

# 伊布替尼致侵袭性真菌感染的文献分析

刘梦颖 蔡俊 姚瑶 葛卫红

(南京大学医学院附属鼓楼医院药学部 南京 210008)

**摘要 目的:**探究伊布替尼致侵袭性真菌感染 (IFIs) 的临床特点,为临床安全使用伊布替尼提供参考。**方法:**检索国内外数据库,获取伊布替尼所致 IFIs 的文献,对文献报道病例中的患者年龄、性别、原患疾病,伊布替尼用药剂量、给药途径及合并用药,IFIs 发病时间、发生部位、病原学情况、转归及关联性评价等进行统计分析。**结果:**共纳入 48 篇文献,73 例伊布替尼所致 IFIs 病例。男性患者数量明显多于女性,60 岁以上患者占比最多 (82.19%);原患疾病主要为慢性淋巴细胞白血病 (64.38%);73 例患者中有 68 例伊布替尼给药剂量符合说明书规定;13 例患者联用了其他药物;79.45% 的患者 IFIs 发病时间在用药后 6 个月内,发生部位主要为肺部 (46.94%) 及中枢神经系统 (30.61%);曲霉菌 (49.35%) 为主要的致病菌,病死率高达 31.51%;大部分病例的药品不良反应关联性评价结果为“很可能”和“可能”。**结论:**伊布替尼致 IFIs 具有发病迅速、病死率高的临床特点,应在用药早期加强监控,及时诊断与治疗,确保用药安全。

**关键词** 伊布替尼;侵袭性真菌感染;药品不良反应;文献综述

**中图分类号:**R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)09-0647-05

## Literature Analysis of Invasive Fungal Infections Induced by Ibrutinib

Liu Mengying, Cai Jun, Yao Yao, Ge Weihong

Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University,  
Nanjing 21008, China

**ABSTRACT Objective:** To explore the characteristics of invasive fungal infections (IFIs) induced by ibrutinib, and provide reference for clinical safe and rational use of ibrutinib. **Methods:** Domestic and foreign literature databases were searched and case reports of IFIs caused by ibrutinib were screened. Information such as age, gender, primary disease, dosage and route of ibrutinib, combination drugs, occurrence time of IFIs, location of IFIs, etiology, outcome and relevance evaluation were statistically analyzed. **Results:** A total of 48 papers, 73 cases were extracted. The number of male patients was higher than that of female patients. Patients aged over 60 years old occurred the highest percentage (82.19%), and the primary disease was chronic lymphocytic leukemia (64.38%). The dosage of ibrutinib in 68 of 73 patients was in accordance with the instructions, 13 patients had concomitant medication. IFIs of ibrutinib frequently occurred within 6 months after medication (79.45%). The main infection sites were the lungs (46.94%) and the central nervous system (30.61%), and aspergillus (49.35%) was the main pathogen. IFIs had a case fatality rate of 31.51%. The results of relevance evaluation were concentrated in very likely and possible. **Conclusion:** IFIs induced by ibrutinib were characterized by early-onset and higher case fatality rate. Clinicians and pharmacists should strengthen monitoring at the early stage of drug use, timely diagnosis and treatment in order to ensure the safe use of ibrutinib.

**KEY WORDS** Ibrutinib; Invasive fungal infections; Adverse drug reaction; Literature review

伊布替尼是全球首个上市的不可逆布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制剂。BTK 是调节信号转导的重要因子,参与 B 细胞恶性肿瘤增殖黏附的关键环节<sup>[1,2]</sup>。伊布替尼能与 BTK 形成不可逆结合,中断 B 细胞信号通路,阻碍 B 细胞的黏附迁移,最终造成其凋亡<sup>[3]</sup>。由于在多项临床试验中的出色表现,伊布替尼被美国食品药品管

