高、药物代谢过程(主要通过 UDP 葡萄糖苷酸化)有别于其他三唑类药物、安全性良好及药物相互作用相对较少等特点,同时泊沙康唑的长侧链结构增加了药物对靶点(CYP51)的亲合力,与跨膜转运蛋白(外排泵)的结合力更低,因而某些唑类耐药真菌对其更敏感,泊沙康唑的这些特性为临床预防和治疗侵袭性真菌疾病(IFD)提供了更多选择^[1]。为使医务工作者及时、全面了解最新临床证据,使其在临床实践中更好地发挥疗效,基于泊沙康唑目前的临床研究结果和应用现状,结合国内外相关领域指南与专家临床经验,本共识在 2020 年版《泊沙康唑临床应用专家共识》^[1]基础上进行了更新,以便相关领域的医务工作者查阅参考。

1 泊沙康唑临床药理学

问题 1: 根据泊沙康唑 3 种剂型在药代动力学特点和安全性方面的差别,临床应用时应如何进行选择?

推荐意见:

(1) 建议毛霉病患者或病情不稳定的其他危重真菌感染患者,起始治疗优先选择泊沙康唑注射液,病情稳定后转换为泊沙康唑口服剂型,毛霉病患者优选泊沙康唑肠溶片;

(2) 建议不能口服药物或存在影响泊沙康唑口服剂型吸收的不利因素(如伴有严重腹泻、胃肠道黏膜炎等胃肠吸收功能障碍等疾病)时,优选泊沙康唑注射液;

(3) 预防性用药时,如果不存在影响泊沙康唑口服剂型吸收的不利因素,可优先选择口服混悬液或肠溶片。其中,对于同时服用胃酸抑制剂/中和剂或胃肠动力药等药物、胃肠道功能不全、进食困难及服药依从性较差的患者,可优选泊沙康唑肠溶片;

(4) 对于病情稳定的非危重真菌感染患者,起始抗真菌治疗可以选择泊沙康唑口服剂型或注射液(毛霉病除外);

(5) 泊沙康唑口服剂型可以作为经注射液治疗后病情稳定患者的序贯治疗,剂型转换时不需采用负荷剂量;

(6) 中度或重度肾功能不全患者接受泊沙康唑注射液时,应密切监测血清肌酐水平,如果肌酐水平升高,应考虑更换为泊沙康唑肠溶片治疗;

(7) 泊沙康唑注射液推荐通过中心静脉通路给药,如果采用外周静脉输注,需要注意同一静脉多次给药后输注部位的不良反应。

证据总结:

(1) 药代动力学和安全性 III 期研究结果显示:泊沙康唑注射液血药浓度达峰时间快——中位值为 1.5 h,血药浓度达标率高——标准剂量下有 94% 的患者达到了目标血药浓度[平均稳态血药浓度(C_{avg})为 500 ~ 2 500 ng/mL],无受试者的平均稳态浓度 < 500 ng/mL。泊沙康唑 300 mg 静脉注射治疗最常见的相关不良反应是腹泻(8%)、恶心(5%)和红疹(5%)。泊沙康唑注射液相比口服混悬液未发现新的安全性问题^[4]。

(2) 由于泊沙康唑注射液辅料中含有磺丁基倍他环糊精钠(SBECN),中度或重度肾功能不全患者使用时,可能会发生 SBECN 的蓄积^[2]。

(3) 疑似/确诊的毛霉病属于急症,需要迅速处理,而泊沙康唑注射液可快速到达峰值。2019 年欧洲医学真菌学联盟(ECMM)发布的《全球毛霉病的诊断和管理指南》^[5]推荐泊沙康唑用于毛霉病的一线治疗:泊沙康唑肠溶片或注射液(推荐等级 B,证据等级 II tu),泊沙康唑口服混悬液(推荐等级 C,证据等级 II u);挽救治疗:泊沙康唑肠溶片或注射液(推荐等级 A,证据等级 II t),泊沙康唑口服混悬液(推荐等级 C,证据等级 II u)。

ECMM 指南中推荐强度和证据质量的定义^[5](下同):

推荐强度:A 级,学会强烈支持应用该推荐;B 级,学会中等支持应用该推荐;C 级,学会弱支持应用该推荐;D 级,学会不支持应用该推荐;

证据质量:I 类,证据中至少有一项设计合理的随机对照试验(数据源于试验的主要研究终点);II 类,证据中至少有一项设计良好的非随机临床试验(包括次要研究终点),来源于队列或病例对照研究(最好为多中心研究)、多个时间序列或非对照研究的令人瞩目的结果;III 类,证据来自专家观点,基于临床经验、描述性病例研究或专家委员会的报告。

注:r. 随机对照试验的荟萃分析或系统性综述;t. 间接证据,如不同患者队列或相似免疫背景的结果;h. 对照组为历史对照;u. 非对照试验;a. 已发表的国际论坛或会议摘要。

问题 2: 使用泊沙康唑预防或治疗 IFD 时,哪些情况建议进行治疗药物浓度监测(TDM)?

推荐意见:

使用泊沙康唑预防或治疗 IFD,存在下列情况时建议进行 TDM:治疗效果欠佳,需排除泊沙康唑剂量不足时;出现药物相关不良反应怀疑与泊沙康

唑有关时;患者治疗依从性较差,存在药物漏服可能时;同时使用或终止使用影响泊沙康唑吸收、代谢或排泄的药物时;患者处于低蛋白血症、恶液质或危重症状态时;患者体质量 > 120 kg 时;伴有严重腹泻、胃肠道黏膜炎等胃肠吸收功能障碍等疾病的患者在接受泊沙康唑口服剂型预防或治疗 IFD 时;泊沙康唑用于治疗三唑类抗真菌药物敏感性较差的真菌感染时。

证据总结:

(1) 推荐由 2016 年美国感染病学会制订的《曲霉病诊断和管理实践指南》^[6]、2019 年 ECMM 发布的《全球毛霉病的诊断和管理指南》^[5]、2020 年版《泊沙康唑临床应用专家共识》^[1] 及 Echeverria-Esnal 等^[7] 的综述汇总得出;

(2) 与 70 kg 的患者相比,体质量 > 120 kg 患者的 C_{avg} 降低了 25%,泊沙康唑血药浓度较低的风险可能更高^[2]。

问题 3: 当需要进行泊沙康唑 TDM 时,应如何实施?

