

• 论著 •

# 心脏移植术后免疫抑制治疗中依维莫司替代环孢素 A 的有效性和安全性 Meta 分析

李若天 邹波 徐标

**【摘要】** 目的 探讨心脏移植术后免疫抑制治疗中依维莫司(EVR)部分或完全替代环孢素 A(CsA)的有效性和安全性。方法 在 Pubmed 等 3 个数据库中检索、筛选随机对照研究以比较 EVR 逐步替代 CsA(A 组)与常规剂量 CsA(B 组)的疗效和安全性的相关文献。有效性终点:随机分组后 1、2 年内的严重移植排斥反应、心脏移植血管病(CAV)的进展速度。安全性终点:不良事件发生率,不良事件导致的提前停药率和总体感染率。荟萃分析采用 CMA 3.0 软件完成。结果 纳入达标文献 4 篇,包括 1272 例患者。其中,进入 A 组 728 例,B 组 544 例。荟萃分析显示,两组 1、2 年内的严重移植排斥反应率相仿( $P>0.05$ )。与 B 组比较,A 组患者 1 年内 CAV 进展速度减缓( $P<0.01$ ),但严重不良事件发生率及因不良事件而提前停药率均高于 B 组( $P<0.05$ )。两组总感染风险无统计学差异( $P>0.05$ )。结论 与常规剂量 CsA 治疗比较,EVR 替代 CsA 的治疗方案显著减缓 CAV 的进展速度,并不增加 2 年内的严重移植排斥反应率,但可导致较经典方案轻度增多的严重不良事件率。

**【关键词】** 心脏移植;免疫抑制治疗;依维莫司;环孢素

**【中图分类号】** R641 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-3685(2016)16-1761-04

**A Meta analysis of efficacy and safety of immunosuppressive therapy with everolimus substitution for cyclosporine in patients underwent heart transplantation** LI Ruotian, ZOU Bo, XU Biao. Department of Cardiology, Affiliated Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, CHINA

**【Abstract】** **Objective** To investigate the efficacy and safety of immunosuppressive therapy with everolimus substitution partially or completely for cyclosporine A(CsA) in the patients underwent heart transplantation. **Methods** With searching PubMed, Ovid Medline and Cochrane Database, four literatures of systematic reviews about randomized controlled trials on the efficacy and safety of immunosuppressive therapy with everolimus substitution for CsA in the patients underwent heart transplantation. The indicators for effectiveness included the severe graft rejection effects within 1 to 2 years after heart transplantation and the progress of heart transplant vascular disease. The indicators for safety included the incidences of adverse effects, early withdrawal therapy secondary to severe adverse effects, and overall infection. Meta analysis was performed with software CMA 3.0. **Results** The four literatures provided the data of 1272 cases, of whom 728 cases were treated with everolimus substitution for CsA(group A) and 544 cases were treated with CsA(group B). Meta analysis showed that the incidence rates of severe rejection of two groups were similar( $P>0.05$ ). Compared to group B, the progress of heart transplant vascular disease was significantly slower ( $P<0.01$ ), but the incidences of adverse effects and early withdrawal therapy due to severe adverse effects were higher in group A( $P<0.05$ ). There was no significant difference in overall risks for infection between two groups( $P>0.05$ ). **Conclusion** Compared to the treatment with conventional dose of CsA in the patients underwent heart transplantation, an immunosuppressive therapy with everolimus substitution for CsA has the advantage of attenuating the progress of heart transplant vascular disease without increasing severe graft rejection rate, but increases the incidence of severe adverse effects in two years after surgery.

