

更昔洛韦胶囊在造血干细胞移植患者巨细胞病毒血症中的应用

王 昱, 黄晓军, 许兰平, 刘代红, 韩 伟, 陈育红, 王景枝, 张晓辉, 陈 瑶, 刘开彦

【文章编号】1005-2194(2007)23-1849-03 【中图分类号】R5 【文献标志码】A

【摘要】 目的 探讨更昔洛韦(ganciclovir, DHPG)胶囊治疗造血干细胞移植(HSCT)后患者巨细胞病毒(CMV)血症的疗效和安全性。方法 选择2006年2月至5月在北京大学血液病研究所行HSCT的30例移植后CMV血症患者进行前瞻性研究。CMV感染预防采用更昔洛韦10 mg/(kg·d),分2次静脉滴注,移植前第9天至移植前第2天,连续8 d。移植后应用定量多聚酶链反应(PCR)定期进行病毒DNA检测,CMV-DNA定量 $> 6.0 \times 10^2$ 拷贝/mL或 $< 1 \times 10^5$ 拷贝/mL的患者应用更昔洛韦胶囊1 g每日3次治疗。结果 HSCT后发生CMV血症的中位时间为移植后42 d,诊断时CMV-DNA中位数 4.626×10^3 拷贝/mL。更昔洛韦胶囊治疗的总有效率为90%,14 d转阴率66.67%,转阴中位时间10 d。4例(13.3%)出现不良事件,程度为轻至中度,表现为血细胞计数减少3例,转氨酶升高1例。结论 更昔洛韦胶囊用于治疗HSCT后CMV血症患者安全有效。

【关键词】 更昔洛韦;巨细胞病毒;造血干细胞移植

Oral ganciclovir for treatment of cytomegalovirus viremia in patients receiving allogeneic stem cell transplantation. WANG Yu, HUANG Xiao-jun, XU Lan-ping, et al. Institute of Hematology, Peking University, Beijing 100044, China

Abstract Objective To investigate the efficacy and safety of oral ganciclovir on cytomegalovirus viremia in patients receiving allogeneic stem cell transplantation. **Methods** Thirty patients who were treated with oral ganciclovir from Feb, 2006 to May, 2006 were studied. Intravenous ganciclovir was used 10 mg/(kg·d) for eight days before HSCT as prophylaxis of CMV infection. Cytomegalovirus was detected after HSCT once a week using polymerase chain reaction (PCR) method. If CMV was positive and CMV-DNA load was higher than 6.0×10^2 copies/mL and lower than 10^5 copies/mL, oral ganciclovir was used for the treatment (1 g, three times a day). **Results** CMV viremia was positive at a median time of 42 days after HSCT; median CMV-DNA load was 4.626×10^3 copies/mL. Good response on CMV DNA load (reduction below 6.0×10^2 copies/mL) was observed in 90% of oral ganciclovir and the response rate was 70.0% within 14 days. Median duration of therapy for good response was 10 days (range 2 ~ 30 days). Severe adverse effects were not observed and CMV-related disease did not occur. **Conclusion** Oral ganciclovir is an attractive and safe alternative for pre-emptive CMV viremia treatment in allo-HSCT recipients.

Keywords Ganciclovir; Cytomegalovirus; Stem cell transplantation

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)后最常见的并发症之一,病死率高。近年来,随着检测技术的改进,诊断水平的提高,尤其在一些新抗病毒药应用之后,CMV感染的治疗效果明显提高,预后明显改善。血浆CMV-DNA阳性与CMV病发生率增加有关;对CMV-DNA阳性而无临床症状者进行干预性治疗使CMV-DNA阴转,

有降低CMV病发生的作用^[1]。目前,对此类患者,国内多应用静脉更昔洛韦(ganciclovir, DHPG)治疗。国外多以缙更昔洛韦(valganciclovir)口服作为HSCT后CMV血症的经验性治疗,而更昔洛韦胶囊主要用于实体器官移植。国内尚无应用更昔洛韦胶囊治疗HSCT后CMV血症的报道。最近我们对此进行了前瞻性研究,取得了较好的疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 患者选择 同时符合下列条件者可入选:(1)HSCT后CMV血症(定量PCR方法CMV-DNA $> 6 \times$

