

麦考酚钠肠溶片与吗替麦考酚酯用于肾移植术后有效性与安全性的Meta分析

卢克鹏^{1,2}, 张晶¹, 林立敏^{1,2}, 刘倩^{1,2}, 宋洪涛^{1*}

1. 南京军区福州总医院药学科(福州 350025); 2. 沈阳药科大学药学院(沈阳 110016)

摘要 **目的** 系统评价麦考酚钠肠溶片(EC-MPS)与吗替麦考酚酯(MMF)用于肾移植术后的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 MEDLINE、EMbase、PubMed、The Cochrane Library (2013 年第 9 期)、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data 数据库,并追溯纳入研究的参考文献,搜集肾移植术后采用 EC-MPS 与 MMF 比较进行免疫抑制治疗的随机对照试验(RCT),检索时限为建库至 2013 年 9 月。由两位研究者按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的偏倚风险后,采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 个 RCT,包括 2 400 例肾移植术后患者。Meta 分析结果显示:在不同的随访时间点,EC-MPS 组与 MMF 组的急性排斥反应发生率[4 周: RR=0.33, 95%CI (0.01, 8.05); 6 个月: RR=0.94, 95%CI (0.73, 1.22); 12 个月: RR=0.88, 95%CI (0.63, 1.24); 48 个月: RR=0.93, 95%CI (0.47, 1.84)]、慢性排斥反应发生率[6 个月: RR=0.66, 95%CI (0.27, 1.58); 12 月: RR=0.57, 95%CI(0.29, 1.15)]和移植失功/丢失率[6 个月: RR=0.79, 95%CI(0.41, 1.50); 12 个月: RR=0.76, 95%CI(0.40, 1.43); 48 个月: RR=1.38, 95%CI (0.59, 3.23)]差异均无统计学意义。在不良反应发生率方面,EC-MPS 组除肺炎发生率低于 MMF 组[RR=0.32; 95%CI (0.13, 0.79)]外,其余不良反应发生率在两组间差异均无统计学意义。**结论** 当前证据表明,肾移植术后 EC-MPS 与 MMF 相比,近期疗效相似,EC-MPS 组的肺炎发生率低于 MMF 组。受纳入研究数量和质量所限,上述结论尚需开展更多高质量研究来验证。

关键词 吗替麦考酚酯;麦考酚钠肠溶片;肾移植;免疫抑制;Meta 分析;系统评价;随机对照试验

Efficacy and Safety of Enteric-coated Mycophenolate Sodium versus Mycophenolate Mofetil in Renal Transplant Recipients: A Meta-analysis

LU Ke-peng^{1,2}, ZHANG Jing¹, LIN Li-min^{1,2}, LIU Qian^{1,2}, SONG Hong-tao^{1*}

1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China

2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) versus mycophenolate mofetil (MMF) in kidney transplant recipients. **Methods** We searched MEDLINE, EMbase, PubMed, the Cochrane Library (Issue 9, 2013), CBM, CNKI, VIP and WanFang Data from their inception to November 2013, to collect randomized controlled trials (RCTs) of EC-MPS versus MMF in kidney transplant recipients. References of included studies were also retrieved. Two reviewers independently screened studies according to the exclusion and inclusion criteria, extracted data, and assessed the risk of bias of included studies. Then, meta-analysis was performed using RevMan 5.1 software. **Results** A total of 8 RCTs involving 2 400 patients were included. The results of meta-analysis indicated that there were no significant differences between the two groups at the end of 4-week, 6-month, 12-month and 48-month follow-up in the acute rejection rate (4-weeks: RR=0.33, 95%CI 0.01 to 8.05; 6 months: RR=0.94, 95%CI 0.73 to 1.22; 12 months: RR=0.88, 95%CI 0.63 to 1.24; 4 years: RR=0.93, 95%CI 0.47 to 1.84). There were no significant differences between the two groups at the end of 6-month and 12-month follow-up in the chronic rejection rate (6 month: RR=0.66, 95%CI 0.27 to 1.58; 12 month: RR=0.57, 95%CI 0.29 to 1.15). There were no significant differences between the two groups at the end of 6-month, 12-month and 48-month follow-up in the graft loss or death rate (6-month: RR=0.79, 95%CI 0.41 to 1.50; 12-month: RR=0.76, 95%CI 0.40 to 1.43; 48-month: RR=1.38, 95%CI 0.59 to 3.23). As to the side effect, EC-MPS could significantly reduce the risk of pneumonia compared with MMF (RR=0.32, 95%CI 0.13 to 0.79). **Conclusion** Based on current evidences, EC-MPS is comparable with MMF for renal transplant patients in short-term