**【Key words】** Heart transplantation; Immunosuppressive therapy; Everolimus; Cyclosporine

作者单位:210008 江苏省,南京大学附属鼓楼医院心脏病科(南京市心血管病临床中心)(李若天、徐标);无锡市第四人民医院 ICU(邹波)

通信作者:徐标 E-mail: xubiao@medmail. com. cn

免疫抑制药物的发展多年来明显降低了心脏移植术后的病死率,尤其是在移植后早期<sup>[1]</sup>。但是国际心肺移植协会(ISHLT)的报告显示,移植术后 1 年

以上的病死率在过去的 20 年中保持稳定,提示如何降低移植后远期的病死率仍是目前临床面临的重要挑战<sup>[2]</sup>。这其中,优化免疫抑制治疗的方案和管理被认为是提高远期生存率的关键。心脏移植后的免疫抑制剂主要包括三类:糖皮质激素类、钙调神经素抑制剂以及抗增殖类。环孢素 A(CsA)主要通过抑制 T 淋巴细胞的激活而发挥免疫抑制作用,因此它主要抑制细胞免疫介导的急性移植排斥反应,而对主要由体液免疫介导的慢性移植排斥反应作用较弱<sup>[1]</sup>。CsA 在过去的 20 年中一直是心脏移植后免疫抑制治疗的支柱药物。但是它众多的不良作用,尤其是强大的肾毒性也是临床上棘手的问题。鉴于此,许多心脏移植中心尝试逐渐降低 CsA 的剂量,并引入抗增殖类部分药物甚至完全地替代 CsA。依维莫司(EVR)是目前最常用的移植后抗增殖药物,它不仅可以抑制 T 淋巴细胞的激活,还能抑制多种其他细胞的增殖。研究已发现 EVR 既可降低急性排斥反应,也可延缓移植后心脏移植血管病(CAV)的进展<sup>[3]</sup>,因此越来越多的研究中尝试用 EVR 替代 CsA。目前,EVR 加低剂量 CsA 较常规剂量 CsA 能显著保护肾脏功能这一结果已被广泛接受<sup>[4]</sup>。但是,对这种治疗方案的安全性和有效性尚未形成共识。我们搜集相关的随机对照研究,荟萃分析该方案的主要安全性和有效性终点,以期为 EVR 替代 CsA 的免疫抑制治疗提供进一步的证据。

## 资料与方法

### 一、资料来源

在 Pubmed、Ovid Medline 和 Cochrane Database of Systemic Reviews 等数据库中检索文献。检索关键词为“calcineurin inhibitor or cyclosporine”、“everolimus”和“heart transplantation”。检索日期为 2016 年 6 月 10—11 日。初步检索得到的文献经过标题和摘要的浏览,排除综述、病例报道、非随机对照研究。未被排除的文献进入全文审阅。

### 二、方法

1. 文献纳入标准 同时满足以下标准的方可纳入:(1)随机对照研究;(2)比较引入 EVR 同时逐渐减低 CsA 剂量与保持常规 CsA 剂量的治疗方案,CsA 可减低至某一维持剂量,也可减低至完全撤药,CsA 常规剂量是目标谷浓度 100~250 ng/ml; EVR 剂量及引入时间、CsA 剂型及撤出时间不限,同时服用的其他免疫抑制剂类型及剂量不限,CsA

开始减量的时间不限;(3)终点包括心内膜活检证实的急性移植排斥(BPAR)和/或 CAV 相关指标、安全性终点(不良事件率等)等;(4)如研究中包括除心脏移植外其他器官移植的患者,则评价有效性终点时仅纳入接受心脏移植的患者,评价安全性终点时纳入全部患者。

2. 文献排除标准 (1)非随机对照研究;(2)引入 EVR 以外其他药物替代 CsA 或不包括常规剂量 CsA 方案;(3)研究终点不涉及安全性和有效性终点,如仅报道肾功能终点;(4)联合器官移植。

3. 数据提取 2 名研究者各自独立审阅纳入的文献,相关数据(2 分表、相对比等)均从文献及其相关子研究发表的图、表、附表等得到。需要说明的是,子研究中常常只随机抽取母研究队列中的部分患者,如 Arora 等<sup>[5]</sup>仅从 NOCTET 研究的 282 例患者中选取 111 例进行血管内超声的子研究。安全性终点定义为任何不良事件、严重不良事件、由于不良事件导致的提前停药以及总感染率;有效性终点为随机分组后 1、2 年内的严重移植排斥反应(ISHLT 标准 $\geq 3A$ )、CAV 的进展速度[以 1 年中冠状动脉平均内膜厚度增加( $\Delta MIT$ )来表示]。

