



## 소아 급성골수성백혈병에서 관해유도 요법 중 Posaconazole의 예방적 항진균 치료

김승민<sup>1</sup> · 이윤선<sup>1</sup> · 김재송<sup>1</sup> · 김수현<sup>1</sup> · 손은선<sup>1\*</sup> · 유철주<sup>2</sup>

<sup>1</sup>연세대학교의료원 세브란스병원 약무국, <sup>2</sup>연세대학교 세브란스병원 소아혈액종양과  
(2018년 2월 20일 접수 · 2018년 3월 26일 수정 · 2018년 3월 27일 승인)

### Posaconazole for Prophylaxis of Fungal Infection in Pediatric Patients with Acute Myeloid Leukemia undergoing Induction Chemotherapy

Seung Min Kim<sup>1</sup>, Yoon Sun Ree<sup>1</sup>, Jae Song Kim<sup>1</sup>, Soo Hyun Kim<sup>1</sup>, Eun Sun Son<sup>1\*</sup>, and Chuhi Joo Lyu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Severance Hospital, Yon-sei University Health System, Seoul 03722, Republic of Korea

<sup>2</sup>Department of Pediatric Hematology Oncology, Severance Hospital, Yon-sei University Health System, Seoul 03722, Republic of Korea  
(Received February 20, 2018 · Revised March 26, 2018 · Accepted March 27, 2018)

#### ABSTRACT

**Background:** Posaconazole is a broad-spectrum triazole antifungal agent and the most recommended prophylactic antifungal agent for patients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing induction chemotherapy. In this study, we evaluated the status and effectiveness of posaconazole as a prophylactic antifungal agent in pediatric patients receiving induction chemotherapy for AML. **Methods:** We retrospectively reviewed the electronic medical records of 36 pediatric patients with AML (between January 2013 and September 2017) at the Yonsei University Health System. Invasive fungal disease (IFD) was assessed as the primary endpoint of prophylactic antifungal effect. The secondary endpoints were incidence of fever, persistent fever despite the use of broad-spectrum antibiotics for 72 h, alteration of antifungal agent, intensive care unit admission, and death within 100 days. **Results:** Among the 36 patients, 18 patients used posaconazole, 12 were treated with suspension formula, and 6 of them were treated with tablets. Eighteen patients did not use antifungal agents prophylactically. The mean number of days of posaconazole administration was 26.8±16 days. IFD occurred in 2/18 (11.1%) patients in the no prophylaxis group and in 1/18 (5.6%) patients in the posaconazole group ( $p=0.49$ ). **Conclusion:** Posaconazole is expected to be useful for the prevention of IFD in pediatric patients with AML undergoing induction chemotherapy. Prospective studies of the effectiveness of posaconazole prophylaxis should be conducted in more pediatric patients in the future.

**KEY WORDS:** Posaconazole, antifungal prophylaxis, pediatrics, acute myeloid leukemia

항암화학요법을 받는 백혈병 환자의 주요한 사망 요인 중 하나는 *Candida* 중 또는 *Aspergillus* 종에 의한 침습적 진균 감염증(invasive fungal disease, 이하 IFD)이다.<sup>1)</sup> 새로운 항진균제들이 사용되고 있으나 여전히 IFD의 사망률은 높으며,<sup>2)</sup> 특히 관해유도 요법 중인 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, 이하 AML) 환자는 IFD 고위험군으로 분류된다. 따라서 IFD를 줄이기 위해 항진균제를 이용한 예방요법이 시행되고 있으며 예방적 항진균제로 posaconazole이 가장 추천된다.<sup>2,3)</sup> 관해유도 요법 중인 AML 및 myelodysplastic syndrome (이하 MDS) 성인에서 posaconazole 투여군은 IFD 발생률이 2%로 나

타나, fluconazole 투여군 8% 및 itraconazole 투여군 10%에 비해 유의하게 낮았다( $p<0.001$ ).<sup>3)</sup> Posaconazole은 진균 세포막의 합성을 억제하는 triazole계 항진균제로서 현탁액 제형은 2007년, 장용정 제형은 2015년에 국내 식품의약품안전처(Ministry of Food and Drug Safety, 이하 MFDS)의 허가를 받았다.

