

泊沙康唑预防侵袭性真菌感染有效性和安全性 Meta 分析*

李 斐, 陈悦涵, 李德东[△]

(中国人民解放军总医院, 北京 100853)

摘要:目的 系统评价泊沙康唑预防侵袭性真菌感染的有效性与安全性。方法 计算机检索 PubMed, Embase, Cochrane Library 数据库自建库至 2018 年 6 月的泊沙康唑预防侵袭性真菌感染的随机对照试验, 采用 RevMan 5.0 软件进行系统评价。结果 共纳入 4 项研究。Meta 分析结果显示, 与氟康唑 [$OR=0.43, 95\% CI(0.28, 0.66), P=0.0001$], 伊曲康唑 [$OR=0.74, 95\% CI(0.23, 2.35), P=0.61$] 或两性霉素 B 脂质体 [$OR=0.17, 95\% CI(0.01, 3.69), P=0.26$] 相比, 泊沙康唑预防侵袭性真菌感染效果更好, 体现为更低的侵袭性真菌感染发病率、死亡率; 泊沙康唑与唑类药物 [$OR=0.91, 95\% CI(0.73, 1.13), P=0.37$] 或两性霉素 B 脂质体 [$OR=0.54, 95\% CI(0.13, 2.18), P=0.39$] 不良反应发生率相似。结论 与其他抗真菌药物相比, 泊沙康唑预防侵袭性真菌感染的有效性及安全性较好。

关键词: 泊沙康唑; 侵袭性真菌感染; 有效性; 安全性; Meta 分析; 系统评价

中图分类号: R969.4; R978.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)14-0040-04

Efficacy and Safety of Posaconazole for the Prevention of Invasive Fungal Infections: A Meta-Analysis

LI Fei, CHEN Yuehan, LI Dedong

(Chinese PLA General Hospital, Beijing, China 100853)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections. **Methods** The randomized controlled trials about posaconazole for the prevention of invasive fungal infection were searched from PubMed, Embase and Cochrane Library since the inception to June 2018. The Meta-analysis was performed by RevMan 5.0 software. **Results** A total of 4 randomized controlled trials were included in the study. Meta-analysis results showed that posaconazole was more effective in preventing invasive fungal infections than fluconazole [$OR=0.43, 95\% CI(0.28, 0.66), P=0.0001$], itraconazole [$OR=0.74, 95\% CI(0.23, 2.35), P=0.61$] or amphotericin B liposomes [$OR=0.17, 95\% CI(0.01, 3.69), P=0.26$], which reflected lower incidence of invasive fungal infections and lower mortality. The incidence of adverse reactions of posaconazole was similar to that of azoles [$OR=0.91, 95\% CI(0.73, 1.13), P=0.37$] or amphotericin B liposomes [$OR=0.54, 95\% CI(0.13, 2.18), P=0.39$]. **Conclusion** Compared with other antifungal agents, posaconazole is more effective and safe in the prevention of invasive fungal infections.

Key words: posaconazole; invasive fungal infections; efficacy; safety; Meta-analysis; system evaluation

侵袭性真菌感染主要发生于免疫缺陷患者, 尤其是器官移植及长期使用免疫抑制剂的患者, 进展快, 预后差^[1]。美国传染病学会和欧洲传染病学会的指南均建议, 应在高危情况下(如造血干细胞移植和持续化疗引起中性粒细胞减少症)进行抗真菌预防。目前, 预防侵袭性真菌感染的常用药物包括唑类、棘白菌素类和多烯类, 其中唑类药物因其有效性和安全性而被广泛使用^[2]。泊沙康唑是新一代唑类抗真菌药, 对临床常见病原真菌(包括念珠菌、曲霉菌、接合菌和镰刀菌属)均有很好的抑制作用^[3-4], 美国食品药品监督管理局和我国药品监督管理机构批准其主要用途均包括预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染。虽然许多随机对照试验(RCT)表明了泊沙康唑的优势, 但尚无其预防侵袭性真菌感染有效性和安全性的系统评价^[5-10]。本研究进行了相应分析, 为临床更好地防治侵袭性真菌感染提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准: 研究类型为 RCT; 研究对象为侵袭性真菌感染发生风险较高(但尚未发生)的患者; 干预措施为试验组患者使用泊沙康唑, 对照组患者使用氟康唑等其他常用抗真菌药物; 结果指标为有效性和安全性。