推荐意见:

(1) 泊沙康唑进行 TDM 时,推荐监测稳态血药谷浓度;

(2) 采用泊沙康唑口服混悬液时,首次血药谷浓度监测的采血时间建议为用药后 7 d;采用泊沙康唑注射液或肠溶片时,首次血药谷浓度监测的采血时间建议为用药后 5~7 d;

(3) 推荐泊沙康唑用于抗真菌预防的目标血药谷浓度为 $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$;推荐泊沙康唑用于抗真菌治疗的目标血药谷浓度为 $> 1 \mu\text{g/mL}$;

(4) 由于泊沙康唑在心脏、肺、肝脏和肾脏的组织浓度远高于血药浓度,若在治疗这些部位的 IFD 时血药谷浓度未达标,可进一步结合临床表现、感染相关炎症指标及影像学变化情况评估疗效。

证据总结:

(1) 在健康志愿者中,泊沙康唑口服混悬液达稳态血药浓度的时间为 7~10 d,肠溶片和注射液为 6 d^[8]。

(2) 既往根据 2010 年美国 FDA 对 2 项泊沙康唑用于 IFD 预防的随机对照试验的综述评估, $C_{avg} \geq 0.7 \mu\text{g/mL}$ 相比 $< 0.7 \mu\text{g/mL}$ 的真菌突破性感染发生率大大降低^[9],因此当时将 $0.7 \mu\text{g/mL}$ 作为泊沙康唑预防阈值。但由于 C_{avg} 需要多次测量,临床实践可行性低,而清晨测得的稳态血药谷浓度更方便,更符合临床实际。

(3) 一项荟萃分析显示,泊沙康唑稳态血药谷浓度 $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 足以确保临床预防效果:血药谷浓度 $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 相比 $< 0.5 \mu\text{g/mL}$ 显著提升预防成功率(95.9% 比 89.0%, $P = 0.02$),血药谷浓度 $\geq 0.7 \mu\text{g/mL}$ 与 $< 0.7 \mu\text{g/mL}$ 预防成功率比较,差异无统计学意义(95.8% 比 90.3%, $P = 0.08$)^[10]。另一项前瞻性研究显示:稳态血药谷浓度 $< 0.47 \mu\text{g/mL}$ 是发生突破性真菌感染的危险因素^[11]。因此,稳态血药谷浓度 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 在临床实践中可作为泊沙康唑预防阈值。

(4) 一项纳入 107 例使用泊沙康唑进行 IA 挽救治疗的对照研究显示:在血药峰浓度(C_{max})和 C_{avg} 分别为 $0.142 \mu\text{g/mL}$ 和 $0.134 \mu\text{g/mL}$ 的患者中,24% 的患者治疗成功; C_{max} 和 C_{avg} 分别为 $0.467 \mu\text{g/mL}$ 和 $0.411 \mu\text{g/mL}$ 的患者有 53% 的有效应答率; C_{max} 和 C_{avg} 分别为 $1.48 \mu\text{g/mL}$ 和 $1.25 \mu\text{g/mL}$ 的患者有 75% 的有效应答率^[12]。因此,2014 年的《BSMM 抗真菌 TDM 指南》^[13] 推荐泊沙康唑用于 IFD 治疗的目标血药谷浓度为 $> 1 \mu\text{g/mL}$ (强烈推荐,中等证据)。

(5) 一项泊沙康唑人体组织分布研究,纳入 7 例采用泊沙康唑进行抗真菌预防的异基因造血干细胞移植(HSCT)患者,尸检结果显示,泊沙康唑在心脏、肺、肝脏和肾脏中浓度最高可分别达死前血药浓度的 18、20、66 及 32 倍^[14]。另一项体外研究显示,肺上皮细胞中泊沙康唑的浓度是血药浓度的 40~50 倍^[15]。

问题 4: 泊沙康唑在药物相互作用方面的特点对其合理用药有什么影响?

推荐意见:

(1) 泊沙康唑主要通过 UDP 葡萄糖醛酸转移酶代谢,并且是 P-糖蛋白的底物和抑制剂。如需与该代谢途径的抑制剂或诱导剂联用,应加强泊沙康唑血药浓度监测(表 1);

(2) 泊沙康唑并非 CYP450 酶系统的作用底物,影响 CYP450 酶系统的其他药物不会明显干扰泊沙康唑的代谢;泊沙康唑是 CYP3A4 的强效抑制剂,建议尽量避免泊沙康唑与经 CYP3A4 代谢的药物(CYP3A4 底物)联用,无法避免联用时,应减少联用药物剂量,并严密监测联用药物血药浓度和不良反应(表 1);

(3) 可能发生药物性心律失常状况的患者应该慎用泊沙康唑,不建议泊沙康唑与已知可延长 QTc 间期的药物联用。

表 1 泊沙康唑的药物相互作用及应对策略^[1,3,7,16-19]

联用药物类型	联用药物	相互作用机制	作用结果	解决措施
免疫抑制剂	西罗莫司	CYP3A4 底物	西罗莫司 C_{max} 和 AUC 分别增加 6.7 和 8.9 倍	禁止联用
	他克莫司	CYP3A4 底物	他克莫司 C_{max} 和 AUC 分别增加 121% 和 358%	监测并调整给药剂量;他克莫司剂量减至初始的 1/3
	环孢素	CYP3A4 底物	环孢素血药浓度升高	监测并调整给药剂量;环孢素剂量减至初始的 3/4
二苯丁哌啶类 抗精神病药物	匹莫齐特	CYP3A4 底物	联用药物血药浓度升高	禁止联用
抗心律失常 药物	奎尼丁	CYP3A4 底物	联用药物血药浓度升高	禁止联用
HMG-CoA 还原酶抑制(他汀类)	辛伐他汀、洛伐他汀	CYP3A4 底物	辛伐他汀 C_{max} 和 AUC 分别增加 7.4 ~ 11.4 倍和 5.7 ~ 10.6 倍;洛伐他汀血药浓度增加	禁止联用
麦角生物碱	麦角胺、双氢麦角胺	CYP3A4 底物	联用药物血药浓度升高	禁止联用
长春生物碱	长春新碱、长春碱	CYP3A4 底物	长春生物碱血药浓度升高	在无其他抗真菌药物可选择时,保留泊沙康唑治疗,调整长春生物碱剂量
萘环类药物	柔红霉素、去甲基柔红霉素	P-糖蛋白底物	柔红霉素、去甲基柔红霉素血药浓度升高	监测并调整联合药物剂量
	阿霉素	P-糖蛋白底物、CYP3A4 底物	阿霉素血药浓度升高	监测阿霉素浓度并调整其剂量
苯二氮草类药物	咪达唑仑、阿普唑仑、三唑仑	CYP3A4 底物	咪达唑仑血药浓度升高 5 倍;阿普唑仑、三唑仑血药浓度升高	监测苯二氮草类药物血药浓度并调整剂量
钙离子通道阻滞剂	维拉帕米、硝苯地平	CYP3A4 底物	联合药物血药浓度升高	监测钙离子通道阻滞剂血药浓度并调整剂量
抗 HIV 药物	依法韦仑	UDP-葡萄糖醛酸酶诱导剂	泊沙康唑 C_{max} 和 AUC 分别降低 45% 和 50%	避免联用
	利托那韦、阿扎那韦	CYP3A4 底物	利托那韦血药浓度升高;阿扎那韦 C_{max} 和 AUC 分别增加 2.6 和 3.7 倍	监测利托那韦、阿扎那韦血药浓度并调整剂量
	福沙那韦	福沙那韦的代谢产物是 P-糖蛋白诱导剂, CYP3A4 底物	泊沙康唑 C_{max} 和 AUC 分别降低 21% 和 23%;福沙那韦血药浓度升高	密切监测泊沙康唑和福沙那韦血药浓度并调整剂量
利福霉素类 抗生素	利福布汀	UDP-葡萄糖醛酸酶诱导剂, P-糖蛋白诱导剂, CYP3A4 底物	泊沙康唑 C_{max} 和 AUC 分别降低 43% 和 49%;利福布汀 C_{max} 和 AUC 分别升高 31% 和 72%	除非对患者的获益超过风险,否则避免联用,如需联用应密切监测
抗癫痫药	苯妥英钠	UDP-葡萄糖醛酸酶诱导剂, P-糖蛋白底物和诱导剂, CYP3A4 底物	泊沙康唑 C_{max} 和 AUC 分别降低 41% 和 50%;苯妥英血药浓度升高	除非对患者的获益超过风险,否则避免联用,如需联用应密切监测
强心苷类药物	地高辛	P-糖蛋白底物	地高辛血药浓度升高	监测地高辛血药浓度
钙离子通道阻滞剂	维拉帕米、地尔硫卓、硝苯地平、尼卡地平及非洛地平	CYP3A4 底物	钙离子通道阻滞剂血药浓度升高	加强血压监测,警惕低血压,降低钙离子通道阻滞剂剂量
胃酸抑制剂/ 中和剂	西咪替丁	降低口服混悬液的吸收	泊沙康唑 C_{max} 和 AUC 均降低 39%	避免与泊沙康唑口服混悬液同时服用,可换为泊沙康唑肠溶片/注射液
	埃索美拉唑	降低口服混悬液的吸收	泊沙康唑 C_{max} 和 AUC 降低 46% 和 32%	避免与泊沙康唑口服混悬液同时服用,可换为泊沙康唑肠溶片/注射液
胃肠道动力药	甲氧氯普胺	加速胃排空,降低口服混悬液的吸收	泊沙康唑血药浓度降低	与泊沙康唑口服混悬液同服时应密切监测泊沙康唑血药浓度,或换为泊沙康唑肠溶片/注射液
	多潘立酮	CYP3A4 底物	多潘立酮的血药浓度增加	禁止联用