한 상급종합병원에서는 2014년 12월부터 posaconazole을 소아 AML 환자들에게 예방적 항진균제로서 사용하기 시작했다. 그러나 소아 AML 환자를 대상으로 실시한 항진균 효과 연구는 충분하지 못한 실정이며, 국내에서는 아직 연구된 바가 없다. 또한 posaconazole 현탁액 제형의 생체이용률이 장용정

\*Correspondence to: Eun Sun Son, Department of Pharmacy, Severance Hospital, Yon-sei University Health System, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea  
Tel: +82-2-2228-4612, Fax: +82-2-2227-2983  
E-mail: sespharm@yuhs.ac

제형보다 2배 이상 낮아 효과가 저해될 수 있고,<sup>4,5)</sup> posaconazole 현탁액 제형은 H<sub>2</sub> 수용체 저해제, proton pump inhibitors (이하 PPI), metoclopramide와 병용 시 흡수가 낮아진다는 연구결과가 있지만,<sup>6,7)</sup> 소아에서는 제형이나 약물상호작용에 대한 연구가 부족하다.

따라서 본 연구에서는 posaconazole 제형에 따른 용량, 용법, 약동학적 모니터링(therapeutic drug monitoring, 이하 TDM)과 부작용을 분석하여 사용 현황을 살펴보고, 이를 통해 관해유도 요법 중인 소아 AML 환자에서 IFD 예방목적으로 posaconazole 투여군과 항진균제를 투여하지 않은 군을 비교하여 posaconazole의 항진균 효과를 알아보고자 하였다. 그리고 posaconazole 제형에 따른 효과를 비교하고, 상호작용 유발 약물의 병용 유무에 따른 현탁액 제형의 효과를 비교하여 추후 소아에서 posaconazole의 적절한 사용에 기여하고자 하였다.

## 연구 방법

### 연구 대상

#### 선정기준

2013년 1월 1일부터 2017년 9월 30일 동안 새롭게 AML로 진단받아 첫 관해유도 요법을 받았던 만 19세 미만의 환자를 대상으로 선정하였다.

#### 제외기준

Posaconazole을 예방적 목적이 아닌 치료 목적으로 처방 받은 환자, 첫 관해유도 요법 후 30일 이내 다른 병원으로 전원한 환자, AML 진단받기 이전에 다른 암으로 항암화학요법을 받았던 환자는 연구대상에서 제외하였다.

### Posaconazole 용량 및 용법

관해유도 요법 중인 소아 AML 환자들은 IFD 예방목적으로 posaconazole 현탁액을 MFDS 허가사항에 따라 5 mL (200 mg) 씩 하루에 세 번 복용한다. 허가사항에는 8개월 이상 12세 미만에 게 권장되는 용량이 따로 나와있지는 않으나, 12세 이하 소아를 대상으로 한 posaconazole 예방요법 연구에서는 4 mg/kg 씩 하루에 3번 복용하도록 권장하였다.<sup>8)</sup> 장용정은 MFDS 허가사항에 따라 첫째 날에 1일 2회 300 mg, 이후 1일 1회 300 mg 복용하도록 추천된다.

### 감염의 정의 및 분류

2008년 개정된 Mycology Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC/MSG)의 진단기준에 따라 IFD를 ‘proven’, ‘probable’, ‘possible’으로 분류했다.<sup>9)</sup> 발열은 체온이 38°C 이상인 경우로 정의하였으며, 절대 호중구 수(absolute neutrophil count, ANC)가 500 mm<sup>3</sup>

미만인 경우를 호중구 감소증(neutropenia)으로 정의하여 조사하였다.

