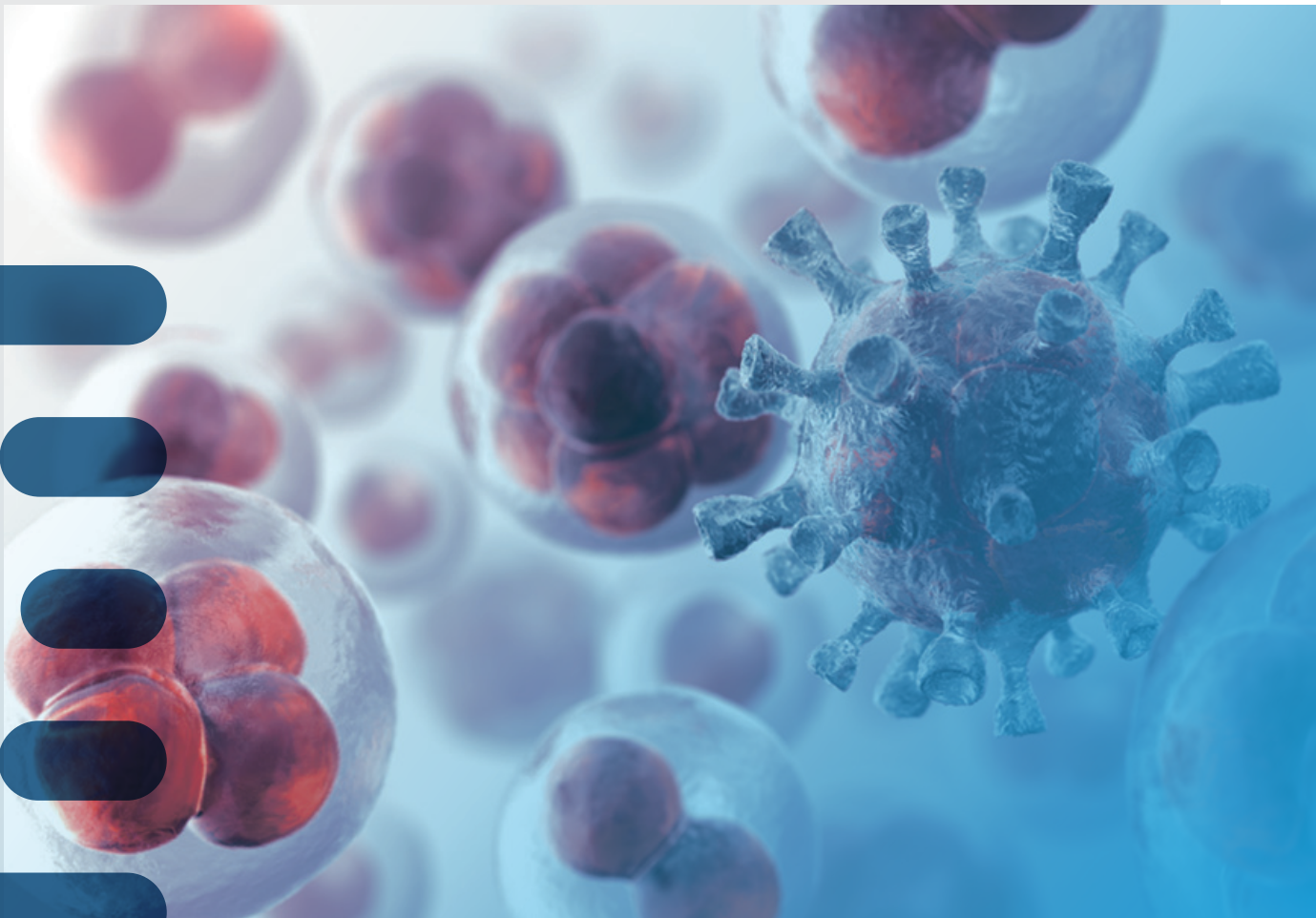


中国异基因造血干细胞 移植患者巨细胞病毒感染 临床管理白皮书

2023年10月



目录

引言	01
研究背景与目标	01
第一章：我国异基因造血干细胞移植CMV感染管理的迫切性及挑战	02
1. CMV感染的危害	02
2. CMV感染的高危因素	02
3. 我国CMV感染的挑战	02
4. 小结	03
第二章：我国异基因造血干细胞移植患者CMV感染管理现状	04
1. CMV感染管理的演变	04
2. 医生对于CMV感染管理的观念	06
3. 移植后CMV特异性药物预防的应用现状	06
4. 小结	07
第三章：移植后CMV特异性药物预防带来的获益	08
1. 移植后CMV特异性药物预防带来的临床获益	08
1.1 降低CMV病毒血症发生率	
1.2 降低CMV疾病发生率	
1.3 降低CMV相关死亡率	
1.4 推迟CMV感染时间	
1.5 避免CMV治疗药物的不良反应	
1.6 间接降低GvHD的发生率、简化GvHD管理	
2. 移植后CMV特异性药物预防带来的医院管理获益	10
2.1 降低CMV感染相关住院率和全因再入院率	
2.2 缩短平均住院天数	
2.3 降低住院患者抗菌药物使用强度(Defined Daily Doses, DDDs)	
2.4 提升病例组合指数(Case-Mix Index, CMI)	
2.5 简化移植流程并缓解医生工作焦虑	
3. 其他国际经验	12
4. 小结	12
第四章：CMV感染管理的不足与展望	14
1. 当前CMV感染管理的不足	14
1.1 预防策略尚未完全落实，预防步骤尚未完全标准化	
1.2 抢先治疗尚无统一的启动阈值，同时缺乏安全性良好的药物	
1.3 治疗上长期缺乏有效的药物，疾病致死率高	
2. 未来CMV感染管理上的展望	14
2.1 优化CMV感染管理体系	
2.2 寻找更多防治CMV感染的新方法	
2.3 结束语	

引言

研究背景与目标

异基因造血干细胞移植(Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)技术发展迅速,成为根治白血病、骨髓增生异常综合症等多种血液系统疾病的有效手段。据中国造血干细胞移植登记组(Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry, CBMTR)报告,我国allo-HSCT呈逐年上升的趋势,在2022年,194家单位实施allo-HSCT已超过12,000例¹,为越来越多的血液疾病患者带来了治愈的希望。然而移植后早期患者免疫功能低下,给各类感染提供了可乘之机。巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)感染是移植后常见的感染之一,被称为“移植巨魔”。

另一方面,公立医院绩效考核、公立医院高质量发展、按疾病诊断相关分组(Diagnosis Related Groups, DRGs)支付方式改革等医疗管理体系对医院管理者在医疗质量改进、临床路径优化上都提出了高标准、严要求。血液移植是一项极为复杂的系统性工程,各个临床环节之间盘根错节,CMV感染管理的优化有望起到四两拨千斤的效果,有助于整体血液移植管理水平的提升。

艾昆纬顺应当下,基于疾病诊疗及医院管理需求双重视角,审视CMV感染管理优化的价值,开展《中国异基因造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染临床管理白皮书》项目,2023.9.1-2023.9.28期间在全国范围内开展定性定量调研,收集了来自91个移植中心150名医生的定量问卷调研结果,并结合国内外研究证据编撰此文。期待为中国临床医生在CMV感染管理上注入新思路,助力中国异基因造血干细胞移植的发展。

声明:本文信息均来自于公开出版物或调研结果,文中如有错误和疏漏,望各位读者积极指出,不吝赐教。

1. 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组 2022年造血干细胞移植登记报告

第一章：我国异基因造血干细胞移植CMV感染管理的迫切性及挑战

1. CMV感染的危害

巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)感染是异基因造血干细胞移植(Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)后的常见并发症,是导致移植预后不良的主要原因之一。根据一项纳入48项真实世界研究(涉及多国家)的荟萃分析,异基因造血干细胞移植后CMV感染率为57%²。单倍型移植是我国主要的移植类型,CMV感染率高达60%-83%³。

CMV感染的直接影响是CMV病毒血症和CMV疾病。当缺少干预措施,CMV病毒血症可发展为CMV疾病,造成CMV综合征或终末器官病变(CMV胃肠炎、CMV肺炎等),增加患者死亡风险。

此外,CMV感染还会带来一系列间接影响,例如,CMV感染会增加细菌和真菌感染⁴、移植物抗宿主病(Graft versus Host Disease, GvHD)⁵、非复发死亡率以及全因死亡率^{6,7}的风险。因此,移植后CMV感染管理一直受到临床医生高度重视。

