



伴持续发热的中性粒细胞减少癌症患者的经验性抗真菌治疗[☆]

Oscar Marchetti^{a,*}, Catherine Cordonnier^b, Thierry Calandra^a

^aInfectious Diseases Service, Department of Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne, Switzerland

^bHematology Service, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 May 2007

Received in revised form 5 June 2007

Accepted 11 June 2007

关键词:

发热

中性粒细胞减少

抗真菌治疗

经验性

指南

摘要

侵袭性真菌感染是长期存在中性粒细胞减少的白血病患者常见的严重并发症。对于广谱抗生素治疗后仍然持续发热的患者，经验性抗真菌治疗已经成为标准治疗策略。数十年来，两性霉素B去氧胆酸始终是经验性抗真菌治疗的唯一选择。近年来，一些新型抗真菌药物问世。应根据疗效和安全性选择最合适的药物。在首届欧洲白血病感染会议(ECIL-1)中，专家组在对欧洲临床实践以及循证为基础的文献综述进行分析审阅后，制定了伴持续发热的中性粒细胞减少癌症患者的经验性抗真菌治疗建议。许多抗真菌治疗方案已被推荐用于中性粒细胞减少的癌症患者的经验性治疗。但是，持续发热对于初始治疗而言缺乏特异性。因此，有必要利用新的临床参数、实验室指标和影像学技术对侵袭性真菌感染进行早期诊断，进而制定经验性和抢先治疗策略。

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. 前言

急性白血病和异基因干细胞移植(HSCT)受者由于长期存在严重中性粒细胞减少，或者为防止移植抗宿主病而接受免疫抑制治疗，因而是发生侵袭性真菌感染(IFI)的高危人群。^{1, 2}基于20世纪80年代开展的研究，对于广谱抗生素治疗后仍然持续发热的中性粒细胞减少的患者，经验性抗真菌治疗已经成为标准治疗策略。³在此类患者中进行早期抗真菌治疗的原因在于：临床隐性IFI（主要由念珠菌或曲霉属导致）是尸检中普遍存在的现象，而且持续发热是IFI

唯一的早期表现。⁴

数十年来，两性霉素B去氧胆酸一直是经验性抗真菌治疗的唯一选择。近年来，一些新型抗真菌药物问世。应根据疗效和安全性选择最合适的药物。

本文旨在针对中性粒细胞减少伴持续发热的癌症患者，分析欧洲临床实践，依据系统性文献综述，制定以循证为基础的经验性抗真菌治疗指南。

[☆] The ECIL-1 is a common initiative of the following groups or organizations: Infectious Diseases Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT-IDWP), Infectious Diseases Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG), European Leukaemia Net (ELN)(EU Grant number: LSHC-CT-2004), and International Immunocompromised Host Society (ICHS).

* Corresponding author: Tel.: +41 21 314 10 10; fax: +41 21 314 10 18.

* E-mail address: Oscar.Marchetti@chuv.ch (O. Marchetti).

1359-6349/\$ - see front matter © 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

doi:10.1016/j.ejcsup.2007.06.001

2. 方法

2.1. ECIL1方法学

ECIL1工作组的通用方法学介绍附后。

2.2. 欧洲临床实践问卷

中性粒细胞减少癌症患者感染问题的临床实践问卷包含持续发热患者的经验性抗真菌治疗的相关问题。具体内容如下：针对持续发热是否采用经验性抗真菌治疗，根据临床表现开始治疗的时间，根据不同的临床情况所选用的抗真菌治疗方案，预防性抗真菌治疗对经验性抗真菌治疗用药选择的影响，目前治疗策略的合理性以及深入开展研究的需求。

2.3. 指南涉及的主题

工作组就下列主题采用问与答的形式进行了阐述：

- ▮经验性抗真菌治疗是否降低侵袭性真菌感染和/或真菌相关死亡率？
- ▮经验性抗真菌治疗药物的疗效是否相同？
- ▮经验性抗真菌治疗药物的不良事件是否相同？
- ▮不同的临床情况（例如：白血病患者 VS. 自体或者异基因干细胞移植受者；存在临床感染灶；既往接受过预防性抗真菌治疗）是否应当采取不同的经验性抗真菌治疗策略？

2.4. 文献综述以及文章选取

在Medline中检索发表于1966-2005年之间的经验性抗真菌治疗临床研究。由本文作者之一(OM)完成Medline检索和文章选取。检索采用的医学主题词(MeSH; <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>)是neutropaenia 或 agranulocytosis；采用MeSH主题词表中的抗真菌药物名称（包括全部类别和所有抗真菌药物的名称，例如 amphotericin B, fluconazole, itraconazole, voriconazole, caspofungin）、临床研究（包括trials phase I-IV, controlled trials, randomised trials, multicentre trials）缩小Medline检索范围。然后进一步将检索范围缩窄至经验性研究、人类研究和英文文献。采用MeSH关键词"prophylaxis"来排除有关预防性抗真菌治疗的研究。另外一些文章选自Medline检索文章的参考文献、指南的参考文献、关于下列主题的文献综述的参考文献：empirical antifungal therapy and empirical antimicrobial therapy in neutropaenic cancer patients。采用下列关键词筛查2002-2005年之间国际会议摘要(ICAAC、ASH、ECCMID、ASCO、EBMT)：neutropaenia or agranulocytosis and empirical or fever or antifungal。满足下列条件的临床研究被排除：1) 研究人群中包括确诊的IFI患者；2) 样本量不是基于将抗真菌治疗疗效作为主要终点来进行检验的统计学效能计算得出；或者3) 样本量<150(如果不良事件是主要终点)。

2.5. 终点

上述循证文献综述的主要终点是经验性抗真菌治疗的疗效和不良事件的发生率。疗效评估参数包括：总体治疗反应（复合终点，包括

退热、基线IFI的治疗反应、无突破性IFI、未因治疗失败或毒性而中断治疗、生存）、退热、基线IFI得到成功治疗、出现突破性IFI、IFI死亡率。不良事件包括：肾毒性（定义为基线血清肌酐水平加倍）、注射相关的不良事件、因不良事件中止治疗。根据基线疾病状况（急性白血病 VS. 自体或异基因HSCT）、感染是否确诊（不明原因发热 VS. 临床确诊感染）、是否接受预防性抗真菌治疗，在亚组患者中进行疗效和不良事件分析。

根据CDC标准对证据质量和推荐等级进行分级（附后）

3. 结果

3.1. 欧洲临床实践问卷

38份问卷被评估。大部分专家（97%）认为经验性抗真菌治疗是标准治疗策略。关于开始抗真菌治疗的中位时间：首次发热为5天(范围：3-8.5天)，再次发热为3天(范围：1-8.5天)，p < 0.001。半数专家认为，与临床确诊感染的患者或者不明原因发热患者相比，有细菌感染的微生物学证据的患者，其抗真菌治疗应当延迟进行(6.5天[4-8] VS. 4天[3-6]，p < 0.001)。