### 三、统计学处理

采用 CMA 3.0 软件评价严重移植排斥反应率、因不良反应而提前停药比率以及总感染率时效应量采用相对危险度(OR);评价总不良事件率和严重不良事件率时采用相对比(RR)为效应量;评价 CAV 进展速度时采用标准平均差为效应量。相关数据未报道或报道不全的文献不纳入相应终点的荟萃分析。关于各终点的荟萃分析均采用 DerSimonian-Laird 随机效应模型,采用双尾 Z 检验零假设, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。研究间异质性的用  $I^2$  来衡量,以  $I^2 > 50$  为明显异质性的标准。评估发表偏倚采用 Duval and Tweedie's Trim and Fill 分析以及 Egger 线性回归和 Begg 秩相关检验。

## 结 果

初步文献检索得到 658 篇。按标题、摘要浏览后排除 583 篇,审阅全文 75 篇,按照既定的纳入、排除标准进一步排除 71 篇。最终纳入 4 篇<sup>[6-9]</sup>。

纳入的 4 项均为多中心、随机对照研究,包括 1272 例患者,其中接受 EVR 加低剂量 CsA 治疗(A 组)的 728 例,另有 544 例接受常规剂量 CsA 的治疗(B 组)。各研究的基本设计见表 1。

表 1 纳入荟萃分析的研究基本信息

研究名	研究时间	随机分组时间 (从移植算起)	长期免疫抑制治疗方案	子研究
NOCTET	2005 年 12 月—2009 年 3 月	(68.0±49.6)个月	EVR+减量 CsA+MPA+AZA 或标准剂量 CsA+MPA+AZA	IVUS, VA
SCHEDULE	2009 年 12 月—2011 年 12 月	<5 d	EVR+MPA+CS 或 CsA+MPA+CS	IVUS
Lehmkuhl	2004 年 12 月—2007 年 5 月	移植前	EVR+减量 CsA 或 MPA+标准剂量 CsA	无
Eisen	2006 年 1 月—2011 年 7 月	<3 d	EVR 1.5 mg/d+减量 CsA+CS 或 EVR 3.0 mg/d+减量 CsA+CS 或 标准剂量 CsA+MPA+CS	肾功能

注:MPA,麦考酚酸;AZA,硫唑嘌呤;CS,糖皮质激素;IVUS,血管内超声;VH,虚拟组织学

### 一、有效性终点

随机分组后 1 年及 2 年内罹患由心内膜活检证实的严重移植排斥反应(ISHLT 标准 $\geq 3A$ )的患者数在两组中无统计学差异[1 年内 OR=0.91, 95% CI(0.70~1.22),  $P=0.51$ ,  $I^2=0$ ; 2 年内 OR=1.20, 95% CI(0.87~1.65),  $P=0.28$ ,  $I^2=0$ ]。

共 3 项研究中报道了 IVUS 的测量结果。以  $\Delta$ MIT 评价 CAV 进展速度,对此进行荟萃分析,结果显示,随机分组后 1 年内 CAV 进展速度( $\Delta$ MIT)在 A 组慢于 B 组[SMD=0.42±0.10, 95% CI(0.22~0.62),  $P<0.01$ ,  $I^2=0$ ]。

### 二、安全性终点

荟萃分析分组后 1 年内总体不良事件组间相对比值比显示,总体不良事件率在两组间无统计学差异[RR=1.03, 95% CI(0.91~1.16),  $P=0.62$ ,  $I^2=0$ ]。

同时对 3 项研究中报道的严重不良事件组间相对比值比的荟萃分析(Lehmkuhl 等<sup>[6]</sup>未报道严重不良事件率)显示,严重不良事件率在 A 组高于 B 组[RR=1.27, 95% CI(1.07~1.52),  $P=0.007$ ,  $I^2=0$ ]。