理局 (FDA) 批准用于治疗慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)、套细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤等<sup>[4-6]</sup>。2017 年,伊布替尼在我国上市,给广大患者带来了新的治疗选择。随着临床应用的不断扩大,伊布替尼的不良反报道逐渐增多。尤其近年来伊布替尼导致的侵袭性真菌感染 (invasive fungal infections, IFIs) 的

文献报道逐年增多,由此引发的高病死率及停药现象受到广泛关注。本研究检索相关文献,系统总结伊布替尼致 IFIs 的临床特点,探讨其可能的致病机制及防治措施,以期为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

以关键词“伊布替尼”或“亿珂”(商品名)、“不良反应”检索 CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库;以“ibrutinib”“adverse drug reaction”“case report”检索 PubMed、Embase 数据库,检索时段均自各数据库建库至 2020 年 3 月 5 日。纳入一次文献,文献类型涉及伊布替尼致 IFIs 的个案报道、疗效分析及病例系列研究等,排除重复文献、综述不良反应系统分析文献。

### 1.2 病例纳入排除标准

1.2.1 病例纳入标准 病例确诊为 IFIs,伊布替尼与 IFIs 的发生具有明确因果关系,伊布替尼致 IFIs 的发生时间、发生部位、病原学情况、转归等资料相对完整。

1.2.2 病例排除标准 使用伊布替尼前已确诊为 IFIs,伊布替尼与 IFIs 无明确因果关系或发生时间不明确,IFIs 的相关病例资料不完整。

### 1.3 评价标准

1.3.1 IFIs 的诊断标准 参照《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)》<sup>[7]</sup>,即有明确的宿主因素,临床和影像学有特征性改变,有确诊 IFIs 的微生物学标准。

1.3.2 药品不良反应关联性评价标准 使用诺氏评分(Naranjo's)评估量表<sup>[8]</sup>评估伊布替尼与 IFIs 关联性,评分≥9 分判定为“肯定相关”,5~8 分判定为“很可能相关”,总分 1~4 分判定为“可能相关”,总分≤0 分判定为“可疑”。评价结果为“肯定相关”“很可能相关”“可能相关”的病例被认为具有明确因果关系,“可疑”的病例排除。

### 1.4 统计分析项目

提取文献中患者的一般情况,包括性别、年龄、原患疾病等;用药情况,包括伊布替尼的剂量、给药途径及合并用药情况;IFIs 发生情况,包括感染部位、病原学情况,使用伊布替尼至发生 IFIs 的时间,不良反应转归情况等信息。使用 Excel 软件对数据进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 文献基本情况

通过关键词检索初步获得文献 396 篇,根据纳

入排除标准进行文献筛选,最终纳入文献 48 篇,共提取病例 73 例,见图 1。48 篇文献均为外文文献,其中 1 篇(1 例病例)为中国发表的外文文献,其余文献归属地均为国外(见表 1)。文献发表时间为 2016 年 9 月~2020 年 2 月。

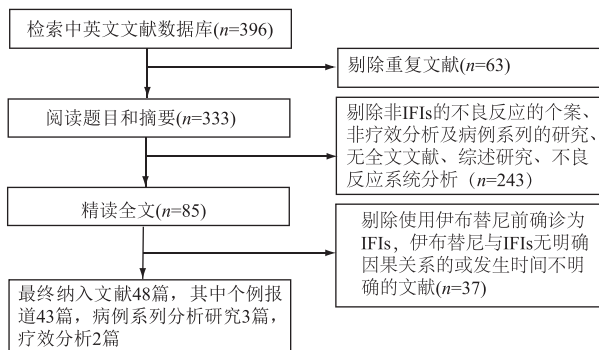


图 1 文献筛选流程

表 1 文献及病例归属地分布

国家	文献数	病例数
美国	29	54
法国	7	7
意大利	3	3
以色列	3	3
澳大利亚	2	2
中国	1	1
瑞士	1	1
加拿大	1	1
印度	1	1
合计	48	73