### Posaconazole 사용 현황

Posaconazole의 제형, 용량, 용법, 투여 시작일, 상호작용을 일으킬 수 있는 약물과의 병용투여 여부, TDM시행 여부를 조사하였다. 약물 이상반응은 전자의무기록상 posaconazole과 관련된 이상반응을 조사하고, 중증도와 조치방법, 호전 여부, 재투여 시 부작용 발생 여부를 다음과 같이 분류하여 평가하였다. 중증도는 Common Terminology Criteria for Adverse Events (이하 CTCAE) version 4.03로 판단하며, 조치방법은 없음, 약물 사용 중단, 처치, 약물 사용 변경(용법, 용량, 약물)으로 분류하고, 호전여부는 자연회복, 처치 후 회복, 회복되지 않음, 산정불능으로 분류하였으며, 재투여 시 부작용 발현 여부는 발현됨, 발현 안됨, 재투여하지 않음, 정보없음으로 분류했다.

### 항진균제 효과 비교

IFD 예방목적으로 posaconazole 투여군과 항진균제를 투여하지 않은 군의 비교

예방적 항진균 효과를 보기 위해 1차 평가지표로 IFD 발생률을 보았다. 2차 평가지표로 발열, 72시간 광범위 항생제에도 불구하고 지속되는 발열, 항진균제의 변경 또는 추가, 재원기간, 중환자실 입실, 첫 관해유도 요법을 받은 후 100일 이내 사망률을 보았다.

#### Posaconazole 제형에 따른 효과 비교(현탁액군 vs. 장용정군)

Posaconazole 현탁액군과 장용정군의 IFD 발생률, 발열, 72시간 광범위 항생제 사용에도 불구하고 지속되는 발열, 항진균제의 변경 또는 추가, 재원기간 측면에서 비교하였다.

#### Posaconazole 현탁액군에서 상호작용 유발 약물 병용에 따른 효과 비교

상호작용 유발 약물을 병용한 군(이하 병용군)과 병용하지 않은 군(이하 비병용군)의 IFD 발생률, 발열, 72시간 광범위 항생제 사용에도 불구하고 지속되는 발열, 항진균제의 변경 또는 추가, 재원기간 측면에서 비교하였다.

### 통계분석

수집한 자료 중 환자 연령, 체중, 호중구 감소증 기간 등 연속형 변수는 정규분포일 때 Student t-test를, 비정규분포일 때 Mann-Whitney test를 이용하여 평균±표준편차로 표기하였고, 범주형 변수에 해당하는 성별, IFD 발생률 등은 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하여 빈도(N, %)로 나타내었다. 본 연구에서는 p-value가 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였으며, 자료분석은

