

LEE'S PHARM.

李氏大藥廠

Department of medicine and information

医学及信息部

# 医学信息速递

## Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

# BK多瘤病毒感染早期将吗替麦考酚酯转换成咪唑立宾治疗可 改善同种异体肾移植预后

Conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine in the early stages of BK polyomavirus infection could improve kidney allograft prognosis: a single-center study from China

医学与信息部

2021-10

# 目录

## 01 ▶ 文献简介

- 文献概述
- 内容提要

## 02 ▶ 文献重点内容

- BK多瘤病毒与肾移植
- 咪唑立宾与肾移植
- 咪唑立宾转换治疗后的临床获益

## 03 ▶ 小结

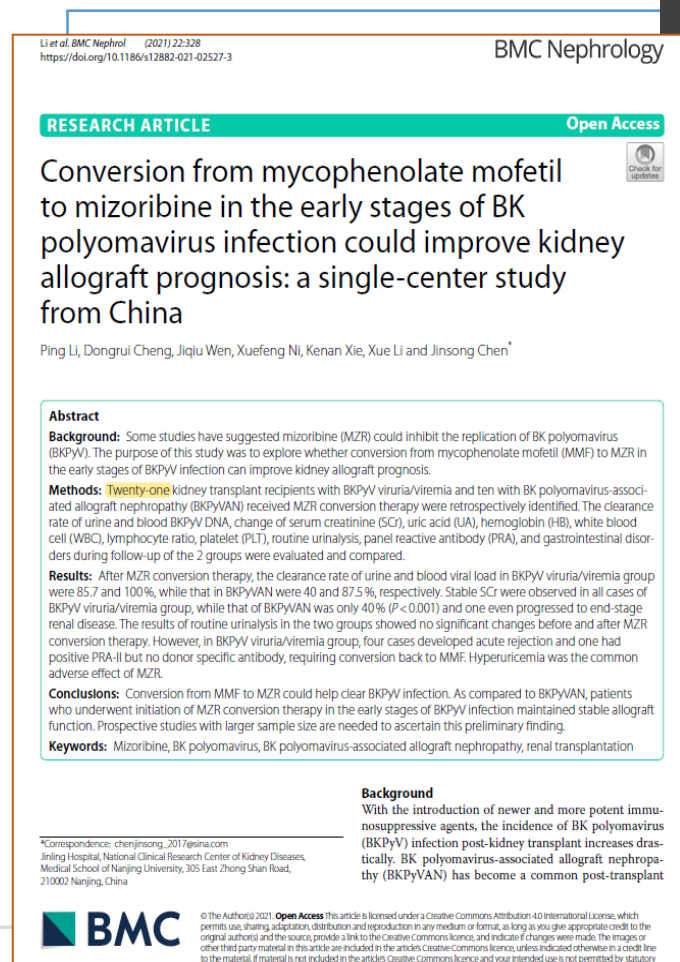


01

## 文献简介

- 文献概述
- 内容提要





## BK多瘤病毒感染早期将吗替麦考酚酯转换成咪唑立宾治疗可改善同种异体肾移植预后

【作者】 Ping Li, Dongrui Cheng, Jiqui Wen, Xuefeng Ni, Kenan Xie, Xue Li and Jinsong Chen

【作者单位】 南京大学医学院附属金陵医院国家肾病临床研究中心

【出版时间】 2021年10月

【杂志】 BMC Nephrology

【影响因子】 2.395



**BKPyV:** BK多瘤病毒

**BKPyVAN:** BK多瘤病毒相关性同种异体移植物肾病

**SCr:** 血清肌酐

**UA:** 尿酸

**HB:** 血红蛋白

**WBC:** 白细胞

**PLT:** 血小板与淋巴细胞比值

**PRA:** 群体反应性抗体

**MMF:** 吗替麦考酚酯

**MZR:** 咪唑立宾



## 背景及目的

- ✓ 有研究表明咪唑立宾能抑制BK多瘤病毒的复制。本研究的目的是探讨BK多瘤病毒（BKPyV）感染早期将吗替麦考酚酯换成咪唑立宾治疗是否能改善肾移植预后；

## 方法

- ✓ 回顾性分析了21例BKPyV病毒尿症/病毒血症肾移植患者和10例BKPyV相关性同种异体移植物肾病(BKPyVAN)患者接受咪唑立宾转换治疗（200mg/d）的病例。比较两组患者随访时尿和血BKPyV DNA清除率、血清肌酐(SCr)、尿酸(UA)、血红蛋白(HB)、白细胞(WBC)、血小板与淋巴细胞比值(PLT)、尿常规、群体反应性抗体(PRA)、胃肠功能障碍的情况。