DOI: 10.7507/1672-2531.20150113

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划课题“安全合理用药评价和干预技术研究与应用”(编号:2013BAI06B04)

作者简介:卢克鹏,女(1988年~),硕士研究生,以临床药学为主要研究方向。Email: lukp2008@163.com

* 通讯作者, Email: sohoto@vip.163.com

effectiveness, and the incidence of pneumonia in the EC-MPS group is lower than the MMF group. Due to the limited quantity and quality of the studies, the conclusions should be validated by more high quality studies.

Key words Mycophenolate mofetil; Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS); Renal transplantation; Immunosuppression; Meta-analysis; Randomized controlled trial

吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)是一种新型免疫抑制剂,其通过在体内脱酯转化为活性成分麦考酚酸(MPA)而起到免疫抑制作用。已有研究证实,MMF与钙调磷酸酶抑制剂(CNI)、糖皮质激素联用能显著改善肾移植术后患者的生存率,是治疗肾移植术后免疫排斥反应的有效方案。但MMF可能引起胃肠道并发症而导致患者依从性降低,促使医生减量或停药,导致急性排斥反应发生率升高、移植存活率下降等,这在一定程度上使MMF的应用受到限制。

麦考酚钠肠溶片(enteric-coated mycophenolate sodium, EC-MPS)是MPA的肠溶制剂,于2009年在国内上市。与MMF不同,EC-MPS能在小肠中延迟释放MPA,在预防肾移植后免疫排斥的同时,还能改善MMF用于肾移植患者时常出现的胃肠道不良反应。目前,国内外对肾移植术后使用MMF与EC-MPS比较进行免疫抑制治疗的有效性和安全性的研究结论仍不统一。本研究采用系统评价和Meta分析的方法,对MMF与EC-MPS比较治疗肾移植术后的安全性和有效性进行分析,以期待为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法或分配隐藏。语种限中、英文。

1.1.2 研究对象 肾移植受者,年龄、性别不限;排除胰肾联合移植或伴其他器官移植者、移植后胃肠道功能障碍影响药物吸收者、移植后心率失常者、孕妇、儿童。

1.1.3 干预措施 试验组:EC-MPS+CNI+糖皮质激素;对照组:MMF+CNI+糖皮质激素。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括急性排斥反应发生率(acute rejection rate, ARR)、移植物失功发生率(graft loss rate)、慢性排斥反应发生率(chronic rejection rate);安全性指标包括胃肠道不良反应发生率(包括腹泻、呕吐、腹痛、恶心、消化不良)、肺炎发生率、巨细胞病毒(CMV)感染发生率、尿路感染发

生率、中性粒细胞减少发生率、淋巴瘤发生率。

1.1.5 排除标准 无法提取数据的文献,重复发表的文献,仅有摘要而未找到全文的文献。

1.2 检索策略

计算机检索MEDLINE、EMbase、PubMed、The Cochrane Library(2013年第9期)、CBM、CNKI、VIP和WanFang Data数据库,搜集肾移植术后采用EC-MPS与MMF比较进行免疫抑制治疗的RCT,检索时限均为建库至2013年9月。同时,追溯纳入研究的参考文献,以补充获取相关文献。英文检索词包括mycophenolate mofetil、MMF、mycophenolic acid、kidney transplantation、renal transplantation、renal rejection、renal immunosuppression、kidney immunosuppression;中文检索词包括吗替麦考酚酯、骁悉、麦考酚酸、麦考酚钠肠溶片、米芙、肾移植、肾排斥、肾免疫抑制。检索采用主题词与自由词相结合的方式。以PubMed为例,其具体检索见框1。

