

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.13.044

## · 专论与综述 ·

# 多发性骨髓瘤患者硼替佐米治疗相关带状疱疹发病机理及预防策略研究进展\*

徐 莉<sup>1</sup> 唐海龙<sup>1</sup> 郑焱华<sup>1</sup> 冯 娟<sup>1</sup> 王 凯<sup>2</sup> 高广勋<sup>1Δ</sup>

(1 空军军医大学第一附属医院血液内科 陕西 西安 710032; 2 解放军第九四九医院血液科 新疆 阿勒泰 836500)

**摘要:**含硼替佐米的化疗方案目前是多发性骨髓瘤的一线治疗方案,研究表明,该方案同时会使患者带状疱疹的发生率增加。硼替佐米治疗致带状疱疹激活的机理以及如何进行合理的预防是临床医师需要解决的问题。阿昔洛韦是第一代无环鸟苷类药物,伐昔洛韦是阿昔洛韦的前体药物,目前阿昔洛韦和伐昔洛韦可用于接受含硼替佐米化疗方案的 MM 患者带状疱疹的预防。本文对近年来多发性骨髓瘤患者应用硼替佐米后带状疱疹发生的相关机理及预防策略作一综述。

**关键词:**多发性骨髓瘤;硼替佐米;带状疱疹;阿昔洛韦

**中图分类号:**R733.3; R752.12 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)13-2592-04

## Research Progress on the Related Mechanisms and Prevention Strategies of Bortezomib-related Herpes Zoster\*

XU Li<sup>1</sup>, TANG Hai-long<sup>1</sup>, ZHENG Yan-hua<sup>1</sup>, FENG Juan<sup>1</sup>, WANG Kai<sup>2</sup>, GAO Guang-xun<sup>1Δ</sup>

(1 Department of hematology, First Affiliated Hospital of The Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of hematology, The 949th Hospital of People's Liberation Army, Altay, Xinjiang, 836500, China)

**ABSTRACT:** Bortezomib is a selective and reversible proteasome inhibitor with significant activity in patients with multiple myeloma (MM). Herpes zoster is a common adverse event associated with the use of bortezomib. There are many evidences supporting that bortezomib is associated with a significant risk of herpes zoster. But how to decrease the occurrence of herpes zoster and the routine use of acyclovir prophylaxis is still an issue of debate. Acyclovir is the first generation of anti-herpes virus drugs, which can enter cells and compete virus thymidine kinase or cell kinase with deoxyribonucleoside. Acyclovir inhibits virus replication by interfering DNA polymerase or binding to the growing DNA strand. Acyclovir is currently used to prevent shingles in MM patients treated with bortezomib. As a precursor drug of acyclovir, valaciclovir oral absorption and bioavailability were both higher than acyclovir. Now acyclovir and valaciclovir prophylaxes can be considered as effective methods to prevent bortezomib-related herpes zoster. In this paper, we will review the related mechanisms and prevention strategies of bortezomib-related herpes zoster.

**Key words:** Multiple myeloma; Bortezomib; Herpes zoster; Acyclovir

**Chinese Library Classification(CLC):** R733.3; R752.12 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2019)13-2592-04

### 前言

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是好发于老年人群的恶性单克隆浆细胞增生性肿瘤,发病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。近年来,各种不同作用机制的新药 (如组蛋白去乙酰化酶抑制剂、单克隆抗体等) 层出不穷,显著延长了患者生存,但以硼替佐米为基础的联合方案仍为骨髓瘤治疗的基石<sup>[1-3]</sup>。硼替佐米为蛋白酶体抑制剂,通过干扰与骨髓间质细胞的黏附,改变细胞因子的分泌及抑制血管生成等机制抑制 MM 细胞增殖、介导 MM 细胞凋亡,同时增加细胞化疗敏感性,目前为 MM 的一线治疗药物<sup>[1,4]</sup>。一项 APEX III 期研究表明,硼替佐米表现出了显著延长

患者无进展生存时间,提高总反应率的优势<sup>[5]</sup>。近年来,多项临床研究表明,含硼替佐米的化疗方案可以增加 MM 患者疱疹病毒的感染风险,因此严重影响了患者的生活质量,阻碍了化疗的正常进行<sup>[6-8]</sup>。NCCN 及欧洲骨髓瘤协作组均指出对于接受以蛋白酶体抑制剂为基础治疗的患者,推荐阿昔洛韦或伐昔洛韦用于带状疱疹病毒的预防,且应持续至蛋白酶体抑制剂停药后 6 周<sup>[9]</sup>。最近欧洲临床微生物和传染病学会 (ESCMID) 给临床医师们推荐了硼替佐米治疗相关带状疱疹的预防方案,但指出,由于相关研究不多,具体预防给药剂量仍无共识<sup>[10]</sup>。我们就近年来多发性骨髓瘤患者应用硼替佐米后带状疱疹发生率增高的相关机理及目前的预防策略作一综述。