2. CMV感染的高危因素

由于移植后的CMV感染主要源于受者的潜伏CMV再激活,移植前受者(R)CMV血清学阳性(R+)是CMV感染最重要的危险因素⁸。另外,供者(D)CMV血清学状态也对移植后CMV感染有一定的影响,其中D+/R-的感染风险高于D-/R-⁹,D-/R+的感染风险高于D+/R+¹⁰。

CMV感染与移植类型有关。脐带血移植患者CMV感染的发生率高达70%~85%¹¹,这可能与脐带血所含造血干细胞数量有

限、免疫原性弱导致造血及免疫重建延迟有关¹²。单倍型移植患者CMV感染的发生率为60%~83%,非血缘移植为65%~70%,高于同胞相合移植的18%~55%¹³,这可能与单倍型移植和非血缘移植的免疫重建延迟以及免疫抑制剂的使用等因素有关¹⁴。

大剂量抗胸腺细胞球蛋白(Antithymocyte Globulin, ATG)、后置环磷酰胺(Post-Transplantation Cyclophosphamide, PT-Cy)、阿伦单抗等GvHD预防方案会增加CMV感染风险。免疫抑制水平越高,感染风险越高¹⁵。

此外,CMV感染的高危因素还包括年龄≥40岁、发生Ⅱ级以上急性GvHD、应用大剂量糖皮质激素(泼尼松≥1mg·kg⁻¹·d⁻¹)等¹⁶。

3. 我国CMV感染的挑战

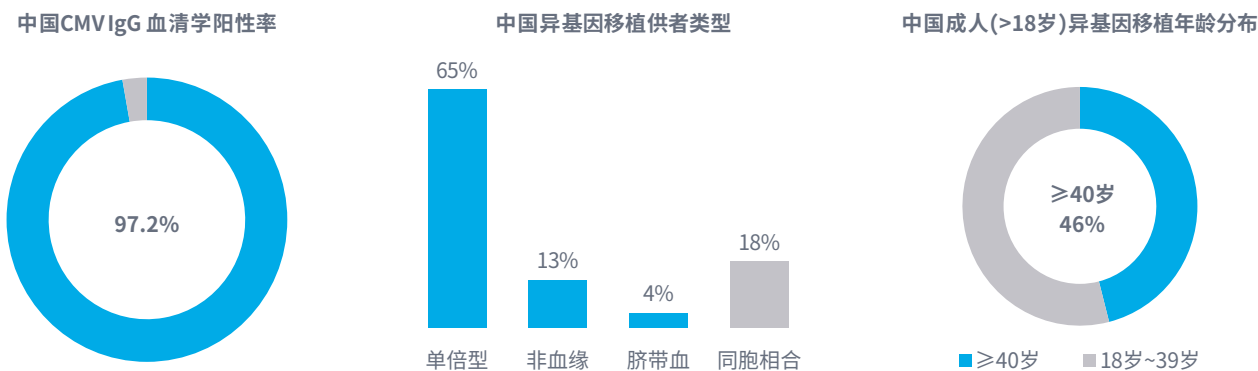
首先,中国人群的CMV IgG血清学阳性率较高,据一项全国20-60岁社区人群的随机抽样研究显示,我国CMV IgG血清学阳性率高达97.2%¹⁷,提示移植后CMV病毒再激活的风险较高。

其次,我国最主要的移植类型为单倍型方案,占总体allo-HSCT的65%,非血缘移植和脐血移植占比分别为13%和4%¹⁸,这三类移植方案的CMV感染发生率均在60%以上。

另外,近年来,由于减低强度预处理移植方案的发展以及老年综合评估领域的进步,≥40岁患者比例逐年增加¹⁹。据CBMTR的登记数据显示,2020-2021年国内成人(>18岁)allo-HSCT中,≥40岁患者占比达到46%²⁰。

以上因素给我国allo-HSCT 患者移植后CMV 感染管理带来了挑战。[图1]

图1：我国CMV感染管理的挑战



4. 小结

总而言之，CMV感染是严重影响allo-HSCT患者预后的重要并发症，对于移植后患者带来诸多直接和间接的危害。国内由于CMV血清学阳性率高，单倍型移植方案应用广泛，CMV感染发生几率更高，对CMV感染的防治需求也更为迫切。

4. Vyas A, Raval AD, Kamat S, LaPlante K, Tang Y, Chemaly RF. Real-World Outcomes Associated With Letermovir Use for Cytomegalovirus Primary Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Open Forum Infect Dis.* 2022;10(1):ofac687. Published 2022 Dec 22. doi:10.1093/ofid/ofac687

3. 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染管理中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志,2022,43(8):617- 623. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.001

4. 崔颖慧, 许峰. 移植后巨细胞病毒感染的诊疗进展[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(1):21-26. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2019.01.007

5. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(9):1309-1314. doi:10.1016/j.bbmt.2010.03.020

6. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127(20):2427-2438. doi:10.1182/blood-2015-11-679639

7. Green ML, Leisenring W, Xie H, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2016;3(3):e119-e127. doi:10.1016/S2352-3026(15)00289-6

8. George B, Pati N, Gilroy N, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 2010;12(4):322-329. doi:10.1111/j.1399-3062.2010.00504.x

9. 崔颖慧, 许峰. 移植后巨细胞病毒感染的诊疗进展[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(1):21-26. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2019.01.007

10. Ljungman P, Brand R, Hoek J, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis.* 2014;59(4):473-481. doi:10.1093/cid/ciu364

11. 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染管理中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022,43(8): 617-623. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.001

12. Milano F, Pergam SA, Xie H, et al. Intensive strategy to prevent CMV disease in seropositive umbilical cord blood transplant recipients. *Blood.* 2011;118(20):5689-5696. doi:10.1182/blood-2011-06-361618

13. 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染管理中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022,43(8): 617-623. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.001

14. 黄金菊, 陆晓茜, 闫晨华, 等. 亲属单倍型与同胞全相合HSCT后巨细胞病毒感染临床特点的比较[J]. 中华器官移植杂志, 2013,34(2):87-91. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.02.006

15. 崔颖慧, 许峰. 移植后巨细胞病毒感染的诊疗进展[J]. 中国小儿急救医学, 2019,26(1):21-26. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2019.01.007

16. 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染管理中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022,43(8): 617-623. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.001

17. 杜珊. 我国社区人群巨细胞病毒、EB病毒感染流行病学调查及炎症性肠病合并EB病毒感染的危险因素分析[D]. 中国医学科学院, 2017. DOI:10.7666/d.Y3514806

18. 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组 2022年造血干细胞移植登记报告

19. 王昱,黄晓军. 造血干细胞移植在血液疾病中的应用进展[J]. 中华血液学杂志, 2019,40(8):704-708. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.020

20. Xu LP, Lu DP, Wu DP, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Activity in China 2020-2021 During the SARS-CoV-2 Pandemic: A Report From the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(2):136.e1-136.e7. doi:10.1016/j.jtct.2022.11.011