注: C_{max} 血药峰浓度; AUC 血药浓度时间曲线下面积; HIV 人类免疫缺陷病毒; CLL 慢性淋巴细胞白血病; SLL 小淋巴细胞淋巴瘤

续表 1

联用药物类型	联用药物	相互作用机制	作用结果	解决措施
新型抗肿瘤药	维奈克拉 (Venetoclax)	CYP3A4 底物	维奈克拉血药浓度增加	维奈克拉治疗起始、爬坡期及爬坡期后如需要联用泊沙康唑 (CLL 及 SLL 患者起始及爬坡期禁用泊沙康唑), 建议维奈克拉剂量调整为 100 mg, 1 次/d。在泊沙康唑停用 2~3 d 后, 可恢复之前使用的维奈克拉剂量
	米哌妥林 (Midostaurin)	CYP3A4 底物	米哌妥林血药浓度增加	避免联用, 如需使用应密切监测患者不良反应

注: C_{max}, 血药峰浓度; AUC, 血药浓度时间曲线下面积; HIV, 人类免疫缺陷病毒; CLL, 慢性淋巴细胞白血病; SLL, 小淋巴细胞淋巴瘤

问题 5: 泊沙康唑的抗菌谱/抗菌活性与其他三唑类抗真菌药有什么不同?

推荐意见:

泊沙康唑的抗菌谱较伊曲康唑和伏立康唑更广, 对曲霉属真菌 (包括部分伏立康唑不敏感烟曲霉)、毛霉目真菌、念珠菌、隐球菌及一些少见真菌均有较好抗菌活性 (见表 2, 3)。

表 2 常见三唑类抗真菌药物的抗菌谱^[20]

病原菌	泊沙康唑	艾沙康唑	伏立康唑	伊曲康唑	氟康唑
白念珠菌	++	++	++	++	++
光滑念珠菌	++	++	++	+	+
近平滑念珠菌	++	++	++	++	++
热带念珠菌	++	++	++	++	++
克柔念珠菌	++	++	++	+	-
葡萄牙念珠菌	++	++	++	++	++
烟曲霉	++	++	++	+	-
新生隐球菌	++	++	++	++	++
毛霉目	++	++	-	-	-
镰刀菌	++	++	++	+	-
赛多孢菌	+	+	+	+	-
皮炎芽生菌	++	++	++	++	+
粗球孢子菌	++	++	++	++	++
荚膜组织胞浆菌	++	++	++	++	+

注: “++”表示抗菌活性强; “+”表示抗菌活性弱; “-”表示无抗菌活性

表 3 常见三唑类抗真菌药物对曲霉/毛霉的体外敏感性^[21]

病原菌	MIC ₉₀ (mg/L)			
	泊沙康唑	艾沙康唑	伏立康唑	伊曲康唑
曲霉属				
烟曲霉	0.5	1	0.5	2
伏立康唑不敏感烟曲霉	1	4	2	8
黄曲霉	0.5	1	1	1
黑曲霉	1	4	2	4
土曲霉	0.25	1	0.5	1
毛霉目	2	2	>8	4

注: MIC₉₀, 90% 最小抑菌浓度

2 泊沙康唑临床应用

问题 6: 泊沙康唑如何用于 IFD 的预防?

推荐意见:

(1) 现有临床研究结果支持选择泊沙康唑作为预防 IFD 的首选抗真菌药物;

(2) 一般情况可选择口服剂型作为预防用药。其中, HSCT 粒细胞缺乏期优先选择肠溶片, 具体推荐详见问题 1; 预防用药时, 推荐泊沙康唑口服混悬液用量为 200 mg (5 mL), 3 次/d; 泊沙康唑肠溶片和注射液的用量为: 负荷剂量, 第 1 天, 2 次/d, 每次 300 mg; 维持剂量, 第 2 天开始, 1 次/d, 每次 300 mg。疗程主要取决于患者的基础疾病以及免疫缺陷的类型、严重程度和持续时间;

(3) HSCT (尤其是半相合移植、脐带血移植或无关供者移植) 患者泊沙康唑预防用药原则上应覆盖移植后 3 个月, 合并急性或慢性移植物抗宿主病 (GVHD) 接受免疫抑制药物治疗者疗程应延长至 GVHD 临床症状控制, 免疫抑制剂基本减停为止;

(4) 重型再生障碍性贫血 (SAA) 患者泊沙康唑预防用药应覆盖整个粒细胞缺乏期 (至中性粒细胞恢复 $> 0.5 \times 10^9/L$); 对于接受抗胸腺/淋巴细胞免疫球蛋白 (ATG/ALG) 治疗的 SAA 患者, 应于开始应用 ATG/ALG 前 1~7 d 开始, 持续用药至 ATG/ALG 治疗后中性粒细胞绝对计数 (ANC) $> 0.5 \times 10^9/L$;

(5) 恶性血液病化疗后粒细胞缺乏持续 1~2 周以上者, 应进行预防性抗真菌治疗, 泊沙康唑预防用药应覆盖整个粒细胞缺乏期 (至中性粒细胞恢复 $> 0.5 \times 10^9/L$);

