

长疗程口服更昔洛韦预防肾移植术后巨细胞病毒病

赵霞娟^a, 张明^a, 陆福明^a, 钟建泳^a, 李铭新^a, 瞿连喜^b

(复旦大学附属华山医院 a.肾脏科;b.泌尿科,上海 200040)

[摘要] 目的:探讨长疗程口服更昔洛韦预防肾移植术后巨细胞病毒(CMV)病的有效性及其安全性。方法:2004年1月至2007年1月在本院进行首次肾移植的57例患者,分为预防组和对照组。预防组27例,术后即予更昔洛韦口服,每次1g,3次/d,维持用药3个月;对照组30例,不服用任何抗病毒药物。结果:长疗程预防性口服更昔洛韦能降低CMV病发病率(14.8%比20.0%),但未达到统计学差异($P>0.05$);能明显推迟CMV病发病时间[(77.3±11.1)d比(63.2±14.1)d, $P<0.05$];降低CMV病发病时的严重程度,缩短病程[(11.5±2.2)d比(13.0±1.0)d, $P<0.05$];急性排斥率下降(11.1%比20.0%),但未达到统计学差异($P>0.05$);预防组中2例发生不良反应。结论:长疗程口服更昔洛韦对CMV病的发病率无显著影响,但可降低CMV病的病死率,缩短病程。口服更昔洛韦的不良反应用。

关键词: 更昔洛韦; 肾移植; 巨细胞病毒; 预防

中图分类号: R619.3; R978.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6087(2007)06-0420-04

Prolonged cytomegalovirus prophylaxis with oral ganciclovir intake in renal transplantation ZHAO Xia-juan^a, ZHANG Ming^a, LU Fu-ming^a, ZHONG Jian-yong^a, LI Ming-xin^a, QU Lian-xi^b. a. Department of Nephrology; b. Department of Urology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

[Abstract] Objective To assess the efficacy and safety of prolonged cytomegalovirus(CMV) prophylaxis with oral ganciclovir intake in renal transplant recipients. **Methods** Fifty-seven patients, who underwent renal transplantation from January 2004 to January 2007, were divided into two groups. Ganciclovir was orally administered 1 g three times per day for 3 months in the preventive group ($n=27$), while the others who did not receive anti-virus treatment were served as control ($n=30$). **Results** The incidence of CMV diseases and the rate of graft rejection were similar in both groups. The time-to-CMV-disease after transplantation in preventive group was significantly longer than that in control group (77.3±11.1 vs 63.2±14.1, $P<0.05$). Moreover, less severe CMV disease was observed in the preventive group. The days of CMV disease remission were shorter in preventive group than those in control group (11.5±2.2 vs 13.0±1.0, $P<0.05$). No significant side-effect was observed during ganciclovir treatment. **Conclusions** The results of this study do not indicate that prolonged prophylaxis with oral ganciclovir intake could reduce the risk of CMV diseases after renal transplantation. Yet, this treatment could reduce the mortality of CMV diseases and shortened the duration of disease remission.

Key words: Ganciclovir; Cytomegalovirus; Renal transplantation; Prophylaxis

巨细胞病毒(CMV)感染被认为是肾移植术后早期最常见的并发症^[1-3],超过60%的肾移植患者可能发生CMV感染,有20%发展至CMV病,病死率近5%^[2,4,5]。

随着免疫抑制剂的不断研发,不可避免地造成免疫状态的强化抑制,也就使机会感染的危险性不断提高,有效的CMV诊断和治疗也就迫在眉睫,日趋重要。针对口服更昔洛韦预防CMV感染,国外有许多相关研究,而国内资料却相对匮乏,故本中心入选57例首次肾移植患者,探讨和研究长疗程口服更昔洛韦(商品名:丽科乐)预防肾移植术后CMV病的有效性及其安全性。

通讯作者:陆福明 E-mail: lufuming@medmail.com.cn

对象和方法

一、研究对象

入选2004年1月至2007年1月在本院进行首次肾移植的57例患者,分为预防组和对照组。27例入选预防组,其中男22例,女5例,平均年龄(41.2±9.6)岁。30例入选对照组,男16例,女14例,平均年龄(40.7±9.9)岁。预防组术后即予更昔洛韦口服,每次1g,3次/d,维持用药3个月,对照组不服用任何抗病毒药物。

