

新型抗真菌药艾沙康唑的研究进展

江英骅, 朱利平*

(复旦大学附属华山医院感染科, 上海 200040)

[摘要] 艾沙康唑是新型三唑类抗真菌药物, 尚未在中国上市。艾沙康唑抗菌谱广, 体外研究和临床试验提示对霉菌、酵母菌、双向真菌及一些罕见真菌等均有抗菌活性; 对特殊部位, 如中枢神经系统的感染临床治疗有效; 其血药浓度稳定, 安全性和耐受性好, 长期使用药物相关不良反应少。综述艾沙康唑的药理学特征和临床研究进展, 以期临床用药提供参考。

[关键词] 艾沙康唑; 侵袭性真菌病; 抗真菌药物

[中图分类号] R978.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2021) 06-0427-06

Research Progress of Isavuconazole, a New Antifungal Agent

JIANG Yingkui, ZHU Liping

(Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

[Abstract] Isavuconazole is a novel triazole antifungal agent that has not yet been marketed in China. It has a broad antifungal spectrum. *In vitro* studies and clinical trials have shown that it's active against molds, yeasts, dimorphic fungi and some rare fungi, that it is effective for clinical treatment of infection at special sites such as the central nervous system, and that the blood concentration of isavuconazole is stable, with good safety and tolerability, and with fewer adverse events during long-term use. This review summarizes the pharmacological characteristics and clinical research progress of isavuconazole, aiming to provide reference for clinical medication.

[Key words] isavuconazole; invasive fungal disease; antifungal agent

侵袭性真菌病 (invasive fungal disease, IFD) 好发于免疫低下人群, 其发病率呈逐年上升趋势, 全球年死亡人数超过 150 万例, 是当今世界面临的重大公共卫生挑战^[1]。据最新统计, 在中国侵袭性曲霉病、念珠菌病、隐球菌脑膜炎和毛霉病的年发病率分别为 82.21/10 万人、5.72/10 万人、4.57/10 万人和 0.2/10 万人^[2]。艾沙康唑 (isavuconazole) 是新型三唑类抗真菌药物, 2015 年由美国食品和药品管理局 (FDA) 批准用于侵袭性曲霉病和毛霉病的治疗。2020 年 11 月 28 日, 辉瑞 (Pfizer) 提交的抗真菌药艾沙康唑 (商品名 Cresemba[®]) 治疗成人侵袭性曲霉菌病的营销授权申请 (MAA) 已获得中国药品监督管理局药品审评中心受理审查。目前, 艾沙康唑尚未在中国上市。本文将对艾沙康唑的药理学特征和临床研究进展做一综述, 旨在为今后临

床用药提供参考。

1 药理学特征

1.1 作用机制

艾沙康唑通过抑制细胞色素 P450 (CYP) 介导的 14 α -羊毛甾醇去甲基化, 使得真菌细胞膜麦角固醇合成受抑制, 毒性中间产物羊毛固醇蓄积, 导致了真菌细胞膜结构和功能紊乱、通透性增加和细胞死亡。与其他唑类药物相比, 艾沙康唑特殊的分子结构 [N-(3-乙酰氧基丙基)-N-甲基氨基]-羧甲基基团侧链 (含有 2 个手性中心), 可使三唑环定向与真菌 CYP51 蛋白的结合袋接合, 从而赋予其较广的抗真菌谱, 包括对唑类 [如伊曲康唑 (itraconazole)、伏立康唑 (voriconazole) 和泊沙康唑 (posaconazole)] 耐药的真菌等均具有良好的抗菌活性。

1.2 药代动力学

艾沙康唑以水溶性前药艾沙康唑硫酸酯 (isavuconazonium sulfate) 的形式静脉或口服给药。静脉制剂无需添加 β -环糊精促进药物溶解, 避免了环糊精载体导致肾毒性的风险; 口服药物亦不

接受日期: 2021-03-31

项目资助: 国家自然科学基金面上项目 (No. 81971911)