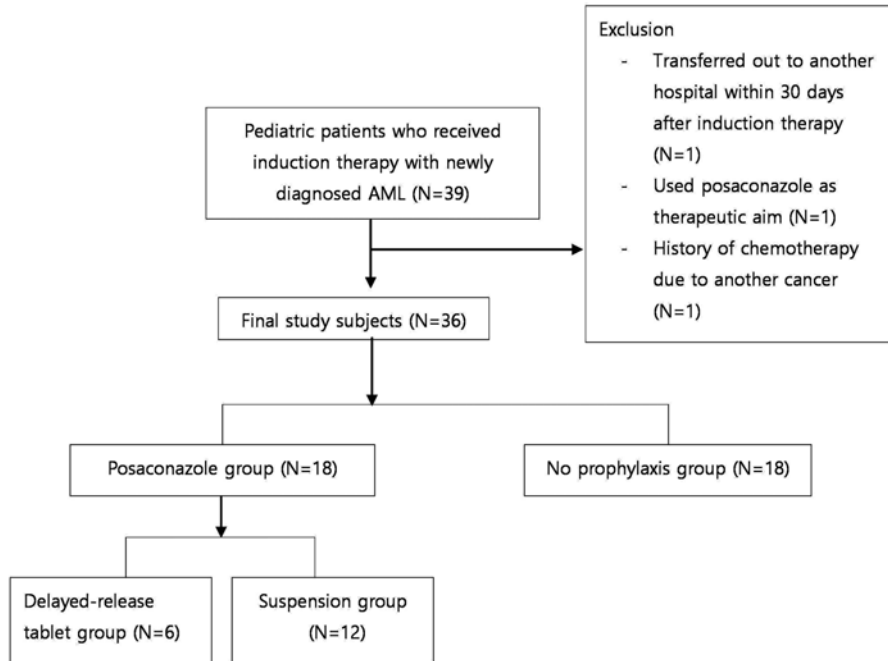


Fig. 1. Number of no prophylaxis group and posaconazole group

SPSS® 23.0 version (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였다.

### 연구대상자 보호

본 연구는 연구대상자의 안전 및 보호에 관한 사항 등을 포함한 연구계획을 연세대학교 세브란스병원 기관 윤리심의위원회(Institutional Review Board, 이하 IRB)로부터 승인 받았다(IRB number : 4-2017-1038).

## 연구 결과

### 대상 환자의 특성

2013년 1월부터 2017년 9월까지 해당 선정 기준을 만족한 경우는 총 39명이었고 제외 기준에 따라 관해유도 요법 후 30일 이내 전원환 환자1명, posaconazole을 예방적 목적이 아닌 치료 목적으로 쓴 환자 1명, AML 진단받기 이전에 다른 질병으로 항암화학요법을 받았던 환자1명, 총 3명이 제외되었다. 최종적으로 36명을 대상으로 연구하였으며, 이 중 IFD 예방 목적으로 posaconazole 투여한 군(이하 투여군)은 18명 이었으며 예방적으로 항진균제를 투여하지 않은 군은(이하 비투여군) 18명 이었다(Fig. 1). Posaconazole은 평균 26.8±16일 동안 투여되었다. 투여군과 비투여군의 평균 연령은 각각 9.78±6.4세, 8.83±6.7세(p=0.67) 평균 체중은 36.8±22.9 kg, 33.3±20.7 kg (p=0.60)로 관찰되었다. 성별은 남성이 투여군에서 12명(66.7%)으로 비투여군의 7명(38.9%)보다 많았으나 유의한 차이는 없었다(p=0.09). 호중

구 감소증 기간은 투여군이 29.2±10.1일로, 비투여군의 22±11.9일 보다 긴 경향을 보였으나 유의하지는 않았다(p=0.07). Acute promyelocytic leukemia (이하 APL) 환자는 비투여군에만 3명(16.7%)이 포함되었으나(p=0.23), 다운증후군이 있는 AML 환자는 각 군에 2명으로 동일했다(p=0.99, Table 1).

### Posaconazole 사용 현황

Posaconazole 현탁액은 4 mg/kg씩 하루에 3번, 장용정은 첫째 날에 1일 2회 300 mg, 이후 1일 1회 300 mg으로 모두 권장한 대로 적절한 용량으로 투여되었다. Posaconazole은 관해유도 요법 시작일로부터 평균 12일 이후에 투여를 시작했다.

TDM은 장용정을 복용하는 1명에게 1회 실시되어 target trough level 보다 높은 수치인 2.05 mg/mL를 보였으나 이후 용량 변경은 없었다.

Posaconazole 현탁액을 복용한 환자 중 3명이 상호작용을 유발하는 약물을 병용하였다. 첫번째 환자는 H<sub>2</sub> 수용체 저해제 및 metoclopramide, 두번째 환자는 PPI, 세번째 환자는 H<sub>2</sub> 수용체 저해제와 posaconazole 현탁액을 병용했다.

Posaconazole과 관련되었다고 언급된 약물 이상반응은 1건(5.5%)으로 피부 발진이었다. 해당 환자는 투여를 중단하고 스테로이드 크림 처치 후 회복되었다.