(6) 肺移植: 如果存在单肺移植、巨细胞病毒 (CMV) 感染及移植前后的曲霉定植等罹患 IFD 的高危因素, 建议进行靶向预防, 可以选择泊沙康唑作为预防用药, 推荐疗程 3~4 个月;

(7)肝移植:患者如果存在慢性重症肝炎、长期黄疸、术前经过广谱抗菌药物治疗、重症监护病房(ICU)停留超过 5 d 及术前机械通气超过 48 h 等发生 IFD 的高危因素,可选择泊沙康唑进行预防用药,术后 10~14 d 未监测到真菌感染迹象停药;若供体存在真菌感染高危因素,建议采用泊沙康唑进行预防,疗程视病情而定;

(8)肾移植:若患者存在移植前慢性阻塞性肺疾病(COPD)、移植物功能恢复延迟、移植后血流感染及急性移植物排斥等发生 IA 的危险因素,应考虑抗真菌预防,疗程 1~2 周,具体视病情而定;若考虑存在明确的供体来源感染,应进行靶向抗真菌治疗,疗程至少 14 d;若供体存在真菌感染高危因素,建议采用泊沙康唑进行预防,疗程视病情而定。

证据总结:

(1)泊沙康唑预防疗效和药物经济学评价良好。

(2)一项大型随机对照研究,纳入 602 例化疗粒细胞缺乏的急性髓细胞白血病/骨髓增生异常综合征(AML/MDS)患者,随机接受泊沙康唑或氟康唑/伊曲康唑进行预防,结果显示:泊沙康唑预防组确诊或临床诊断 IFD 和 IA 的发病率均明显低于氟康唑/伊曲康唑预防组(IFD 发病率为 2% 比 8%, $P < 0.001$; IA 发病率为 1% 比 7%, $P < 0.001$),泊沙康唑预防组的 100 d 死亡风险也显著低于氟康唑/伊曲康唑预防组($P = 0.04$),两组间导致终止用药的不良反应发生率差异无统计学意义(8% 比 8%, $P = 0.94$)^[22]。

(3)一项国际多中心随机对照 III 期临床研究,纳入 600 例 HSCT 后 GVHD 高危患者,随机接受泊沙康唑/氟康唑进行预防,结果显示:泊沙康唑预防组确诊或临床诊断 IFD 的发病率和 IA 发病率均明显低于氟康唑预防组(IFD 发病率为 2.4% 比 7.6%, $P = 0.004$; IA 发病率为 1% 比 5.9%, $P = 0.001$)^[23]。

(4)一项基于中国血液病抗真菌治疗评估(CAESAR)研究的分析显示,HSCT 患者($n = 1\ 053$)中,粒细胞缺乏持续 2 周以上、激素的使用、糖尿病、半相合移植及无关供者移植均是患者发生 IFD 的危险因素^[24]。

(5)一项针对中国造血干细胞移植患者的 IFD 流行病学、治疗和结局的多中心前瞻性观察性研究(CAESAR 研究)显示,干细胞来源于脐带血的患者中累积 IFD 的发生率显著高于来源于骨髓和外周血

的患者(脐带血比其他来源, $P = 0.02$)^[25]。

(6)中国真实世界研究显示:使用泊沙康唑口服混悬液对血液疾病患者进行抗真菌预防 ≥ 4 d,总体 IFD 突破率为 1.6%^[26]。

(7)在我国进行的药物经济学评价研究显示:泊沙康唑口服混悬液在血液恶性肿瘤患者进行 IFD 预防中,相比氟康唑/伊曲康唑,更具有成本效果[增量成本效果比(ICER)为 8 784.4 美元/质量调整生命年(QALY),即每增加一个 QALY 所需支付的成本增量为 8 784.4 美元,低于支付意愿阈值 31 315 美元/QALY]。泊沙康唑肠溶片在高收入地区具有成本效果(ICER 为 28 641.8 美元/QALY)^[27]。

(8)另一项评估显示:基于中国人群,无论是对化疗患者还是对于 HSCT 患者,泊沙康唑肠溶片用于预防侵袭性真菌感染相比伏立康唑片均是更具有成本效果的治疗方案^[28]。目前泊沙康唑口服混悬液预防 IFD 的适应证已纳入我国医保目录。

(9)《器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范(2019 版)》^[29]中指出,肺和心脏联合移植受者中,若存在肺移植前后有曲霉或其他真菌定植、获取供肺后发现曲霉感染、术前或术后有鼻窦真菌感染、单肺移植、术后早期存在气道吻合口问题、CMV 感染或 CMV 肺炎等危险因素,建议进行系统性抗真菌靶向预防,推荐雾化吸入两性霉素 B 联合泊沙康唑作为治疗方案之一。

(10)2019 年版《美国移植学会指南:实体器官移植受者侵袭性曲霉病》^[30]中指出,肺移植患者中,应基于诊断检测的可及性,进行 IA 的一般预防(强推荐;中等质量证据);肺移植患者中出现 1 个以上危险因素[早期气道出血;使用阿仑单抗或抗胸腺细胞球蛋白;CMV 感染;出现排斥或免疫抑制增强,尤其是移植术后使用 T 淋巴细胞耗竭单抗;获得性低丙球蛋白血症($IgG < 4$ g/L)]时,可考虑进行 IA 靶向抗真菌预防(弱推荐,低质量证据);推荐泊沙康唑肠溶片(300 mg/d)作为曲霉感染预防的抗真菌药物之一。对于肝移植患者,推荐 IA 高风险患者进行靶向抗真菌预防。另外,指南还推荐肾移植时或肾移植 7 d 内的患者进行靶向抗真菌预防,靶向预防治疗应持续 14~21 d(强推荐,高质量证据)。

(11)一项对梅奥诊所移植中心数据进行的回顾性分析^[31]发现,10 例肝移植后诊断 GVHD 的患者出现了严重感染,其中有 4 例患者采用了泊沙康唑进行抗真菌预防,这 4 例患者中仅 1 例出现了突

破性真菌感染。

(12) 2017 年版《ESCMID/ECMM/ERS 曲霉病的诊断和管理指南》^[32]中指出,肾移植患者中,若存在移植前 COPD、移植物功能延迟、移植后血流感染及急性移植物排斥等 IA 危险因素,应考虑抗真菌预防(推荐等级 A,证据等级 IIh)。

问题 7:泊沙康唑如何用于 IA 治疗?