*** 通信作者:** 朱利平, 主任医师, 教授, 博士生导师;

研究方向: 深部真菌感染的基础与临床研究;

Tel: 021-52887966; **E-mail:** zhulp@fudan.edu.cn

受进食、抑酸剂或黏膜炎的影响。艾沙康唑的口服生物利用度高达 98%, 给药剂量与静脉注射相同, 负荷剂量为每 8 h 给药 200 mg 艾沙康唑 (相当于 372 mg 艾沙康唑硫酸酯), 共 6 剂, 维持剂量为每 24 h 给药 1 剂。艾沙康唑遵循剂量依赖性药代动力学, 在健康受试者中静脉注射 1 h 或口服给药 2~3 h 可达到最大血药浓度, 且个体差异小。艾沙康唑的蛋白结合率高 (约 98%), 组织分布广。Schmitt-Hoffmann 等^[3]在大鼠模型中应用定量全身放射自显影法, 测定了口服给药 (25 mg·kg⁻¹) 后艾沙康唑的组织浓度分布, 发现单次给药 1 h 后胆汁和肝脏中药物浓度最高, 骨骼和眼内药物浓度最低; 单次给药 24 h 后, 脑组织浓度可达血浆浓度的 1.8 倍。在每天 1 次给药 14 d 内, 艾沙康唑可在除大肠黏膜、尿液以外的各器官、组织或体液中达到药物稳态水平, 且无药物蓄积^[3]。艾沙康唑经 CYP3A4/5 代谢, 肾脏排泄率小于 1%, 在轻中度肝功能不全 (Child-Pugh A 级和 B 级) 和肾功能不全患者中无需调整用量。艾沙康唑半衰期较长 (静脉注射为 76~104 h, 口服为 56~77 h), 不存在暴露-反应关系。

艾沙康唑的治疗浓度范围尚未明确。Kaindl 等^[4]

在 SECURE 临床试验队列中观察到, 标准剂量给药时, 97% 的患者艾沙康唑谷浓度波动在 1~7 mg·L⁻¹, 不同时间点谷浓度变异系数的平均值仅 23%。Andes 等^[5]在真实世界研究中观察到, 超过 90% 的患者血药浓度大于 1 mg·L⁻¹, 且未发现艾沙康唑药物浓度和疗效之间的联系, 均提示用药期间无需进行治疗药物浓度监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)。然而, 也有研究发现在接受肾脏替代治疗或体外膜肺氧合的 IFD 患者中, 艾沙康唑中位血药浓度均小于 1 mg·L⁻¹, 且体外膜肺氧合患者需要双倍标准剂量给药才能达到临床试验确定的平均谷浓度水平 (3 mg·L⁻¹)^[6-7]。另外, 在艾沙康唑治疗失败或治疗中出现不明原因的肝功能损害, 以及肥胖、中度肝衰竭、年龄小于 18 岁的患者中, 艾沙康唑血药浓度亦存在差异, 提示特定人群艾沙康唑 TDM 的必要性。

1.3 药效学

1.3.1 体外活性 体外活性评价表明, 艾沙康唑具有广谱抗真菌活性, 包括霉菌、酵母菌、双相真菌等。Jenks 等^[8]总结了艾沙康唑对临床常见致病真菌的体外抑菌活性 (见表 1)。

表 1 艾沙康唑对临床常见致病真菌的体外抑菌活性

Table 1 *In vitro* antifungal activity of isavuconazole against clinically common pathogenic fungi