### 예방적 항진균제 투여에 따른 효과 비교

1차 평가 지표인 IFD 발생률은 투여군 18명 중에서 1명(5.6%), 비투여군 18명 중에서 2명(11.1%)으로 두 군간 유의한

**Table 1.** Baseline patient characteristics in the no prophylaxis and posaconazole groups

	No prophylaxis group(n=18)	Posaconazole group(n=18)	p-value
Age, year	8.83±6.7	9.78±6.4	0.67
Weight, kg	33.3±20.7	36.8±22.9	0.60
Gender			
Male, n(%)	7 (38.9)	12 (66.7)	0.09
Female, n(%)	11 (61.1)	6 (33.3)	0.09
Duration of prophylaxis, day		26.8±16	
Duration of <sup>a</sup> neutropenia, day	22.0±11.9	29.2±10.1	0.07
Diagnosis, n(%)			
<sup>b</sup> APL ( <sup>c</sup> AML M3)	3 (16.7)	0	0.23
<sup>c</sup> AML & Down syndrome	2 (11.1)	2 (11.1)	0.99

Plus-minus values are means±standard deviation

<sup>a</sup>Neutropenia = neutrophil count <500/mm<sup>3</sup>

<sup>b</sup>APL=acute promyelocytic leukemia

<sup>c</sup>AML=acute myeloid leukemia

**Table 2.** Invasive fungal disease

Invasive Fungal Disease	No prophylaxis group (n=18)	Posaconazole group (n=18)	p-value
Probable <sup>a</sup> IFDs, n(%)	2 (11.1)	0	0.49
Possible <sup>a</sup> IFDs, n(%)	0	1 (5.6)	0.99
<sup>a</sup> IFDs Pathogen, n(%)			
<i>Aspergillus</i>	2 (11.1)	0	0.49
<i>Candida</i>	0	1 (5.6)	0.99
Total patients with <sup>a</sup> IFDs, n(%)	2 (11.1)	1 (5.6)	0.99

<sup>a</sup>IFDs= Invasive fungal diseases

차이는 없었다(p=0.99). 투여군에서 발생한 1건의 IFD는 possible IFD에 속했고, 비투여군에서 발생한 2건의 IFD는 모두 serum galactomannan antigen 양성으로 probable IFD에 속했다(Table 2).

2차 평가 지표로 투여군과 비투여군을 비교하면 발열은 각각 17명(94.4%), 18명(100%)으로 차이가 없었다(p=0.50). 72시간 광범위 항생제 사용에도 불구하고 지속되는 발열도 투여군은 12명(66.7%), 비투여군은 12명(66.7%)으로 유의하지 않았다(p=0.99). 항진균제의 변경 또는 추가는 17명(94.4%), 13

명(72.2%)(p=0.18), 재원기간은 35.7±5.1일, 38.7±10일(p=0.99)으로 유의한 차이는 없었다. 100일 이내 사망하거나 중환자실 입실한 경우는 두 군 모두 없었다(Table 3).

### Posaconazole 제형에 따른 효과 비교(현탁액군 vs. 장용정군)

Posaconazole 현탁액군 12명과 장용정군 6명의 효과를 비교한 결과, 각 군은 각각 IFD는 1명(8.3%), 0명(p=0.99), 발열은 11명(91.7%), 6명(100%)(p=0.50), 72시간 광범위 항생제 사용에

**Table 3.** Select clinical outcomes

	No prophylaxis group (n=18)	Posaconazole group (n=18)	p-value
Fever, n(%)	18 (100)	17 (94.4)	0.50
Persistent fever despite the use of broad-spectrum antibiotics for 72 hours, n(%)	12 (66.7)	12 (66.7)	1
Use of alternative antifungal agents, n(%)	13 (72.2)	17 (94.4)	0.18
Death within 100 days, n(%)	0	0	
<sup>a</sup> ICU admission, n(%)	0	0	
Hospitalization period, day	38.7 ± 10	35.7 ± 5.1	0.99