推荐意见:

(1) 现有证据支持泊沙康唑用于 IA 一线治疗,并推荐其作为首选药物之一;治疗 IA 时,可根据患者情况选用泊沙康唑肠溶片或注射液,两者在与其他药物的相互作用方面差异无统计学意义。对于危重、有进食困难、插管(如气管插管、留置鼻胃管及鼻肠管等)的患者建议泊沙康唑注射液序贯肠溶片进行 IA 治疗。其他患者可直接使用肠溶片进行 IA 治疗;泊沙康唑用于 IA 治疗的推荐剂量为:第 1 天,2 次/d,每次 300 mg(注射液或肠溶片);从第 2 天开始,每次 300 mg(注射液或肠溶片),1 次/d。总疗程至少 6~12 周,具体疗程视患者的病情严重程度、免疫状态及治疗反应而定;

(2) 现有证据及指南支持泊沙康唑用于 IA 的挽救治疗,用法用量与用于 IA 一线治疗相同。但对于唑类耐药曲霉或其他难治性霉菌感染,在严密监测的情况下,高剂量泊沙康唑也是一种可选的治疗方案(中位剂量 600 mg/d;第 1 天负荷剂量 300 mg,2 次/d,其后维持剂量为 400~750 mg/d,一般可以从 300 mg/d 起,根据血药谷浓度监测结果进行调整,每次剂量增加不超过 200 mg)。

证据总结:

(1) 2021 年发表于 *Lancet* 上泊沙康唑对比伏立康唑一线治疗 IA 的大型 III 期临床非劣效研究显示:在意向治疗人群中,泊沙康唑疗效非劣于伏立康唑,42 d 全因病死率分别为 15% 和 21% ($P < 0.0001$);在 IA 拟诊患者中,泊沙康唑组获得了比伏立康唑组更低的 42 d 全因病死率:9% 比 23% (治疗差异 -14.1%, 95% CI -25.7 ~ -3.0);泊沙康唑组治疗相关不良事件发生率低于伏立康唑组:30% 比 40% (治疗差异 -10.2%, 95% CI -17.9 ~ -2.4),其中泊沙康唑组治疗相关眼部不良反应(2% 比 10%, 治疗差异 -8.0%, 95% CI -12.2 ~ -4.5)和精神不良反应(2% 比 8%, 治疗差异 -5.6%, 95% CI -9.5 ~ -2.2)发生率均低于伏立康唑组^[33]。

(2) 德国一项回顾性临床研究,纳入 36 例伏立康唑难治或不耐受的 IA 患者,泊沙康唑挽救治疗

60 d 的总治疗成功率高达 72.2%,伏立康唑治疗期间出现异常的实验室指标(如天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶及碱性磷酸酶等)均有不同程度的恢复,且无患者因不良反应中止治疗^[34]。

(3) 2016 年美国感染病学会制订的《曲霉病诊断和管理实践指南》^[4]推荐泊沙康唑用于 IA 挽救治疗(强推荐,中等质量证据)。

(4) 一项荷兰回顾性研究,纳入 16 例唑类耐药曲霉或其他难治性霉菌感染患者(其中 7 例为伏立康唑耐药),发现对于伏立康唑耐药的患者,艾沙康唑具有交叉耐药的风险,而泊沙康唑的最小抑菌浓度(MIC)仍相对较低(0.25~2 mg/L),经过高剂量泊沙康唑(中位给药剂量为 600 mg/d)治疗,4 例伏立康唑耐药患者存活,其他 3 例患者死于基础疾病^[35]。

问题 8:泊沙康唑口服剂型如何用于慢性肺曲霉病(CPA)治疗?

推荐意见:

(1) 现有证据和指南支持泊沙康唑口服剂型用于 CPA 的治疗;

(2) 建议泊沙康唑口服混悬液 400 mg,2 次/d;或泊沙康唑肠溶片 300 mg,1 次/d。疗程至少 6 个月,具体疗程视患者的病情严重程度、宿主因素及治疗反应而定。

证据总结:

(1) 泊沙康唑口服剂型安全性良好,在长期用药中具有优势。

(2) 一项汇总分析纳入 2 项泊沙康唑 II/III 研究中的 428 例发热性中性粒细胞减少或难治性侵袭性真菌感染患者,其中 109 例患者接受泊沙康唑口服混悬液治疗 ≥ 6 个月,结果显示泊沙康唑长期用药未增加不良事件发生风险且未出现新的不良事件^[36]。

(3) 一项英国回顾性临床研究纳入 79 例接受泊沙康唑口服混悬液治疗的 CPA 患者,初始治疗组($n = 21$)中位用药 28 周,挽救治疗组($n = 58$)中位用药 31 周,结果显示:泊沙康唑口服混悬液治疗 6 个月的有效应答率为 61%,12 个月时为 46%,且耐受性良好^[37]。因此,2016 年欧洲临床微生物和感染病学会/ERS 联合发布的《慢性肺曲霉病的诊断和管理指南》^[38]推荐泊沙康唑作为治疗 CPA 的口服抗真菌药物之一(推荐等级 B,证据等级 II)。

(4) 健康人群中,泊沙康唑肠溶片较口服混悬液的生物利用度更高,禁食状态下,肠溶片 C_{max} 和血

药浓度时间曲线下面积 (AUC) 分别较口服混悬液提高近 4 倍和 3 倍^[7]。

问题 9: 泊沙康唑如何用于毛霉病治疗?

推荐意见:

(1) 现有临床研究证据和相关指南支持泊沙康唑用于毛霉病治疗, 抗真菌治疗前及治疗期间应仔细评估外科手术的可能性;

(2) 泊沙康唑可用于毛霉病的一线治疗。尤其是对于有基础肾脏疾病或肾功能不全、两性霉素 B 脂质制剂/两性霉素 B 不耐受或药物不可及的患者 (不包括中枢神经系统感染的患者), 推荐泊沙康唑作为首选治疗之一; 一线治疗时优选泊沙康唑注射液 300 mg, 2 次/d (第 1 天), 后续 300 mg, 1 次/d, 病情稳定后可用泊沙康唑肠溶片 300 mg, 1 次/d 序贯治疗; 疾病稳定者初始治疗也可选用泊沙康唑肠溶片 300 mg, 2 次/d (第 1 天), 后续 300 mg, 1 次/d;

(3) 对于危重症患者, 可以使用泊沙康唑注射液或肠溶片 (优先考虑注射液) 联合两性霉素 B 脂质制剂或两性霉素 B 进行抗真菌治疗;

(4) 泊沙康唑注射液或肠溶片可用于毛霉病的挽救治疗, 优选注射液。必要时可考虑联合两性霉素 B 脂质制剂或两性霉素 B。

证据总结:

(1) 泊沙康唑对毛霉有较好的抗菌活性。体外药敏研究显示: 使用泊沙康唑的第 2 天, 按照欧洲药敏试验委员会 (EUCAST) 和美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 推荐的方法测得的总体 MIC 分别为 1 mg/L 和 0.25 mg/L, 在三唑类药物中 MIC 最低, 且对多种毛霉目真菌均有较好的抗菌活性^[39]。

(2) 一项回顾性队列研究显示, 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 相关的毛霉病使用两性霉素 B 脂质体联合口服泊沙康唑, 74.6% 的患者临床和 CT 显示预后良好并出院^[40]。

(3) 一项研究显示, 毛霉病患者接受泊沙康唑治疗中位时间 5 个月后, 完全缓解率为 64.6%, 部分缓解率为 7.3%, 病情稳定为 1.0%^[41]。

(4) 2019 年 ECMM 发布的《全球毛霉病的诊断和管理指南》^[4] 推荐泊沙康唑用于毛霉病的一线治疗: 泊沙康唑肠溶片或注射液 (推荐等级 B, 证据等级 II tu), 泊沙康唑口服混悬液 (推荐等级 C, 证据等级 II u); 挽救治疗: 泊沙康唑肠溶片或注射液 (推荐等级 A, 证据等级 II t), 泊沙康唑口服混悬液 (推荐等级 C, 证据等级 II u)。

问题 10: 除用于 IA 和毛霉病治疗, 泊沙康唑还

可用于哪些 IFD 的治疗?