病原体	MIC ₅₀ /mg·L ⁻¹	MIC ₉₀ /mg·L ⁻¹
烟曲霉 (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	0.25~1.0	0.5~2.0
土曲霉 (<i>Aspergillus terreus</i>)	0.38~0.5	0.5
黄曲霉 (<i>Aspergillus flavus</i>)	0.38~2.0	0.5~2.0
黑曲霉 (<i>Aspergillus niger</i>)	0.5	0.75~2.0
镰刀菌属 (<i>Fusarium spp.</i>)	8.0~> 32	> 0.8~> 32
尖端赛多孢 (<i>Scenedosporium apiospermum</i>)	> 32	> 32
毛霉属 (<i>Mucor spp.</i>)	2	> 32
根霉属 (<i>Rhizopus spp.</i>)	1	> 32
白念珠菌 (<i>Candida albicans</i>)	0.015	< 0.015~0.03
光滑念珠菌 (<i>Candida glabrata</i>)	< 0.015~0.5	0.2~2.0
克柔念珠菌 (<i>Candida krusei</i>)	< 0.015~0.5	< 0.015~1.0
近平滑念珠菌 (<i>Candida parapsilosis</i>)	< 0.015~0.06	0.023~0.12
热带念珠菌 (<i>Candida tropicalis</i>)	< 0.015~0.06	< 0.015~0.5
新生隐球菌 (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	< 0.015~0.6	< 0.015~0.12
格特隐球菌 (<i>Cryptococcus gattii</i>)	0.03~0.06	0.06~0.125
毛孢子菌属 (<i>Trichosporium spp.</i>)	0.06	0.5

MIC₅₀: 抑制 50% 真菌生长的最低药物浓度; MIC₉₀: 抑制 90% 真菌生长的最低药物浓度

1.3.2 不良反应 与其他三唑类药物相比, 艾沙康唑具有良好的安全性和耐受性, 其最常见的不良反应包括恶心、呕吐、腹泻等消化道症状和肝功能损害,

通常无需停药。临床试验研究表明, 艾沙康唑的不良反应发生率显著低于伏立康唑 (42% vs 60%), 在药物相关肝功能异常、眼部疾病和皮肤软组织疾

病的发生率方面均存在统计学差异^[9]。艾沙康唑长期用药(>6个月)不良反应发生率为32%~56%^[10]。另有研究预测了艾沙康唑发生不良反应的血药浓度临界值为4.6 mg·L⁻¹^[11]。值得注意的是,艾沙康唑可导致剂量依赖性QT间期缩短。Mellinghoff等^[12]评估了26例IFD患者治疗期间QT间期变化,发现24例患者在中位治疗10 d时,QT间期较治疗前平均下降7.4%±5.8%,且随访至治疗55 d和110 d时可观察到QT间期进一步缩短。目前,尽管艾沙康唑相关QT间期缩短的临床意义未明,尚无证据表明其与心脏病发病风险相关,但仍被禁用于家族性短QT综合征患者。

1.3.3 药物相互作用 艾沙康唑是CYP3A4的底物,药代动力学参数受CYP3A4抑制剂(酮康唑、大剂量利托那韦等)或诱导剂(长效巴比妥酸、利福平、卡马西平等)的影响。其次,艾沙康唑也是CYP3A4抑制剂和肠道P-糖蛋白外排泵抑制剂,联用可导致西罗莫司、他克莫司、环孢素、秋水仙碱、地高辛等药物浓度升高。艾沙康唑可使健康者他克莫司和西罗莫司曲线下面积分别增加2.3倍和1.8倍,使实体器官移植患者他克莫司血药浓度/给药剂量(concentration/dose, C/D)比值升高1.3倍^[13]。Kieu等^[13]也提出,造血干细胞移植患者中他克莫司或西罗莫司C/D比值在艾沙康唑给药后2周内升高1.42倍~1.56倍,但未发现艾沙康唑浓度和C/D比值之间有关联。此外,新近一项基于EUCAST微量稀释棋盘法的体外真菌药敏试验,探索了艾沙康唑与免疫抑制剂联用对30株曲霉分离株的抗菌活性,结果发现,艾沙康唑与他克莫司、环孢素A和西罗莫司联用表现出了协同效应,增效率分别为56%、20%和10%^[14]。有趣的是,艾沙康唑与他克莫司联用对大多数唑类耐药分离株和所有艾沙康唑最低抑菌浓度大于或等于8 mg·L⁻¹的分离株也能产生协同作用^[14]。