\* 基金项目:陕西省自然科学基金研究项目(2017JM8025)

作者简介:徐莉(1989-),硕士研究生,主要研究方向:骨髓瘤的生物学及靶向治疗, E-mail: 18792782113@163.com

Δ 通讯作者:高广勋(1974-),硕士生导师,副教授,研究方向:骨髓瘤的生物学及靶向治疗, E-mail: gaoguangxun@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2019-01-23 接受日期:2019-02-18)

## 1 硼替佐米治疗相关带状疱疹发生率增加的机理

带状疱疹俗称“蛇缠腰”，是由水痘-带状疱疹病毒(Vari-cella-Zoster Virus, VZV)引起的一种沿外周神经分布的伴或不伴神经疼痛的急性皮肤疱疹性疾病，年发病率约3%~5%<sup>[11]</sup>，周围神经痛(PHN)在带状疱疹患者中的发生率并不少见<sup>[12]</sup>。

硼替佐米导致MM患者疱疹病毒重激活的机制尚不明确。传统观点认为，带状疱疹好发于有免疫缺陷的个体中(如老年肿瘤患者及移植后患者等)<sup>[13]</sup>。由于MM患者多为老年人，持续性自身抗体及细胞免疫低下，加之长期使用各种免疫抑制剂使得潜伏于宿主脊髓后根神经元内的带状疱疹病毒在化疗药物使用后再次激活。然而，在APEX试验<sup>[6]</sup>中并未观察到硼替佐米治疗后MM患者感染的总发生率增加，而VZV再激活后带状疱疹的发生率明显增高，表明此现象除免疫低下外仍有其他机制的参与。

随着研究的进展，人们发现血液中CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数量与患者发生机会性病毒感染有明确相关性<sup>[14]</sup>。研究表明，带状疱疹的发生与CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞亚群密切相关，当血液中CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞密度为200个/ $\mu$ L时发生机会性感染的比例是69.6%，200~350个/ $\mu$ L时发生率为32.5%，350个/ $\mu$ L以上发生率则为10.7%<sup>[15]</sup>。Heider等<sup>[16]</sup>的研究同时发现，在硼替佐米治疗开始后6周，CD4<sup>+</sup>T细胞数量从492个/ $\mu$ L下降到274个/ $\mu$ L，出现最低，这与带状疱疹的易感期相吻合。另有不少研究证明，硼替佐米是通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路，使干扰素(IFN)、Th1细胞、CD56<sup>+</sup>细胞、CD8<sup>+</sup>细胞及树突状细胞数量减少伴活性降低，使得病毒感染的概率增加<sup>[17-19]</sup>。还有研究表明，带状疱疹的发生与硼替佐米的触发作用相关，而与其累积量关系不大。另一项研究使用多因素预后分析，发现带状疱疹的发生危险与VZV既往史、病人基线血红蛋白、血小板、 $\beta$ 2微球蛋白、ALC及ANC值无明显相关，而仅与硼替佐米治疗呈正相关<sup>[20]</sup>。地塞米松和沙利度胺治疗与带状疱疹发生风险增加未见明确相关性。这些结果提示我们，一般免疫抑制剂并不会增加带状疱疹的风险，带状疱疹发生率的增加似乎是硼替佐米治疗的一个特定结果。

## 2 硼替佐米治疗后带状疱疹感染率增加的相关临床研究

硼替佐米通过抑制泛素蛋白酶体途径发挥作用，抑制该通路可诱导癌细胞凋亡、T细胞进行性耗竭及抗原呈递失衡，使MM患者应用硼替佐米治疗后病毒重新激活的风险增高<sup>[4,21]</sup>。一项III期关键性试验<sup>[22]</sup>得出的结论为：硼替佐米治疗期间最常见的病毒感染是水痘-带状疱疹病毒。硼替佐米作为挽救性治疗方案的III期临床试验共纳入669例MM患者，硼替佐米治疗组患者带状疱疹发生率从5%增加到13%<sup>[22]</sup>，另一项硼替佐米作为一线治疗方案的研究共纳入682例患者，带状疱疹的发生率从4%增加到13%<sup>[23]</sup>，两项研究结果均表明MM患者使用硼替佐米后患带状疱疹的风险增加。随后相继也有很多报道称MM患者使用硼替佐米后带状疱疹的发病率增加。如Wu等<sup>[24]</sup>回顾了50例接受硼替佐米治疗后复发难治的MM患者，其中6例发生了带状疱疹，发病率为12%。Tong等人<sup>[25]</sup>的研究