因急性白血病或自体HSCT而进行诱导或巩固化疗的患者，两性霉素B去氧胆酸是最常用的抗真菌药物，而脂质体两性霉素B是异基因HSCT受者的首选抗真菌药物（图1a）。临床表现也对经验性抗真菌治疗方案的选择有所影响。两性霉素B去氧胆酸主要用于不明原因发热患者。卡泊芬净或氟康唑多用于小肠结肠炎和/或胃肠道念珠菌定殖患者。伏立康唑是存在肺部浸润和/或血清半乳糖甘露聚糖检测呈阳性的患者。脂质体两性霉素B或卡泊芬净多用于临床状况不稳定的患者（图1b）。既往接受经验性抗真菌治疗对62%的专家的经验性抗真菌治疗方案的选择产生影响。最后，53%的专家强调缺乏以循证为依据的经验性抗真菌治疗指南，84%的专家认为需要进一步开展临床研究。

3.2. 文献综述

25项在中性粒细胞减少伴持续发热的癌症患者开展的经验性抗真菌治疗的临床对照研究被纳入分析中（图2）。

3.3. 两性霉素B去氧胆酸 VS. 未接受治疗

于20世纪70年代末和20世纪80年代初开展的两项开放式研究在接受广谱抗生素治疗后仍然持续发热中性粒细胞减少的癌症患者中，对两性霉素B去氧胆酸经验性治疗(0.5-0.6 mg/kg/d)与未给予抗真菌治疗进行了比较。^{5, 6} 第一项研究选取不明原因持续发热>7天的患者，比较下列三种治疗方案：停止抗生素治疗(n=16)、继续抗细菌治疗(n=16)、在抗细菌治疗基础上加用两性霉素B经验性治疗(n=18)。两性霉素B治疗组的IFI人数和IFI死亡人数均较低(1/18, 6%[1例Petriellidium感染]；1/18, 6%[1

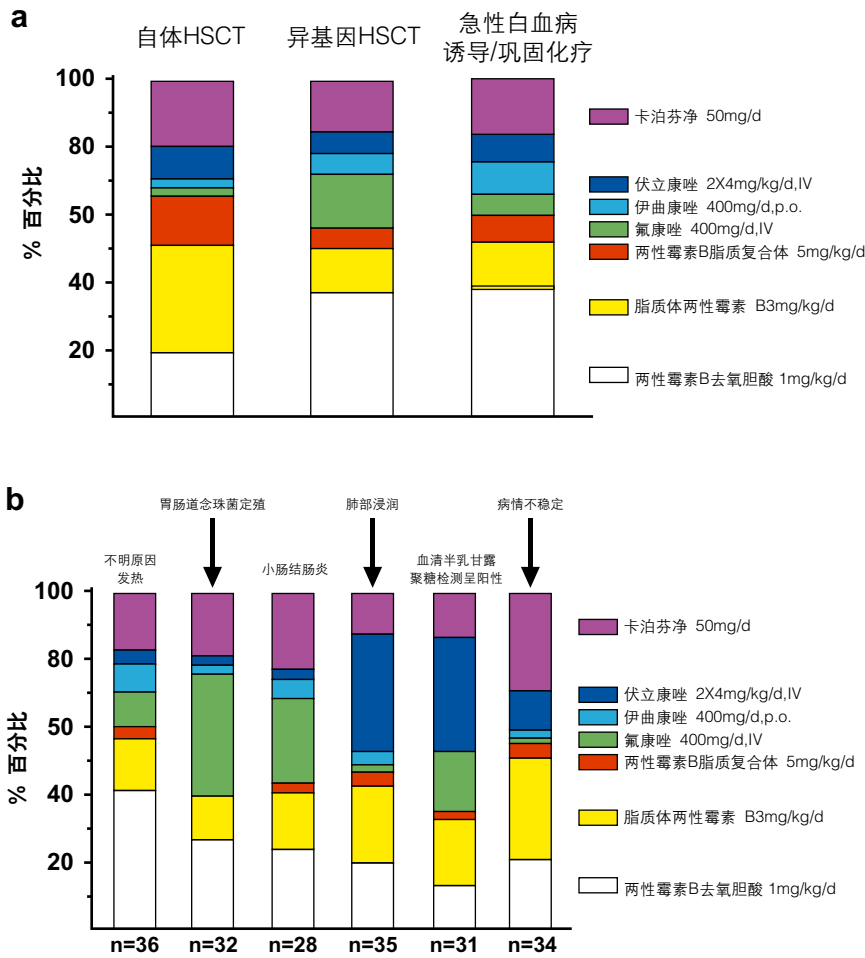


图1：持续性发热中性粒细胞减少患者的经验性抗真菌治疗选择a：根据基础疾病选择；b：根据临床表现/病情选择。

例Petriellidium感染])。与此相比，仅接受抗细菌治疗组IFI发生率为：4/16, 25% (3例念珠菌感染、1例曲霉菌感染、1例念珠菌和曲霉菌混合感染)；IFI死亡率为：3/16, 19% (1例念珠菌感染、1例曲霉菌感染、1例念珠菌和曲霉菌混合感染)。⁵ 第2项研究由欧洲癌症研究与治疗组织开展，在持续发热>4天的患者中比较加用两性霉素B去氧胆酸经验性治疗(n=68)和继续抗细菌治疗(n=64)。⁶ 两性霉素B组和未加用抗真菌治疗组的退热患者比例分别为69%和53% (P=0.09)。两组发生IFI的患者人数分别为：两性霉素B组--1/68例患者(1.5%，1例侵袭性念珠菌病)；未加用抗真菌治疗组-4/64例患者(6%，2例念珠菌病、1例曲霉菌病、1例按合菌病)，P=0.05。这两项研究结果提示，两性霉素B经验性治疗降低IFI发生率和死亡率。这一收益主要见于下列患者：存在严重中性粒细胞减少、且未接受过口服多烯类药物预防性治疗，或者存在感染的临床证据。

这些关键研究不足以确认经验性抗真菌治疗预防IFI发生和死亡的疗效。而且，上述资料也可能不具备充分的人群代表性，原因包括：全新的细胞毒化疗方案和免疫抑制方案不断涌现、全身性经验性抗