2 临床研究进展

2.1 动物模型研究

近年来,一系列动物模型研究评估了艾沙康唑的体内抗真菌活性。Gebremariam等^[15]构造免疫抑制小鼠肺毛霉病模型,比较了艾沙康唑、米卡芬净、

两性霉素B单药或联合用药的疗效,发现3组单药治疗的小鼠生存率均相当,但两性霉素B可更快降低靶器官真菌负荷,且艾沙康唑和米卡芬净联用未观察到协同或拮抗作用。在曲霉感染方面,Guest等^[16]在外源性真菌性眼内炎小鼠模型中,发现艾沙康唑可显著降低眼部真菌负荷、保护视网膜结构功能,并通过降低感染眼内炎性细胞因子(如:肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 、白介素-6)水平和炎症细胞浸润,促进疾病转归。另外,在隐球菌脑膜脑炎动物模型中,Kovanda等^[17]发现艾沙康唑和氟康唑疗效相当,但未观察到艾沙康唑的剂量依赖性反应。Wiederhold等^[18]则进一步比较了2种剂量口服艾沙康唑的疗效,发现高剂量艾沙康唑可显著降低脑脊液隐球菌负荷,提高生存率。

2.2 临床试验研究

艾沙康唑有3项重要的Ⅲ期临床试验,对其有效性和安全性进行了评价,分别为:治疗侵袭性曲霉病的SECURE(安全性)试验,治疗罕见真菌病或肾功能不全患者曲霉感染的VITAL(非常重要性)试验和治疗侵袭性念珠菌病的ACTIVE(活性)试验。

SECURE试验为艾沙康唑对比伏立康唑的非劣效性、随机双盲、多中心研究。2组均有超过80%患者合并血液系统恶性肿瘤,超过20%的患者接受了异基因骨髓移植(bone marrow transplantation, BMT)或造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。意向性分析发现,艾沙康唑和伏立康唑组42 d全因死亡率(主要终点)分别为19%和20%,在治疗结束时临床有效率分别为62%和60%^[9]。该试验分析发现,艾沙康唑对中性粒细胞缺乏合并侵袭曲霉菌病患者的疗效和安全性与伏立康唑亦相当^[19]。

VITAL试验是一项单臂、开放性、多中心临床研究,在纳入的37例毛霉病患者中,22例(59%)合并血液系统恶性肿瘤,13例(35%)接受了HSCT;肺部累及者占59%,其中有1/2同时累及其他部位;艾沙康唑中位治疗时间为84 d,21例为初始治疗,16例为挽救治疗。结果显示,初始治疗组和挽救治疗组的42 d死亡率(主要终点)分别为33%和37%,治疗结束时部分缓解率分别为32%和

37%^[20]。将艾沙康唑初始治疗病例与 FungiScope 数据库配对的两性霉素 B 初始治疗毛霉病病例比较发现, 2 组 42 d 死亡率 (33% vs 41%) 和 84 d 存活率 (57% vs 50%) 均无显著差异^[20]。该试验分析也显示了艾沙康唑对罕见真菌的活性, 包括外瓶霉、阿萨希毛孢子菌、镰刀菌、帚霉菌等, 治疗成功率为 57.7%^[20]。此外, Schwartz 等^[21]进一步分析了 SECURE 和 VITAL 研究中中枢神经系统 IFD, 毛霉、曲霉和隐球菌感染分别占 30.6%、22.2% 和 13.9%, 艾沙康唑治疗结束时总体临床有效率为 58.3%, 生存率为 69.4%, 提示艾沙康唑于中枢神经系统感染也有较好的抗菌活性。