1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的偏倚风险评估

由2位研究者独立按照纳入与排除标准筛选文

框1 PubMed检索策略

```
#1 randomized controlled trial [pt]
#2 controlled clinical trial [pt]
#3 randomized [tiab]
#4 placebo [tiab]
#5 drug therapy [sh]
#6 randomly [tiab]
#7 trial [tiab]
#8 groups [tiab]
#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10 (Mycophenolate Mofetil) OR (Mycophenolic acid)
    OR Cellcept OR MMF OR MPA[MH]
#11 (renal transplantation) OR (kidney transplantation)
    OR (renal rejection) OR (renal immunosuppres-
    sion) OR (kidney immunosuppression).[tx]
#12 #9 AND #10 AND #11
```

献和提取资料,若遇分歧,则讨论解决。采用自制的资料提取表提取资料,提取内容包括:①纳入研究的基本信息,包括研究名称、第一作者、发表时间等;②研究类型和偏倚风险评价的关键要素;③试验组与对照组患者的基本信息,包括纳入例数、性别比例、年龄等;④结局指标:包括急性排斥反应发生率、慢性排斥反应发生率、移植物失功/丢失率等。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0针对RCT的偏倚风险评估工具^[1]评价纳入研究的偏倚风险。

1.4 统计分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan5.1软件进行统计分析。二分类变量采用相对危险度(RR)为效应分析统计量,连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,各效应量均给出其95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准设为 $\alpha=0.1$),并结合 I^2 定量判断异质性的。若各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究结果间存在统计学异质性,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。Meta分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献845篇,经过逐层筛选,最终获得8个RCT^[2-9]。文献筛选流程与结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价

纳入研究的基本特征见表1。纳入研究的偏倚风险评价结果见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 急性排斥反应发生率(ARR) 纳入研究中,1个^[6]报道了随访4周时的ARR,2个^[8,9]报道了随访6个月时的ARR,2个^[2,7]报道了随访12个月时的ARR,1个^[3]报道了随访48个月时的ARR。按不同随访时间点分别进行合并分析,结果显示:EC-MPS组与MMF组在不同随访时间点的ARR差异均无统计学意义[4周:RR=0.33,95%CI(0.01,8.06);6个月:RR=0.94,95%CI(0.73,1.22);12个月:RR=0.88,95%CI(0.63,1.24);48个月:RR=0.93,95%CI(0.01,8.05)]。

2.3.2 慢性排斥反应发生率(ACR) 纳入研究中,1个^[9]报道了随访6个月时的ACR,2个^[2,7]报道了随访12个月时的ACR。按不同随访时间点分别进行合并分析,结果显示:EC-MPS组与MMF组在不同随访时间点的ACR差异无统计学意义[6个月:RR=0.66,95%CI(0.27,1.58);12个月:RR=0.57,95%CI(0.29,1.15)]。

2.3.3 移植物失功/丢失率 纳入研究中,2个^[8,9]报道了随访6个月时的移植物丢失率,3个^[2,4,7]报道了随访12个月时的移植物丢失率,1个^[3]报道了