iqvia.com | 3

第二章：我国异基因造血干细胞移植患者CMV感染管理现状

1. CMV感染管理的演变

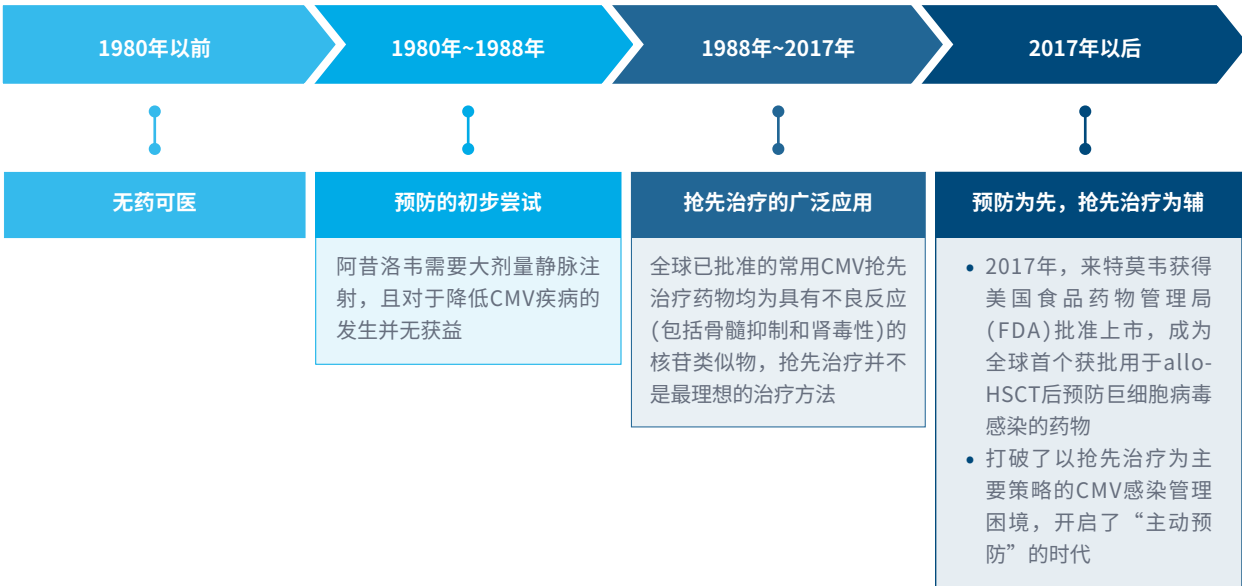
异基因造血干细胞移植技术开展以来，临床就在不断探索CMV感染防治策略。19世纪80年代开始尝试使用阿昔洛韦做预防和治疗，但阿昔洛韦需要大剂量静脉注射，且对于降低CMV疾病的发生并无明显获益，因此临床工作中不建议用于CMV感染的预防^{21,22}。

随着更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦甲酸钠等抗CMV药物的上市和CMV检测技术的发展，临床上开始采取抢先治疗(Preemptive

Therapy, PET)，即通过CMV监测技术发现CMV病毒血症时启动抗CMV药物治疗。然而，由于更昔洛韦等常用的抢先治疗药物均存在较为明显的不良反应(包括骨髓抑制和肾毒性)，另外抢先治疗无法减少CMV病毒血症所带来的间接效应，因此抢先治疗并不是最理想的策略。

2017年11月，CMV特异性预防药物——来特莫韦，获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市，是全球首个获批用于allo-HSCT后CMV感染预防的药物，也是CMV感染领域过去接近20年来的首个新药。打破了以抢先治疗为主要策略的CMV感染管理困境，开启了“主动预防”的时代。[图2]

图2：CMV感染管理的演变



目前国内外权威指南均以最高等级推荐来特莫韦作为CMV感染预防的药物。对于抢先治疗/治疗阶段，更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦甲酸钠是推荐等级较高的常规使用药物。[表1]

在我国，国内外权威指南推荐的CMV感染管理相关药物可及性较高：更昔洛韦和膦甲酸钠2009年即被纳入国家医保目录，来特莫韦亦于2022年被纳入国家医保目录，减轻了移植患者的经济负担，大大提升了可及性，为临床提供了更多用药选择。

缙更昔洛韦相比于更昔洛韦的生物利用度较高，副作用较小，但在国内未获得医保报销。马立巴韦已于2021年11月在美国上市，其上市申请已于2022年12月获中国国家药监局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)受理，适应症为用于治疗移植后CMV感染/疾病使用过更昔洛韦、缙更昔洛韦、西多福韦或膦甲酸钠难治(伴或不伴基因型耐药)的成人患者，有望在2025年之前获批。[表2]

表1：国内外权威指南对CMV感染管理相关方案推荐情况

阶段	药物名称	CSCO指南 ^a	ECIL指南 ^b	ASTCT指南 ^c
预防	来特莫韦	1A类	AI	A-I
	阿昔洛韦		CI	
	更昔洛韦		CI	D-I
	缙更昔洛韦		CIIh	D-I
	膦甲酸钠		DIIu	D-I
抢先治疗	一线抢先治疗			
	更昔洛韦	1A类	AI	B-II
	膦甲酸钠	1A类	AI	
	缙更昔洛韦	2A类	Allu	B-II
	CMV特异性细胞毒性T淋巴细胞(CMV-CTL)联合抗病毒药物	3类		
	二线抢先治疗			
	西多福韦	2B类	BIIu	
	更昔洛韦		Allu	
	缙更昔洛韦		Allu	
	膦甲酸钠		Allu	A-I
	CMV特异性细胞毒性T淋巴细胞(CMV-CTL)	3类	BIIu	
	来氟米特	3类	CIII	
	青蒿琥酯	3类	CIII	
	脂质体西多福韦	3类		
	马立巴韦	3类		
	丙球		DIII	
	三线抢先治疗			
	西多福韦		BIIu	C-I
治疗	更昔洛韦	2A类	Allu	
	膦甲酸钠	2A类	AIII	
	西多福韦	2B类	BIIu	
	缙更昔洛韦	3类	BIII	
	CMV特异性细胞毒性T淋巴细胞(CMV-CTL)	2B类	BIIu	
	丙球/CMV特异性丙球	3类	CIII	
CMV耐药	马立巴韦	2A类		C-II
	膦甲酸钠			B-III
	更昔洛韦			B-III
	来特莫韦			D-III
	丙球			D-III
	来氟米特或青蒿琥酯			C-III
	CMV特异性细胞毒性T淋巴细胞(CMV-CTL)			B-II

a. 《2023中国临床肿瘤学会(CSCO)造血干细胞移植治疗血液系统疾病指南》：1A类，证据等级高，专家一致共识；1B类，证据等级高，专家基本一致共识；2A类，证据等级稍低，专家一致共识；2B类，证据等级稍低，专家基本一致共识；3类，证据等级低，专家无共识且争议大。

b. 《欧洲白血病感染会议(ECIL)指南：恶性血液肿瘤和干细胞移植后巨细胞病毒感染的管理》：推荐等级：A级，强烈推荐使用；B级，中等推荐使用；C级：很少推荐使用；D级：反对使用。证据等级：I级，至少一项临床随机对照研究证实；II级，至少满足下一项：1)一项非随机临床研究，2)队列研究或病例对照研究，3)多个时间序列研究，4)非对照研究但结果具有显著差异；III级，权威机构推荐/临床经验/描述性病例研究/专家委员会推荐。证据等级为II级的额外说明：u，非对照试验；h，对照组是历史对照。

c. 《美国移植和细胞治疗学会(ASTCT)系列指南3：造血干细胞移植后巨细胞病毒感染和巨细胞病毒病的防治策略》，《美国移植和细胞治疗学会(ASTCT)系列指南4：造血细胞移植后巨细胞病毒治疗和耐药或难治性感染的管理》：推荐强度：最高等级A表示强推荐，B表示一般推荐，C表示需要根据具体情况选择，D表示基本不推荐，E表示不推荐。证据质量：I代表至少一项设计良好的随机对照试验，II代表至少一项设计良好的非随机对照试验或多中心队列研究或病例对照研究或非对照研究，III代表基于临床权威专家的意见

表2：指南推荐的药物在国内的可及性

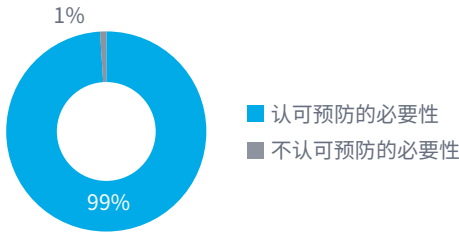
指南推荐药物	国内上市时间	用法用量	是否纳入医保 (2023年情况)
来特莫韦	2022年	240mg* 或 480mg, QD	是
缙更昔洛韦	2006年	预防：900mg, QD；治疗：900mg, BID	否
更昔洛韦	2002年	初始：5mg/kg, BID；维持：5mg/kg, QD	是
膦甲酸钠	2000年	90mg/kg, BID或60mg/kg, TID	是
西多福韦	国内未上市	—	—
马立巴韦	国内未上市	—	—

注：* 与环孢素合用，来特莫韦的剂量减少至240mg 每日一次

2. 医生对于CMV感染管理的观念

CMV感染“主动预防”观念已获得临床普遍认可。CMV特异性预防药物的上市与可及性的提高，满足了临床医生长期以来对于移植后患者预防CMV感染的需求。本次调研结果显示，几乎所有的医生都认可CMV感染预防的必要性。现有国际研究也证实，即使通过抢先治疗避免发生CMV疾病，CMV病毒血症也会增加移植后非复发死亡率^{23,24}，体现了从源头遏制CMV感染的重要性。[图3]