## 结果

- ✓ 咪唑立宾转换治疗后，BKPyV病毒尿症/病毒血症组的尿液和血液病毒载量清除率分别为85.7和100%，BKPyVAN组的尿液和血液病毒载量清除率分别为40和87.5%。BKPyV病毒尿症/病毒血症组的所有病例均观察到稳定的 S C r ，而BKPyVAN组稳定的SCr仅为40% (P<0.001)，1例患者甚至进展到终末期肾病。两组患者在咪唑立宾转换治疗前后尿常规分析结果无明显变化。然而，在BKPyV病毒尿症/病毒血症组，4例出现急性排斥反应，1例PRA-II阳性，但没有供者特异性抗体，需要转换回吗替麦考酚酯治疗。高尿酸血症是咪唑立宾治疗常见的不良反应。

## 结论

- ✓ 从吗替麦考酚酯到咪唑立宾的转换治疗有助于清除BKPyV。与BKPyVAN相比，在BKPyV感染早期开始咪唑立宾转换治疗的患者保持了稳定的同种异体移植物功能。我们的研究证实咪唑立宾能抑制BKPyV甚至BKPyVAN。



02

## 文献重点内容

- BK多瘤病毒与肾移植
- 咪唑立宾与肾移植
- 咪唑立宾转换治疗后的临床获益





01

## BK多瘤病毒与肾移植

- BK多瘤病毒相关性同种异体移植物肾病是常见的肾移植后并发症
- 早期监测、诊断和治疗BKPyV感染对有效延缓BKPyVAN进展和移植物功能恶化具有重要意义

02

## 咪唑立宾与肾移植

- 咪唑立宾广泛应用于移植后免疫抑制和自身免疫性疾病的治疗
- 咪唑立宾通过阻断肌苷5-单磷酸脱氢酶来抑制细胞和体液免疫反应
- 咪唑立宾转换治疗后在一定程度上预防了肾移植排斥反应

03

## 咪唑立宾转换治疗后的临床获益

- BKPyV病毒尿症/病毒血症组尿液病毒载量转阴率显著高于BKPyVAN组
- BKPyV病毒尿症/病毒血症组血清肌酐稳定率显著高于BKPyVAN组
- 咪唑立宾转换治疗具有较好的安全性



# BK多瘤病毒相关性同种异体移植物肾病是常见的肾移植后并发症

1

随着新的和更有效的免疫抑制剂的引入，肾移植后BK多瘤病毒(BKPyV)感染的发生率急剧增加；

2

BK多瘤病毒相关性同种异体移植物肾病(BKPyVAN)是常见的肾移植后并发症<sup>[1-3]</sup>；

3

高达**30-50%**的肾移植受者出现BKPyV病毒尿症，其中约**1/3**发展为病毒血症，**1-10%**发展为BKPyV相关同种异体移植物肾病；

1. Hirsch HH, Randhawa PS, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13528.

2. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13(Suppl 4):179-88.

3. Vigil D, Konstantinov NK, Barry M, et al. BK nephropathy in the native kidneys of patients with organ transplants: Clinical spectrum of BK infection. World J Transplant. 2016;6(3):472-504.



# 早期监测、诊断和治疗BKPyV感染对有效延缓BKPyVAN进展和移植物功能恶化具有重要意义

BKPyVAN已成为引起肾移植患者肾功能障碍甚至移植物丢失的主要原因之一<sup>[4]</sup>，主要的治疗方法是减少或停用免疫抑制剂，但是有继发性急性排斥反应的风险<sup>[17]</sup>；

1

多数患者在BKPyV病毒血症/病毒血症阶段无明显临床症状，经常漏诊、延误治疗。当患者接受指征活检时，大多数患者已经进展为BKPyVAN，这时候患者对治疗反应较差，并伴有移植肾功能恶化；