推荐意见:

体外药敏试验结果和小样本的临床研究、病例报道支持将泊沙康唑用于念珠菌、隐球菌、球孢子菌、镰刀菌或尖端赛多孢菌等真菌感染挽救性治疗, 适用于标准方案治疗失败的患者。

证据总结:

(1) 2007 年发表的一项针对人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者继发口咽念珠菌或食道念珠菌的国际多中心、III 期、开放性临床研究显示, 在氟康唑和/或伊曲康唑治疗失败的改良意向治疗人群中 ($n = 176$), 泊沙康唑治疗 28 d 的临床应答率高达 75%, 所有意向人群中 ($n = 199$) 因不良反应终止治疗的比例仅为 4%^[42]。

(2) 动物实验的结果显示, 泊沙康唑与两性霉素 B 联用, 可以促进两性霉素 B 在脑组织中的分布, 从而改善对隐球菌性脑膜炎的治疗效果。潜在的机制可能与泊沙康唑竞争性结合血浆蛋白使游离两性霉素 B 增加有关^[43]。

(3) 一项多中心开放标签研究的结果显示, 纳入 330 例中枢神经系统真菌感染的患者, 其中 29 例患者为隐球菌感染, 应用泊沙康唑进行挽救治疗后, 48% 的隐球菌感染患者治疗成功^[44]。临床中也有泊沙康唑成功治疗新生隐球菌性脑膜炎^[45] 和肝移植受者隐球菌血症^[46] 的病例报道。

(4) 美国一项回顾性分析显示, 对 16 例球孢子菌病患者使用泊沙康唑挽救治疗 17 个月后, 75% 的患者取得了临床改善^[47]。

(5) 美国一项回顾性分析纳入 21 例两性霉素 B 难治性侵袭性镰刀菌感染患者, 其中主要为肺镰刀菌和播散性镰刀菌感染, 泊沙康唑治疗 12 个月的成功率为 48%^[48]。

(6) 西班牙的病例报道显示, 3 例肺移植后尖端赛多孢菌感染患者使用泊沙康唑治疗后, 2 例取得了临床和影像学治愈^[49]。

3 特殊人群用药

问题 11: 肝肾功能不全患者使用泊沙康唑进行抗真菌治疗时需要注意哪些问题?

推荐意见:

(1) 轻度至重度肝功能不全患者, 不建议对泊沙康唑剂量进行调整。在泊沙康唑开始治疗和治疗期间, 需对肝功能进行监测评估;

(2) 泊沙康唑口服混悬液和肠溶片用于轻度至

重度肾功能受损患者时,不需要进行剂量调整。重度肾功能不全患者中,AUC 估计值范围存在较高的变异性(变异系数=96%),必须加强病情监测和评估,警惕突破性真菌感染;

(3)在中度或重度肾功能不全[估算的肾小球滤过率(eGFR) < 50 mL/min]患者接受泊沙康唑注射液治疗时,由于静脉剂型辅料中的 SBECD 容易出现体内蓄积,需要对患者的获益/风险进行审慎评估,密切监测血清肌酐水平,必要时更换为泊沙康唑肠溶片治疗。

证据总结:

使用泊沙康唑,肝毒性发生率低。Lass-Flörl^[50]的文献综述显示,使用泊沙康唑的肝毒性发生率为 2% ~ 3%,低于伏立康唑(10% ~ 23%)、氟康唑(5% ~ 20%)及伊曲康唑(8.5%),也低于艾沙康唑说明书所显示的肝毒性发生率(7.9%)^[51]。

问题 12:泊沙康唑对孕妇及哺乳期妇女、儿童、老年患者用药是否安全,使用时是否需要调整剂量? 推荐意见:

(1)妊娠妇女:尽管在妊娠妇女中使用泊沙康唑的现有数据尚不足以确定其与药物相关的重大出生缺陷、流产以及母体或胎儿不良后果的风险。但是,根据动物实验的研究结果推测,给予妊娠妇女泊沙康唑后可能会对胎儿造成伤害,应告知妊娠妇女本品对胎儿的潜在风险;

(2)哺乳期妇女:泊沙康唑可排泄至哺乳大鼠的乳汁中,但尚不知本品是否会排泄至人乳中。因为本品在哺乳婴儿中存在发生严重不良反应的潜在可能,在决定是否给予哺乳期妇女泊沙康唑治疗时,应审慎权衡哺乳母亲接受泊沙康唑治疗的必要性和其哺乳婴儿所面临的风险;

(3)儿童:目前可用于儿童的泊沙康唑剂型包括注射液、肠溶片、速释口服混悬液和缓释干混悬剂,目前国内尚无缓释干混悬剂上市。因此,本共识中有关口服混悬剂型的推荐意见均仅适用于速释口服混悬液。现有证据支持泊沙康唑口服混悬液用于 1 月龄及以上儿童。粒细胞缺乏超过 2 周、或接受嵌合抗原受体 T 淋巴细胞免疫疗法(CAR-T)治疗等需要进行抗真菌预防时,或者 HSCT 后持续发热需要抢先抗真菌治疗时,对于婴幼儿可以首选便于服用的泊沙康唑口服混悬液,推荐剂量为 4.5 ~ 6 mg/kg, 3 次/d,每次最大剂量 200 mg,并加强 TDM 监测;对于发生突破性真菌感染的患儿,可选择泊沙康唑肠溶片或注射液,首日剂量为 4.5 ~ 6 mg/kg,

2 次/d,其后维持剂量为 4.5 ~ 6 mg/kg, 1 次/d,每次最大剂量 300 mg,并加强 TDM 监测;根据 TDM 监测血药谷浓度情况也可选择口服混悬液治疗深部真菌感染,4.5 ~ 6 mg/kg, 3 次/d,每次最大剂量 200 mg。使用口服混悬液时,建议与高脂膳食(牛奶、肉类)或酸性碳酸饮料同服,以促进泊沙康唑的吸收。使用针剂时,婴幼儿患者应尽量使用经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)/深静脉给药;

(4)老年用药:总体上,泊沙康唑的药代动力学和安全性在老年患者和其他年龄组患者之间并不存在明显差异,不建议在老年患者中进行剂量调整,高龄患者使用静脉制剂时应加强肾功能监测。

证据总结:

(1)《ECIL-8 指南:肿瘤或造血细胞移植后儿科患者 IFD 诊断、预防和治疗》^[52]推荐对 1 月龄 ~ 12 岁儿童:使用泊沙康唑口服混悬液,起始剂量 6 mg/kg, 3 次/d(推荐等级 A,证据等级 II t);对 13 岁及以上儿童:使用泊沙康唑肠溶片,第 1 天,每次 300 mg, 2 次/d,之后每次 300 mg, 1 次/d。

(2)泊沙康唑美国说明书中^[53]指出,支持泊沙康唑用于 2 岁及以上儿童:对于 13 岁及以上儿童 IA 的治疗,可使用肠溶片和注射液;在侵袭性曲霉和念珠菌感染的预防中,肠溶片用于 2 岁及以上且体质量 > 40 kg 的儿童,注射液用于 2 岁及以上儿童,口服混悬液用于 13 岁及以上儿童;对于 13 岁及以上儿童口咽念珠菌病包括伊曲康唑和/或氟康唑难治性口咽念珠菌病的治疗,可使用口服混悬液。

共识编写组成员:

(按姓氏汉语拼音排序)

- 蔡 芸 中国人民解放军总医院
- 曹 清 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
- 陈佰义 中国医科大学附属第一医院
- 陈尔真 上海交通大学医学院附属瑞金医院
- 陈文慧 中日友好医院
- 范 红 四川大学华西医院
- 冯 靖 天津医科大学总医院
- 冯四洲 中国医学科学院血液病医院
- 郭 颖 南方医科大学珠江医院
- 贺 蓓 北京大学第三医院
- 胡 炯 上海交通大学医学院附属瑞金医院
- 黄 怡 海军军医大学第一附属医院
- 姜尔烈 中国医学科学院血液病医院
- 刘正印 北京协和医院
- 钱文斌 浙江大学医学院附属第二医院
- 瞿介明 上海交通大学医学院附属瑞金医院
- 余丹阳 中国人民解放军总医院
- 施 毅 南京大学医学院附属金陵医院

宋献民 上海交通大学附属第一人民医院
 苏欣 南京大学医学院附属金陵医院
 孙爱宁 苏州大学附属第一医院
 孙于谦 北京大学人民医院
 王长希 中山大学附属第一医院
 王凌伟 深圳市人民医院
 王明贵 复旦大学附属华山医院
 王晓星 中日友好医院
 谢灿茂 中山大学附属第一医院
 徐金富 同济大学附属上海市肺科医院
 徐英春 北京协和医院
 杨家印 四川大学华西医院
 叶枫 广州医科大学附属第一医院
 易述红 中山大学附属第三医院
 俞云松 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
 张弋 天津市第一中心医院
 周建英 浙江大学医学院附属第一医院

执笔者:
 余丹阳 中国人民解放军总医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(4): 241-260. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2020. 04. 001. Working Group of Expert Consensus on Clinical Use of Posaconazole. Expert consensus on clinical use of posaconazole [J]. Int J Respir, 2020, 40(4): 241-260. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2020. 04. 001. (in Chinese)

[2] 泊沙康唑注射液说明书 [EB/OL]. [2022-10-04]. <https://s30.aconvert.com/convert/p3r68-cdx67/a59lc-ajz8n.html>. Instructions for posaconazole injections [EB/OL]. [2022-10-04]. <https://s30.aconvert.com/convert/p3r68-cdx67/a59lc-ajz8n.html>. (in Chinese)

[3] 泊沙康唑肠溶片说明书 [EB/OL]. [2022-10-04]. <https://www.msdcchina.com.cn/wp-content/uploads/2022/06/%E8%AF%BA%E7%A7%91%E9%A3%9E%E7%89%87%E5%89%82%E8%AF%B4%E6%98%8E%E4%B9%A6%E8%BF%9B%E5%8F%A3semi-%E7%AE%80%E7%89%88%E5%8F%BC%88%E6%96%B9%E6%AD%A3%E9%BB%91%E5%8E%BC%89-22.4.18-%E5%8E%BB%E6%A0%87%E6%B3%A8.pdf>. Instructions for posaconazole enteric-coated tablets [EB/OL]. [2022-10-04]. <https://www.msdcchina.com.cn/wp-content/uploads/2022/06/%E8%AF%BA%E7%A7%91%E9%A3%9E%E7%89%87%E5%89%82%E8%AF%B4%E6%98%8E%E4%B9%A6%E8%BF%9B%E5%8F%A3semi-%E7%AE%80%E7%89%88%E5%8F%BC%88%E6%96%B9%E6%AD%A3%E9%BB%91%E5%8E%BC%89-22.4.18-%E5%8E%BB%E6%A0%87%E6%B3%A8.pdf>. (in Chinese)

[4] Cornely OA, Robertson MN, Haider S, et al. Pharmacokinetics and safety results from the phase 3 randomized, open-label, study

of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal disease [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(12): 3406-3413. DOI: 10. 1093/jac/dkx263.

[5] Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(12): e405-e421. DOI: 10. 1016/S1473-3099(19)30312-3.

[6] 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.

[7] Echeverria-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, et al. Pharmacological management of antifungal agents in pulmonary aspergillosis: an updated review [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2022, 20(2): 179-197. DOI: 10. 1080/14787210. 2021. 1962292.

[8] Dekkers BGC, Bakker M, van der Elst KCM, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: an update [J]. Curr Fungal Infect Rep, 2016, 10: 51-61. DOI: 10. 1007/s12281-016-0255-4.

[9] Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma [J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 88(1): 115-119. DOI: 10. 1038/clpt. 2010. 64.

[10] 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]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 155. DOI: 10. 1186/s12879-018-3055-3.

[11] 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.

[12] Walsh TJ, Raad I, 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.

[13] Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69: 1162-1176. DOI: 10. 1093/jac/dkt508.

[14] Blennow O, Eliasson E, Pettersson T, et al. Posaconazole concentrations in human tissues after allogeneic stem cell transplantation [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(8): 4941-4943. DOI: 10. 1128/AAC. 03252-14.

[15] Campoli P, Al Abdallah Q, Robitaille R, et al. Concentration of antifungal agents within host cell membranes: A new paradigm governing the efficacy of prophylaxis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12): 5732-5739. DOI: 10. 1128/AAC.