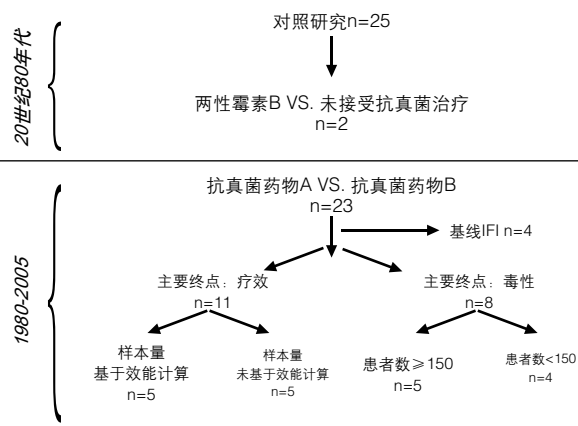


图2：在中性粒细胞减少伴持续发热癌症患者中开展的经验性抗真菌治疗临床对照研究的选择

真菌治疗的普遍应用导致IFI的疾病谱发生改变、新型非介入式诊断工具的应用。尽管如此，这些研究仍然为目前的标准治疗策略奠定了科学基础。

3.4. 不同抗真菌治疗方案的比较

23项研究比较了不同经验性抗真菌治疗方案的疗效和安全性。根据我们预先设立的标准，14项研究被排除在分析之外：4项研究纳入了基线时存在IFI的患者，⁷⁻¹⁰ 6项研究的样本量不是基于将抗真菌治疗疗效作为主要终点来进行检验的统计学效能计算得出，¹¹⁻¹⁶ 4项将毒性作为主要终点的研究，其样本量<150例患者。¹⁷⁻²⁰ 在剩余的9项研究中，两性霉素B或者与其他剂型的两性霉素B比较（n=4），²¹⁻²⁴ 或者与唑类比较（n=4），²⁵⁻²⁸ 或者与棘白菌素（n=1）比较²⁹（表1）。没有进行唑类与棘白菌素的对比研究。

3.5. 疗效评估

在7项研究中，总体治疗反应采用复合终点进行评估，这些复合终点是由多个单一终点组成，例如：退热、基线IFI治疗成功、未发生突破性IFI、未因治疗失败或毒性反应而中断治疗、生存（表2A）。不同抗真菌治疗方案的总体治疗反应相似（例如：两性霉素B去氧胆酸 VS. 脂质体两性霉素B、氟康唑VS.伊曲康唑、两种不同剂型两性霉素B比较、脂质体两性霉素B VS. 伏立康唑或卡泊芬净）。^{21-26, 29} 在一项研究中，伊曲康唑的总体反应率高于两性霉素B去氧胆酸（43%，p=0.0001）。²⁷ 在另一项研究中，脂质体两性霉素B较两性霉素B去氧胆酸更有效缓解发热（61% VS. 32%，p=0.03）。²¹ 最近的一项研究未能证实伏立康唑与脂质体两性霉素B相比，在总体治疗反应（差异：-5%，95%CI：-11~2）或退热（差异：-4%，95%CI：-10.5~2）方面具备非劣效性。²⁸ 次要分析采用修正的复合终点（将退热排除在外），证实伏立康唑与脂质体两性霉素B具有相似的治疗成功率：82% VS. 85%(-2%，95%CI：-8~2)。两项研究显示组间生存率存在显著差异：两性霉素B脂质复合物86% VS. 脂质体两性霉素B97%（p=0.009），脂质体两性霉素B89% VS. 卡泊芬净93%（p=0.05）。^{24, 29}

主要复合终点的首要驱动因素是发热缓解（受IFI之外的多种因素的影响），因此其临床用途值得商榷。总体生存率是复合终点的另一个组分，也可能受到IFI之外的其他因素的影响。此外，纳入危险情况不同的患者（例如：血液系统肿瘤病情的差异、持续性发热和/或中性粒细胞减少的持续时间、纳入存在细菌感染证据的患者和使用不同的预防性抗真菌治疗方案的患者）、抗真菌治疗疗程的差异以及下列因素，例如开放式设计、样本量和疗效评估终点的差异（等效性、非劣效性、在中性粒细胞计数恢复过程中或之后发热缓解），均使研究结果难以比较。上述研究之一未能证实伏立康唑和脂质体两性霉素B相比存在非劣效性，研究设计方面的问题可能在其中发挥了重要作用。这一研究的自相矛盾之处是：未能证实非劣效性的阴性结果主要受到IFI低危人群（例如：自体HSCT患者）治疗反应率较低的影响（伏立康唑23% VS. 脂质体两性霉素B31%，p=0.04）。而对于低危人群而言，由于中性粒细胞减少的持续时间短暂，因此这些患者未能在中性粒细胞计数恢复前退热。有趣的是，一项大型研究的次要分析显示，在中性粒细胞减少持续时间<7天的患者亚组中，脂质体两性霉素B与两性霉素B去氧胆酸相比，同样有治疗成功率较低的趋势（31% VS. 37%）。综上所述，这些

研究均未能证实一种抗真菌药物优于其他抗真菌药物。

3.6. 基线存在IFI患者的抗真菌治疗成功率

4项研究报告了这一终点的分析结果。^{23, 25, 28, 29} 引人注意的是，卡泊芬净与脂质体两性霉素B相比，对于下列患者均有更高的治疗成功率：IFI患者（52%[7/27] VS. 26%[14/27]）、侵袭性曲霉病患者（8%[1/12] VS. 42%[5/12]）、侵袭性念珠菌病患者（42%[5/12] VS. 67%[8/12]）。上述差异使得卡泊芬净组的IFI死亡率低于脂质体两性霉素B组（11%[3/27] VS. 44%[12/27]，p=0.01）。²⁹ 但是，样本量小使我们难以对这一亚组分析结果加以诠释。

3.7. 发生突破性IFI

8项研究对这一终点进行了分析。在6项研究中，试验组和对照组无显著差异（表2B）。^{21, 21, 24-26, 29} 比较脂质体两性霉素B和两性霉素B去氧胆酸的研究显示：脂质体两性霉素B的突破性IFI发生率显著低于对照组（3% VS. 8%，p=0.005）。²³ 伏立康唑组的突破性IFI发生率低于脂质体两性霉素B组（2% VS. 5%，p=0.02）。²⁸

3.8. 特殊亚组患者抗真菌治疗反应评估

大部分研究未报告特殊患者群体的经验性抗真菌治疗疗效，例如急性白血病 vs. 异基因或自体HSCT、不明原因发热患者vs. 临床确诊感染患者、接受预防性抗真菌治疗患者vs. 未接受预防性抗真菌治疗患者。下文对可收集到的特殊患者群体的疗效资料进行了总结。

3.9. 危险分层对疗效的影响

3项研究报告了处于不同危险层面患者的疗效。^{26, 28, 29} 接受伊曲康唑治疗的急性白血病患者的总体反应率高于接受两性霉素B去氧胆酸治疗的患者（47% vs. 33%，p=0.03）。但是，在自体HSCT受者中未观察到上述优势（47% vs. 48%）。²⁶ 在"低危"人群中（例如自体HSCT和急性白血病），伏立康唑的总体反应率低于脂质体两性霉素B（23% vs. 31%，p=0.04）。²⁸ 然而，在"高危"人群（例如异基因HSCT或急性白血病复发）中，两组并无显著差异（32% vs. 36%）。最后，接受卡泊芬净治疗的"高危"人群的总体反应率高于接受脂质体两性霉素B治疗的患者（43% vs. 38%，p=0.007）。相反，在"低危"人群中两组无显著差异（31% vs. 32%）。²⁹