### 2.2 患者一般资料

73 例病例中,男 57 例,女 16 例,男性数量明显多于女性。患者年龄范围为 28~88 岁,中位年龄 69 岁,平均年龄(67.9±10.7)岁。60 岁以上患者比例为 82.19%,其中 60~80 岁年龄段患者数量最多,占 72.60%。见表 2。原患疾病包括慢性淋巴细胞白血病 47 例(64.38%),套细胞淋巴瘤 12 例(16.44%),原发性中枢神经系统淋巴瘤 8 例(10.96%),弥漫大 B 细胞淋巴瘤 4 例(5.48%)以及华氏巨球蛋白血症 2 例(2.74%)。

表 2 伊布替尼致侵袭性真菌感染的性别与年龄分布

年龄(岁)	男	女	合计(例)	构成比(%)
≤50	4	0	4	5.48
51~	6	3	9	12.33
61~	23	4	27	36.99
71~	20	6	26	35.62
>80	4	3	7	9.59
合计	57	16	73	100.00

### 2.3 伊布替尼用药情况

73 例病例中,有 68 例具体说明了伊布替尼的给药剂量,均符合药品说明书规定用量,5 例用量不详。

68例中12例治疗套细胞淋巴瘤,伊布替尼用量为560 mg,po,qd,其余治疗方案均为420 mg,po,qd。

13例患者存在联合用药,58例患者未联合用药,两例患者未注明是否联合用药。联用药品包括糖皮质激素、利妥昔单抗、免疫球蛋白等。

### 2.4 伊布替尼致 IFIs 发生时间

伊布替尼致 IFIs 发生的平均时间为(4.1±4.4)个月,最短时间为7 d,最长时间为23.6个月,中位时间为2.1个月。79.45%的患者使用伊布替尼后6个月内发生 IFIs,用药3个月内发生感染的比例为63.01%。见表3。

表3 使用伊布替尼后致侵袭性真菌感染的发病时间

时间(月)	病例数(例)	构成比(%)
≤1	10	13.70
1~	36	49.32
3~	12	16.44
6~	12	16.44
>12	3	4.11
合计	73	100.00

### 2.5 伊布替尼致 IFIs 发生部位

73例病例中,单部位真菌感染51例(69.86%),合并两个部位真菌感染16例(21.92%),合并3个及以上部位真菌感染5例(6.85%)。IFIs 发生部位主要为肺部(46例,46.94%)、中枢神经系统(30例,30.61%)、皮肤及附件系统(7例,7.14%)、血液(6例,6.12%)、胸膜腔(3例,3.06%)、鼻窦(2例,2.04%)和其他(4例,4.08%)等。

### 2.6 伊布替尼致 IFIs 病原学情况

73例患者共报道病原菌77例次,其中5例患者同时存在两种病原菌感染。伊布替尼所致 IFIs 中,报道最多的是侵袭性曲霉菌感染(38例,49.35%),其次为隐球菌(17例,22.08%),以及耶氏肺孢子菌肺炎(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PJP, 10例,12.99%)、毛霉菌(8例,10.39%)、念珠菌(2例,2.60%)、组织胞浆菌和镰刀菌(各1例,1.30%)。

### 2.7 抗真菌治疗后转归

73例患者发生 IFIs 后均进行抗真菌治疗,使用药品包括伏立康唑、艾沙康唑、泊沙康唑、氟康唑、两性霉素 B、卡泊芬净、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶及氟胞嘧啶等。46例患者经治疗后好转,23例患者死亡(病死率31.51%)。

### 2.8 不良反应关联性评价

关联性评价结果为“很可能相关”的有61例(83.56%),“可能相关”有12例(16.44%)。“可能

相关”的12例患者中,有8例(10.96%)合并使用了糖皮质激素,3例(4.11%)合并糖尿病,1例(1.37%)患者中性粒细胞缺乏,以上均为 IFIs 的相关危险因素,故不能排除其他因素引起的 IFIs。