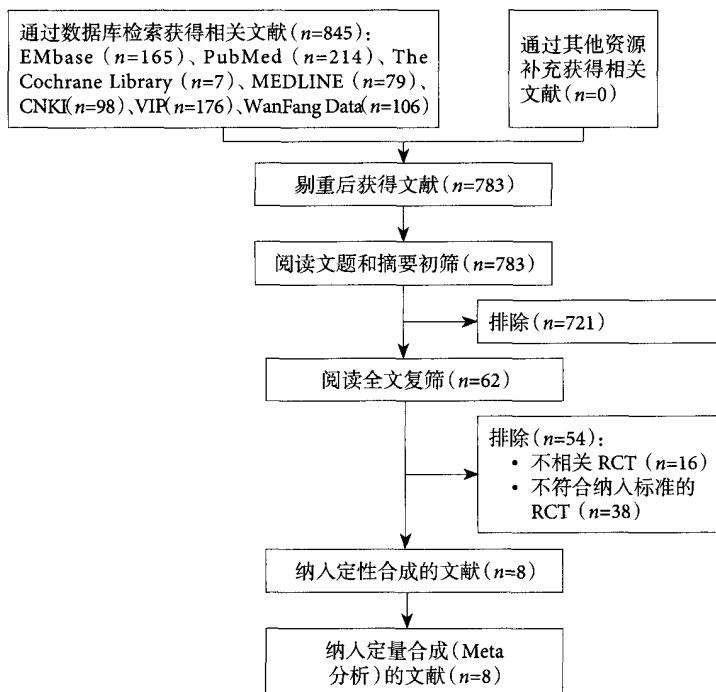


图1 文献筛选流程及结果

胃肠道不良反应(恶心、呕吐、腹痛、腹泻、消化不良)、CMV、尿路感染、淋巴瘤、中性粒细胞减少发生率在两组间差异均无统计学意义。

3 讨论

本次 Meta 分析结果显示, EC-MPS 组的急性排斥反应发生率、慢性排斥反应发生率、移植物失功/丢失率与 MMF 组相当。在安全性方面, EC-MPS 组的肺炎发生率低于 MMF 组, 其他安全性指标在 EC-MPS 组和 MMF 组间的差异均无统计学意义。

基于当前证据, EC-MPS 与 MMF 的临床有效性相当, 而 EC-MPS 的临床安全性至少不低于 MMF。有研究表明^[12,13], 当肾移植患者在使用 MMF 一段时间后转换为 EC-MPS, 其胃肠道不良反应症状得到了改善。Salvadori 等^[14]的研究指出, 尽管 EC-MPS 与 MMF 的胃肠道不良反应发生率相近, 但接受 EC-MPS 治疗的患者几乎未见因胃肠道反应改变给药方案者。另外, 有研究^[13,15]显示, 与 MMF 相比, EC-MPS 在治疗过程中很少因不良反应而调整剂量。Cooper 等^[10]、Sollinger 等^[11]的研究指出, EC-MPS 与 MMF 用于肾移植术后免疫抑制治疗的临床效果相当, 且 EC-MPS 较 MMF 具有更低的急性排斥反应发生率。但是, 目前相关的 RCT 较少, 该结论尚需进一步验证。

肾移植术后给予 MMF 或 EC-MPS 免疫抑制剂治疗的过程中, 患者免疫力明显下降, 极容易感染, 其中以肺部感染最为严重, 常导致死亡, 移植术后半年内免疫抑制剂用量较大, 更容易发生感染^[21], 因此对于肾移植术后发生肺炎的患者必须高度重视。EC-MPS 的肺炎发生率显著低于 MMF, 其具体机制目前尚无相关报道。有研究提示, 对患有自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎)^[17,18]或肾移植术后的患者^[19], 当给予 EC-MPS 治疗时, 其活性成分 MPA 能够引起一系列炎症反应。Pocivalnik 等^[16]首次报道了肾移植术后由于采用 EC-MPS 药物疗法而出现高热、肺炎的病例, 经调查发现高热肺炎的病情严重程度与 EC-MPS 或 MMF 体内活性成分麦考酚酸(MPA)的暴露量显著相关, 当 MPA 的暴露量增加时, 病情进一步恶化, Maes 等^[19]在其研究中也类似报道。Budde 等^[20]在一项关于 EC-MPS 和 MMF 的药动学/药效学(PK/PD)研究中指出, EC-MPS 720 mg bid 与 MMF 1 000 mg bid 的药时曲线下面积(AUC)几乎相等, 但二者的 C_{max} 存在一定差异, 其中 EC-MPS 的 C_{max} 较小。从 PK/PD 的角度分析, EC-MPS 的肺炎发生率小于 MMF 可能与二者的

C_{max} 差异存在一定相关性, 但目前尚未相关研究予以证实。因此, EC-MPS 与 MMF 的药效学性质与二者的 C_{max} 差异是否存在相关性以及是否具有重要临床意义仍需进一步的研究进行证实。

本次 Meta 分析结果是建立在国内外肾移植术后 MMF 与 EC-MPS 进行免疫抑制治疗的有效性和安全性原始研究结果的基础上, 由于未检索到国内相关的临床试验, 故纳入研究均来自国外。但纳入研究大多描述了详细的随机方法, 部分描述了具体的分配隐藏方法, 且有 7 个研究描述了退出/失访情况, 纳入研究整体质量较高。