3.10. 发热原因对疗效的影响

仅2项研究根据不同的发热原因报告了经验性抗真菌治疗疗效。^{6, 26} 在临床确诊感染的患者中，两性霉素B去氧胆酸组在第5天时的退热患者比例高于未接受治疗组（76% vs. 45%，P=0.02）。而在不明原因发热患者中，上述两种治疗方案无差异。（64% vs. 61%）。⁶ 接受伊曲康唑治疗的不明原因发热患者的总体反应率高于接受两性霉素B去氧胆酸治疗的患者（48% vs. 37%，p=0.05）。在临床确诊感染的患者中，这两种治疗方案的反应率相似（37.5% vs. 43%）。²⁶

表1：在中性粒细胞减少伴持续发热患者中开展的经验性抗真菌治疗临床研究概要

作者，年	患者人数	研究设计	抗真菌治疗，剂量	主要终点	异基因 HSCT	急性 白血病	全身预防性 抗真菌治疗	入选时持续时间 发热持续时间	抗真菌治 疗天数
Prentice, 1997 ²¹	338	开放式	L-AmB 1 or 3 versus. AmB-d 1	严重毒性	NR	57% 63%	NR	>38≥4天	NR
White, 1998 ²²	196	双盲	ABCD 4 versus. AmB-d 0.8	肾毒性	43% 37%	23% 29%	79% 75%	>38≥3天或复发	9 7.5
Walsh, 1999 ²³	687	双盲	L-AmB 0.6 versus. AmB-d 0.6	等效性 (±10%)	None	49% 48%	NR	>38≥4天	11 10
Wingard 2000 ²⁴	244	双盲	Fluco L-AmB 3 or 5 versus. ABLC 5		15% 15%	33% 33%	NR	>38≥3天	9-8 7
Winston 2000 ²⁵	317	开放式	Fluco 400 versus. AmB-d 0.5	等效性 (±15%)	NR	43% 48%	None	>38≥3天或复发	8 10
Boogaerts 2001 ²⁶	360	开放式	Itra 200, then 400 versus. AmB-d 0.7-1	等效性 (±15%)	None	64% 62%	35% 40%	>38≥3天	8.5 7
Ehninger 2002 ²⁷	162	开放式	Vori 200, then 400 versus. AmB-d 0.7-1	严重毒性	NR	NR	NR	>38≥3天	NR
Walsh 2002 ²⁸	837	开放式	Vori6, then 400 versus. L-AmB 3	非劣效性 (±10%)	18% 59%	53% 51%	53% 19%	>35≥4天	7 7
Walsh 2004 ²⁹	1095	双盲	Cospo 50 versus. L-AmB 3	非劣效性 (±10%)	6% 56%	76% 72%	56% 7%	>38≥3天或复发	11 10
NR, 未报道									
L-AmB:	脂质体两性霉素B, mg/kg/d.								
AmB-d:	两性霉素B去氧胆酸, mg/kg/d.								
ABCD:	两性霉素B胶体分散剂, mg/kg/d.								
ABLC:	两性霉素B脂质复合物, mg/kg/d.								
Fluco:	氟康唑,mg/d								
Itra:	伊曲康唑,mg/d								
Vori:	伏立康唑,mg/kg/d								
Cospo:	卡泊芬净,mg/d								

表2A：不同经验性抗真菌治疗方案的总体反应率—复合终点评估，包括发热缓解、基线IFI治疗成功、无突破性IFI、无治疗中断和生存

作者， 年	治疗组		对照组		统计学分析
	药物， 剂量	总体反应率（%）	药物， 剂量	总体反应率（%）	
Prentice, 1997 ²¹	L-AmB 1	58	AmB-d 1	49	P = 0.09
	L-AmB 3	64			
White, 1998 ²²	ABCD 4	50	AmB-d 0.8	43	NS
Walsh, 1999 ²³	L-AmB 3	50	AmB-d 0.6	49	NS
Wingard, 2000 ²⁴	ABLС 5	33	L-AmB3	40	NS
			L-AmB 5	42	NS
Winston, 2000 ²⁵	Fluco 400	63	AmB-d 0.5	67	△-9 (CI -1 ~ 13)
Boogaerts, 2001 ²⁶	Itra 200	47	AmB-d 0.7	38	
Ehninger, 2002 ²⁷	Itra 200	63	AmB-d 0.7	43	P=0.0001
Walsh, 2002 ²⁸	Vori 6	26	L-AmB 3	31	△-4 (CI -11~2)
Walsh, 2004 ³⁴	Caspo 50	34	L-AmB 3	34	△-0 (CI -6~6)
NS: 无显著性					
CI: 95%可信区间					
L-AmB: 脂质体两性霉素B, mg/kg/d.					
AmB-d: 两性霉素B去氧胆酸, mg/kg/d.					
ABCD: 两性霉素B胶体分散剂， mg/kg/d.					
ABLС: 两性霉素B脂质复合体, mg/kg/d.					
Fluco: 氟康唑, mg/d.					
Itra: 伊曲康唑, mg/d.					
Vori: 伏立康唑， mg/kg/d.					
Caspo: 卡泊芬净, mg/d.					

3.11. 预防性抗真菌治疗对疗效的影响

3项研究报告了接受或未接受预防性抗真菌治疗患者的经验性治疗疗效。^{6, 26, 29}在接受口服多烯类预防性抗真菌治疗的患者中，两性霉素B经验性治疗组和未接受经验性治疗组的反应率无差异（61% vs. 62%）。⁶与此相反，在未接受预防性抗真菌治疗的患者中，AmB组的退热率为78%，未接受经验性抗真菌治疗组的相应比例为45%（P=0.04）。在接受预防性抗真菌治疗（2/3为口服多烯类，1/3为唑类）患者中，伊曲康唑经验性治疗组的治疗成功率为48%，两性霉素B去氧胆酸组的治疗成功率为35%（P=0.04）。²⁶在未接受预防性抗真菌治疗的患者中，上述两组无差异（45% vs. 48%）。最后，无论是否接受过全身性预防性抗真菌治疗的患者，卡泊芬净和脂质体两性霉素B的反应率均相似。²⁹

