

间断口服伐昔洛韦预防多发性骨髓瘤患者应用硼替佐米致带状疱疹的临床观察

姚一芸 唐勇 庄衍 汪蕾 邹丽芳 朱琦

上海交通大学医学院附属第九人民医院血液内科, 上海 200011

[摘要] **背景与目的:** 随着硼替佐米成功用于多发性骨髓瘤的治疗, 药物导致带状疱疹激活现象受到关注。本研究探讨硼替佐米治疗期间伐昔洛韦不同用药方法预防带状疱疹的效果。**方法:** 31例多发性骨髓瘤患者随机分成伐昔洛韦间断应用组和连续应用组, 分别观察2组患者带状疱疹发生情况、药物不良反应、抗病毒治疗费用及情绪状态。**结果:** 2组患者治疗期间均未合并带状疱疹, 未发生3级以上药物不良反应, 间断用药组的抗病毒费用支出低于连续治疗组。患者情绪取决于基础疾病疗效, 既往治疗不理想的连续用药组患者有焦虑抑郁表现。**结论:** 伐昔洛韦间断应用能够有效预防硼替佐米治疗期间多发性骨髓瘤患者带状疱疹发生。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 带状疱疹; 伐昔洛韦

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.07.009

中图分类号: R738.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)07-0525-04

Intermittent administration of valacyclovir is effective for prevention of herpes zoster events in patients with multiple myeloma treated with bortezomib YAO Yi-yun, TANG Yong, ZHUANG Yan, WANG Lei, ZOU Li-fang, ZHU Qi (Department of Hematology, Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Correspondence to: ZHU Qi E-mail: zhuqi70@hotmail.com

[Abstract] **Background and purpose:** Herpes zoster is a common adverse event associated with the use of bortezomib. The objective of this study was to evaluate the efficacy of different therapeutic regimens of valacyclovir prophylaxis: continuously administration and intermittent administration. **Methods:** We retrospectively analyzed the efficacy, side effects, expense of valacyclovir and emotional states of 31 patients with multiple myeloma who received bortezomib and valacyclovir prophylaxis. Among them, 14 patients underwent continuously administration of valacyclovir, the other 17 patients underwent intermittent administration. Continuously administration was defined as daily oral valacyclovir 600 mg without cessation during entire period of bortezomib treatment. Intermittent administration was defined as patients received valacyclovir at a dose of 600 mg daily during chemotherapy, while discontinue valacyclovir at the intermission time of bortezomib treatment. **Results:** There were no herpes zoster in patients of 2 arms. Adverse events over grade 3 associated with valacyclovir were not observed. Intermittent administration of valacyclovir showed a superiority of economic benefit. The emotional status were depended on the therapeutic effects of multiple myeloma. For those relapsed or refractory patients, continuously administration of valacyclovir might aggravate depression and anxiety. **Conclusion:** Intermittent administration of valacyclovir at a dose of 600 mg daily appears to be an effective prophylaxis for herpes zoster in patients receiving bortezomib.

[Key words] Multiple myeloma; Bortezomib; Herpes zoster; Valacyclovir

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓浆细胞克隆增殖性疾病, 我国发病率呈逐渐上升趋势。随着蛋白酶体抑制剂硼替佐米成功用

于MM治疗, 在取得令人鼓舞疗效的同时, 临床报道显示硼替佐米可以导致水痘带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)再激活。积极寻找有效的预防方法有其必要性和临床意义。鉴于此,

基金项目: 上海市自然科学基金(No: 12ZR1416800)。
通信作者: 朱琦 E-mail: zhuqi70@hotmail.com

本研究以2008—2013年收治的31例MM患者作为研究对象,在硼替佐米治疗期间应用伐昔洛韦预防带状疱疹(herpes zoster),现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 患者资料

31例患者为2008年2月—2013年10月本院住院患者,符合WHO MM诊断标准,其中11例曾接受过MM治疗(不含硼替佐米),2例既往有带状疱疹感染病史(已治愈)。入组患者信息详见表1。

表1 2组患者的基本信息

Tab. 1 The characteristics of patients in different group of

Characteristic	bortezomib treatment	
	Continuous administration	Intermittent administration
Number of patients	14	17
Age/year		
Median(range)	67 (52-86)	68 (52-82)
Gender		
Male	9	9
Female	5	8
Type of M-protein		
IgG	9	9
IgA	3	6
IgD	1	1
Bence-Jones	1	1
International staging system		
1	3	1
2	4	6
3	7	10
ECOG performance status		
1	3	2
2	4	7
3	7	8
Creatinine clearance		
≤ 80 mL/min	4	5
Number of prior therapies		
0	9	11
1		1
≥2	5	5
Previous zoster history	1	1
Bortezomib-containing regimen		
BD	6	6
BCD	2	6
VTD	2	0
PAD	4	5

BD: Bortezomib plus dexamethasone; BCD: Bortezomib plus cyclophosphamide plus dexamethasone; VTD: Bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone; PAD: Bortezomib plus doxorubicin plus dexamethasone.