2

因此，早期监测、诊断和治疗BKPyV感染对有效延缓BKPyVAN进展和移植物功能恶化具有重要意义。

3

4. Hirsch HH, Randhawa PS, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13528.

5. Kuypers DR. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. Nat Rev Nephrol. 2012;8(7):390-402.



01

## BK多瘤病毒与肾移植

- BK多瘤病毒相关性同种异体移植物肾病是常见的肾移植后并发症
- 早期监测、诊断和治疗BKPyV感染对有效延缓BKPyVAN进展和移植物功能恶化具有重要意义

02

## 咪唑立宾与肾移植

- 咪唑立宾广泛应用于移植后免疫抑制和自身免疫性疾病的治疗
- 咪唑立宾通过阻断肌苷5-单磷酸脱氢酶来抑制细胞和体液免疫反应
- 咪唑立宾转换治疗后在一定程度上预防了肾移植排斥反应

03

## 咪唑立宾转换治疗后的临床获益

- BKPyV病毒尿症/病毒血症组尿液病毒载量转阴率显著高于BKPyVAN组
- BKPyV病毒尿症/病毒血症组血清肌酐稳定率显著高于BKPyVAN组
- 咪唑立宾转换治疗具有较好的安全性



# 咪唑立宾广泛应用于移植后免疫抑制和自身免疫性疾病的治疗

1

- 咪唑立宾是一种从布雷正青霉菌中分离出来的咪唑核苷类似物，是一种免疫抑制剂；

2

- 咪唑立宾广泛应用于移植后免疫抑制和自身免疫性疾病的治疗。



01

与MMF类似，MZR通过阻断肌苷5-单磷酸脱氢酶来抑制细胞和体液免疫反应，肌苷5-单磷酸脱氢酶是一种嘌呤从头合成限速酶，对T淋巴细胞和B淋巴细胞的增殖至关重要；

02

MZR还能通过影响鸟苷酸合成酶抑制淋巴细胞增殖；



# 咪唑立宾转换治疗后在一定程度上预防了肾移植排斥反应

## 研究发现



虽然MZR对淋巴细胞增殖的药理作用弱于MMF，但从MMF到MZR转换治疗后，可以显著减少白细胞减少症、胃肠道疾病，特别是巨细胞病毒(CMV)感染的发生，并在一定程度上预防了肾移植排斥反应<sup>[6-8]</sup>；



在MMF向MZR转化治疗过程中，病毒感染风险的降低可能与免疫抑制强度减弱有关，这有利于免疫系统杀灭病毒；



体外和体内研究表明MZR能抑制巨细胞病毒、丙型肝炎病毒和口蹄病病毒的复制<sup>[9-11]</sup>；



有研究也表明，从MMF到MZR的转换治疗与较低BKPyV病毒尿症/病毒血症有关<sup>[12-13]</sup>。

6. Sugiyama K, Satoh H, Saito K, Takahashi K, Saito N, Hirano T. Immunosuppressive efficacy of mycophenolate mofetil when compared with azathioprine and mizoribine against peripheral lymphocytes from renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2005;18(5):590-5.
7. Xing S, Yang J, Zhang X, Zhou P. Comparative efficacy and safety of mizoribine with mycophenolate mofetil for Asian renal transplantation—a meta-analysis. *Clin Biochem.* 2014;47(7-8):663-9.
8. Ushigome H, Uchida K, Nishimura K, Akioka K, Fukuda Y, Yuzawa K, et al. Efficacy and Safety of High-Dose Mizoribine Combined With Cyclosporine, Basiliximab, and Corticosteroids in Renal Transplantation: A Japanese Multicenter Study. *Transplant Proc.* 2016;48(3):794-8.
9. Kuramoto T, Daikoku T, Yoshida Y, Takemoto M, Oshima K, Eizuru Y, et al. Novel anticytomegalovirus activity of immunosuppressant mizoribine and its synergism with ganciclovir. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;333(3):816-21.
10. Li SF, Gong MJ, Sun YF, Shao JJ, Zhang YG, Chang HY. In Vitro and in Vivo Antiviral Activity of Mizoribine Against Foot-And-Mouth Disease Virus. *Molecules.* 2019;24(9).
11. Yanagida K, Baba C, Baba M. Inhibition of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) by mizoribine: synergistic effect of combination with interferon alpha. *Antiviral Res.* 2004;64(3):195-201.
12. Funahashi Y, Hattori R, Kinukawa T, Kimura H, Nishiyama Y, Gotoh M. Conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine for patients with positive polyomavirus type BK in urine. *Transplant Proc.* 2008; 40(7): 2268-70.
13. Yuan X, Chen C, Zheng Y, Wang C. Conversion from Mycophenolates to Mizoribine Is Associated with Lower BK Virus Load in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Study. *Transplant Proc.* 2018; 50(10): 3356-60.