排除标准: 实验室研究; 缺乏对照组; 非预防性用药; 重复发表; 泊沙康唑与其他药物联用; 药代动力学研究或药物经济学评价。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed, Embase, Cochrane Library 数据库自建库至 2018 年 6 月的所有相关文献。同时检索 ClinicalTrials.gov, ISRCTN Register, Netherlands Trial Register, Chinese Clinical Trial Registry, Australian New Zealand Clinical Trials Registry 和 UMIN Clinical Trials Registry 等

*基金项目: 国家自然科学基金[81501730]。

第一作者: 李斐, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电话)010-66937226(电子信箱)life1127@126.com。

[△]通信作者: 李德东, 男, 博士研究生, 主管药师, 研究方向为药理学及临床药学, (电子信箱)lidedong2005@163.com。

临床试验网站,查找正在进行的临床试验以获取未发表的数据。检索词:运用逻辑符、通配符、范围算符等制订检索式,英文文献检索主题词包括“posaconazole”“Noxafil”“antimicrobial”“antifungal”“mycotic infection”“fungemia”“fungi”“Fungus”“fungal infection”“fungal infection”。

1.3 文献筛选和资料提取

采用 Jadad 量表,分别从随机化、分配隐藏、盲法、随机序列产生、退出与失访 5 个方面评价 RCT 的质量,满分 5 分,1~2 分为低质量,3~5 分为高质量^[11]。由 2 名评价员分别筛选符合入选条件的文献,如有分歧则通过协商解决或经第 3 人裁定。

1.4 统计学处理

采用 Cochrane 协作网 RevMan 5.0 软件统计和分析。异质性检验行 Cochrane χ^2 检验和 I^2 检验,计数资料以比值比(OR)作为有效性、安全性评价的效应量。各研究间若无统计学异质性($P > 0.05$, $I^2 < 50\%$)则采用固定效应模型分析,有统计学异质性($P \leq 0.05$, $I^2 \geq 50\%$)则采用随机效应模型分析,必要时行亚组分析。Meta 分析以试验组与对照组的有效率或不良反应发生率的合并率差为效应尺度。采用漏斗图检验发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初查到相关文献 369 篇,包括 294 篇已发表文献和 75 项未发表的在研临床试验。排除 117 篇数据重复文献,根据标题和摘要排除 226 篇,再排除 22 篇不符合要求的文献,最终获得 4 篇文献。

2.2 纳入研究一般情况及其质量评价

共纳入 4 项 RCT,1500 例受试患者(男性占 55.6%),纳入研究的一般情况及其质量评价见表 1。

2.3 有效性评价

侵袭性真菌感染率:4 项研究^[7-10]均有考察。各研究间无统计学异质性($P = 0$, $P = 0.54$),采用固定效应模型分析。结果显示,与氟康唑组相比,泊沙康唑组显著

降低[OR = 0.43, 95% CI(0.28, 0.66), $P = 0.0001$]。泊沙康唑组与伊曲康唑组[OR = 0.74, 95% CI(0.23, 2.35), $P = 0.61$]或两性霉素 B 脂质体组比较[OR = 0.17, 95% CI(0.01, 3.69), $P = 0.26$]均无显著差异。详见图 1。

死亡率:3 项研究^[8-10]有报道。各研究间无统计学异质性($I^2 = 25\%$, $P = 0.26$, $I^2 = 0$, $P = 0.91$),采用固定效应模型分析。结果显示,与对照组相比,泊沙康唑组全因死亡率无显著变化[OR = 0.78, 95% CI(0.59, 1.03), $P = 0.08$],但因侵袭性真菌感染所导致的死亡显著减少[OR = 0.31, 95% CI(0.14, 0.66), $P = 0.002$]。详见图 2。

2.4 安全性评价

泊沙康唑用药后常见不良反应包括消化系统不良反应(如恶心、腹泻、呕吐)和肝胆系统不良反应(如高胆红素血症和肝酶升高)。4 项研究^[7-10]均考察了不良反应发生率。各研究间无统计学异质性($I^2 = 0$, $P = 0.79$),采用固定效应模型分析。结果显示,泊沙康唑用药后与其他唑类药物[OR = 0.91, 95% CI(0.73, 1.13), $P = 0.37$]或两性霉素 B 脂质体[OR = 0.54, 95% CI(0.13, 2.18), $P = 0.39$]不良反应发生率均相当。详见图 3。