表2B：经验性抗真菌治疗过程中的突破性IFI

作者， 年	治疗组		对照组		统计学分析
	药物， 剂量	突破性IFI（%）	药物， 剂量	突破性IFI（%）	
Prentice, 1997 ²¹	L-AmB 1	3	AmB-d 1	2	NS
	L-AmB 3	2			
White, 1998 ²²	ABCD 4	17	AmB-d 0.8	18	NS
Walsh, 1999 ²³	L-AmB 3	3	AmB-d 0.6	8	P=0.005
Wingard, 2000 ²⁴	ABLС 5	4	L-AmB3	4	NS
			L-AmB 5	2	
Winston, 2000 ²⁵	Fluco 400	4	AmB-d 0.5	4	NS
Boogaerts, 2001 ²⁶	Itra 200	3	AmB-d 0.7	3	NS
Ehninger, 2002 ²⁸	Vori 6	2	L-AmB 3	5	△-3(CI 1-5),P=0.02
Walsh, 2004 ²⁹	Caspo 50	5	L-AmB 3	5	△-1 (CI -3~2)
NS: 无显著性					
CI: 95%可信区间					
L-AmB: 脂质体两性霉素B, mg/kg/d.					
AmB-d: 两性霉素B去氧胆酸, mg/kg/d.					
ABCD: 两性霉素B胶体分散剂， mg/kg/d.					
ABLС: 两性霉素B脂质复合体, mg/kg/d.					
Fluco: 氟康唑, mg/d.					
Itra: 伊曲康唑, mg/d.					
Vori: 伏立康唑， mg/kg/d.					
Caspo: 卡泊芬净, mg/d.					

综上，部分研究所报道的特殊临床患者群体的研究结果在某种程度上自相矛盾，因此很难加以诠释。无法据此得出下列因素对经验性抗真菌治疗疗效影响的定论：患者危险分层、基线时是否存在临床症状感染灶、既往接受过预防性抗真菌治疗。

3.12. 不良事件

3.12.1. 肾毒性

在6项研究中，两性霉素B去氧胆酸组的肾毒性发生率高于对照组（两性霉素B组：范围24-35%；对照组-脂质体剂型的两性霉素B或唑类：范围1-19%）（表3A）。^{21-23, 25-27}虽然各项研究的两性霉素B去氧胆酸（0.5-1mg/kg/d）和脂质体两性霉素B（1-5mg/kg/d）的剂量有所不同，但是研究结果显示肾毒性的发生并无剂量依赖性。在接受环孢素或他克莫司治疗的患者中，两性霉素B去氧胆酸组的肾毒性发生率显著高于两性霉素B脂质复合体（68% vs. 8%²²在异基因HSCT受者中，两性霉素B去氧胆酸组或脂质体两性霉素B组的肾毒性发生率分别为66%和33%，高于存在其他基础疾病的患者（34%和19%）。²³接受脂质体两性霉素B治疗患者的肾毒性发生率并未高于接受伏立康唑治疗的患者（8% vs. 7%）。²⁸最后，接受脂质体两性霉素B治疗患者的肾毒性发生率高于接受卡泊芬净治疗的患者（11% vs. 3%）。²⁹

3.13. 注射相关不良事件

两性霉素B去氧胆酸组的发热、寒战或缺氧发生率（范围：36-57%）高于接受唑类（范围：2-16%）或脂质体两性霉素B（范围：5-21%）治疗的患者。^{21-23, 25, 26}比较不同剂型两性霉素B的不良事件发生率，胶体分散剂型（80%）高于传统剂型（65%）、脂质复合体（51%）或者脂质体剂型（21-24%）。^{22, 24}在2项最近的研究中，脂质体两性霉素B（30-52%）的不良事件发生率高于伏立康唑（14%）或卡泊芬净（35%）。^{28, 29}最后，接受伏立康唑治疗的患者发生一过性、完全可逆的视觉不良事件（例如光感异常）以及幻视的比例高于接受脂质体两性霉素B治疗的患者（22% vs. 1%；4% vs. 0.5%）。²⁸

3.14. 因药物相关毒性而中止抗真菌治疗

两性霉素B去氧胆酸组的中止治疗率显著高于其他治疗方案组（范围：7-57% vs. 1-22%）。^{21, 25-27}两性霉素B脂质复合体或脂质体两性霉素B的治疗中断率均高于对照组：两性霉素B脂质复合体32% vs. 脂质体 13%²⁴、脂质体两性霉素B8% vs. 卡泊芬净5%²⁹。（表3B）

两性霉素B去氧胆酸因为不良事件导致的治疗中断率高于其他抗真菌药物。脂质体剂型的两性霉素B治疗组也会发生肾毒性和注射相关毒

表3A：不同经验性抗真菌治疗的肾毒性

作者， 年	治疗组		对照组		P
	药物， 剂量	肾毒性（%）	药物， 剂量	肾毒性（%）	
Prentice, 1997 ²¹	L-AmB 1	10	AmB-d 1	24	0.01
	L-AmB 3	12			
White, 1998 ²²	ABCD 4	8	AmB-d 0.8	35	0.001
	+Cy or Tacro	31	+Cy or Tacro	68	
Walsh, 1999 ²³	L-AmB 3	19	AmB-d 0.6	34	0.001
Wingard, 2000 ²⁴	ABLС 5	42	L-AmB3	14	0.001
			L-AmB 5	15	
Winston, 2000 ²⁵	Fluco 400	1	AmB-d 0.5	33	0.001
Boogaerts, 2001 ²⁶	Itra 200	5	AmB-d 0.7	24	0.001
Ehninger, 2002 ²⁷	Itra 200	4	AmB-d 0.7	41	0.001
Walsh, 2002 ²⁸	Vori 6	7	L-AmB 3	8	NS
Walsh, 2004 ³⁴	Caspo 50	3	L-AmB 3	11	0.001
NS: 无显著性					
L-AmB: 脂质体两性霉素B, mg/kg/d.					
AmB-d: 两性霉素B去氧胆酸, mg/kg/d.					
ABCD: 两性霉素B胶体分散剂， mg/kg/d.					
ABLС: 两性霉素B脂质复合体, mg/kg/d.					
Fluco: 氟康唑, mg/d.					
Itra: 伊曲康唑, mg/d.					
Vori: 伏立康唑， mg/kg/d.					
Caspo: 卡泊芬净, mg/d.					