1.2 方法

31例患者均接受至少2个疗程含硼替佐米方案化疗。其中硼替佐米联合地塞米松(BD)、硼替佐米联合环磷酰胺及地塞米松(BCD)、硼替佐米联合沙利度胺及地塞米松(VTD)方案包括硼替佐米每周2次(1.3 mg/m², 第1、4、8、11天, 21~28 d为1个周期)应用以及每周1次应用(1.5 mg/m², 第1、8天, 21~28 d为1个周期); 硼替佐米联合多柔比星及地塞米松(PAD)方案均为硼替佐米每周2次(1.0或1.3 mg/m², 第1、4、8、11天, 21~28 d为1个周期)用药。化疗方案一直应用至取得最大疗效、疾病进展、产生严重不良反应或患者经济受限。

间断用药组: 患者化疗过程中每日口服伐昔洛韦600 mg (商品名: 罗乃韦 300 mg, 每日2次), 化疗间歇期停药。

连续用药组: 患者化疗期间每日口服伐昔洛韦600 mg (商品名: 罗乃韦 300 mg, 每日2次), 直至上述含硼替佐米的所有疗程结束。

1.3 观察指标

①两组患者用药期间观察有无带状疱疹发生; ②记录不良反应并根据药物常见不良反应分级标准(NCTC v3.0)分级; ③治疗前、2次疗程结束、硼替佐米所有疗程结束后, 根据汉密尔顿抑郁量表(Hamilton M.A rating scale for depression)评估患者情绪状态; ④计算两组患者抗病毒药物总支出费用。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件进行统计处理, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2组患者接受硼替佐米治疗的中位年龄接近, 半数以上患者入组时体力状态受到明显影响, 临床分期处于ISS-Ⅲ期(国际分期体系Ⅲ期)。其中10例既往有多疗程MM化疗史, 均因疾病控制不理想而调整治疗方案, 这10例患者从确诊到选用硼替佐米治疗的中位间

隔时间达10个月(3~31个月)。31例患者硼替佐米中位用量30.4 mg (7.6~57.6 mg), 其中连续用药组25.8 mg(7.6~57.6 mg), 间断用药组32 mg(10~57.6 mg)。

无论既往是否存在带状疱疹感染史、化疗病史以及入组时的肾功能, 2组患者服用伐昔洛韦剂量为600 mg/d(罗乃韦 300 mg, 每日2次)。连续用药组用药中位数129 d(45~218 d), 中位用药总量77.4 g(27.0~130.8 g), 伐昔洛韦费用支出2 382.2元(831.0~8 025.7元); 间断用药组66 d(22.0~75.0 d), 中位用药总量39.6 g(16.2~45.0 g), 伐昔洛韦费用支出1 218.8元(498.6~1 385.0元, 表2)。2组患者在硼替佐米治

疗期间均未出现带状疱疹感染。连续用药组有2例患者在后续治疗中(分别因为经济无法承受、疾病进展而换用其他治疗方案)合并带状疱疹, 发生于硼替佐米治疗结束后5、11个月, 停止后续化疗并正规剂量抗病毒治疗2例患者均痊愈。

2组患者用药过程耐受性均较好, 没有产生3级以上胃肠道、神经系统、血液学不良反应。9例存在肾功能不全的患者, 随着基础疾病好转肾功能逐步改善。

患者抑郁量表积分数值取决于基础疾病MM的疗效, 与伐昔洛韦应用方法无关。但连续用药组中2例有多疗程化疗史的患者积分大于20分。

表2 2组患者药物应用剂量

Tab. 2 The treatment details of the 2 groups

Item	Continuous administration	Intermittent administration
Durations of therapy/d	129(45-218)*	66(22-75)*
Dosage of bortezomib /mg	25.8(7.6-57.6)	32(10-57.6)
Dosage of valaciclovir/g	77.4(27-130.8)*	39.6(16.2-45)*
Total expense of valaciclovir/yuan	2 382.2(831-4 025.7)*	1 218.8(498.6-1 385)*

* $P < 0.05$.

3 讨 论

近年来, 大量研究资料^[1-4]指出MM患者应用硼替佐米治疗后带状疱疹发生率增高, 为12%~57%不等, 明显高于采用其他药物治疗者。Chanan-Khan等^[1]分析627例MM患者患者资料后, 认为是否合并带状疱疹感染与患者的体力状态、疱疹感染过去史、治疗前血常规、 $\beta 2$ 微球蛋白水平、既往化疗情况无相关性。动物模型证实VZV潜伏在背根神经节中, 蛋白酶体抑制剂能够破坏背根神经节神经元胞体, 有学者由此推测这种现象可以解释为什么硼替佐米易激活带状疱疹病毒。但药物致VZV活化的确切机制目前仍不明确, 研究发现骨髓瘤患者应用硼替佐米后淋巴细胞亚群的数量和功能发生一系列改变^[5-6], 药物通过阻断NF/ κ B信号通路使Th1细胞、CD4⁺T细胞减少, T细胞增生受抑制; 其他参与免疫调节、抗原递呈的免疫细胞如CD56⁺细胞、CD8⁺细胞数量减少, 树突状细胞活性降低。硼替佐米作用下患者的免疫缺