图3：医生对于CMV感染预防的观念



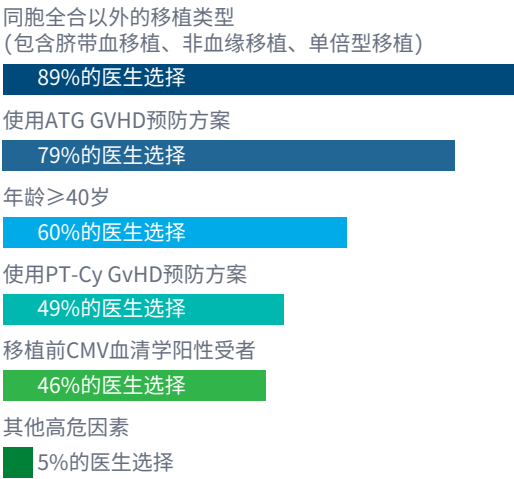
数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

3. 移植后CMV特异性药物预防的应用现状

从临床实际应用来看，CMV特异性药物预防已成为CMV感染管理的主流方案。本次调研结果显示，大部分allo-HSCT成人患者应用了来特莫韦预防CMV感染，其余患者接受了较为传统的CMV监测结合抢先治疗。

从预防的目标人群特征来看，同胞全合以外的移植类型、使用ATG GvHD预防方案、年龄≥40岁的患者是大多数临床医生最关注的预防对象。需说明的是，近期研究显示，ATG方案和PT-Cy方案的CMV感染发生率并无显著性差异²⁵。调研差异可能由于PT-Cy方案在国内的应用比例较低而导致。[图4]

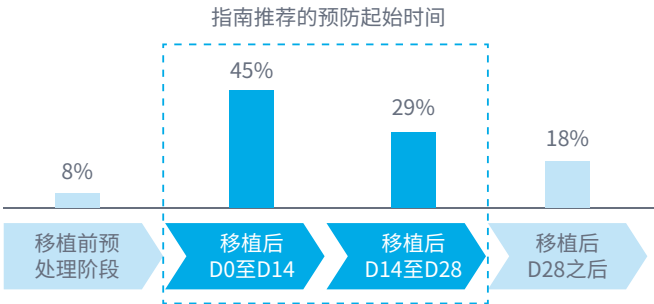
图4：医生选择目标预防人群的特征



注：本题为多选，各个选项之间不互斥。其他高危因素包括，移植前曾出现CMV病毒血症、患者出现严重GvHD、供者CMV血清学阴性等。
数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

在预防的起始时间和疗程方面，74%的医生会在移植后28天内启动来特莫韦预防，符合指南推荐的预防起始时间。其中45%的医生在移植后14天内即启动预防。8%的医生倾向进一步提前预防时机，在移植前预处理阶段开始应用。还有18%的医生在移植后D28之后才开始应用来特莫韦。[图5]

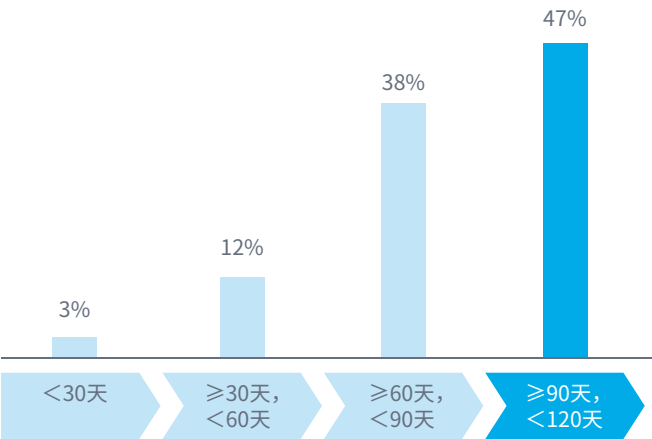
图5：采用不同预防起始时间的医生比例



数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

所调研的医生使用来特莫韦的疗程平均为84天，接近标准疗程(移植后28天内启动，持续至移植后100天)。47%的医生反馈能够持续用药90天以上。[图6]

图6：采用不同预防疗程的医生比例



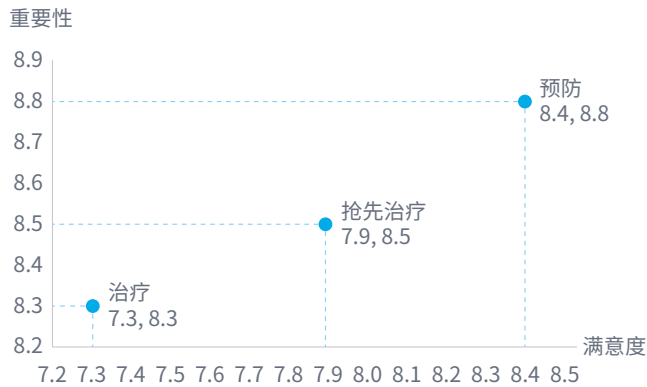
数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

大部分患者应用CMV特异性药物预防的情况下，在所调研的中心内接受抢先治疗和治疗的患者比例相较于没有预防之前已经显著下降。未来随着预防观念的深入和预防方案的成熟应用，启动抢先治疗及治疗的比例可能会进一步下降。

从临床用药感受来看，CMV特异性药物预防方案能够较高度满足医生需求。本次调研中，临床医生基于临床经验从满意度和重要性两维度对特异性预防、抢先治疗和治疗进行评分。根据反馈，CMV特异性药物预防的满意度和重要性均在8分以上。评分结果再次反映了CMV“主动预防”对于造血干细胞移植后临床管理的重要意义和不可替代性。[图7]

与此同时，抢先治疗 and 治疗的临床重要性和满意度得分较低。究其原因，主要是常用抗CMV药物的骨髓抑制、肾毒性等不良反应严重影响移植患者预后。更昔洛韦和缙更昔洛韦与骨髓抑制有关，且会增加粒细胞减少症的风险；当出现耐药，膦甲酸钠会被用作二线药物，其主要副作用包括电解质紊乱和肾功能损害；三线药物西多福韦尚未在我国上市，且该药亦与骨髓抑制和肾功能损害有关²⁶。因此，考虑到抗CMV药物相关的不良反应，临床上只有在明确获益大于风险的情况下才会启动抢先治疗，但目前没有用于指导临床医生何时开始抢先治疗的公认病毒载量阈值。[图7]

图7：医生对于CMV管理手段评价



注：1-10分，10分为最高分。
数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

4. 小结

随着来特莫韦的上市，CMV感染管理已经进入到预防时代。目前“主动预防”的观念在临床上获得广泛认可，且大部分患者移植后接受了药物预防。随着预防比例的增加，临床上也观察到了抢先治疗的应用比例出现了显著下降。但抢先治疗与预防仍是互补模式，因此，“CMV特异性药物预防+CMV监测结合抢先治疗+治疗”的“三重保障”模式是目前临床上管理CMV感染的主流方案。

21. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. Lancet. 1994;343(8900):749-753. doi:10.1016/s0140-6736(94) 91835-x

22. Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. Transplant Cell Ther. 2021;27(9):707-719. doi:10.1016/j.jtct.2021.05.001

23. Green ML, Leisenring W, Xie H, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2016;3(3):e119-e127. doi:10.1016/S2352-3026(15)00289-6

24. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood. 2016;127(20):2427-2438. doi:10.1182/blood-2015-11-679639

25. Massoud R, Gagelmann N, Fritzsche-Friedland U, et al. Comparison of immune reconstitution between anti-T-lymphocyte globulin and posttransplant cyclophosphamide as acute graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic myeloablative peripheral blood stem cell transplantation. Haematologica. 2022;107(4):857-867. Published 2022 Apr 1. doi:10.3324/haematol.2020.271445

26. Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. Transplant Cell Ther. 2021;27(9):707-719. doi:10.1016/j.jtct.2021.05.001

第三章：移植后CMV特异性药物预防带来的获益

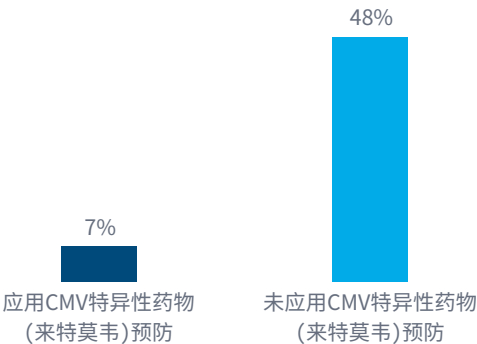
说明：本文中引用的预防效果数据都基于目前上市的一个移植后CMV特异性的药物——来特莫韦的临床使用情况，及其III期临床试验和真实世界研究