表3B：					
作者， 年	治疗组		对照组		P
	药物， 剂量	由于不良事件 中断治疗 （%）	药物， 剂量	由于不良事件 中断治疗 （%）	
Prentice, 1997 ²¹	L-AmB 1	8	AmB-d 1	31	0.01
	L-AmB 3	5	AmB-d 0.8	21	
White, 1998 ²²	ABCD 4		AmB-d 0.6	NR	NS
Walsh, 1999 ²³	L-AmB 3	18	L-AmB3	13	NA
Wingard, 2000 ²⁴	ABLC 5	NR	L-AmB 5	12	0.01
		32			
Winston, 2000 ²⁵	Fluco 400	1	AmB-d 0.5	7	0.005
Boogaerts, 2001 ²⁶	ltra 200	19	AmB-d 0.7	38	0.001
Ehninger, 2002 ²⁷	ltra 200	22	AmB-d 0.7	57	0.0001
Walsh, 2002 ²⁸	Vori 6	5	L-AmB 3	5	NS
Walsh, 2004 ²⁹	Caspo 50	5	L-AmB 3	8	0.04
NS:	无显著性				
NR:	未报告				
NA:	不适用				
L-AmB:	脂质体两性霉素B, mg/kg/d.				
AmB-d:	两性霉素B去氧胆酸, mg/kg/d.				
ABCD:	两性霉素B胶体分散剂, mg/kg/d.				
ABLC:	两性霉素B脂质复合体, mg/kg/d.				
Fluco:	氟康唑, mg/d.				
ltra:	伊曲康唑, mg/d.				
Vori:	伏立康唑, mg/kg/d.				
Caspo:	卡泊芬净, mg/d.				

4. 建议

对于中性粒细胞减少伴持续发热患者， 是否有证据支持使用经验性抗真菌治疗， 以降低侵袭性真菌感染的发生率、 并发症和/或死亡率？

是, BII级

评论： 20世纪80年代开展的两项开放式、 非安慰剂对照、 随机研究支持将经验性抗真菌治疗作为中性粒细胞减少伴不明原因持续发热患者的标准治疗策略。 不过， 这两项研究的效能均不足以提供确凿

证据以证实这一治疗策略降低IFI发生率和IFI相关死亡率。 此外， 由于新的危险因素、 预防策略和诊断方法不断涌现， 上述结果不能完全代表真实的患者群体。

基于疗效和安全性资料， 是否有证据支持将下列抗真菌药物用于中性粒细胞减少伴持续发热患者的经验性抗真菌治疗？（表4）

脂质体两性霉素B： 是， AI级

卡泊芬净： 是， AI级

两性霉素B脂质复合体： 是， BI级

表4：				
抗真菌药物	日剂量	CDC分级		
		推荐等级	证据	
			疗效	安全性
脂质体两性霉素B	3 mg/kg	A		
卡泊芬净	50 mg	A ^a		
两性霉素B脂质复合体	5 mg/kg	B		
伏立康唑	2X3 mg/kg iv	B ^{a,b,c}		
两性霉素B去氧胆酸	0.5-1mg/kg	B/D ^d		
伊曲康唑	200 mg iv	C ^{a,c}		
氟康唑	400 mg iv	C ^{a,c,e}		
a:对毛霉属无抗菌活性				
b:在与脂质体两性霉素B的比较中未达到10%的非劣效性界值（因此此适应症未获FDA批准）， 但是是曲霉菌病的首选药物， 有效预防突破性IFI。				
c:对于接受唑类预防性治疗的患者， 对念珠菌的抗菌活性可能有限				
d:无（B） 或者有（D） 肾毒性危险因素（例如极限肾功能不全； 异基因HSCT患者同时服用肾毒性药物， 包括环孢素和他克莫司； 氨基糖甙类抗生素、 既往毒性反应史）				
e:对曲霉菌和其他霉菌无抗菌活性。 此适应症未获FDA批准。				

伏立康唑： 是， BI级

两性霉素B去氧胆酸： 是， BI级（无肾毒性危险因素的情况下） vs. 否, DI级（存在肾毒性危险因素的情况下）

伊曲康唑： 是， CI级

氟康唑： 是， CI级

评论： 在过去20年中开展的对照研究并未清晰表明任何抗真菌药物的疗效优于其他药物。

两性霉素B脂质复合体的推荐等级为B级， 原因是其不良事件发生率的增加， 尤其是异基因HSCT患者的肾毒性不良事件。 考虑到两性霉素B去氧胆酸（1mg/kg/d， IV） 的抗真菌活性与其他药物相同， 同时价格更加便宜， 因此其推荐等级为B级。 只要不存在重要毒性的危险因素（例如基线时肾功能异常； 异基因HSCT同时服用肾毒性药物， 包括环孢素或他克莫司； 严重毒性反应史）， 而且治疗过程中也未发生重要的毒性反应。 使用此药的临床医生必须意识到： 对药物的不耐受可能会导致无法使用最佳剂量， 进而降低抗真菌疗效。 一项随机研究比较了两性霉素B去氧胆酸4小时输注和24小时输注， 结果表明， 24小时用药降低注射相关不良事件（63% vs. 20%， P<0.001） 和治疗中断率（28% vs. 8%， p=0.02）。 17 这是有可能降低两性霉素B去氧胆酸注射相关毒性的方法。

考虑到在与脂质体两性霉素B的比较中， 伏立康唑未能满足10%的非劣效性界值， 但是它降低了突破性IFI发生率， 而且由于此药是侵袭性曲霉菌病的首选药物， 所以伏立康唑的推荐等级为B级。 最后， 考虑到伊曲康唑的耐受性、 接受预防性抗真菌治疗的患者出现耐药念珠菌、 氟康唑对曲霉菌缺乏抗菌活性等诸方面问题， 上述唑类药物的推荐等级为C级。

伏立康唑、 伊曲康唑、 氟康唑和卡泊芬净对结合菌均不具备抗菌活性， 因此对于感染此类真菌的高危患者， 上述药物应慎用。

除了 在异基因HSCT受者中的两性霉素B肾毒性发生率不断增高之外（见上述评论）， 指南尚不能根据具体的基础疾病、 是否存在明确的临床感染灶或者既往接受预防性抗真菌治疗来制定明确的治疗策略。

结论

许多抗真菌治疗方案被推荐用于中性粒细胞减少癌症患者的经验性抗真菌治疗。 在接受广谱抗生素治疗情况下持续性发热3-7天是开始经验性抗真菌治疗的原因。 这一常见的、 非特异性的真菌感染体征并未将新的实验室指标和影像学技术带来的非介入性IFI诊断方法的最新进展考虑在内。 虽然大部分欧洲专家采用经验性抗真菌治疗， 目前临床实践仍在快速发展。 开始抗真菌治疗的时机和抗真菌药物的选择受多种因素影响， 包括患者危险分层（基础疾病、 首次发热 vs. 复发性发热）、 是否接受过预防性抗真菌治疗、 临床表现、 细菌感染证据以及非介入性诊断方法的结果。 应当对全新的抢先治疗策略加以研究， 这一策略旨在将需要抗真菌

治疗的患者与不需要抗真菌治疗的患者加以区别。 在IFI早期开始靶向抗真菌治疗， 避免非真菌原因导致的发热患者接受不必要的抗真菌治疗， 对于患者的安全性、 抗真菌药物的耐药流行病学以及健康资源的使用均产生深远影响。³⁰ 良好的设计（包括患者选择、 选择最恰当抗真菌药物、 相关研究终点的制定） 对于未来临床研究的成功是至关重要的。

Conflict of interest statement

Oscar Marchetti has received grants and research supports from Bristol-Myers Squibb, Essex/Schering-Plough, Gilead, Merck Sharp & Dohme-Chibret and Pfizer.