## 3 讨论

### 3.1 伊布替尼引起 IFIs

IFIs 主要由空气中无处不在的丝状真菌(曲霉菌、毛霉菌和镰刀菌等)、新生隐球菌及肺孢子菌引发的机会性感染,是血液肿瘤患者重要死亡原因之一。国内多中心研究显示,IFIs 患者接受化疗的死亡率达11.7%<sup>[9]</sup>。根据权威指南公布的结果,疾病因素(基础病为急性白血病/骨髓增生异常综合征)、治疗相关因素(中性粒细胞减少、接受过异基因造血干细胞移植、免疫抑制药使用等)、患者合并症(合并糖尿病、呼吸系统基础病、既往真菌感染病史等)及环境因素(治疗医院存在建筑工地等)为其四大相关危险因素<sup>[7]</sup>。本文73例病例中,原患疾病主要为CLL、非霍奇金淋巴瘤及华氏巨球蛋白血症,IFIs 在以上疾病中较少见<sup>[10]</sup>,排除了疾病因素所致的 IFIs。本文结果显示,61例(83.56%)患者未合并 IFIs 的相关独立危险因素,IFIs 主要由伊布替尼所致。

### 3.2 伊布替尼致 IFIs 的临床特点

3.2.1 IFIs 与性别、年龄的关系 国内多中心临床研究提示,男性是 IFIs 的独立危险因素之一<sup>[7]</sup>。本研究中男性患者数量明显多于女性,与之相符。罹患 IFIs 的患者主要为60岁以上老年人,可能与伊布替尼治疗的原患疾病多见于老年人相关。以原患疾病中数量最多的 CLL 为例,该病多发于老年人,超过70%的 CLL 患者年龄大于65岁,常伴有肺部及心血管系统的基础疾病,耐受力较差,更易遭受真菌感染。

3.2.2 IFIs 的发病时间 研究发现,伊布替尼用药后6个月内,发生 IFIs 的患者例数构成比最高(79.45%),发病时间中位数为2.1个月。Ruchlemer 等<sup>[11]</sup>报道伊布替尼所致 IFIs 患者发病时间中位数为45.5 d。多项研究证实,伊布替尼致 IFIs 具有发病迅速的临床特点,通常在治疗6个月内感染率达到高峰,之后可下降一半以上<sup>[4,12,13]</sup>,这可能与长期服用伊布替尼后体液免疫(持续增加 Ig A 水平)和支持细胞(T细胞亚型的多样化)的重建相关<sup>[12,14]</sup>,因此在伊布替尼治疗的早期就应警惕 IFIs 的发生。

3.2.3 IFIs 的发生部位与病原学情况 73 例病例中,侵袭性曲霉菌感染所占比例最高(46.94%),近 80% 的 IFIs 发生在肺部和中枢神经系统。一项伊布替尼联合化疗治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的临床试验显示,侵袭性曲霉菌感染发生率高达 39%,且均为肺部和(或)中枢神经系统感染<sup>[15]</sup>。与本研究结果一致。值得注意的是,中枢神经系统感染在侵袭性曲霉菌感染中并不多见,发生率仅 2.7%~6%<sup>[16,17]</sup>,然而服用伊布替尼的患者中,有 40% 的病例存在中枢神经系统曲霉菌感染<sup>[11,18]</sup>。伊布替尼能够抑制中枢神经系统中的巨噬细胞、小胶质细胞生长,改变血脑屏障通透性,使曲霉菌更易通过血脑屏障进而引发中枢感染<sup>[11,15,19]</sup>。