在对全部 4 项研究的荟萃分析中,关于两组间不良事件导致的提前停药的相对风险度显示,在 A 组中由于不良事件导致的提前停药的患者多于 B 组[OR=2.34, 95% CI(1.01~5.45),  $P=0.048$ ]。但是这里各研究间存在明显的异质性( $I^2=66.6$ )。

感染是免疫抑制治疗的重要并发症,并可诱发急性排斥反应和心脏移植后血管病。因此我们荟萃分析了接受两种免疫抑制治疗方案的患者中 1 年内总体感染的相对危险度。结果显示,两组间在此方面无统计学差异[OR=0.85, 95% CI(0.57~1.25),  $P=0.40$ ,  $I^2=0$ ]。

### 三、发表偏倚

根据纳入 1 年内移植排斥反应荟萃分析的 4 项研究做漏斗图,并行 Duval and Tweedie's Trim and Fill 分析,校正前效应量估计值为 0.90, 95% CI(0.67~1.22),校正后效应量估计值为 0.89, 95% CI(0.66~1.20)。Begg's 检验  $P=0.37$ (单尾); Egger's 检验  $P=0.25$ (单尾),提示存在发表偏倚的可能性低。

### 讨 论

与钙调神经素相关的不良反应和并发症是影响心脏移植后远期生存率的重要因素之一。引入抗增殖药物以替代或部分替代之可能是一种卓越的解决方案,但是抗增殖药物在抑制移植排斥反应方面能否与钙调神经素一样可靠,在引起不良事件方面是否比钙调神经素安全,目前尚未形成共识<sup>[1-4]</sup>。本研究是针对 EVR 替代 CsA 治疗方案的安全性和有效性的荟萃分析,对评价该治疗方案的临床效果,指导后续相关临床研究的方向具有重要的价值。

本研究发现,引入 EVR 以替代 CsA 并不增加 2 年内严重急性移植排斥反应的风险。事实上 NOCTET 研究的延长随访结果显示,在整个随访周期中 EVR 组的急性移植排斥事件未呈现增加的趋势<sup>[7]</sup>。纳入荟萃分析的 4 项研究中除 NOCTET 的随机分组开始于移植后平均约 6 年外<sup>[8]</sup>,其他的研究分组均开展于移植术前或术后 5 d 内<sup>[5-7]</sup>。如果我们把 NOCTET 研究的结果剔除,则移植后 2 年内严重移植排斥反应的风险在两组间仍然无显著差异(结果未显示)。这些提示 EVR 替代 CsA 的治疗方案对移植后早(1 年)、中(2 年)和远期(5 年)的急性移植排斥风险均无影响。反复发作的急性移植排斥反应在各研究中均是个别事件,且大多是低于 ISHLT-3 级<sup>[6,7]</sup>。因此,本研究中未额外对这部分

移植排斥反应的风险进行分析。

本研究首次对 EVR 替代 CsA 治疗的 IVUS 结果进行荟萃分析,显示该治疗方案较常规剂量 CsA 显著延缓了 CAV 的进展。虽然这里各研究间未显示明显的异质性,但是 Arora 等<sup>[5]</sup>对 NOCTET 研究中 IVUS 的结果行子研究分析时发现,低剂量 CsA 方案中 CAV 的进展速度与 EVR 搭配的其他免疫抑制剂有关:当 EVR 与 AZA 搭配时,CAV 的进展较常规剂量 CsA 方案显著被延滞;但当 EVR 与 MPA 搭配时,结果正好相反。这一现象提示 EVR 或 CsA 不是唯一可影响 CAV 进展速度的药物,我们需要基于更多种免疫抑制剂搭配的研究数据,以进一步分析并优化 EVR 替代 CsA 的治疗效果。尽管如此,这一现象不影响荟萃分析的结论,即 EVR 替代 CsA 的治疗方案能够明显延滞 CAV 的进展。由于 CAV 是影响心脏移植后远期生存率的最重要的事件之一,因此 EVR 替代 CsA 的治疗方案的长期疗效足以让我们期待。