1. 移植后CMV特异性药物预防带来的临床获益

1.1 降低CMV病毒血症发生率

应用CMV特异性预防的患者，CMV病毒血症发生率显著低于未应用预防的患者。据调研医生反馈，平均而言，接受预防的患者CMV病毒血症发生率约为7%，而未接受预防的患者CMV病毒血症发生率平均为48%[图8]。这一结果与来特莫韦全球关键性III期临床研究结果一致：移植后第24周，来特莫韦组发生临床显著CMV感染的受试者比例为17.5%，安慰剂组为41.8%²⁷。（临床显著CMV感染定义为出现CMV终末器官疾病或因确诊CMV病毒血症启动抢先治疗）

图8：CMV 病毒血症发生率

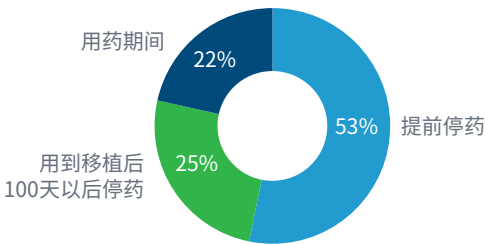


数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

同时，一项基于25项真实世界研究的荟萃分析(Ani Vyas等)表明，来特莫韦和对照组移植后100天CMV再激活率分别为24%和62%²⁸，同样印证了来特莫韦预防的临床效应。

在应用预防后仍感染CMV的患者中，提前停药(未持续用药至移植后100天)的患者比例较高，达到53%，其余25%和22%的患者分别在用药满100天后和用药期间出现了感染的情况[图9]。值得一提的是，目前已有临床研究证明来特莫韦预防疗程延长至200天的临床获益²⁹，因此，将用药疗程进一步延长，有望继续降低移植后期CMV感染发生率。

图9：应用CMV特异性药物(来特莫韦)预防后突破感染的情形

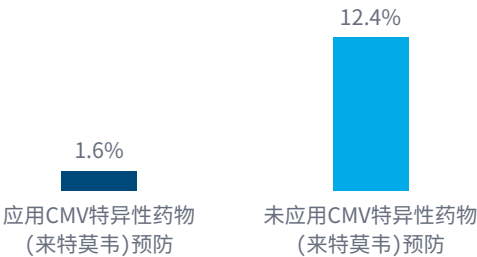


数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

1.2 降低CMV疾病发生率

应用CMV特异性药物预防后，CMV疾病发生率降低。据调研医生反馈，应用CMV特异性药物预防的患者CMV疾病发生率为1.6%，是对照组的八分之一 [图10]。已发表的真实世界研究也显示了类似的结果，Karam E等人报道的来特莫韦组和对照组CMV疾病发生率分别为1.6%和7.3%³⁰；Ani Vyas等人的荟萃分析总结了16项真实世界研究的移植后100天CMV疾病发生率，来特莫韦组和对照组分别为1%和5%³¹。

图10：CMV疾病发生率



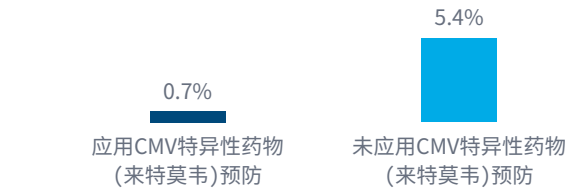
数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

根据来特莫韦全球关键性III期临床研究：移植后24周来特莫韦组的CMV疾病发生率为1.5%，安慰剂组为1.8%³²。相比之下，调研结果和真实世界研究结果展示的两组间CMV疾病发生率差异相比经严格设计的临床试验更为明显。

1.3 降低CMV相关死亡率

在CMV特异性药物预防下，移植患者的CMV相关死亡率也有所降低。根据调研结果，应用预防的患者CMV相关死亡率低于1%，而未应用预防的患者CMV相关死亡率平均约为5%[图11]。放眼国际，根据Joseph Sassine等人基于美国某移植中心2016至2018年的真实世界研究，123名使用来特莫韦的患者中未观察到CMV相关死亡的发生，而纳入研究的414名对照患者中，CMV相关死亡率为3%³³。这些证据在一定程度表明，来特莫韦的应用对移植患者具有生存获益。当然，有关死亡率的分析或许需要更长的观察期。

图11: CMV相关死亡率



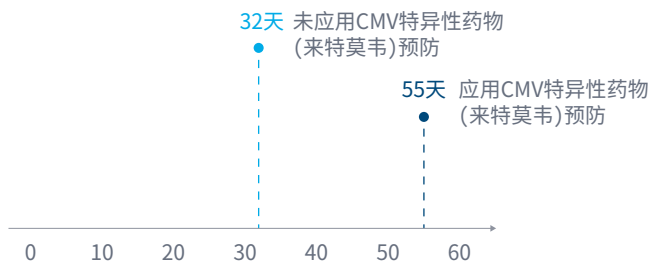
数据来源: 调研的国内91家血液移植中心, 150位临床医生

1.4 推迟CMV感染时间

应用CMV特异性药物预防推迟了患者发生CMV感染的时间。

本次调研结果显示, 应用预防的患者中, 发生CMV感染的中位起病时间约为移植后第55天, 而未应用预防的患者中, 中位起病时间约为移植后第32天[图12]。可见, CMV的预防能够明显推迟CMV感染时间。一项日本的真实世界研究对114位使用来特莫韦和571位未使用来特莫韦的移植患者进行了观察, 两组患者CMV感染中位时间分别为移植后第90天和第36天³⁴。

图12: 中位起病时间(移植后天数)



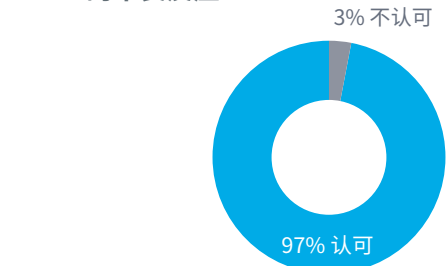
注: 结果为各个医生反馈的中位起病时间数的平均数
数据来源: 调研的国内91家血液移植中心, 150位临床医生

CMV感染中位时间的推迟对临床管理具有重要意义。据定性访谈中的医生反馈, 若在急性GvHD高风险期之后出现CMV感染, 感染更易控制, 且可减少肠道GvHD和CMV肠炎同时出现的可能性, 进而简化临床决策³⁵。

1.5 避免CMV治疗药物的不良反应

接受调研的临床医生普遍认可成功预防CMV感染可避免CMV治疗药物的不良反应。CMV抢先治疗/治疗常用的一线药物——更昔洛韦和缙更昔洛韦存在骨髓抑制等严重不良反应, 膦甲酸钠也易引发肾毒性、电解质紊乱等。此外, 由于上述药物的作用靶点均为DNA聚合酶, 较易发生交叉耐药。这些都会成为临床医生的棘手问题, 甚至影响移植患者的生命质量和预后。成功预防CMV感染可有效避免这些问题产生。[图13]

图13: 是否认可成功预防CMV感染可避免CMV治疗药物的不良反应



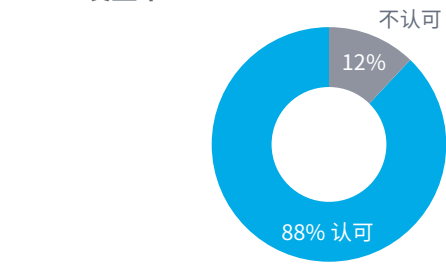
数据来源: 调研的国内91家血液移植中心, 150位临床医生

“...更昔洛韦和膦甲酸钠是CMV激活后最常使用的药物, 通过参与核酸代谢竞争性地抑制病毒的DNA延伸而发挥作用。造血干细胞也需要核酸代谢, 这些药物地使用会对骨髓造血干细胞有一定的抑制作用。另外, 膦甲酸钠造成电解质紊乱, 影响肾功能...”