3 讨论

近年来,全球侵袭性真菌感染的发生率呈逐年递增趋势,且早期诊治困难极大,故给予高风险患者预防性抗真菌用药有重要的临床意义^[12,13]。作为新一代唑类抗真菌药,泊沙康唑已被很多临床指南列为一线用药。但由于药品价格和用药经验等因素,第 1 代唑类抗真菌药物(如氟康唑和伊曲康唑)仍为临床首选^[13-14]。

泊沙康唑在体外有良好的抗真菌作用,抗菌谱和抗菌能力比其他唑类药物和两性霉素 B 更强^[14],且体内也显示出更强的预防真菌感染的能力。本研究与泊沙康唑比较的是氟康唑、伊曲康唑等第 1 代抗真菌药物,虽然泊沙康唑预防效果更佳,且与目前已有研究结论一致^[15],

表 1 纳入研究的基本情况及其质量评价

纳入研究	研究类型	病例特征	治疗方案		例数(例)		年龄范围(中位年龄,岁)	男性[例(%)]	质量评价(分)
			泊沙康唑组	对照组	泊沙康唑组	对照组			
ULLMANN 2007 ^[7]	多中心双盲 RCT	≥13 岁;异基因造血干细胞移植患者长期使用免疫抑制剂	泊,最长 112 d	氟,最长 112 d	301	299	13~72(41.0)	390(65.00)	5
CORNELY 2007 ^[8]	多中心开放式 RCT	≥13 岁;AML 或 MDS 长期化疗导致粒细胞缺乏	泊,最长 12 周	氟或伊,最长 12 周	304	298	13~82(53.0)	318(52.82)	2
CHAFTARI 2012 ^[9]	单中心开放式 RCT	≥18 岁;异基因造血干细胞移植患者移植后 6 个月内	泊,最长 6 周	两,最长 6 周	24	22	21~70(55.5)	19(41.30)	3
SHEN 2013 ^[10]	多中心开放式 RCT	15~70 岁;AML 或 MDS 长期化疗导致粒细胞缺乏	泊,最长 12 周	氟,最长 12 周	129	123	15~68(40.0)	107(42.46)	2

注:AML 为急性髓细胞白血病,MDS 为骨髓增生异常综合征;泊为泊沙康唑(200 mg,口服,3 次/日),氟为氟康唑(400 mg,1 次/日),伊为伊曲康唑(200 mg,2 次/日),两为两性霉素 B 脂质体(静脉注射,7.5 mg/kg,1 次/周)。