01

## BK多瘤病毒与肾移植

- BK多瘤病毒相关性同种异体移植物肾病是常见的肾移植后并发症
- 早期监测、诊断和治疗BKPyV感染对有效延缓BKPyVAN进展和移植物功能恶化具有重要意义

02

## 咪唑立宾与肾移植

- 咪唑立宾广泛应用于移植后免疫抑制和自身免疫性疾病的治疗
- 咪唑立宾通过阻断肌苷5-单磷酸脱氢酶来抑制细胞和体液免疫反应
- 咪唑立宾转换治疗后在一定程度上预防了肾移植排斥反应

03

## 咪唑立宾转换治疗后的临床获益

- BKPyV病毒尿症/病毒血症组尿液病毒载量转阴率显著高于BKPyVAN组
- BKPyV病毒尿症/病毒血症组血清肌酐稳定率显著高于BKPyVAN组
- 咪唑立宾转换治疗具有较好的安全性





# BKPyV病毒尿症/病毒血症组尿液病毒载量转阴率显著高于BKPyVAN组

- ✓ 咪唑立宾转换治疗后，两组患者尿液和血液中BKPyV DNA含量均降低；
- ✓ **BKPyV病毒尿症/病毒血症组尿液病毒载量转阴率显著高于BKPyVAN组** (85.7% vs. 40%,  $P=0.015$ ) (图2A)；
- ✓ BKPyV病毒尿症/病毒血症组和BKPyVAN组患者的血液病毒载量无显著统计学差异 (100% vs. 87.5%,  $P=1.000$ ) (图2B)