ACTIVE 试验是一项随机、双盲、非劣效性研究, 比较了静脉序贯口服艾沙康唑方案 (221 例) 和静脉卡泊芬净序贯口服伏立康唑方案 (219 例) 治疗侵袭性念珠菌病的疗效和安全性。然而, 在研究主要终点 (静脉药物治疗有效) 评估中, 艾沙康唑未能证明在疗效方面不劣于卡泊芬净 (治疗成功率: 60.3% vs 71.1%)^[22]。

2.3 真实世界研究

艾沙康唑在临床试验中得到了满意的临床疗效, 真实世界研究数据虽然有限, 但也获得了一致结论。Hassouna 等^[23]回顾性纳入了 91 例应用艾沙康唑治疗的 IFD 患者, 64% 患者合并急性白血病, 42 d 死亡率为 24%, 总体治疗有效率为 62%。在另一项回顾性多中心研究中, 67% 患者合并急性白血病, 33% 患者接受了 HSCT, 总体有效率为 67.2%, 艾沙康唑作为初始治疗和挽救治疗有效率基本相当 (60.5% vs 70.9%)^[24]。此外, Pagano 等^[25]总结了文献报道的 42 例艾沙康唑治疗非血液病患者合并 IFD 的临床特征, 主要包括有曲霉病 13 例、毛霉病 12 例、球孢子菌脑膜炎 9 例和荚膜组织胞浆菌 3 例等, 最常见的免疫低下基础疾病为糖尿病 (23.8%) 和实体器官移植 (14.3%)。其中, 艾沙康唑为一线治疗方案的有 7 例, 其余为挽救治疗方案, 临床治疗成功率为 76.2%, 不良反应发生率为 21.4%, 仅 3 例患者因不良反应而中断治疗。

近年来, 艾沙康唑因其抗菌谱广、安全性高和耐受性好的特点, 临床上也被用于真菌感染高危人群

的预防用药, 但尚无确切结论。有 2 项回顾性观察研究, 在免疫低下人群中评估了艾沙康唑作为预防用药的有效性和耐受性。Samanta 等^[26]纳入了预防性应用艾沙康唑 (144 例) 或伏立康唑 (156 例) 的肺移植患者, 总体 1 年 IFD 发生率为 8%, 其中突破感染率为 3%, 预防性应用抗真菌药物超过 90 d 可显著降低 1 年 IFD 发生率。艾沙康唑组有 11% 患者因药物相关不良事件停药, 显著低于伏立康唑组 (11% vs 36%), 2 组最常见停药原因分别为缺乏口服制剂和肝毒性。然而, Fontana 等^[27]发现, 在新发或复发/难治性急性髓细胞白血病患者中, 一级预防性应用艾沙康唑发生突破性侵袭性曲霉病的比例较泊沙康唑和伏立康唑高, 分别为 6.8%、1.3% 和 0%, 且 3 种药物发生突破性 IFD 的总体比例分别为 10.2%、4.1% 和 1.1%。此外, 新近一项前瞻性、单中心研究也在 99 例 HSCT 患者中开展, 该研究中艾沙康唑中位预防时间为 90 d, 3.1% 的患者发生突破性念珠菌血症而无霉菌感染的报道^[28]。值得注意的是, 除了曲霉菌和念珠菌, 艾沙康唑治疗期间突破性感染其他罕见真菌如毛霉菌、阿萨希毛孢子菌、镰刀菌等均有报道^[29]。有研究提出, 艾沙康唑预暴露诱导了病原菌高致病性表型, 可能是导致治疗突破的原因之一^[30]。艾沙康唑的预防作用仍需进一步探索, 目前仍有 2 项临床试验 (NCT03149055、NCT03019939) 正在进行中。