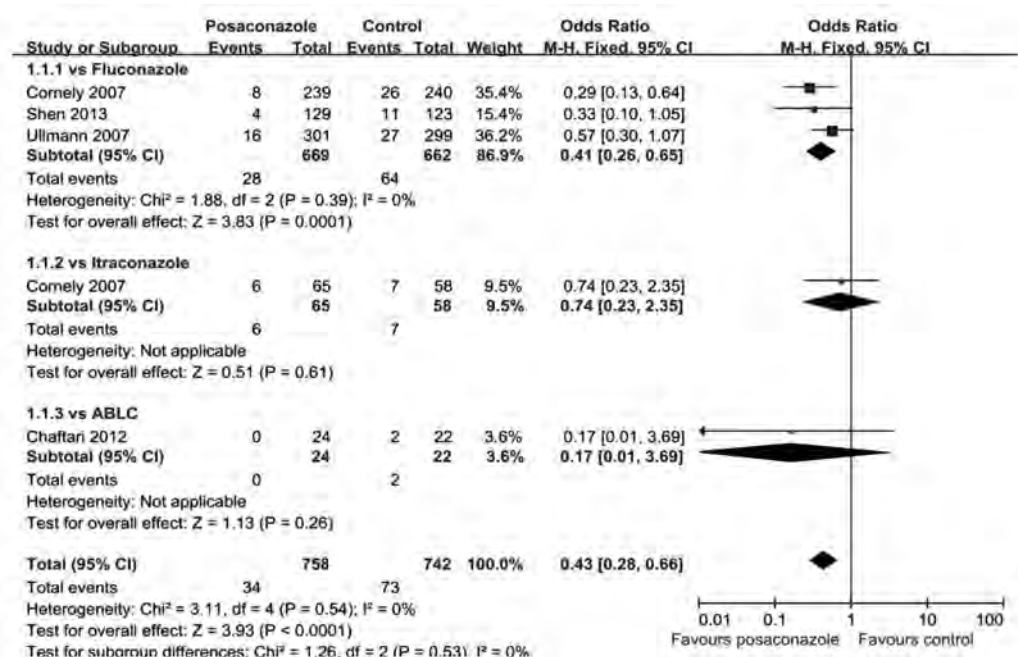


图1 泊沙康唑组与各对照组侵袭性真菌感染发生率 Meta 分析森林图

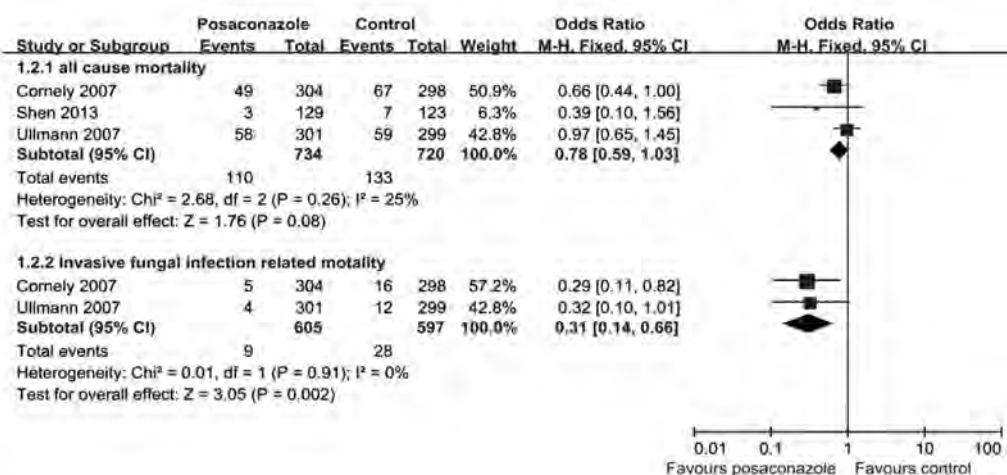


图2 泊沙康唑组与各对照组全因死亡率和侵袭性真菌感染相关死亡率 Meta 分析森林图

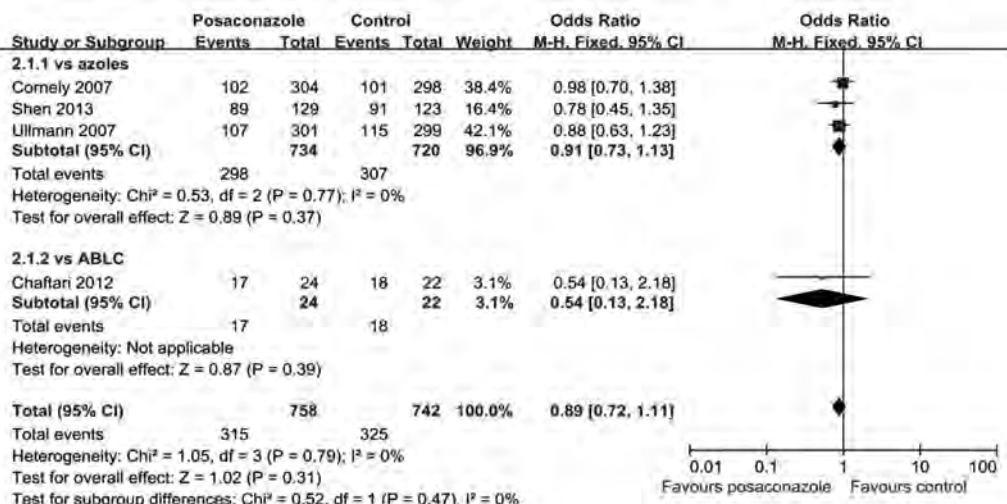


图3 泊沙康唑组与各对照组不良反应发生率 Meta 分析森林图

但目前临床更关注同为第2代唑类抗真菌药物的泊沙康唑和伏立康唑的疗效评价,不过尚无相应RCT,仅1项回顾性研究比较了两药预防侵袭性真菌感染的效果,结果显示无显著性差异^[16]。目前有2项正在进行的RCT比较泊沙康唑和伏立康唑的抗真菌效果(临床试验注册号:NCT01782131和NCT02180165),结果值得期待。此外,泊沙康唑与非唑类药物疗效的比较也是临床关注的热点。本研究中纳入的1篇文献考察了泊沙康唑和两性霉素B脂质体的效果,结果显示,虽然组间侵袭性真菌感染的发生率无显著差异,但泊沙康唑组临床治疗失败率显著减少^[7]。这与RAAD等^[17]的研究结果一致。