Catherine Cordonnier has received grants and research supports from Gilead, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Pfizer, Schering-Plough and has been a consultant for Gilead, Schering-Plough and Zeneus Pharma.

Thierry Calandra has received grants and research supports from Bristol-Myers Squibb, Essex/Schering-Plough, Gilead Merck Sharp & Dohme-Chibret and Pfizer, has been a consultant for Essex/Schering-Plough, Merck Sharp & Dohme-Chibret and Pfizer, and is a member of the speaker's bureau from Merck Sharp & Dohme-Chibret.

Sources of support

The ECIL 1 meeting has been supported by unrestricted educational grants from Astellas Pharma, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Schering Plough, Wyeth and Zeneus Pharma.

Acknowledgement

This manuscript has been internally reviewed by Winfried V. Kern (Department of Medicine and Center for Infectious Diseases and Travel Medicine, University Hospital, Freiburg, Germany) and Chris Kibbler (Department of Medical Microbiology, Royal Free Hospital, London, United Kingdom). We thank them for their thorough review and insightful comments.

All the members of the Organising Committee and the Conference participants express their sincere thanks to the sponsors who supported the meeting and shared our enthusiasm for this first conference: Astellas Pharma, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Schering Plough, Wyeth and Zeneus Pharma. The ECIL 1 meeting has been organised by Société Kobe, Groupe GL Events, 10, quai Charles de Gaulle, Cité Internationale, 69463 Lyon Cedex 06, France.

参考文献：

- DeGregorio MW, Lee W, Linker CA, et al. Fungal infections in patients with acute leukemia. Am J Med 1982;73:543-8.
- Wald A, Leisenring W, van Burik JA, et al. Epidemiology of As

pergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. J Infect Dis 1997;175:1459-66.

3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.

4. Bodey GP, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:99-109.

5. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982;72:101-11.

6. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. Am J Med 1989;86:668-72.

7. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropeniaassociated invasive fungal infections. Br J Haematol 1998;103:205-12.

8. Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. isome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. Leuk Lymphoma 2001;40:511-20.

9. van'tWout JW, Novakova I, Verhagen CA, et al. The efficacy of itraconazole against systemic fungal infections in neutropenic patients: a randomised comparative study with amphotericin B. J Infect 1991;22:45-52.

10. Fainstein V, Bodey GP, Elting L, et al. Amphotericin B or ketoconazole therapy of fungal infections in neutropenic cancer patients. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:11-5.

11. Silling G, Fegeler W, Roos N, et al. Early empiric antifungal therapy of infections in neutropenic patients comparing fluconazole with amphotericin B/flucytosine. Mycoses 1999;42(Suppl 2):101-4.

12. Malik IA, Moid I, Aziz Z, et al. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. Am J Med 1998;105:478-83.

13. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. Eur J Cancer A 1996;32A:814-20.

14. Ellis ME, Halim MA, Spence D, et al. Systemic amphotericin B versus fluconazole in the management of antibiotic resistant neutropenic fever - preliminary observations from a pilot, exploratory study. J Infect 1995;30:141-6.

15. Walsh TJ, Rubin M, Hathorn J, et al. Amphotericin B vs high-dose ketoconazole for empirical antifungal therapy among febrile, granulocytopenic cancer patients. A prospective, randomized study. Arch Intern Med 1991;151:765-70.

16. Marie J, Lapierre V, Pico J, et al. Etude multicentrique randomise'e fluconazole IV versus amphote?ricine B IV chez le patient neutrope?nique et fe? brile. Cah Oncol 1993;2:171-3.

17. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomized controlled trial. BMJ 2001;322:579-82.

18. Subira M, Martino R, Gomez L, et al. Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies - a randomized, controlled trial. Eur J Haematol 2004;72:342-7.

19. Nucci M, Loureiro M, Silveira F, et al. Comparison of the toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin B in fat emulsion in a randomized trial with cancer patients. Antimicrob Agents Chemother 1999;43: 1445-8.

20. Caillot D, Reny G, Solary E, et al. A controlled trial of the tolerance of amphotericin B infused in dextrose or in Intralipid in patients with haematological malignancies. J Antimicrob Chemother 1994;33:603-13.

21. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. Br J Haematol 1997;98:711-8.

22. White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. Clin Infect Dis 1998; 27: 296-302.

23. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 1999;340:764-71.

24. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis 2000;31:1155-63.

25. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. Am J Med 2000;108:282-9.

26. Boogaerts M, Winston DJ, Bow E, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broadspectrum antibacterial therapy. Ann Intern Med 2001;135:412-22.

27. Ehninger G, Schuler UE, Bammer S et al. Intravenous followed by oral itraconazole versus intravenous amphotericin B as empirical antifungal therapy for febrile neutropenic haematological cancer patients. Blood 2002; 100 [Abs. 3631].

28. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002;346:225-34.

29. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004;351:1391-402.

30. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clin Infect Dis 2005;41:1242-50.

附：首届欧洲白血病感染会议：目的和方法

首届欧洲白血病感染会议（ECIL-1）由4个致力于研究和管理白血病或者干细胞移植患者感染并发症的学术组织或协会主持召开。这4个组织分别为：欧洲血液和骨髓移植组(EBMT)感染性疾病分部、欧洲肿瘤治疗与研究协作组(EORTC)感染性疾病分部、欧洲白血病协作网（ELN）支持治疗组以及国际免疫抑制宿主协会（ICHS）。会议旨在对成人免疫抑制高危患者群体的细菌和真菌感染治疗指南进行详尽阐述，例如推荐意见。会议于2005年9月30日-10月1日在法国安提贝召开，来自欧洲24个国家以及以色列、澳大利亚的59位血液学专家、肿瘤学专家、感染性疾病专家、微生物学专家和临床研究专家出席会议。本刊所发表的手稿包含了欧洲共识会议的主要结果，提供了急性白血病和血液系统干细胞移植受者感染性并发症的预防和治疗指南。

此次会议是经验分享、观点交流的成功实践，同时也为深入探讨循证医学和临床实践之间的差距提供宝贵契机。临床相关性或者可用性有时比预计的还要难以实现。有关乍看起来数十年没有改变的临床实践的文献，将之进行全面综述后往往能给推理或获益带来新的启示，虽然这些启示可能不是以循证医学为基础。在这方面，我们应该向教条主义挑战。这种态度和尝试也有利于重新审视已被广泛探讨过的问题。我们充分意识到指南的生命很短暂。我们将于2007年9月的ECIL-2上根据某些ECIL-1所涉及问题的新资料更新指南推荐。