Plus-minus values are means±standard deviation

<sup>a</sup>ICU=intensive care unit

**Table 4.** Comparison of effectiveness between posaconazole suspension and tablet groups

	Posaconazole group (n=12)	Suspension group (n=6)	p-value
<sup>9</sup> IFDs, n(%)	1 (8.3)	0	0.99
Fever, n(%)	11 (91.7)	6 (100)	0.99
Persistent fever despite the use of broad-spectrum antibiotics for 72 hours, n(%)	8 (66.7)	5 (83.3)	0.62
Use of alternative antifungal agents, n(%)	11 (91.7)	6 (100)	0.99
Hospitalization period, day	38.7 ± 13	38.7 ± 8.1	0.78

Plus-minus values are means±standard deviation  
<sup>9</sup>IFDs= Invasive fungal diseases

도 불구하고 지속되는 발열은 8명(66.7%), 5명(83.3%)(p=0.62), 항진균제의 변경 또는 추가는 11명(91.7%), 6명(100%)(p=0.99), 재원기간은 38.7±13 일, 38.7±8.1일(p=0.99)로 두 군간 유의한 차이를 보이는 결과는 없었다(Table 4).

**Posaconazole 현탁액군에서 상호작용 유발 약물 병용에 따른 효과 비교**

병용군 3명과 비병용군9명을 비교한 결과, IFD는 비병용군에서만 1명(11.1%)(p=0.99) 발생하였다. 발열은 병용군과 비병용군 각각에서 3명(100%), 8명(88.9%)(p=0.99), 72시간 광범위 항생제 사용에도 불구하고 지속되는 발열은 1명(33.3%), 7명(77.8%)(p=0.23), 항진균제의 변경 또는 추가는 3명(100%), 8명(88.9%)(p=0.99), 재원기간은 38.3±8 일, 41.3±6.4 일(p=0.99)로 두 군간 유의한 차이를 보이는 결과는 없었다 (Table 5).

**고 찰**

IFD는 관해유도 요법 중인 AML 환자의 사망률에 영향을 주기 때문에 예방적 항진균제 사용이 중요하다.<sup>10)</sup> 본 연구에서는 1차 평가지표로 IFD 발생률을 비교·분석하였는데, 투여군에서 비투여군보다 더 낮았으나 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나, Kung HC의 연구에서는 관해유도 요법을 받는 성인 AML 및 MDS 환자로서 posaconazole을 투여받은 65명 중 6명(9.2%)에서 IFD가 발생하였으나, fluconazole를 투여받은

65명 중에서는 17명(27%)에게 발생하여 posaconazole이 IFD 발생률을 낮출 수 있음을 보여주었다(p=0.012).<sup>11)</sup> 또한, Cho SH의 연구에서는 관해유도 요법을 받는 성인 AML 및 MDS 환자들 중 예방적으로 posaconazole을 투여받은 140명, fluconazole을 투여받은 284명에서 IFD 발생률을 비교한 결과, posaconazole 투여군의 IFD 발생률은 2.9%(4명)로 fluconazole군 15.5%(44명)보다 유의하게 낮은 것으로 나타났다(p<0.001).<sup>12)</sup>

이번 연구가 이렇게 기존 연구들과 차이점이 발생한 이유는, 첫째로 본 연구에서는 비투여군에만 APL 환자가 3명이 포함되었다는 점을 들 수 있다. Pagano L의 연구에서도 APL군의 IFD발생률은 7%로 AML 군의 24%보다 유의하게 낮았는데 (p<0.001),<sup>13)</sup> 이는 APL군이 일반적으로 AML군에 비해 비교적 약한 강도의 관해유도 요법을 시행하며, 심각한 호중구 감소증이 나타나는 기간이 짧기 때문이다. 두번째로 투여군에서 호중구 감소증 기간이 긴 경향을 보였기 때문일 수 있다. Muhlemann K의 연구에서도 IFD가 발생한 혈액종양 환자들이 다른 혈액종양 환자들보다 호중구 감소증 기간이 길었고 (p<0.001), 호중구 감소증 기간이 긴 경우에는 IFD 고위험군이 될 수 있다고 밝힌 바 있다.<sup>14)</sup>