本研究结果还显示,泊沙康唑与其他抗真菌药物尤其是唑类药物不良反应发生率相当,这与HACHEM等^[16]的研究结果一致。提示泊沙康唑与其他唑类药物的用药安全性相似^[18-19]。

综上所述,与其他唑类药物相比,泊沙康唑预防侵袭性真菌感染有着更好的有效性和相似的不良反应发生率。但由于较短的上市时间和高昂的价格,临床使用并不广泛,因此,相关研究数据不充分^[20]。本研究中纳入文献数量及相关病例数有限,故得出的结论在指导临床用药方面尚需进一步验证。随着更多的国家将泊沙康唑纳入“医保”范围(我国于2017年纳入),其临床使用会越来越广泛,也越来越规范。

参考文献:

- [1] NEWELL LF, HOLTAN SG. Placental growth factor: What hematologists need to know[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(1): 57-62.
- [2] BADIEE P, HASHEMIZADEH Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management[J]. *Indian J Med Res*, 2014, 139(2): 195-204.
- [3] GROLL AH, WALSH TJ. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005, 3(4): 467-487.
- [4] SABATELLI F, PATEL R, MANN PA, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(6): 2009-2015.
- [5] CLARK NM, GRIM SA, LYNCH JP 3RD. Posaconazole: Use in the Prophylaxis and Treatment of Fungal Infections[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(5): 767-785.
- [6] MCKEAGE K. Posaconazole: a review of the gastro-resistant tablet and intravenous solution in invasive fungal infections[J]. *Drugs*, 2015, 75(4): 397-406.
- [7] ULLMANN AJ, LIPTON JH, VESOLE DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(4): 335-347.
- [8] CORNELLY 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.
- [9] CHAFTARI AM, HACHEM RY, RAMOS E, et al. Comparison of posaconazole versus weekly amphotericin B lipid complex for the prevention of invasive fungal infections in hematopoietic stem-cell transplantation[J]. *Transplantation*, 2012, 94(3): 302-308.
- [10] SHEN Y, HUANG XJ, WANG JX, et al. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study[J]. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2013, 51(9): 738-745.
- [11] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [12] SAHIN SZ, AKALIN H, ERSOY A, et al. Invasive Fungal Infections in Renal Transplant Recipients: Epidemiology and Risk Factors[J]. *Mycopathologia*, 2015, 180(1-2): 43-50.
- [13] PING B, ZHU Y, GAO Y, et al. Second-versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(6): 831-839.
- [14] SUNG AH, MARCELLA SW, XIE Y. An update to the cost-effectiveness of posaconazole vs fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal disease among neutropenic patients in the United States[J]. *J Med Econ*, 2015, 18(5): 341-348.
- [15] KUNG HC, JOHNSON MD, DREW RH, et al. Clinical effectiveness of posaconazole versus fluconazole as antifungal prophylaxis in hematology-oncology patients: a retrospective cohort study[J]. *Cancer Med*, 2014, 3(3): 667-673.
- [16] 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.
- [17] RAAD II, HANNA HA, BOKTOUR M, et al. Novel antifungal agents as salvage therapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: posaconazole compared with high-dose lipid formulations of amphotericin B alone or in combination with caspofungin[J]. *Leukemia*, 2008, 22(3): 496-503.
- [18] MOORE JN, HEALY JR, KRAFT WK. Pharmacologic and clinical evaluation of posaconazole[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(3): 321-334.
- [19] CHAU MM, KONG DC, VAN HAL SJ, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014[J]. *Intern Med J*, 2014, 44(12b): 1364-1388.
- [20] GEDIK H. The expenditures related to the use of antifungal drugs in patients with hematological cancers: a cost analysis[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2015, 7: 537-543.

(收稿日期: 2018-11-08)