1. 会议方法学

组织委员会选择了系列问题在会议中进行讨论。考虑到此领域有大量问题值得探讨，组织委员会对主题进行了挑选，涵盖下列内容：

细菌感染：（1）喹诺酮预防性治疗，防止中性粒细胞减少患者发生细菌感染；（2）氨基糖甙类抗生素作为中性粒细胞减少伴发热患者的起始经验性抗生素治疗方案的组成部分；（3）抗革兰氏阳性菌抗生素治疗中性粒细胞减少伴发热患者的可疑革兰氏阳性菌感染。

表1：根据CDC分级系统：证据质量和推荐强度	
证据质量	推荐强度
I 证据至少来自一项严谨的随机研究	A 疗效证据：强；临床获益显著 强烈推荐
II 证据至少来自一项设计精良的非随机临床研究、队列或病例对照研究（最好来自多个中心）、多变量时间数列研究，或者来自非对照研究的重要结果	B 疗效证据：中-强；但是临床获益有限 一般推荐
III 证据来自可信赖的权威专家基于临床经验的观点、描述性研究或专家委员会报告	C 疗效证据：不充分；或者疗效未超过可能的不良后果（如药物毒性或相互作用）或者预防性、替代治疗的费用是治疗选择 D 疗效不佳或不良治疗结果的证据：中 不推荐 E 疗效不佳或不良治疗结果的证据：强 永不推荐

问卷, 在2005年夏季邮寄给全部与会者。调查问卷中, 每个主题包含8-14个问题, 主要是关于一线或二线治疗策略以及常规治疗策略。调查问卷涵盖了会议挑选的6个主题。在送达至非制药公司成员的与会者的53份问卷中, 38份 (72%) 得到回复, 来自布鲁塞尔EORTC感染性疾病组的Marianne Paesmans对这些问卷进行了分析。在此, 我们感谢Marianne Paesmans的大力协助。

在会议期间, 工作组需要提交文献综述概要、问卷分析结果、以问答形式呈现的治疗推荐。在全体会议上, 与会者对治疗推荐进行讨论和审阅。工作组根据全体会议上的意见对治疗推荐进行现场修改, 并在下一次全体会议上加以讨论, 直至与会者就证据质量和推荐等级达成共识。

1.2. 文章

本刊发表的每篇文章均由工作组撰写, 并由一位或两位负责此部分全体会议的主席以及组织委员成员审阅。修改处采用电子标记, 并得到同意。如此多次反复, 直至达成共识。

我们衷心希望这些指南将帮助临床医生制定合理的、证据充分的治疗选择。但是, 如这些手稿中所提及, 我们不能总是为我们的选择找到理论基础, 在文献中无法找到某个重要问题的答案时, 我们需要开展前瞻性研究。我们同时希望通过ECIL开辟一种新方法, 分享彼此处理此类患者的治疗策略、挖掘疑点。

Acknowledgements

All the members of the Organizing Committee and the Conference participants express their sincere thanks to the sponsors who supported the meeting and shared our enthusiasm for this first conference: Astellas Pharma, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp Dohme, Schering Plough, Wyeth, and Zeneus Pharma. The ECIL 1 meeting has been organised by Société Kobe, Groupe GL Events, 10, quai Charles de Gaulle, Cité Internationale, 69463 Lyon Cedex 06, France.

Organizing Committee: Catherine Cordonnier (Créteil, France), Thierry Calandra (Lausanne, Switzerland), Hermann Einsele (Würzburg, Germany), Raoul Herbrecht (Strasbourg, France), Per Ljungman (Stockholm, Sweden), Johan Maertens (Leuven Belgium), Claudio Viscoli (Genova, Italy).

List of Participants: Karl Aichberger (Vienna, Austria), Murat Akova (Ankara, Turkey), Magnus Björkholm (Stockholm, Sweden), Giampaolo Bucaneve (Perugia, Italy), Elio Castagnola (Genova,

Italy), Alain Cometta (Yverdon, Switzerland), Eibhlin Conneally (Dublin, Ireland), Oliver Cornely (Köln, Germany), Paolo Corradini (Milano, Italy), Michael Cullen (Birmingham, United Kingdom), Robrecht De Bock (Antwerpen, Belgium), Rafael De La Camera (Madrid, Spain), Adrian Dekker (Utrecht, Netherlands), Elisabeth Dohin (Paris, France), Peter Donnelly (Nijmegen, Netherlands), Lubos Drgona (Bratislava, Slovak Republic), Dan Engelhard (Jerusalem, Israël), Jordi Esteve (Barcelona, Spain), Isabelina De Sousa Ferreira (Lisboa, Portugal), Pascale Frère (Liège, Belgium), Bertrand Gachot (Villejuif, France), Tobias Gedde-Dahl (Oslo, Norway), Katherine Hardalo (Kenilworth, USA), Werner Heinz (Würzburg, Germany), Winfried Kern (Freiburg, Germany), Chris Kibbler (London, United Kingdom), Sonja Koblinger (Munich, Germany), Michal Kouba (Praha, Czech Republic), Leonard Leibovici (Petah-Tikva, Israël), Miklos Lorant (Budapest, Hungary), Isabel Manterola (Oxford, United Kingdom), Oscar Marchetti (Lausanne, Switzerland), Pietro Martino (Roma, Italy), Tamas Masszi (Budapest, Hungary), Francesco Menichetti (Pisa, Italy), Jarmo Oksi (Turku, Finland), Marianne Paesmans (Brussels, Belgium), Mical Paul (Petah-Tikva, Israël), Niels Peterslund (Aarhus, Denmark), George Petrikos (Athens, Greece), Patricia Ribaud (Paris, France), Tom Rogers (Dublin, Ireland), Montserrat Rovira (Barcelona, Spain), Haran Schlamm (New-York, USA), Ranka Serventi-Seiwerth (Zagreb, Croatia), Janos Sinko (Budapest, Hungary), Monica Slavin (Australia), Therese Staub (Luxemburg), Anne Thiebaut (Lyon, France), Bernard Vandercam (Brussels, Belgium), David Weinstein (Paris, France), and Irena Zupan (Ljubljana, Slovenia).

Catherine Cordonnier
Haematology Department, Centre Hospitalo-Universitaire Henri Mondor, 94000 Créteil, France
Tel.: +33 1 49 81 20 57; fax: +33 1 49 81 20 67
E-mail address: carlcond@club-internet.fr

Thierry Calandra
Infectious Diseases Department,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois,
CH1011 Lausanne, Switzerland

本专刊由杭州默沙东制药有限公司赞助, 是向医疗界提供医药信息的参考资料。本刊物中提出的观点并不代表发行者或赞助人的观点。读者按本刊物提到的任何药品开处方前请向相关生产厂商充分查询有关的处方资料。