1.6 间接降低GvHD的发生率、简化GvHD管理

成功预防CMV感染能够为移植抗宿主病(GvHD)的临床管理带来裨益。CMV感染与GvHD之间存在着密切关联: CMV感染是GvHD的危险因素, 而GvHD预防方案中的免疫抑制剂会导致CMV感染风险增加。CMV感染的发病机制复杂, 包括病毒对人类白细胞抗原表达、细胞因子产生和黏附分子的影响, 这可以解释CMV感染与急/慢性GvHD之间的关联³⁶。在接受调研的临床医生中, 88%的医生对“成功预防CMV感染能够间接降低GvHD发生率”的观念表示认可[图14]。这一观念也得到了真实世界研究的证实, 在一项意大利某移植中心的研究中, 来特莫韦组与对照组患者中重度慢性GvHD的年累计发生率分别为6%和15%³⁷。

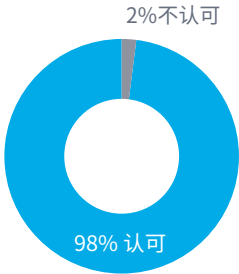
图14: 是否认可成功预防CMV感染能够间接降低GvHD发生率



数据来源: 调研的国内91家血液移植中心, 150位临床医生

此外，98%的调研医生都认可“成功预防CMV感染后，医生对于GvHD的管理能够更加方便”，这体现了CMV预防对于移植整体流程的优化。[图15]

图15：是否认可成功预防CMV感染能够简化GvHD的临床管理



数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

2. 移植后CMV特异性药物预防带来的医院管理获益

2.1 降低CMV感染相关住院率和全因再入院率

成功预防CMV感染可减少移植患者再入院率。根据调研结果，平均而言，各调研中心使用和未使用预防的患者中，CMV感染相关住院率分别为3%和24%，全因住院率分别为19%和40%[图16-17]。而当考虑CMV感染的严重程度时，预防组发生CMV感染患者中需要住院的比例为30%，较未使用预防的患者(51%)更低 [图18]。另外，根据Yoav Golan等以再住院率为主要结局的III期临床试验³⁸，来特莫韦组和对照组在14周、24周、48周的全因再住院率分别为36.6%和47.6%，49.2%和55.9%，55.7%和60.6%。

图16：CMV感染相关住院率



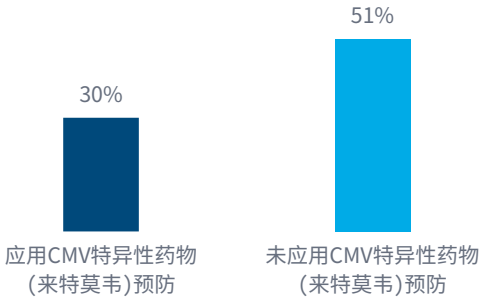
数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

图17：全因再入院率



数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

图18：CMV感染后需住院治疗的比例



数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

再入院率能够体现医院的运行效率。2019年《北京市三级公立医院绩效考核工作实施方案》增设了“30天再入院率”作为资源效率指标。此外，在DRGs的评价体系中，短期再入院率也被作为衡量质量管理的重要指标。预防移植后CMV感染对节约住院资源、提高医院运营效率具有重要意义。

2.2 缩短平均住院天数

平均住院天数是医院关注的管理指标之一。降低CMV感染率有望缩短allo-HSCT相关平均住院天数，释放更多住院资源，优化科室的床位周转和管理。49%的医生表示院内对血液移植组平均住院天数有相应规定，总体平均为23天。移植患者出舱后，在无CMV感染的情况下平均住院18天，通常能够满足平均住院日要求。但若患者出舱后发生CMV病毒血症，平均住院天数将延长至35天；而发生CMV疾病，平均住院延长天数至64天[图19]。CMV感染大大影响了病床周转率。

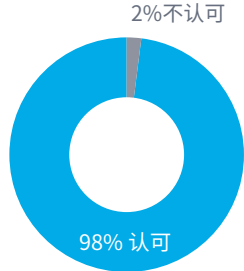
图19：CMV感染延长的舱外平均住院天数



注：移植舱外的千级/万级层流床和普通病床
数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

98%的调研医生认可成功预防CMV感染能够提高科室的病床周转率[图20]。Yoav Golan等人分析了移植患者出院后再入院天数发现：来特莫韦组患者再入院的平均住院天数低于对照组³⁹。该研究印证了使用来特莫韦预防CMV感染对缩短平均住院天数，提高病床周转率的间接影响。

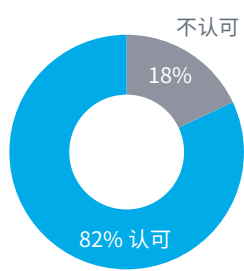
图20：是否认可成功预防CMV感染能够提高科室的病床周转率



数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

床位饱和也对移植患者管理有所影响，82%的调研医生认可本中心的床位饱和是造成移植患者管理不便利的因素之一[图21]。根据定性调研发现，部分中心因普通病床的床位饱和而不能让移植患者及时出舱，既影响了移植舱的使用，也会影响血液科其他患者的收治。

图21：是否认可床位饱和是造成移植患者管理不便利的因素之一



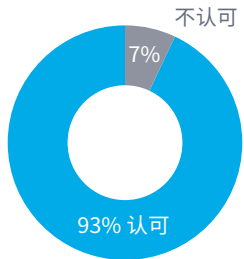
数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

除用于医院自身的行政管理，平均住院天数在《国家三级公立医院绩效考核操作手册(2022版)》(以下简称公立医院绩效考核)中也有逐步降低的要求。若移植中心能够降低患者移植后CMV感染发生率，对于医院达成这一考核指标存在助益。

2.3 降低住院患者抗菌药物使用强度(Defined Daily Doses, DDDs)

临床医生普遍认可成功预防CMV感染间接降低住院患者DDDs。已有研究探讨移植患者CMV感染与细菌和真菌合并感染的关联，由于CMV病毒对人类白细胞抗原表达、细胞因子产生和黏附分子的影响，以及CMV感染常用治疗药物更昔洛韦的粒细胞减少等副作用对患者免疫功能的影响，CMV感染患者继发细菌和真菌感染的风险增加^{40,41}，进而患者抗菌药物使用也会增加。DDDs是公立医院绩效考核关于合理用药的重要考核指标。本次调研中，93%的医生认可成功预防CMV感染能够降低DDDs，提示了预防CMV感染对提升医院DDDs管理的作用。[图22]

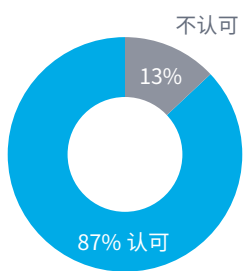
图22：是否认可成功预防CMV感染能够降低住院患者DDDs



数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

2.4 提升病例组合指数(Case-Mix Index, CMI)
临床医生普遍认可成功预防CMV感染可间接提升科室CMI。CMI数值越高，代表医疗服务难度系数越高。在本次调研中，87%的医生认可成功预防CMV感染能够提升科室的CMI[图23]。据定性访谈反馈，医生认为成功预防CMV感染可避免医生处理感染而分散精力；避免感染患者占用床位，从而可以收治更多疑难杂症患者，提升科室的CMI。CMI也是受到医院高度重视的行政考核指标。DRGs中，CMI是用于衡量医疗质量的核心指标之一。公立医院绩效考核也规定使用CMI矫正多项考核指标。在《公立医院高质量发展评价指标(试行)》中，CMI也是评价医疗质量指数主要指标之一，其重要性不言而喻。

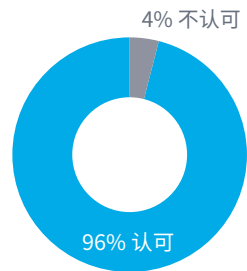
图23：是否认可成功预防CMV感染能够提升科室的CMI指数



数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

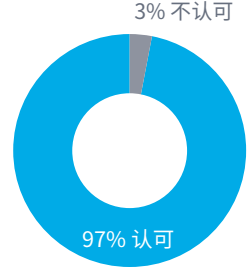
2.5 简化移植流程并缓解医生工作焦虑
CMV感染是移植预后不良的主要原因之一，成功预防CMV感染将简化移植患者管理的整体流程，缓解医生工作焦虑感。对于出舱患者，医生往往疲于应对包括急性/慢性GvHD、真菌感染、病毒感染、血液疾病复发在内的各类病情发展变化，工作量接近饱和。根据本次调研反馈，96%的医生认为避免CMV感染能够简化移植整体管理流程，97%的医生认为自身的工作焦虑感能够得到缓解[图24-25]。