추가적으로 posaconazole 제형에 따른 현탁액군과 장용정군의 효과 비교를 위해 IFD 발생률, 발열, 72시간 광범위 항생제에도 불구하고 지속되는 발열, 항진균제의 변경 또는 추가, 재원기간을 살펴보았으나, 본 연구에서는 유의한 차이가 없었다. 기존 발표된 연구 결과에서는 성인 백혈병 환자에서 현탁액보다 장용정을 복용했을 때 체내 posaconazole 혈중농도가

**Table 5.** Comparison of effects of drug interaction on posaconazole suspension group

	Interaction drug group (n=3)	No interaction drug group (n=9)	p-value
<sup>9</sup> IFDs, n (%)	0	1 (11.1)	0.99
Fever, n (%)	3 (100)	8 (88.9)	0.99
Persistent fever despite the use of broad-spectrum antibiotics for 72 hours, n (%)	1 (33.3)	7 (77.8)	0.23
Use of alternative antifungal agents, n (%)	3 (100)	8 (88.9)	0.99
Hospitalization period, day	38.3 ± 8	41.3 ± 6.4	0.57

Plus-minus values are means±standard deviation  
<sup>9</sup>IFDs= Invasive fungal diseases

2배 이상 높았고,<sup>4)</sup> 소아를 대상으로 posaconazole 현탁액과 장용정의 혈중농도를 비교했을 때 장용정이 초기 목표 혈중농도에 도달하는 시간이 10일 정도 단축되는 결과를 보였다.<sup>15)</sup> 이와 같이 선행연구<sup>4,15)</sup>에서는 혈중농도 분석을 하였지만 본 연구에서는 혈중농도 분석을 하지 않아 기존 연구 결과와 정확한 비교가 불가능했다는 한계점이 존재한다.

Posaconazole 현탁액이 위산을 억제하는 약물과 병용 시 posaconazole 흡수가 저하되어 체내 혈중농도가 30% 이상 감소했다는 선행연구에 근거하여,<sup>6)</sup> 현탁액군에서 상호작용 유발 약물 병용에 따른 효과를 비교해보았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 하지만, posaconazole의 약동학적 특성과 기존 연구결과<sup>6,7)</sup>를 참고할 때, 현탁액 사용 시 용법을 준수하고 상호작용 유발 약물이 병용되지 않도록 약사의 지속적인 처방 검토 및 중재가 필요하다고 사료된다.

본 연구가 시행되었던 한 단일 상급종합병원에서 posaconazole의 TDM시행은 2016년 8월 이후에 처음 시작되었기 때문에 본 연구기간 동안 TDM시행 횟수가 적어서 TDM사용 현황을 파악하기 어려웠다는 한계점이 있었다. 다만 현탁액 제형은 음식, 위장 내 환경, 병용 약물 등의 상호작용으로 생체이용률을 예측하기 어려워 TDM을 권장한다는 연구결과가 있으므로<sup>16,17)</sup> 앞으로는 현탁액 제형을 복용하는 소아 AML 환자들에게 정기적인 TDM 시행과 모니터링이 필요하다고 사료된다.