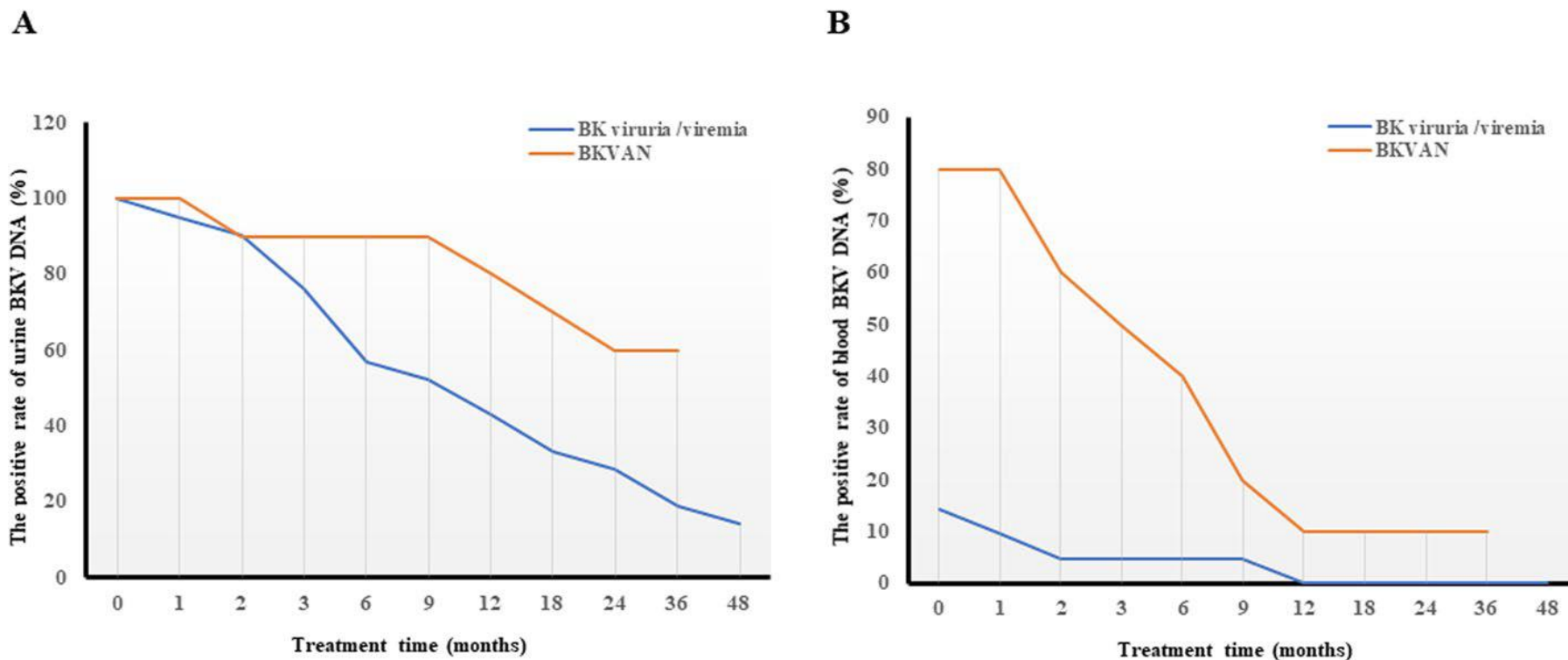


图2.咪唑立宾转换治疗后尿、血BK多瘤病毒(BKPyV) DNA阳性率的变化



# BKPyV病毒尿症/病毒血症组血清肌酐稳定率显著高于BKPyVAN组



- ✓ 咪唑立宾转换治疗后，BKPyV病毒尿症/病毒血症组所有患者血清肌酐(SCr)均稳定(100%)，而BKPyVAN组仅为4/10(40%) (case 2, 5, 7, 9)。两组有显著统计学差异( $P < 0.001$ )。
- ✓ BKPyVAN组的其他患者SCr均呈进行性增加，其中1例甚至进展到终末期肾病(case 3) (图3A-B)