图24：是否认可成功预防CMV感染能够简化移植整体管理流程



数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

图25：是否认可成功预防CMV感染能够缓解医生工作焦虑感



数据来源：调研的国内91家血液移植中心，150位临床医生

3. 其他国际经验

国际上，一些移植中心开展了真实世界研究对CMV预防患者进行长期观察以探讨移植后CMV特异性药物预防对患者的长期影响。一项日本多中心研究发现，相比于对照组，来特莫韦可显著提高移植后180天总生存率(两组分别为73.0%和80.4%， $P<0.05$)⁴²。另一项日本单中心的研究也显示，接受来特莫韦预防的患者6个月总生存率为86.1%，显著高于对照组(66.8%， $P<0.05$)⁴³。

在死亡率方面，日本的真实世界研究报道了移植后500天累计非复发死亡率，来特莫韦组显著低于对照组(4.7%vs. 19.8%， $P<0.05$)⁴⁴。另一项基于美国人群的真实世界研究使用Cox回归模型分析了CMV血清学阳性受者中来特莫韦组和对照组的1年全因死亡风险，结果发现来特莫韦组的死亡风险更低($aHR=0.62$ ，95%CI: 0.4-0.98)⁴⁵。

为探讨CMV特异性药物预防的成本效果，美国⁴⁶、香港⁴⁷和意大利⁴⁸的研究团队发表了药物经济学研究对比来特莫韦预防与抢先治疗的经济性。研究角度采用支付方角度或卫生体系角度，即仅考虑直接医疗成本；基于当地的卫生系统和经济发展状况，研究均得出来特莫韦预防对于移植患者的CMV感染具有成本效果。

4. 小结

CMV特异性药物预防的应用为临床和医院管理带来了多方获益。不仅直接影响CMV病毒血症/疾病发生率、CMV相关死亡率等临床结局，改善患者的移植预后和长期生存，还通过降低再入院率和缩短住院时间、改善DDD和CMI等绩效考核指标，缓解医院的行政管理压力。

27. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433-2444. doi:10.1056/NEJMoa1706640

28. Vyas A, Raval AD, Kamat S, LaPlante K, Tang Y, Chemaly RF. Real-World Outcomes Associated With Letermovir Use for Cytomegalovirus Primary Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Open Forum Infect Dis*. 2022;10(1):ofac687. Published 2022 Dec 22. doi:10.1093/ofid/ofac687

29. Dadwal S, Russo D, Stelljes M, et al. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Letermovir (LET) Prophylaxis When Extended from 100 to 200 Days Post-Transplant in Cytomegalovirus (CMV)-Seropositive Recipients (R+) of an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT). *Transplantation and Cellular Therapy*. 2023; 29: S64. doi: 10.1016/S2666-6367(23)00145-8

30. Karam E, LaPorte J, Sizemore C, et al. Real world outcomes of letermovir prophylaxis in unselected high risk CMV seropositive hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood*, 2019, 134: 3269. doi: org/10.1182/blood-2019-131365

31. Vyas A, Raval AD, Kamat S, LaPlante K, Tang Y, Chemaly RF. Real-World Outcomes Associated With Letermovir Use for Cytomegalovirus Primary Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Open Forum Infect Dis*. 2022;10(1):ofac687. Published 2022 Dec 22. doi:10.1093/ofid/ofac687

32. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433-2444. doi:10.1056/NEJMoa1706640

33. Sassine J, Khawaja F, Shigle TL, et al. Refractory and Resistant Cytomegalovirus After Hematopoietic Cell Transplant in the Letermovir Primary Prophylaxis Era. *Clin Infect Dis*. 2021;73(8):1346-1354. doi:10.1093/cid/ciab298

34. Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K, et al. Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(4):853-862. doi:10.1038/s41409-020-01082-z

35. Liu Y, Mo XD, Han TT, et al. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016;37(7):597-601. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.011

36. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis*. 2002; 185(3):273-282. doi:10.1086/338624

37. Lorentino F, Xue E, Mastaglio S, et al. Letermovir reduces chronic GvHD risk in calcineurin inhibitor-free GvHD prophylaxis after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2022;6(10):3053-3057. doi:10.1182/bloodadvances.2021006213

38. Golan Y, Tang Y, Mt-Isa S, et al. Impact of Letermovir Use for Cytomegalovirus Prophylaxis on Re-Hospitalization Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Analysis of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Pharmacoecon Open*. 2021;5(3):469-473. doi:10.1007/s41669-021-00264-9
39. Golan Y, Tang Y, Mt-Isa S, et al. Impact of Letermovir Use for Cytomegalovirus Prophylaxis on Re-Hospitalization Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Analysis of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Pharmacoecon Open*. 2021;5(3):469-473. doi:10.1007/s41669-021-00264-9
40. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis*. 2002;185(3):273-282. doi:10.1086/338624
41. Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. *Blood*. 1997;90(6):2502-2508
42. Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K, et al. Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(4):853-862. doi:10.1038/s41409-020-01082-z
43. Yoshimura H, Satake A, Ishii Y, et al. Real-world efficacy of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single-center retrospective analysis. *J Infect Chemother*. 2022;28(9):1317-1323. doi:10.1016/j.jiac. 2022.05.019
44. Mizuno K, Sakurai M, Kato J, et al. Risk factor analysis for cytomegalovirus reactivation under prophylaxis with letermovir after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(6):e13904. doi:10.1111/tid.13904
45. Su Y, Stern A, Karantoni E, et al. Impact of Letermovir Primary Cytomegalovirus Prophylaxis on 1-Year Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022;75(5):795-804. doi:10.1093/cid/ciab1064
46. Alsumali A, Chemaly RF, Graham J, et al. Cost-effectiveness analysis of cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients from a US payer perspective. *J Med Virol*. 2021;93(6):3786-3794. doi:10.1002/jmv.26462
47. Chan TS, Cheng SS, Chen WT, et al. Cost-effectiveness of letermovir as cytomegalovirus prophylaxis in adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hong Kong. *J Med Econ*. 2020;23(12):1485-1492. doi:10.1080/13696998.2020.1843321
48. Restelli U, Croce D, Pacelli V, Ciceri F, Girmenia C. Cost-effectiveness analysis of the use of letermovir for the prophylaxis of cytomegalovirus in adult cytomegalovirus seropositive recipients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Italy. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1127-1138. Published 2019 May 8. doi:10.2147/IDR.S196282

第四章：CMV感染管理的不足与展望

1. 当前CMV感染管理的不足

移植后CMV特异性药物预防、监测CMV病毒复制情况及时启动抢先治疗与针对CMV疾病的治疗，是目前CMV管理的三个环节，然而各个环节都存在不同程度的不足之处。

1.1 预防策略尚未完全落实，预防步骤尚未完全标准化

在预防上，来特莫韦的上市虽然有效满足了临床需求，但部分中心未能依照国内说明书推荐的标准预防疗程和时间(可在移植当天或不晚于移植后28天开始给药，应持续使用至移植后100天)用药，存在预防不足的情况，预防效果受到一定影响。另外，即便在移植100天后，仍有发生CMV感染的风险，尤其是急/慢性GvHD患者，但目前这阶段的预防还未受到充分的重视。

1.2 抢先治疗尚无统一的启动阈值，同时缺乏安全性良好的药物

在抢先治疗方面，目前尚无经过验证的统一的病毒载量标准作为启动抢先治疗的阈值，因此临床上启动抢先治疗的时机依赖于频繁的病毒检测和临床医生的经验，增加了患者的痛苦和经济负担，也增加了临床管理的难度。近年来发现部分CMV疾病患者前期并无CMV病毒血症或诊断时不伴CMV病毒血症，这也对CMV抢先治疗启动阈值的设定提出了挑战⁴⁹。

此外，目前抢先治疗常用的抗CMV药物存在明显的不良反应，可导致骨髓抑制、肾功能损害等不良反应，长期使用易发生耐药；同时存在药物间交叉耐药的问题⁵⁰。疗效和安全性不尽人意。

1.3 治疗上长期缺乏有效的药物，疾病致死率高

在疾病治疗方面，临床长期缺乏有效的治疗药物。患者一旦进展到CMV疾病，死亡率高达20%~60%⁵¹。目前国内临床上可选择的主要药物仍然是更昔洛韦、膦甲酸钠，缙更昔洛韦。其他方案如丙种球蛋白(简称“丙球”)、CMV特异性丙球、CMV过继免疫治疗等临床证据等级低、费用高昂。