- 00637-11.
- [16] Drugs. com. Noxafil (posaconazole) drug interactions [EB/OL]. [2022-10-04]. <https://www.drugs.com/drug-interactions/posaconazole,noxafil-index.html>.
- [17] AbbVie Inc, Genentech, Inc. Prescribing information of VENCLEXTA® [EB/OL]. [2022-10-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208573s0271bl.pdf.
- [18] Novartis Pharmaceuticals Corporation. Prescribing information of RYDAPT® [EB/OL]. [2022-10-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207997s0081bledt.pdf.
- [19] 泊沙康唑口服混悬液说明书 [EB/OL]. [2022-10-04]. <https://www.msdechina.com.cn/wp-content/uploads/2022/06/%E8%AF%BA%E7%A7%91%E9%A3%9E%E6%B7%B7%E6%82%AC%E6%B6%B2%E8%AF%B4%E6%98%8E%E4%B9%A6-%E8%BF%9B%E5%8F%A3semi-%E7%AE%80%E7%89%88%EF%BC%88%E6%96%B9%E6%AD%A3%E9%BB%91%EF%BC%89758x465-21.9.26-%E5%8E%BB%E6%A0%87%E6%B3%A8.pdf>. Directions for posaconazole oral suspension [EB/OL]. [2022-10-04]. <https://www.msdechina.com.cn/wp-content/uploads/2022/06/%E8%AF%BA%E7%A7%91%E9%A3%9E%E6%B7%B7%E6%82%AC%E6%B6%B2%E8%AF%B4%E6%98%8E%E4%B9%A6-%E8%BF%9B%E5%8F%A3semi-%E7%AE%80%E7%89%88%EF%BC%88%E6%96%B9%E6%AD%A3%E9%BB%91%EF%BC%89758x465-21.9.26-%E5%8E%BB%E6%A0%87%E6%B3%A8.pdf>. (in Chinese)
- [20] Nett JE, Andes DR. Antifungal agents: Spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(1): 51-83. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.012.
- [21] Carvalhaes CG, Rhomberg PR, Pfaller M, et al. Comparative activity of posaconazole and systemic azole agents against clinical isolates of filamentous fungi from a global surveillance programme [J]. *JAC Antimicrob Resist*, 2021, 3(2): dlab088. DOI: 10.1093/jacamr/dlab088.
- [22] Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole *vs.* fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(4): 348-359. DOI: 10.1056/NEJMoa061094.
- [23] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(4): 335-347. DOI: 10.1056/NEJMoa061098.
- [24] Sun Y, Hu J, Huang H, et al. Clinical risk score for predicting invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of the China Assessment of Antifungal Therapy in Hematological Diseases (CAESAR) study [J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(4): e13611. DOI: 10.1111/tid.13611.
- [25] 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.018.
- [26] Chen X, Wang J, Wang S, et al. Real-world assessment of the effectiveness of posaconazole for the prophylaxis and treatment of invasive fungal infections in hematological patients: A retrospective observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(30): e26772. DOI: 10.1097/MD.000000000026772.
- [27] Shi C, Ye J, Xie Y, et al. Cost-effectiveness of posaconazole *vs.* first-generation triazoles for the prevention of invasive fungal infections among high-risk patients with hematological malignancies in China [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 884846. DOI: 10.3389/fpubh.2022.884846.
- [28] 邵荣杰, 段晓敏, 唐文熙. 泊沙康唑肠溶片与伏立康唑片预防侵袭性真菌病的成本——效果分析 [C]. 中国药科大学, 中国药学会药物经济学专业委员会. 第十一届华夏药物经济学与卫生技术评估论坛资料汇编. 南京, 2019: 101. Shao RJ, Duan XM, Tang WX. Cost-effectiveness of posaconazole *vs.* voriconazole for the prevention of invasive fungal infections [C]. China Pharmaceutical University, Pharmaceutical Economics Committee of Chinese Pharmaceutical Association. Compilation of the 11th Chinese Pharmacoeconomics and Health Technology Evaluation Forum. Nan Jing, 2019: 101. (in Chinese)
- [29] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范 (2019 版) [J]. *器官移植*, 2019, 10(3): 227-236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.002. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Technical specification for clinical diagnosis and treatment of invasive fungal disease in Organ Transplant Recipients (2019 edition) [J]. *Organ Transplantation*, 2019, 10(3): 227-236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.002. (in Chinese)
- [30] Husain S, Camargo JF. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13544. DOI: 10.1111/ctr.13544.
- [31] Chesdachai S, Udompap P, Yetmar ZA, et al. Infectious complications in acute graft-versus-host disease after liver transplantation [J]. *Transpl Infect Dis*, 2022, 24(4): e13843. DOI: 10.1111/tid.13843.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.

- [35] Schauwvlieghe AFAD, Buil JB, Verweij PE, et al. High-dose posaconazole for azole-resistant aspergillosis and other difficult-to-treat mould infections[J]. *Mycoses*, 2020, 63(2):122-130. DOI: 10.1111/myc.13028.
- [36] Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(12):1726-1734. DOI: 10.1086/504328.
- [37] Felton TW, Baxter C, Moore CB, et al. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(12):1383-1391. DOI: 10.1086/657306.
- [38] Denning DW, Cadanel 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. DOI: 10.1183/13993003.00583-2015.
- [39] Arendrup MC, Jensen RH, Meletiadis J. *In vitro* activity of isavuconazole and comparators against clinical isolates of the mucorales order [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(12):7735-7742. DOI: 10.1128/AAC.01919-15.
- [40] Dravid A, Kashiva R, Khan Z, et al. Epidemiology, clinical presentation and management of COVID-19 associated mucormycosis: A single centre experience from Pune, Western India[J]. *Mycoses*, 2022, 65(5):526-540. DOI: 10.1111/myc.13435.
- [41] Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ, et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2013, 39(3):310-324. DOI: 10.3109/1040841X.2012.711741.
- [42] Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(4):607-614. DOI: 10.1086/511039.
- [43] Yang M, Cheng L, Dai Q, et al. A novel cryptococcal meningitis therapy: The combination of amphotericin B and posaconazole promotes the distribution of amphotericin B in the Brain tissue[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:8878158. DOI: 10.1155/2020/8878158.
- [44] Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(4):745-755. DOI: 10.1093/jac/dki288.
- [45] Flores VG, Tovar RM, Zaldivar PG, et al. Meningitis due to *Cryptococcus neoformans*: treatment with posaconazole [J]. *Curr HIV Res*, 2012, 10(7):620-623. DOI: 10.2174/157016212803305970.
- [46] Cleveland KO, Gelfand MS, Rao V. Posaconazole as successful treatment for fungemia due to *Cryptococcus albidos* in a liver transplant recipient[J]. *QJM*, 2013, 106(4):361-362. DOI: 10.1093/qjmed/hcs133.
- [47] Kim MM, Vikram HR, Kusne S, et al. Treatment of refractory coccidioidomycosis with voriconazole or posaconazole [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(11):1060-1066. DOI: 10.1093/cid/cir642.
- [48] Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(10):1398-1403. DOI: 10.1086/503425.
- [49] Solé A, García-Robles AA, Jordá C, et al. Salvage therapy with topical posaconazole in lung transplant recipients with invasive *Scedosporium* infection[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(2):504-509. DOI: 10.1111/ajt.14580.
- [50] Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: A comparative review [J]. *Drugs*, 2011, 71(18):2405-2419. DOI: 10.2165/11596540-000000000-00000.
- [51] 硫酸艾沙康唑胶囊说明书 [EB/OL]. [2022-10-04]. <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16476>.
Instructions for esaconazole sulfate capsules [EB/OL]. [2022-10-04]. <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16476>. (in Chinese)
- [52] Groll AH, Pana D, Lanternier F, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia; 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6):e254-e269. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3.
- [53] Merck Sharp & Dohme Corp. Prescribing information of NOXAFIL® [EB/OL]. [2022-10-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/205596Orig1s014lbl.pdf.

(收稿日期:2022-10-04)

(本文编辑:李亭亭 金建华)