作者单位:北京大学人民医院 北京大学血液病研究所,北京100044

通讯作者:刘开彦, E-mail: liukaiyanmail@yahoo.com

10^2 拷贝/mL。(2)血细胞:中性粒细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 或血小板 $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 。(3)肌酐清除率 $> 50 \text{ mL/min}$ 。有下列情况之一者排除:(1)血氧分压降低低于该年龄组正常范围,即低于 $(105 - \text{年龄}/3) \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$)。(2)影像学存在间质性肺炎。(3)病理证实存在CMV引起的损伤。(4)CMV-DNA $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/mL。患者出现下列情况时退出研究:(1)严重消化道反应,不能耐受口服更昔洛韦胶囊。(2)血细胞严重减低,中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$ 或血小板 $< 2.0 \times 10^9/L$ 。(3)转氨酶高于入选时2倍或增加200 U/L以上。(4)胆红素高于入选时2倍或增加 $34.2 \mu\text{mol/L}$ 以上。(5)肌酐清除率 $< 50 \text{ mL/min}$ 。(6)服药2周CMV-DNA拷贝数上升2倍。

依据上述标准选择2006年2月至5月在北京大学血液病研究所行HSCT的30例移植后CMV血症患者进行研究,其中男18例,女12例,年龄10~54岁,中位年龄27岁。急性髓性白血病(AML)11例(第1次完全缓解期10例,第3次完全缓解期1例);急性淋巴细胞性白血病(ALL)6例[第1次完全缓解期4例,第2次完全缓解期1例(为Ph染色体阳性),复发1例];急性混合细胞性白血病(AHL)2例(第1次完全缓解期1例,为Ph染色体阳性,未缓解期1例);慢性粒细胞白血病(CML)8例(第1次慢性期4例,第2次慢性期2例,加速期2例);重症再生障碍性贫血(SAA)2例;慢性粒单核细胞白血病1例。同胞白细胞抗原(HLA)配型完全相合8例,HLA配型部分相合亲属移植19例,非血缘关系移植3例。预处理方案和移植抗宿主病(GVHD)预防方案参见文献[1]。

1.2 CMV血症的诊断标准 病原学检查:采用ELISA法检测血清CMV抗体(IgG及IgM),用于移植前CMV感染状态的评价。HSCT后,采用定量PCR检测CMV-DNA。每周进行1次检测,连续2次CMV-DNA $> 6 \times 10^2$ 拷贝/mL诊断为CMV血症。CMV病:有CMV病原学证据及病毒损害器官功能的组织学证据,除外其他病因。

1.3 CMV血症的防治

1.3.1 预防方案 参见文献[1]。

1.3.2 治疗方案 干细胞移植患者每周进行CMV-DNA的PCR检测,出现阳性后,若符合入选标准,即给予更昔洛韦胶囊1g每日3次治疗,用药2周或连续2次检测阴性,患者仍需每周进行CMV-DNA的PCR检测,共6周。若更昔洛韦胶囊疗效不显著或严重白细胞减低,则换用更昔洛韦注射液 $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分2次静脉滴注或膦甲酸钠 $120 \sim 180 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 静脉滴注。

1.4 疗效判定标准 CMV-DNA $< 6 \times 10^2$ 拷贝/mL即CMV血症转阴,判断为有效。

1.5 更昔洛韦胶囊安全性评价

1.5.1 不良事件 不良事件与药物使用的相关性,分为无关、可能无关、可能相关、很可能相关和肯定相关。事件强度分为轻度:表现轻微,不影响工作、生活,不需治疗;中度:表现比较明显,影响工作、生活,需药物或其他治疗;重度:

致死、致残、危及生命、导致重要器官功能障碍或因不良事件而住院治疗。不良事件的治疗转归分为痊愈、加重、好转和未知。

1.5.2 药物安全性的实验室检查 在给药前和给药后6周内每周进行安全性实验室检查,包括血、尿、粪常规及生化。如果发现具有临床意义的实验室检查值改变,追踪到该值正常或恢复到基线水平,或平稳,或认为此事件是由非更昔洛韦胶囊导致为止。其中对于血细胞减少,白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$ 定为减少(治疗前低于此水平者除外),白细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$ 定为严重减少;血小板 $< 5.0 \times 10^9/L$ 定为减少(治疗前低于此水平者除外),血小板 $< 2.0 \times 10^9/L$ 定为严重减少。