본 연구에서는 피부발진 1건만 보고되어 posaconazole 관련 이상반응 발생률이 총 5.5%로 낮았으나, Döring M의 연구에서는 복부통증(6.7%), 오심(1%) 증상을 포함하여 총 10%로 보고되었다.<sup>18)</sup> 이와 같은 차이점은 본 연구에서 posaconazole 관련 이상반응으로 확실히 명시되지 않은 경우는 제외하였기 때문에 이상반응 발생률이 적게 나타난 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점으로는 전자의무기록에 의존하는 후향적 연구로, 대상 환자군의 특성 중 일부가 동일하지 않아 연구 결과를 일반화하기에는 무리가 있었다는 점이다. 그러나, 소아 AML에서 예방적 posaconazole 사용에 대한 국내 최초 연구이며, 본 연구를 향후 posaconazole의 항진균 효과에 대한 기초자료로 제공할 수 있다는 점에서 의의가 있다.

## 결 론

이번 연구에서 예방적 항진균제를 사용하지 않은 군에서 IFD 발생률은 11.1%이었으나, posaconazole 투여군에서는 5.6%로 낮은 경향을 보여주었다. 따라서 관해유도 요법 중인 소아 AML에서도 posaconazole을 예방적 항진균제로 고려해 볼 수 있다고 사료된다. 추후 소아 AML 환자를 대상으로 posaconazole 과 다른 항진균제를 비교하는 전향적 연구가 필요하겠다.

## 참고문헌

1. Cuenca EM, Bernal ML, Buitrago MJ, *et al.* Update on the epidemiology and diagnosis of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(2):143-7.
2. Berking S, Doedens D, Horns H, *et al.* Antifungal prophylaxis in newly diagnosed AML patients adherence to guidelines and feasibility in a real life setting. *Mycoses* 2017;60(9):600-6.
3. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, *et al.* Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348-59.
4. Jung DS, Tverdek FP, Kontoyiannis DP, *et al.* Switching from Posaconazole Suspension to Tablets Increases Serum Drug Levels in Leukemia Patients without Clinically Relevant Hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(11):6993-5.
5. Durani U, Tosh PK, Barreto JN, *et al.* Retrospective Comparison of Posaconazole Levels in Patients Taking the Delayed-Release Tablet versus the Oral Suspension. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(8):4914-8.
6. Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, *et al.* Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009;48(10):1441-58.
7. Krishna G, Moton A, Ma L, *et al.* Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(3):958-66.
8. Döring M, Müller C, Johann PD, *et al.* Analysis of Posaconazole as Oral Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients Under 12 Years of Age Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *BMC Infect Dis* 2012;12:263.
9. De PB, Walsh TJ, Donnelly JP, *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/ MSG) Consensus Group (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
10. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2009;52(3):197-205.
11. Kung HC, Kan LP, Lin HA, *et al.* Clinical effectiveness of posaconazole versus fluconazole as antifungal prophylaxis in hematology-oncology patients. *Cancer Medicine* 2014;3(3):667-73.
12. Cho SH, Lee DG, Choi SM, *et al.* Posaconazole for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome during remission induction chemotherapy: a single-centre retrospective study in Korea and clinical considerations. *Mycoses* 2015;58(9):565-71.
13. Pagano L, Stamouli M, Tumbarello M, *et al.* Risk of invasive fungal infection in patients affected by acute promyelocytic leukaemia. A report by the SEIFEM-D registry. *Br J Haematol* 2015;170(3):434-9.
14. Muñhlemann K, Wenger C, Zenhuser R, *et al.* Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leukemia* 2005;19(4):545-50.
15. Döring M, Cabanillas KM, Queudeville M, *et al.* Efficacy, safety and feasibility of antifungal prophylaxis with posaconazole tablet in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer*

- Res Clin Oncol 2017;143(7):1281-92.
16. Gwee A, Cranswick N, Cranswick N, *et al.* Posaconazole: Promising but Problematic in Practice in Pediatric Patients. *The Pediatr Infect Dis J* 2015;34(6):604-6.
17. Gross BN, Ihorst G, Jung M, *et al.* Posaconazole Therapeutic Drug Monitoring in the Real-life Setting. *Pharmacotherapy* 2013;33(10): 1117-25.
18. Döring M, Eikemeier M, Cabanillas KM, *et al.* Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(6):1189-200.