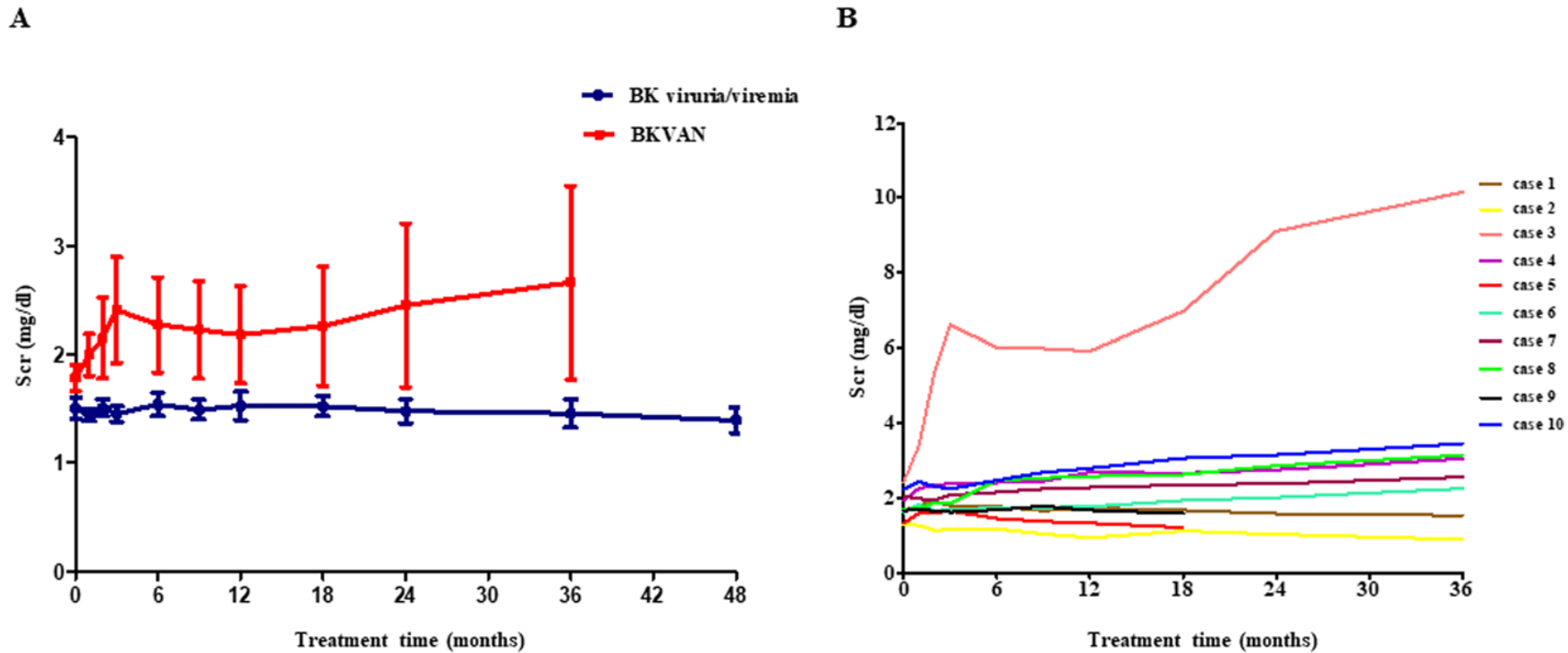


图3.咪唑立宾转换治疗后血清肌酐(SCr)的变化



# 咪唑立宾转换治疗具有较好的安全性



- ✓ 咪唑立宾转换治疗后，两组患者血尿酸(UA)水平均升高，但无统计学差异。可通过苯溴马隆、非布索坦等降尿酸药物加以控制(图4)；
- ✓ 两组均未观察到胃肠道功能紊乱。血液学参数，如白细胞、淋巴细胞比率、血红蛋白和血小板与淋巴细胞比值在咪唑立宾治疗前后无明显变化(图5A-D)；
- ✓ BkPyV病毒血症/病毒血症组中，4例患者分别在咪唑立宾转换治疗后出现急性排斥反应，但所有患者群体反应性抗体(PRA)均为阴性。在BkPyVAN组中，咪唑立宾转换治疗后无排斥反应或PRA阳性患者。