1.6 统计学处理 数据以中位数表示,使用SPSS PC统计软件包进行统计分析。

2 结果

2.1 CMV血症发生时间 30例患者从移植后至诊断CMV血症的时间为17~147 d,中位时间42 d,诊断时CMV-DNA中位数 4.626×10^3 拷贝/mL($1.378 \times 10^3 \sim 6.655 \times 10^4$ 拷贝/mL)。

2.2 更昔洛韦胶囊药物疗效 30例CMV血症患者应用更昔洛韦胶囊后27例CMV-DNA转阴,转阴率为90%,即总有效率为90%。其中20例在用药14 d内转阴,14 d转阴率为66.67%。用药1周时CMV-DNA中位数 1.446×10^3 拷贝/mL。从用药到CMV-DNA转阴中位时间10 d(2~30 d)。用药疗程:中位时间14 d(8~39 d)。治疗前后CMV-DNA降低的中位数为 $0.083 \log_{10}$ 拷贝/(mL·d)[$0.04 \sim 0.51 \log_{10}$ 拷贝/(mL·d)]。

3例未转阴,1例用药14 d后CMV-DNA从 2.137×10^3 拷贝/mL升至 3.314×10^3 拷贝/mL,1例用药12 d后CMV-DNA从 3.229×10^3 拷贝/mL升至 1.021×10^4 拷贝/mL,此2例因仍在住院期间,改用静脉滴注更昔洛韦,分别在静脉用药14 d和6 d后转阴;1例用药14 d后CMV-DNA从 2.397×10^3 拷贝/mL升至 1.570×10^4 拷贝/mL,改用膦甲酸钠5 d后转阴。

2.3 更昔洛韦胶囊药物安全性 30例CMV血症应用更昔洛韦胶囊的患者中,4例(13.3%)出现不良事件,表现为血细胞计数减少3例,与药物很可能有关;转氨酶升高1例,与药物可能无关。程度为轻至中度。未发现其他不良反应。用药前后CMV-DNA及血象变化(中位数)见表1。

2.3.1 血细胞计数减少 3例(10%)在用药过程中发生血细胞计数减少,3例均有不同程度的白细胞计数减少,其中2例合并有血小板计数减少,1例因血细胞计数减少而停药。此3例发生血细胞计数减少与药物使用的相关性为很可能相关。

2.3.2 转氨酶升高 1例(3.3%)在用药过程中发生转氨酶升高至治疗前的6倍,证实与环孢素A(CsA)血药浓度增高有关,与药物使用的相关性可能无关。

表 1 30 例患者用药前后 CMV-DNA 及血象变化(中位数)

	CMV-DNA ($\times 10^3$ 拷贝/mL)	WBC ($\times 10^9$ /L)	PLT ($\times 10^9$ /L)	Hb (g/L)
用药前	4.626	4.1	77	98.5
用药 1 周	1.446	4.4	95	102
用药 2 周	-	4.4	76	106

注: - 为无数据; 当 CMV-DNA $< 6 \times 10^2$ 拷贝/mL 时, CMV-DNA 报告无具体数据, 因此用药 2 周的 CMV-DNA 中位数无数据

2.4 病例随访 从出现 CMV 血症开始随访 6 周期间无一例发展至 CMV 病。1 例患者死亡, 死亡原因为原发病复发。

3 讨论

CMV 在正常人群中感染范围甚广。对于 HSCT 患者, 由于细胞免疫功能低下, CMV 特异性细胞毒 T 细胞和辅助 T 细胞反应缺乏, 不能清除感染和产生免疫保护, 容易发生 CMV 活动性感染^[2]。Wolf 等^[3]认为, 血浆 CMV-DNA 阳性提示 CMV 病毒激活且体内病毒负荷大, 所以其能预测 CMV 疾病的发生。在伴有严重 GVHD、加用附加免疫抑制剂以及大量输血的患者, 采用干预性治疗尽快使 CMV 血症转阴的必要性更大^[4]。

静脉使用更昔洛韦最常见的不良反应是血细胞减少和肾功能损害, 同时存在应用不方便的缺点, 尤其对门诊患者更是如此。有文献报道, 静脉使用更昔洛韦引起血细胞减少的发生率为 32% ~ 50%^[5-6]。近几年, 国外开始应用更昔洛韦胶囊预防 HSCT 后 CMV 感染。Szer 等^[5]对比口服和静脉使用更昔洛韦预防 HSCT 后 CMV 感染的效果, 口服组 3/31 发生 CMV 血症, 静脉组 1/27 发生 CMV 肠炎, 二者疗效相当, 肾功能损害、胃肠道反应等副反应差异无显著性意义。