2.4 指南推荐

欧洲白血病感染会议 (ECIL-6) 和欧洲临床微生物学和感染病学会 (ESCMID) / 欧洲医学真菌学联合会 (ECMM) 发布的侵袭性曲霉病指南, 均推荐艾沙康唑作为治疗血液病患者侵袭性曲霉病的一线治疗方案 (AI 等级)^[31-32]。在美国传染病学会 (IDSA) 发布的指南中, 艾沙康唑推荐等级为 AII, 伏立康唑仍为血液病患者的首选用药方案 (AI 等级)^[33]。但在非血液病患者中, 由于艾沙康唑的临床证据有限, 治疗仍首选伏立康唑。在毛霉病方面, 更新的 ESCMID/ECMM 指南推荐艾沙康唑用于毛霉病的初始治疗 (BII 等级) 和挽救治疗 (AI 等级)^[34]。

3 结语与展望

综上所述, 艾沙康唑在治疗侵袭性曲霉病方面

与伏立康唑疗效相当, 在治疗毛霉病方面与两性霉素 B 疗效相当, 且作为初始和挽救治疗的有效率相当, 但在治疗侵袭性念珠菌病方面不优于卡泊芬净, 临床治疗隐球菌感染有效但缺乏队列研究。由于艾沙康唑抗菌谱广、药物相互作用少、血药浓度稳定、不良反应少、长期使用安全性好的优势, 故也被用

作高危人群的预防用药, 但其预防作用尚有待进一步临床研究验证。此外, 艾沙康唑对罕见真菌的活性也提示其作为联合用药治疗高度侵袭性或难治性 IFD 以及多重真菌感染的可能性。值得注意的是, 动物模型和个案报道已表明艾沙康唑在治疗中枢神经系统感染中的作用, 但仍需进一步探索。

【参考文献】

- [1] Bongomin F, Gago S, Oladele R O, *et al.* Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision[J]. *J Fungi*, 2017, 3(4): 57. DOI: 10.3390/jof3040057.
- [2] Zhou L H, Jiang Y K, Li R Y, *et al.* Risk-based estimate of human fungal disease burden, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(9): 2137-2147.
- [3] Schmitt-Hoffmann A, 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]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(12): e01292-17. DOI: 10.1128/AAC.01292-17.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Zhao Y, Seelhammer T G, Barreto E F, *et al.* Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(1): 89-95.
- [7] Zurl C, Waller M, Schwameis F, *et al.* Isavuconazole treatment in a mixed patient cohort with invasive fungal infections: outcome, tolerability and clinical implications of isavuconazole plasma concentrations[J]. *J Fungi*, 2020, 6(2): 90. DOI: 10.3390/jof6020090.
- [8] Jenks J D, Salzer H J, Prattes J, *et al.* Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1033-1044.
- [9] Maertens J A, Raad I I, Marr K A, *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.
- [10] Dipippo A J, Kontoyiannis D P. Lack of toxicity with long-term isavuconazole use in patients with hematologic malignancy[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(9): 1624-1627.
- [11] Kosmidis C, Otu A, Moore C B, *et al.* Isavuconazole therapeutic drug monitoring during long-term treatment for chronic pulmonary aspergillosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 65(1): e01511-20. DOI: 10.1128/AAC.01511-20.
- [12] Mellinghoff S C, Bassetti M, Dörfel D, *et al.* Isavuconazole shortens the QTc interval[J]. *Mycoses*, 2018, 61(4): 256-260.
- [13] Kieu V, Jhangiani K, Dadwal S, *et al.* Effect of isavuconazole on tacrolimus and sirolimus serum concentrations in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: a drug-drug interaction study[J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(1): e13007. DOI: 10.1111/tid.13007.
- [14] Schwarz P, Dannaoui E. *In vitro* interaction between isavuconazole and tacrolimus, cyclosporin A, or sirolimus against species[J]. *J Fungi*, 2020, 6(3): 103. DOI: 10.3390/jof6030103.
- [15] Gebremariam T, Wiederhold N P, Alqarihi A, *et al.* Monotherapy or combination therapy of isavuconazole and micafungin for treating murine mucormycosis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(2): 462-466.
- [16] Guest J M, Singh P K, Revankar S G, *et al.* Isavuconazole for treatment of experimental fungal endophthalmitis caused by *Aspergillus fumigatus*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(11): e01537-18. DOI: 10.1128/AAC.01537-18.
- [17] Kovanda L L, Giamberardino C, McEntee L, *et al.* Pharmacodynamics of isavuconazole in a rabbit model of cryptococcal meningoencephalitis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(9): e00546-19. DOI: 10.1128/AAC.00546-19.
- [18] Wiederhold N P, Kovanda L, Najjar L K, *et al.* Isavuconazole