陷状态使VZV激活概率随之增高。

鉴于带状疱疹发病后, 患者生活质量、原发病规范治疗都会受到很大影响, 研究人员尝试在MM患者接受硼替佐米化疗过程中连续服用阿昔洛韦, 发现经预防性抗病毒治疗的MM患者, 带状疱疹发病率明显下降^[7-10]。近年来NCCN指南推荐, 硼替佐米治疗期间可同步用药预防带状疱疹, 但是没有明确具体治疗方案, 抗病毒药物的选择、用法、用量临床上也缺乏统一标准, 探索恰当的预防性抗病毒治疗措施成为临床医师面临的一项课题。

伐昔洛韦是阿昔洛韦的L-缬氨酸酯, 作为阿昔洛韦前体药在体内快速分解为阿昔洛韦, 口服生物利用度高达65%, 是阿昔洛韦的3~5倍, 临床广泛用于带状疱疹治疗。日本学者观察了伐昔洛韦预防带状疱疹的效果^[10], 32例MM患者接受含硼替佐米方案同时持续口服伐昔洛韦(500 mg/d), 只有1例出现带状疱疹。在本研究中伐昔洛韦用量为600 mg/d, 但药物用法分成连续用药及间断使用2种, 随访发现和连续

用药组患者一样, 间断用药的患者在硼替佐米化疗期间无一例合并带状疱疹。2组患者对于伐昔洛韦的不良反应均较为轻微, 药物没有加重9例原先存在肾功能不全患者的肾脏损伤。尽管基础疾病疗效决定了MM患者精神状况, 本研究发现, “连续用药”对那些有过多疗程化疗、疾病仍进展的患者而言, 仍在一定程度上加重了病患的精神压力。治疗过程中“间断用药”组患者抗病毒药物的总费用支出约为“连续用药”组患者的50%, 在当前的医疗环境下, 这无疑从一定程度上减轻了患者经济压力及医院的医保负担。鉴于2种用法疗效相似, 间断用药患者存在依从性好、药物对器官功能潜在负面影响小、日常生活不受干扰、药费支出少的优势, 我们认为间断应用伐昔洛韦具有进一步临床推广的价值。由于现有临床研究属于小样本资料, 上述结论从统计学角度进行比对仍然有待进一步扩充患者数量、延长观察时间。

[参 考 文 献]

- [1] CHANAN-KHAN A, SONNEVELD P, SCHUSTER M W, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study [J] . J Clin Oncol, 2008, 26(29): 4784-4790.
- [2] TONG Y, QIAN J, LI Y, et al. The high incidence of varicella herpes zoster with the use of bortezomib in 10 patients [J] . Am J Hematol, 2007, 82(5): 403-404.
- [3] WU K L, VAN WIERINGEN W, VELLENGA E, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of bortezomib for treatment of relapsed or refractory multiple myeloma in community practice [J] . Haematologica, 2005, 90(7): 996-997.
- [4] KROGER N, ZABELINA T, AYUK F, et al. Bortezomib after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma to enhance or maintain remission status [J] . Exp Hematol, 2006, 34(6): 770-775.
- [5] MATSUMOTO M, YAMADA T, YOSHINAGA S K, et al. Essential role of NF-kappa B-inducing kinase in T-cell activation through the TCR/CD3 pathway [J] . J Immunol, 2002, 169(3): 1151-1158.
- [6] BLANCO B, PEREZ-SIMON J A, SANCHEZ-ABARCA L I, et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T-lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines [J] . Blood, 2006, 107(9): 3575-3583.
- [7] VICKREY E, ALLEN S, MEHTA J, et al. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy [J] . Cancer, 2009, 115(1): 229-232.
- [8] KIM S J, KIM K, DO Y R, et al. Low-dose acyclovir is effective for prevention of herpes zoster in myeloma patients treated with bortezomib: A report from the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP) Retrospective Study [J] . Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(3): 353-357.
- [9] AOKI T, NISHIYAMA T, IMAHASHI N, et al. Efficacy of continuous, daily, oral, ultra-low-dose 200 mg acyclovir to prevent herpes zoster events among bortezomib-treated patients: A report from retrospective study [J] . Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(7): 876-881.
- [10] FUKUSHIMA T, SATO T, NAKAMURA T, et al. Daily 500 mg valacyclovir is effective for prevention of varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib [J] . Anticancer Res, 2012, 32(12): 5437-5440.

(收稿日期: 2014-04-03 修回日期: 2014-05-22)