目前, 在国外, 更昔洛韦胶囊主要用于实体器官移植及获得性免疫缺陷综合征患者 CMV 感染的防治。国内尚无应用更昔洛韦胶囊治疗 HSCT 后 CMV 血症的报道。目前对此类患者, 国内多应用静脉更昔洛韦治疗。丁昊炜等^[7]研究显示, 更昔洛韦注射液治疗 24 例病毒血症, 剂量为 10 mg/(kg·d), 分 2 次静脉滴注, 持续 2 ~ 3 周, 19 例转阴, 转阴率为 79.2%。本组资料分析了 30 例 CMV 血症患者应用更昔洛韦胶囊的疗效, 27 例转阴, 转阴率为 90%, 其中 20 例在用药 14d 内转阴, 转阴率为 66.67%。两组资料结果接近。治疗前后 CMV-DNA 降低中位数与文献报道的静脉使用更昔洛韦疗效相当^[6]。

本组资料从出现 CMV 血症开始随访 6 周期间无一例发展至 CMV 病。许兰平等^[8]研究显示, 用 PCR 方法检测 CMV-DNA, 在发生 CMV 病的 37 例患者中, 发生 CMV 病的中位时间是移植后 70 d, 32 例在发病前检测到血浆

CMV-DNA 阳性, 未进行干预性治疗, 首次检测到阳性到发病中位时间为 32 d。显示了干预性治疗尽快使 CMV 血症转阴的必要性, 与本组发生 CMV 血症的中位时间为 42 d 亦吻合。

3 例 CMV-DNA 未转阴者中, 2 例改用静脉使用更昔洛韦, 分别在用药 14 d 和 6 d 后转阴; 1 例改用膦甲酸钠 5 d 后转阴。分析原因有以下可能: 一是更昔洛韦胶囊应用时间不够长, 3 例在用药后 12 ~ 14 d 更换药物, 有 7 例在 15 ~ 30 d 转阴; 二是药物的联合应用增加了抗病毒的强度。因此, 对 CMV-DNA 阳性的患者应该定期复查和评估, 必要时可以适当延长更昔洛韦胶囊的应用时间, 及时调整用药, 取得更好的疗效。

4 例患者(13.3%)出现不良事件, 程度为轻至中度, 显示药物安全性良好。与文献报道静脉使用更昔洛韦引起血细胞减少 32% ~ 50% 的发生率相比明显减少, 而且多为一过性减少, 停药后 2 周左右, 如无其他因素干扰, 多可自行恢复^[5-7]。

综上所述, 异基因造血干细胞移植患者的 CMV 血症是可以有效治疗的; 应用更昔洛韦胶囊治疗可以取得较好的疗效, 而且具有服用方便以及安全性好的优点。

参考文献

- [1] 黄晓军, 许兰平, 任汉云, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染及其危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(9): 766-769.
- [2] 董敏, 吴祥元, 林曲, 等. 造血干细胞移植后巨细胞病毒感染 30 例临床分析[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(9): 554-555.
- [3] Wolf DG, Spector SA. Early diagnosis of human cytomegalovirus disease in transplant recipients by DNA amplification in plasma[J]. Transplantation, 1993, 56: 330-334.
- [4] 吴小津, 吴德沛, 孙爱宁, 等. 不同类型造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的监测[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(4): 288-289.
- [5] Szer J, Durrant S, Schwarzer AP, et al. Oral versus intravenous ganciclovir for the prophylaxis of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation[J]. Intern Med J, 2004, 34(3): 98-101.
- [6] van der Heiden PL, Kalpoe JS, Barge RM, et al. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients[J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 37(7): 693-698.
- [7] 丁昊炜, 任汉云, 郭乃槐, 等. 造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染危险因素和疗效分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2003, 35(6): 596-598.
- [8] 许兰平, 黄晓军, 郭乃槐, 等. 聚合酶链反应方法检测造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染状况[J]. 中华血液学杂志, 2003, 24(8): 407-409.