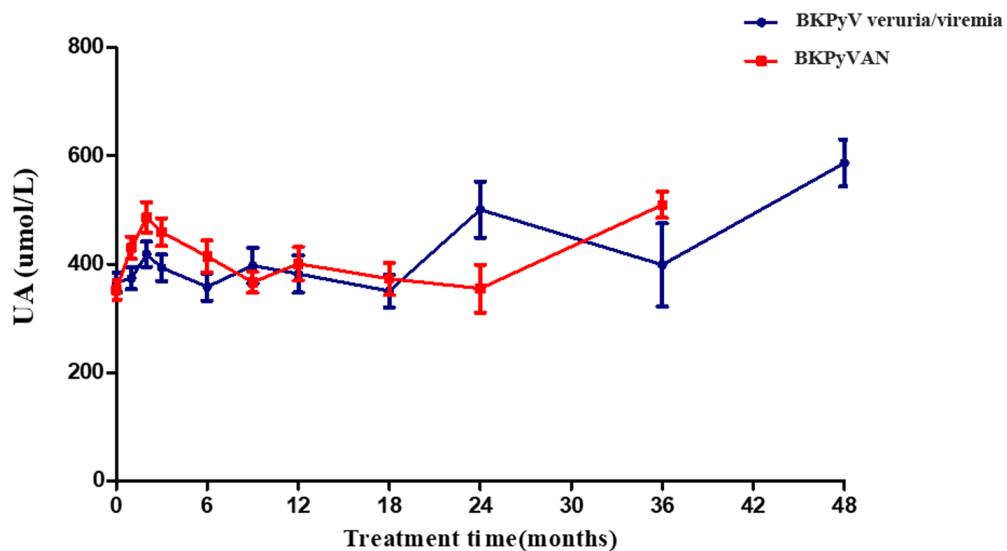


图4.咪唑立宾转化治疗后血尿酸(UA)的变化

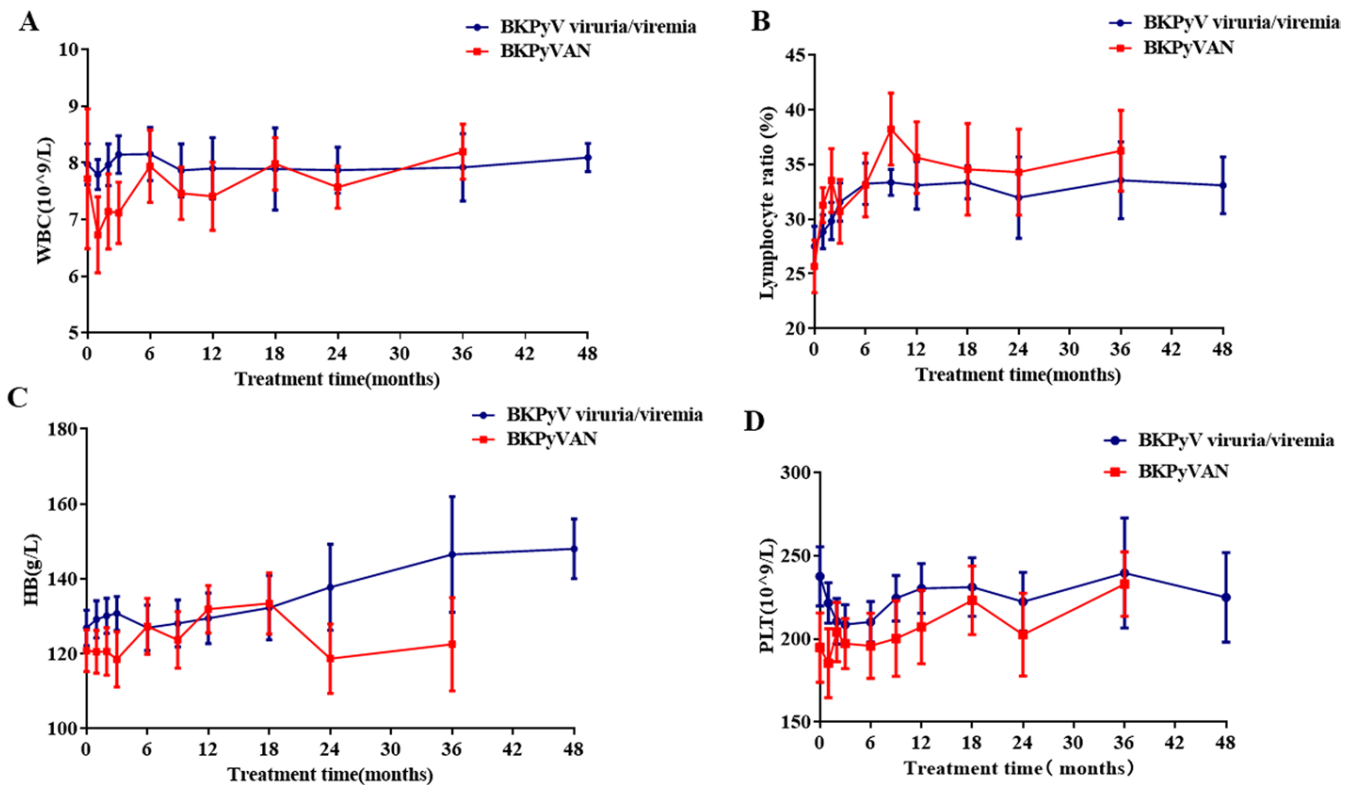


图5.咪唑立宾转换治疗后血液学参数的变化



03

结论



- 从吗替麦考酚酯到咪唑立宾的转换治疗有助于清除BKPyV，咪唑立宾转换治疗后，BKPyV病毒尿症/病毒血症组和BKPyVAN组患者尿液和血液中BKPyV DNA含量均降低；
- 咪唑立宾转换治疗后，BKPyV病毒尿症/病毒血症组所有患者血清肌酐(SCr)均稳定(100%)，而BKPyVAN组仅为40%患者SCr稳定；
- 与BKPyVAN患者相比，BKPyV感染早期开始咪唑立宾转换治疗的患者保持了稳定的同种异体移植物功能；
- 咪唑立宾转换治疗具有较好的安全性。



LEE'S PHARM.

李氏大藥廠

Department of medicine and information

医学及信息部

# 谢谢关注！

thanks for your attention.



传递最有价值的医学信息