二、术前、术后免疫抑制资料

预防组中20例(74.1%)术前接受了诱导治疗,

其中 13 例采用抗胸腺细胞球蛋白(ATG) 50 mg, 2 例采用 ATG 100 mg, 5 例采用巴利昔单抗 20 mg。对照组 15 例(50%)术前诱导治疗, 都采用了巴利昔单抗 20 mg 治疗。术后都采用三联免疫抑制治疗。预防组中 21 例采用硫酸软骨素 A+霉酚酸酯+泼尼松(CSA+MMF+Pred), 5 例采用 CSA+咪唑立宾(MZR)+Pred, 1 例采用他克莫司(FK506)+MZR+Pred。对照组中所有患者都采用 CSA+MMF+Pred, 其中 CSA 在术后第 2 天 6 mg/(kg·d)起始, 术后第 1 个月 CSA 峰值(C_2) 在 1 200~1 500 ng/ml, 第 3 个月 1 000~1 200 ng/ml, 第 6 个月 700~900 ng/ml。MMF 用法为体重小于 55 kg 者, 1.0 g/d, 1 个月后改为 0.75 g/d 维持; 55~75 kg 者, 1.5 g/d 维持, 1 个月后改为 1.0 g/d; 体重大于 75 kg 者, 2.0 g/d, 1 个月后改为 1.5 g/d 维持。激素方案为术后甲泼尼松龙 500 mg 冲击 3 d, 3 d 后改为 Pred 80 mg/d, 每日减 10~20 mg/d 维持, 3 个月后改为 15 mg/d, 6 个月时减为 10 mg/d。

三、临床观察指标和方法

所有患者从术后起随访 6 个月, 资料收集至 2007 年 7 月结束, 包括患者的血常规、肝功能、肾功能, 观察患者的临床症状、体征、CMV 病发病情况、不良反应及排斥情况。

1. 主要终点: CMV 病的发病率。

2. 次要终点: ①CMV 病发病时间, 即术后到第 1 次诊断 CMV 病出现相隔的天数; ②CMV 病病程, 即从治疗到体温正常、临床症状好转及(或)无需呼吸机辅助通气或肝功能、血液系统等指标恢复正常的天数; ③不良反应; ④急性排异率, 根据移植肾局部肿胀、尿检异常、血肌酐比基础水平升高 25% 以上, 确诊均根据肾活检结果, 按 Banff 97 标准。

CMV 感染定义为新近出现 CMV-IgM 抗体或原 CMV-IgG 抗体滴度升高 4 倍以上或原 CMV-IgG 抗体阴转阳, 或血液中 CMV-DNA 阳性。CMV 病定义为有上述 CMV 感染情况合并出现临床症状, 包括发热或白细胞总数小于 $4 \times 10^9/L$, 或血小板计数小于 $100 \times 10^9/L$, 或出现肺炎、肝脏损害[丙氨酸转氨酶(ALT)较正常值升高 2 倍以上]、消化道症状、视网膜炎等。患者确诊为 CMV 病后, 静脉予更昔洛韦 5 mg/kg, 2 次/d, 持续 14 d, 减量至 5 mg/kg, 1 次/d, 维持 14 d。根据肾功能调整剂量。

3. CMV-IgG、IgM 抗体测定方法: 应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 CMV-IgG、CMV-IgM。CMV-DNA 测定方法采用荧光探针定量基因检测

技术。

四、统计学方法

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以 t 检验、方差分析法进行统计学分析。

结 果

一、主要终点

预防组中有 4 例(14.8%)发生 CMV 病, 对照组中有 6 例(20.0%)发生 CMV 病, 预防组的发病率较对照组有所下降, 但未达到统计学意义($P > 0.05$)。

二、次要终点

1. CMV 病发病时间: 预防组平均发病时间在术后 (77.3 ± 11.1)d, 对照组平均发病时间在术后 (63.2 ± 14.1)d, 预防组明显推迟于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2. CMV 病病程: 预防组病程是 (11.5 ± 2.2)d, 对照组病程是 (13.0 ± 1.0)d, 预防组 CMV 病病程较对照组明显缩短($P < 0.05$)。预防组中 4 例 CMV 病患者经过静脉更昔洛韦治疗后全部痊愈, 而对照组中 6 例有 2 例死于 CMV 肺炎, 另外 4 例痊愈。

3. 急性排异: 在术后 6 个月中, 预防组有 3 例(11.1%)发生急性排异, 对照组 30 例中有 6 例(20.0%)发生急性排异, 预防组急性排异率低于对照组, 但未达到统计学差异($P > 0.05$)。预防组发生急性排异的 3 例中, 1 例为 Banff I A, 甲泼尼松龙冲击治疗后好转, 1 例输尿管 BK 病毒感染, 1 例为 Banff II B, 最终 2 例因移植肾失功行移植肾切除术。3 例均未发展为 CMV 病。对照组发生急性排异的 6 例, 2 例为 Banff II B, ATG 治疗后缓解, 1 个月后演变为 CMV 病。4 例为 Banff I A~I B, 甲泼尼松龙冲击治疗后好转, 未发展为 CMV 病。