3.2.4 IFIs 的预后及危险因素 本研究有 23 例患者(31.51%)死亡,其中 18 例患者因 IFIs 治疗无效死亡,5 例患者因停药导致原发病进展死亡。法国一项多中心研究结果显示,伊布替尼引发 IFIs 的病死亡率超过 50%<sup>[18]</sup>。该研究提示伊布替尼所致 IFIs 预后不佳,尽管上述患者都曾接受过合理的抗真菌治疗,但其临床结局仍不理想。年龄、遗传易感性、免疫状态(如中性粒细胞减少、淋巴细胞减少)、先前或伴随使用免疫抑制药(如类固醇或联合化疗)、合并糖尿病、呼吸道基础疾病以及环境暴露等均与伊布替尼致 IFIs 的危险因素,因此在使用伊布替尼治疗前应对患者的 IFIs 风险进行个体化评估。

### 3.3 伊布替尼致 IFIs 的可能机制

伊布替尼致 IFIs 的机制可能与其不可逆抑制 BTK 相关。活化 T 细胞的核因子依赖于 BTK<sup>[15]</sup>,在巨噬细胞对烟曲霉的炎症反应中扮演着重要角色<sup>[20,21]</sup>。BTK 活性降低削弱巨噬细胞对真菌的免疫监督及吞噬作用,导致曲霉菌的发生率和致死率增加。Blez 等<sup>[22]</sup>发现,患者使用伊布替尼后,中性粒细胞诱导的氧化应激及白介素-8 的分泌均被抑制,进而削弱了机体对曲霉菌的免疫应答。除 BTK 外,伊布替尼还不可逆地抑制白介素-2 诱导 T 细胞特异激酶(ITK),ITK 在 T 细胞成熟和炎症反应中发挥重要作用。当 ITK 缺乏时,CD4<sup>+</sup> 细胞不能有效转化为 Th2 效应细胞,无法对肺孢子菌、隐球菌等病原体产生应答<sup>[20,23,24]</sup>进而引发了真菌感染。

### 3.4 伊布替尼致 IFIs 的防治

伊布替尼所致的 IFIs 具有发病快、病死率高的临床特点,因此如何进行早期预防和治疗显得尤为重要。接受伊布替尼治疗前,应先对患者进行 IFIs 的危险因素评估,当患者具有侵袭性真菌感染病史,

联用类固醇或化疗、合并中性粒细胞缺乏、患有糖尿病或呼吸系统疾病时,尤其要警惕真菌感染的发生。在服用伊布替尼期间,需定期进行影像学检查,动态关注患者的感染情况。当发生 IFIs 时,要积极进行微生物学检查,包括(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖试验(G 试验)和半乳甘露聚糖试验(GM 试验),并结合临床、影像学和其他微生物学指标及早进行诊断<sup>[7]</sup>。伏立康唑是治疗 IFIs 的首选药物,由于其组织穿透性强,能透过血脑屏障,也可用于中枢神经系统真菌感染的治疗。在临床实践中,并发 IFIs 的患者通常需要长时间停用伊布替尼直至感染完全控制<sup>[15,25]</sup>。目前暂不推荐预防性抗真菌治疗,这是由于三唑类抗菌药物为强效 CYP3A4 抑制药,与伊布替尼联合使用可使后者暴露量增加,导致不良事件发生,因此必须使用时建议暂停伊布替尼或在密切监测下减量使用<sup>[26,27]</sup>。艾沙康唑是一种新型三唑类抗真菌药物,具有抗菌谱广、生物利用度高、可预测的线性药动学性质等优点<sup>[28]</sup>,艾沙康唑是中效 CYP3A4 抑制药<sup>[28]</sup>,与其他三唑类药物相比,药物相互作用较弱,可替代伏立康唑进行抗真菌治疗。其他抗真菌药,如两性霉素 B 和棘白菌素类对伊布替尼的代谢无影响,也可以与伊布替尼联合使用。