综上所述, 当前证据显示, 肾移植术后 EC-MPS 与 MMF 相比, 近期疗效相似, EC-MPS 组的肺炎发生率低于 MMF 组, 其他安全性指标发生率相近。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚需开展更多高质量研究来验证。

参考文献

- Higgins JP, Greens. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention (Version 5.1.0). Available at: <http://www.cochrane-handbook.org>.
- Budde K, Curtis J, Knoll G, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant*, 2004, 4 (2): 237-243.
- Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplantation with tacrolimus and steroid avoidance: four-year analysis. *Transplantation*, 2011, 91(11): 1198-1205.
- Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplant recipients given tacrolimus and daclizumab/thymoglobulin: One year follow-up. *Transplantation*, 2008, 86 (1): 67-74.
- Ortega F, Sanchez-Fructuoso A, Cruzado JM, et al. Gastrointestinal quality of life improvement of renal transplant recipients converted from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium drugs or agents: mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation*, 2011, 92 (4): 426-432.
- Langone AJ, Chan L, Bolin P, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation*, 2011, 91(4): 470-478.
- Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplantation*, 2004, 4 (2): 231-236.
- Granger DK. Enteric-coated mycophenolate sodium: results of two pivotal global multicenter trials. *Transplantation Proc*, 2001, 33 (7-8): 3241-3244.
- Salvadori M. Therapeutic equivalence of mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients.

- Transplantation Proc*, 2001, 33 (7-8): 3245-3247.
- 10 Cooper M, Deering KL, Slakey DP, *et al.* Comparing outcomes associated with dose manipulations of enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation*, 2009, 88 (4): 514-520.
 - 11 Sollinger HW, Sundberg AK, Levenson G, *et al.* Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: a large single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2010, 89 (4): 446-451.
 - 12 Gozdowska J, Urbanowicz A, Baczkowska T, *et al.* Safety and tolerance of sodium mycophenolate in patients after renal transplantation-an observational study. *Transplant Proc*, 2009, 41(8): 3016-3018.
 - 13 Hardinger KL, Hebbar S, Bloomer T, *et al.* Adverse drug reaction driven immunosuppressive drug manipulations: A single-center comparison of enteric-coated mycophenolate sodium vs. mycophenolate mofetil. *Clin Transplant*, 2008, 22(5): 555-561.
 - 14 Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, *et al.* Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*, 2004, 4(2): 231-236.
 - 15 Pelletier RP, Henry ML, Rajab A, *et al.* Clinical outcomes of renal transplant recipients treated with enteric-coated mycophenolic acid vs mycophenolate mofetil as a switch agent using a primary steroid-free rapamune and microemulsion cyclosporine protocol. *Clin Transplant*, 2007, 21(21) : 532-535.
 - 16 Pocivalnik M, Kirsch AH, Hassler EM, *et al.* Fever and pneumonitis induced by enteric-coated mycophenolate sodium in a patient after kidney transplantation. *Transplant International*, 2013, 26(7): e54-e57.
 - 17 Loock J, Lamprecht P, Gross WL. Acute inflammatory syndrome with elevated procalcitonin induced by mycophenolate sodium. *J Rheumatol*, 2012, 39(3): 658-659.
 - 18 Maes B, Oellerich M, Ceuppens JL, *et al.* A new acute inflammatory syndrome related to the introduction of mycophenolate mofetil in patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(5): 923-926.
 - 19 Hohegger K, Gruber J, Lhotta K. Acute inflammatory syndrome induced by mycophenolate mofetil in a patient following kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2006, 6(4): 852-854.
 - 20 Budde K, Bauer S, Hambach P, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil in maintenance renal transplant patients. *Am J Transplant*, 2007, 7(4): 888-898.
 - 21 阮钧, 徐卓群, 胡礼炳, 等. 肾移植术后肺炎的诊断和治疗. *江苏医药*, 2006, 32(8): 794.

收稿日期: 2014-01-01 修回日期: 2015-05-10

本文编辑: 张永刚、杜亮