4. 不良反应: 口服更昔洛韦不良反应较少, 服药 1 个月时, 发生了 1 例肝功能异常, ALT、天门冬氨酸转氨酶(AST)上升超过基线值 2 倍, 未予停用更昔洛韦, 加用当飞利肝宁(主要成分为当药苷、当药苦苷、龙胆碱、齐墩果酸、水飞蓟素)后好转。服药 2 个月余, 发生 1 例血小板下降, 未予特殊处理, 口服更昔洛韦预防疗程结束后自行好转。27 例中未有严重的皮疹及中枢神经等不良反应发生。

讨 论

目前对 CMV 病的诊断和治疗都已有很大的

进展,但CMV感染仍是移植后最常见的并发症之一^[6,7]。不仅增高发病率,延长住院天数、增加医疗费用、增加病死率,还会引起很多间接不良作用,例如引起其他细菌和真菌的继发感染、急性排异、动脉硬化、造成移植后的淋巴增殖^[8-12]。

CMV病的预防用药选择包括阿昔洛韦和更昔洛韦等,其中以更昔洛韦为主。

目前对移植患者CMV病的预防有2种不同方式,一是预防性治疗(the universal prophylactic approach),是针对所有的高危患者进行早期的抗病毒治疗,预防CMV感染;二是早期治疗(the preemptive approach),主要是通过定期监测患者血清情况,当确诊为CMV感染后,再给予治疗,干预CMV病的发生^[13]。Kalil等^[14]针对国外相关研究进行了荟萃分析,发现2种方式都能显著降低CMV病的发病率;但在降低CMV病病死率方面,预防性治疗有显著性统计学差异,而该结果未见于早期治疗组;同样对于接受过诱导治疗的移植患者,预防性治疗对预防CMV病的发生亦显示出其优势。吸取国外经验,本研究主要采用预防性治疗。

使用更昔洛韦预防性治疗有静脉滴注(静滴)与口服2种给药方式。本研究中心在2004年针对静滴更昔洛韦预防肾移植术后CMV感染进行了一项前瞻性随机对照研究^[15]。虽未在降低CMV的感染率和发病率方面得出阳性结果,但证实预防组能显著推迟CMV感染时间,并能有效缩短病程。该研究预防组和对照组未在主要终点事件感染率及发病率有显著性统计学差异,其主要原因可能与疗程过短有关。Rondeau等^[16]亦报道术后静滴更昔洛韦2周对于预防CMV感染与对照组相比没有显著差别,国外有些研究采用12周的预防疗程。

国外研究显示口服更昔洛韦能显著降低移植后CMV的感染率。Ahsan等^[17]报道肾移植术后口服更昔洛韦1.5 g/d或1.0 g/d 3个月相对于安慰剂组有显著疗效,感染率分别为6.6%、0、37.5%,Brennan等^[18]、Gane等^[19]研究显示,肾移植术后口服更昔洛韦3.0 g/d 3个月CMV病的发病率为0和0.01%。口服相对于静滴更昔洛韦经济方便,国外越来越多相关研究转向口服更昔洛韦。

本研究采用长疗程口服更昔洛韦预防CMV病,在主要终点事件CMV病的发病率上,预防组和对照组之间无明显统计学差异(14.8%比20.0%)。阴性结果的产生一种可能是与样本量偏小相关;另外本次研究中未根据供者和受者抗体阳性(D⁺、R⁺)

和阴性(D⁻、R⁻)的情况进行分层,不仅仅针对高危患者,而是对预防组中所有患者都采用了更昔洛韦的预防治疗,肾移植术后CMV感染率国外报道为70%左右,其发病率在D⁺/R⁻型为60%,D⁻/R⁺或D⁺/R⁺型为20%,D⁻/R⁻型甚少发生CMV感染,不同亚组人群在2组之间的分布可能造成2组结果无显著性差异。

对于次要终点事件,预防组CMV病的发病时间明显延迟于对照组,国外亦有类似研究显示抗病毒预防性治疗并不能避免CMV感染的发生,但能推迟发作时间。推迟CMV感染的发作是否有益,国外是有争议的,有作者认为预防性治疗后,患者症状不典型,会延误诊断,且发病后的治疗反应差,患者体内有较高的病毒负荷及耐药病毒。在本研究中,预防组病程较对照组明显缩短,显示发病后更昔洛韦的治疗仍是有效的。对照组中CMV病病死率为6.6%(2/30),与国内外报道相类似。虽然本研究在主要终点事件降低CMV病的发病率上未得出阳性结果,但从次要终点事件的结果中可以看出长疗程口服更昔洛韦能降低CMV病的病死率及严重程度。