### 3.5 小结

伊布替尼是首个在我国上市的 BTK 抑制药,是治疗 CLL 及非霍奇金淋巴瘤的新方向。伊布替尼相关的 IFIs 具有发病迅速、病死率高的临床特点。目前国内相关报道几乎空白,仅有 1 例国内医务人员发表的相关个案报道,可能与伊布替尼在我国上市时间较短相关。因此,本研究希望通过通过对近 4 年来国外相关报道的分析总结,提高临床医师及药师对 IFIs 风险的认知,在伊布替尼使用的早期密切监控,对出现 IFIs 的患者进行及时诊断与治疗,提高患者的生存期。

### 参 考 文 献

- 1 Satterthwaite AB, Witte ON. The role of Bruton's tyrosine kinase in B-cell development and function: a genetic perspective[J]. Immunol Rev, 2000, 175(1):120-127
- 2 de Gorter DJ, Beuling EA, Kersseboom R, et al. Bruton's tyrosine kinase and phospholipase Cgamma2 mediate chemokine-controlled B cell migration and homing[J]. Immunity, 2007, 26(1):93-104
- 3 Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia [J]. N Engl J Med, 2014, 371(3):213-223

- 4 Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib [J]. *Blood*, 2015, 125(16):2497-2506
- 5 Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results[J]. *Blood*, 2015, 126(6):739-745
- 6 Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(15):1430-1440
- 7 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(6):453-459
- 8 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2):239-245
- 9 Sun Y, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2):757-767
- 10 Pagano L, Cairra M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study[J]. *Haematologica*, 2006, 91(8):1068-1075
- 11 Ruchlemer R, Ben-Ami R, Bar-Meir M, et al. Ibrutinib-associated invasive fungal diseases in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: An observational study[J]. *Mycoses*, 2019, 62(12):1140-1147
- 12 Sun C, Tian X, Lee YS, et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib [J]. *Blood*, 2015, 126(19):2213-2219
- 13 Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL[J]. *Leukemia*, 2018, 32(1):83-91
- 14 Podhorecka M, Goracy A, Szymczyk A, et al. Changes in T-cell subpopulations and cytokine network during early period of ibrutinib therapy in chronic lymphocytic leukemia patients: the significant decrease in T regulatory cells number [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21):34661-34669
- 15 Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6):833-843
- 16 Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. 13 Aspergillus Study Group [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2000, 79(4):250-260
- 17 Steinbach WJ, Marr KA, Anaissie EJ, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry [J]. *J Infect*, 2012, 65(5):453-464
- 18 Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib[J]. *Blood*, 2018, 131(17):1955-1959
- 19 Baron M, Zini JM, Challan Belval T, et al. Fungal infections in patients treated with ibrutinib: two unusual cases of invasive aspergillosis and cryptococcal meningoencephalitis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(12):2981-2982
- 20 Eichenberger EM, Saullo J, Brander D, et al. A case of CNS aspergillosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia on first-line ibrutinib therapy [J]. *Med Mycol Case Rep*, 2019, 27:17-21
- 21 Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, et al. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(4):325-334
- 22 Blez D, Blaize M, Soussain C, et al. Ibrutinib induces multiple functional defects in the neutrophil response against *Aspergillus fumigatus* [J]. *Haematologica*, 2020, 105(2):478-489
- 23 Lee R, Nayernama A, Jones SC, et al. Ibrutinib-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(11):646-648
- 24 Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes [J]. *Blood*, 2013, 122(15):2539-2549
- 25 Ruchlemer R, Ben AR, Lachish T. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(16):1593-1594
- 26 de Zwart L, Snoeys J, De Jong J, et al. Ibrutinib dosing strategies based on interaction potential of CYP3A4 perpetrators using physiologically based pharmacokinetic modeling [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 100(5):548-557
- 27 Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2019, 133(12):1298-1307
- 28 Cummins KC, Cheng MP, Kubiak DW, et al. Isavuconazole for the treatment of invasive fungal disease in patients receiving ibrutinib[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(2):527-530

(2020-04-05 收稿 2020-06-18 修回)