在对安全性终点的荟萃分析中,我们发现虽然总的不良事件率在两组间无明显差异,但是严重的不良事件及并发症在 A 组中更常见。NOCTET 研究报道最常见的严重并发症是感染(约 50%),其中最常见的是肺炎<sup>[9]</sup>。Eisen 等<sup>[10]</sup>的研究中也报道 1.5 mg/d 的 EVR 组中细菌感染率显著高于常规剂量 CsA 组。其余的不良事件或并发症中,栓塞、心包积液、新发糖尿病、蛋白尿、良性肿瘤的风险在 EVR 组中明显高于常规剂量 CsA 组;而病毒感染(包括巨细胞病毒感染)、白细胞减低的概率则在 EVR 组中更低。值得注意的是,在各研究定义的不良事件及并发症中不包括肾功能不全相关的并发症。而如果将他们也合计进来,相对比很可能将更加趋近于 1.0。这是我们在分析 A 组与 B 组的相对不良事件率时必须考虑的。

另一个重要的结果是由于不良反应或并发症而导致的提前停药在 A 组中显著多于 B 组。这一结论与大多数纳入的研究是一致的<sup>[7,8,10]</sup>。尽管如此,各研究间在这里存在明显的异质性,提示需要更多的研究及亚组研究以进一步解释这一现象。

本研究主要存在以下不足:(1)纳入研究的分组设计、干预时间、子研究的终点存在一定的异质性,为部分结果的解释造成困难;(2)纳入研究随访时间多为 1~3 年,因此尚不能直接分析两种治疗方案远期的效果;(3)纳入研究的子研究中仅包括研究队列

中的部分患者,虽然是随机抽样,但仍不能完全排除选择偏倚的影响。尽管如此,基于多中心、大样本的随机对照研究,本研究仍可为评价 EVR 替代 CsA 这一重要的治疗方案提供有用的数据。

总之,引入 EVR 替代 CsA 用于心脏移植后的免疫抑制治疗相对于维持常规剂量的 CsA 而言,可显著延缓 CAV 的进展速度,同时不增加急性移植排斥反应以及总体不良事件或并发症的风险,虽然该治疗方案轻微地增加严重不良事件或并发症的概率,并可导致更多的提前停药。我们仍然需要更多的随机对照研究和更长的随访时间以比较两种治疗方案的远期疗效和安全性。

## 参 考 文 献

- [1] Söderlund C, Rådegran G. Immunosuppressive therapies after heart transplantation—The balance between under- and over-immunosuppression[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2015, 29(3):181-189.
- [2] Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report 2012 [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31 (10): 1052-1064.
- [3] Andrew J, Macdonald P. Latest developments in heart transplantation; a review [J]. *Clin Ther*, 2015, 37 (10): 2234-2241.
- [4] Hirt SW, Bara C, Barten MJ, et al. Everolimus in heart transplantation: an update [J]. *J Transplant*, 2013, 2013: 683964.
- [5] Arora S, Ueland T, Wennerblom B, et al. Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy—results of a randomized, multicenter trial [J]. *Transplantation*, 2011, 92 (2): 235-243.
- [6] Lehmkuhl HB, Arizon J, Viganò M, et al. Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2009, 88(1): 115-122.
- [7] Gullestad L, Eiskjaer H, Gustafsson F, et al. Long-term outcomes of thoracic transplant recipients following conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor in a multicenter, open-label, randomized trial [J]. *Transpl Int*, 2016, 29(7): 819-829.
- [8] Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial [J]. *Transplantation*, 2010, 89(7): 864-872.
- [9] Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(8): 1828-1838.
- [10] Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(5): 1203-1216.

(收稿日期:2016-06-20) (供稿编辑:王 瑶)