急性排异是引起移植肾失功的一个重要因素,CMV感染与急性排异有着密切关系。CMV感染能引起急性排异的发生,Becker等^[20]报道,移植后CMV病患者者并发急性排异的概率是未患病者的2倍之多。本研究中,随着CMV病发病率的下降(14.8%比20.0%),急性排异率预防组亦低于对照组(11.1%比20.0%),但均无统计学差异,可能与样本量偏小相关。从急性排异发生的情况来看,预防组程度要轻于对照组。急性排异是肾移植术后常见并发症,强化的免疫抑制治疗不可避免诱发CMV病的发生。本研究中,急性排异治疗后,预防组无人发展为CMV病,对照组中2例最终发展成CMV病。推测可能是预防治疗所带来的益处,该结果需要今后进一步证实。

更昔洛韦常见不良反应主要见于血液学方面,可引起中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血,呈剂量依赖性,减量或停用是可逆的。一随机安慰剂对照试验中,口服更昔洛韦(1 g/次,3次/d)进行预防性治疗的肝移植患者发生中性粒细胞减少症和血小板减少症的概率分别为6%和5%,使用安慰剂患者为3%和6%^[19]。更昔洛韦可引起肝、肾功能的损害,对神经系统也有不良作用。在本研究中,口服更昔洛韦不良反应少,耐受性及安全性都较好。

本研究未明确显示长疗程口服更昔洛韦可降低 CMV 病的发病率, 但可降低 CMV 病的病死率, 缩短发病后的病程。口服更昔洛韦的不良反应少。不过, 本研究为单中心研究, 样本量偏小, 需要开展全国多中心大样本的随机对照研究, 进一步证实长疗程口服更昔洛韦的有效性及安全性。

[参考文献]

- [1] Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients[J]. Rev Infect Dis, 1990, 12 Suppl 7: S754-S766.
- [2] Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients[J]. Transplantation, 2000, 70(8): 1166-1174.
- [3] Yang CW, Kim YO, Kim YS, et al. Clinical course of cytomegalovirus (CMV) viremia with and without ganciclovir treatment in CMV-seropositive kidney transplant recipients. Longitudinal follow-up of CMV pp65 antigenemia assay[J]. Am J Nephrol, 1998, 18(5): 373-378.
- [4] Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3[J]. Transplantation, 1992, 53(1): 68-72.
- [5] Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group [J]. N Engl J Med, 1999, 340(19): 1462-1470.
- [6] Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients[J]. Clin Microbiol Rev, 2000, 13(1): 83-121.
- [7] Kusne S, Shapiro R, Fung J. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients [J]. Transpl Infect Dis, 1999, 1(3): 187-203.
- [8] Falagas ME, Arbo M, Ruthazer R, et al. Cytomegalovirus disease is associated with increased cost and hospital length of stay among orthotopic liver transplant recipients [J]. Transplantation, 1997, 63(11): 1595-1601.
- [9] Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, et al. Exposure to cytomegalovirus from the donated organ is a risk factor for bacteremia in orthotopic liver transplant recipients[J]. Clin Infect Dis, 1996, 23(3): 468-474.
- [10] Sageda S, Nordal KP, Hartmann A, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients [J]. Am J Transplant, 2002, 2(9): 850-856.
- [11] Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, et al. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study[J]. Circulation, 1999, 100(1): 61-66.
- [12] Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder[J]. Transpl Infect Dis, 2001, 3(2): 70-78.
- [13] Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(5): 742-751.
- [14] Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, et al. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients[J]. Ann Intern Med, 2005, 143(12): 870-880.
- [15] 张明, 钟建泳, 瞿连喜, 等. 更昔洛韦预防肾移植术后巨细胞病毒感染的前瞻性随机对照研究[J]. 中华器官移植杂志, 2006, 27(8): 452-455.
- [16] Rondeau E, Bourgeon B, Peraldi MN, et al. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients [J]. Nephrol Dial Transplant, 1993, 8(9): 858-862.
- [17] Ahsan N, Holman MJ, Sonderbye L, et al. Oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus infection in postkidney transplant "CMV at risk" recipients: a controlled, comparative study of two regimens (750 mg Bid and 500 mg Bid)[J]. Transplant Proc, 1998, 30(4): 1383-1385.
- [18] Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, et al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients [J]. Transplantation, 1997, 64(12): 1843-1846.
- [19] Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients [J]. Lancet, 1997, 350(9093): 1729-1733.
- [20] Becker BN, Becker YT, Levenson GE, et al. Reassessing the impact of cytomegalovirus infection in kidney and kidney-pancreas transplantation [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(5): 1088-1095.

(收稿日期: 2007-10-18)

(本文编辑: 田甜)