- is effective for the treatment of experimental cryptococcal meningitis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(9): 5600-3. DOI: 10.1128/AAC.00229-16.
- [19] Kontoyiannis D P, Selleslag D, Mullane K, *et al.* Impact of unresolved neutropenia in patients with neutropenia and invasive aspergillosis: a post hoc analysis of the SECURE trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(3): 757-763.
- [20] Marty F M, Ostrosky-Zeichner L, Cornely O A, *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.
- [21] Schwartz S, Cornely O A, 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.
- [22] Kullberg B J, Viscoli C, Pappas P G, *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.
- [23] Hassouna H, Athans V, Brizendine K D. Real-world use-isavuconazole at a large academic medical center[J]. *Mycoses*, 2019, 62(6): 534-541.
- [24] Cattaneo C, Busca A, Gramegna D, *et al.* Isavuconazole in hematological patients: results of a real-life multicentre observational seifem study[J]. *Hemasphere*, 2019, 3(6): e320. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000320.
- [25] Pagano L, Cattaneo C, Quattrone M, *et al.* Isavuconazole-animal data and clinical data[J]. *J Fungi*, 2020, 6(4): 209. DOI: 10.3390/jof6040209.
- [26] Samanta P, Clancy C, Marini R V, *et al.* Isavuconazole is as effective as and better tolerated than voriconazole for antifungal prophylaxis in lung transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2020: ciaa652. DOI: 10.1093/cid/ciaa652.
- [27] Fontana L, Perlin D S, 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.
- [28] Stern A, Su Y, Lee Y J, *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.
- [29] Fung M, Schwartz B S, Doernberg S B, *et al.* Breakthrough invasive fungal infections on isavuconazole prophylaxis and treatment: what is happening in the real-world setting?[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(7): 1142-1143.
- [30] Wurster S, Lewis R E, Albert N D, *et al.* Preexposure to isavuconazole increases the virulence of *Mucorales* but not *Aspergillus fumigatus* in a *Drosophila melanogaster* infection model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(2): e01896-18. DOI: 10.1128/AAC.01896-18.
- [31] 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.
- [32] Ullmann A J, Aguado J M, 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] Patterson T F, Thompson G R 3rd, Denning D W, *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.
- [34] Cornely O A, 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.



【专家介绍】朱利平: 医学博士, 教授, 博士生导师, 复旦大学附属华山医院感染科主任医师。现任中国微生物学会真菌学专业委员会委员, 中国医院协会抗菌药物合理应用工作委员会委员, 中国医药教育协会感染性疾病委员会常务委员, 中国医药教育协会真菌病专业委员会常务委员兼秘书长。

主持国家自然科学基金 4 项、上海自然科学基金 1 项, “十二五”重大传染病防治专项基金子课题 1 项, 曾参加国家“973 计划”和“十一五”、卫生部专项基金、上海市科委重点项目。

参编《临床真菌学》、《实用内科学》、*Cryptococcus: from human pathogen to model yeast* 等专著; 参编“成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识”、“隐球菌性脑膜炎诊治专家共识”、“中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识”(执笔)、“2020 国际新冠相关肺曲霉病诊断与治疗专家共识 (*Lancet Infect Dis*)”; 为《中国真菌学杂志》、《中华内科杂志》编委, 以及国际真菌杂志 (*Mycoses*) 的执行编辑 (Deputy editor)。