2. 未来CMV感染管理上的展望

2.1 优化CMV感染管理体系

在CMV感染管理体系上，抢先治疗与治疗经过多年来的临

床实践和沉淀，已经形成相对比较固定的流程，并被临床医生熟悉掌握。但在预防上，由于既往长期以来移植后CMV特异性预防的缺失，部分中心还未建立起标准化的CMV特异性预防流程。

因此，在新的CMV感染管理体系中，应重视建立标准化的预防体系：

一是将CMV感染预防作为allo-HSCT移植后的常规步骤。考虑到相关药物来特莫韦已经在国内上市并进入医保，可及性问题被有效解决，针对所有CMV血清学阳性受者进行移植后普遍预防可能是最佳策略。

二是建立CMV感染预防的标准疗程。及时启动预防(移植后28天内)，并保证预防的时长(移植后100天)，可有效降低移植后患者CMV感染风险，改善预后。对于急/慢性GvHD患者等高危人群，可考虑适当延长疗程，应用至免疫抑制剂减量。

2.2 寻找更多防治CMV感染的新方法

来特莫韦的一项关键III期临床研究(NCT03930615)⁵²结果显示，与安慰剂组相比，延长来特莫韦预防天数至移植后200天可显著降低患者CMV的感染率，且安全性相似。基于此临床试验结果，美国FDA已批准对于存在迟发性CMV感染风险的患者，来特莫韦的预防天数可延长至移植后200天。

另外，相较于成人，儿童CMV感染管理的临床新药进展更为缓慢。来特莫韦用于预防儿童异基因移植后CMV感染的III期临床研究(NCT05711667)⁵³也在进行中。期待此试验的积极结果能够改善儿童allo-HSCT CMV感染的管理。

马立巴韦治疗难治性CMV感染的一项III期临床研究(NCT02931539)显示，马立巴韦组的CMV转阴率明显优于对照组(更昔洛韦，缙更昔洛韦，膦甲酸钠，西多福韦)⁵⁴，为治疗难治性或耐药性CMV感染提供了新的选择。

马立巴韦也曾被评估用作预防药物的效果。但遗憾的是，III期临床研究(NCT00411645)结果显示，移植后应用马立巴韦预防并不能降低CMV感染率的发生率⁵⁵。因此，马立巴韦并没有进一步发展为移植后的预防药物。

其他在研的药物还包括西多福韦的前体药物——布林西多福韦。尽管体外和动物模型中显示出针对CMV的抗病毒活性，但III期临床试验(NCT01769170)显示，在第24周，布林西多福韦组相较于安慰剂组并未降低CMV感染的发生率⁵⁶，但表现

出明显的胃肠道副作用。目前注射用布林西多福韦正在研发中以期减少胃肠道的不良反应，应用前景有待于进一步的临床研究。

2.3 结束语

多年来，在CMV感染管理领域，特别预防方面的新药凤毛麟角。虽然临床上早已意识到预防的重要性，但安全有效药物的长期缺乏，导致了预防环节缺失。如今新型CMV特异性预防药物来特莫韦的上市填补了这一空白，对CMV感染管理带来了革命性的改变，也推进了造血干细胞移植整体流程的优化。希望随着预防策略的成熟应用，CMV感染率能够进一步降低，让更多患者免于CMV感染的侵害。

也期待其他在研的CMV防治方法能及早问世，为临床CMV感染管理带来更多选择，推动异基因造血干细胞移植的发展。

需要注意的是本文仍存在以下局限性： 问卷调研采取抽样调查方式，无法覆盖所有移植中心，调研结果可能不代表全国移植中心情况。另外，调研数据均来自于医生反馈，具有信息偏移，与患者实际用药情况可能存在偏差。

更多详情，敬请垂询：

杨芳
IQVIA艾昆纬管理咨询执行总监
fang.yang@iqvia.com

白雪
IQVIA艾昆纬管理咨询顾问
xue.bai@iqvia.com

刘孟嘉
IQVIA艾昆纬管理咨询助理顾问
mengjia.liu@iqvia.com

任映宇
IQVIA艾昆纬管理咨询助理顾问
yingyu.ren@iqvia.com

49. Meng XY, Fu HX, Zhu XL, et al. Comparison of different cytomegalovirus diseases following haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2020;99(11):2659-2670. doi:10.1007/s00277-020-04201-4

50. Yong MK, Shigle TL, Kim YJ, Carpenter PA, Chemaly RF, Papanicolaou GA. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4 - Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(12):957-967. doi:10.1016/j.jtct.2021.09.010

51. 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染管理中国专家共识(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(8): 617-623. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.001

52. Dadwal S, Russo D, Stelljes M, et al. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Letermovir (LET) Prophylaxis When Extended from 100 to 200 Days Post-Transplant in Cytomegalovirus (CMV)-Seropositive Recipients (R+) of an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT). *Transplantation and Cellular Therapy.* 2023; 29. S64. doi: 10.1016/S2666-6367(23)00145-8.

53. A Study of the Drug Letermovir as Prevention of Cytomegalovirus Infection After Stem Cell Transplant in Pediatric Patients

54. Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8;76(3):560]. *Clin Infect Dis.* 2022;75 (4):690-701. doi:10.1093/cid/ciab988

55. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2011 May;11(5):343]. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(4):284-292. doi:10.1016/S1473-3099(11)70024-X

56. Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Oral Brincidofovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(2):369-381. doi:10.1016/j.bbmt.2018.09.038

57. 周迷,朱玉莲,杨勇. 新型抗病毒药物防治移植患者巨细胞病毒感染的研究进展[J]. *医药导报*, 2022, 41(4):458-461. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.2022.04.006.

关于 IQVIA

IQVIA艾昆纬(纽交所代码: IQV)是全球领先的专注生命科学领域的高级分析、技术解决方案和临床研究服务供应商。IQVIA利用深入分析、前沿技术、大数据资源和广泛领域的专业知识,智能连接医疗生态的各个环节。IQVIA Connected Intelligence™快速敏锐地为客户提供强大的数据洞察,帮助客户加速创新医疗的临床开发和商业化进程,以更好的医疗成果惠及患者。IQVIA拥有约79,000名员工,足迹遍布100多个国家/地区。

IQVIA是保护患者个人隐私的全球领导者。IQVIA拥有多元化的加强型隐私技术和保障手段,能够在保护个人隐私的同时对信息进行管理和分析,帮助医疗利益相关方有效开展精准疗法,获得最佳的疗效。这些洞见和能力能够帮助生物科技、医疗器械、制药公司、医学研究者、政府机关、支付方以及其他医疗利益相关方,获得对疾病、人类行为和科技进步更深入的理解,共同朝着治愈各类疾病的方向迈进。

扫一扫
权威报告免费下



敬请关注
IQVIA艾昆纬
官方微信



扫一扫
关注IQVIA艾昆纬
视频号



更多详情,请登录官网www.IQVIA.com查询

IQVIA 艾昆纬中国

上海

艾昆纬医药科技(上海)有限公司

上海市浦东新区耀龙路1359号

晶耀商务广场1幢9楼

+86 21 2422 8888

艾昆纬企业管理咨询(上海)有限公司

上海市浦东新区耀龙路1359号

晶耀商务广场1幢9楼

+86 21 3325 2288

北京

艾昆纬医药科技(上海)有限公司北京分公司

北京市东城区王府井大街138号

新东安广场3座9楼901-919室

+86 10 5911 7888

艾昆纬企业管理咨询(上海)有限公司北京分公司

北京市东城区王府井大街138号

新东安广场第3座11层1101-1117室

+86 10 8567 4500

大连

艾昆纬医药发展(大连)有限公司

辽宁省大连市高新技术产业园区

汇贤园1号楼10层10-02/04

+86 411 8498 8188

广州

艾昆纬医药科技(上海)有限公司广州分公司

广东省广州市越秀区越华路112号

珠江国际大厦4401-4403

+86 20 2829 5799

杭州

艾昆纬医药科技(上海)有限公司杭州分公司

浙江省杭州市上城区新业路8号

华联时代大厦B幢3A01&3A04室

+86 571 2689 1688



©2022 IQVIA及其子公司。保留所有权利。
IQVIA各商标已在美国和其他多国注册。