报道结果提示，PAD化疗方案后，患者带状疱疹的发生率明显高于VAD组，发生率约为19.2%，约有60%的MM患者会在应用至少1个疗程PAD方案后带状疱疹病毒再激活。在一项国际多中心III期临床研究中，Chanan等分析627例MM患者资料后，发现硼替佐米治疗组带状疱疹发生率为13%，显著高于大剂量地塞米松化疗组的6%<sup>[6]</sup>。Aoki等<sup>[26]</sup>的结论则为未进行阿昔洛韦预防组的MM患者，经硼替佐米治疗后带状疱疹发病率为43%。一项II期复发MM患者对硼替佐米治疗临床效应研究(CREST)结果表明，54例患者中有7例感染带状疱疹，另一项非对照性MM患者应用蛋白酶体抑制剂的管理实验(SUMMIT)结论为202例患者有22例(11%)感染带状疱疹<sup>[27]</sup>。Kim等的研究表明，39例MM患者使用硼替佐米治疗后，5例患者出现带状疱疹，其中带状疱疹发生的中位时间为硼替佐米治疗后32天(15-95天)<sup>[28]</sup>。

## 3 推荐预防策略研究

阿昔洛韦是第一代无环鸟苷类药物，主要由肝脏代谢，经肾脏排出，具有安全有效且经济实惠的特点，为抗疱疹病毒的一线用药。不少研究也报道了接受硼替佐米化疗的MM患者预防性口服阿昔洛韦可使带状疱疹的发病率明显下降<sup>[28,29]</sup>，但是抗病毒药物的选择、用法、用量却缺乏统一的标准，针对此问题，我们通过复习相关文献综述了近几年各中心在阿昔洛韦预防给药方面的经验。

阿昔洛韦预防给药可降低MM患者使用硼替佐米后带状疱疹的发生率，此结论最早出自西班牙的一个多中心回顾性研究，当用药剂量及频次为阿昔洛韦400mg，每日3次，于硼替佐米用药全疗程给药时，带状疱疹发生率由13%降为6.6%<sup>[30]</sup>。此后，有两个中心也推荐了400mg，每日3次的有效剂量<sup>[28,29]</sup>。但此剂量的长期使用可能导致严重的肾毒性和神经毒性<sup>[31,32]</sup>。

2009年，Pou<sup>[20]</sup>等回顾性研究了98例使用硼替佐米化疗方案(常规剂量硼替佐米，第1,4,8,11天给药的21天化疗方案或周方案)的复发MM患者，在11例未接受预防给药的患者中，4例患者发生带状疱疹，32例患者给予400mg、每日3次的预防剂量，55例接受400mg、每日1次的剂量，给药时间均覆盖硼替佐米用药的整个过程，结果均未发现带状疱疹的复发。说明，每日400mg的阿昔洛韦对于预防带状疱疹是足够的。由Vickrey等<sup>[29]</sup>发起的另一项研究观察了125名接受硼替佐米治疗的复发难治MM患者，结果发现，每日400mg的阿昔洛韦，从疾病治疗开始持续至整个疗程结束，对带状疱疹的预防效率为100%。

尽管每日400mg阿昔洛韦有良好的预防效果，但由于许多MM患者本身存在肾功能和神经功能障碍的基础疾病，故长期使用阿昔洛韦引起患者神经毒性和肾毒性的案例并不罕见<sup>[31]</sup>。于是有不少研究探讨了每日200mg阿昔洛韦的预防效果，目前，该剂量是否能有效预防硼替佐米相关的带状疱疹尚存争议。

2011年，Kim等<sup>[33]</sup>回顾了80例中位年龄为61岁(40-83岁)接受至少3个周期硼替佐米化疗的MM患者，其中61名患者从硼替佐米治疗开始时即接受400mg/日阿昔洛韦的预防，2例患者发生带状疱疹，发生率为3%。另有19例患者由于肾

功能受损的缘故使用了每日 200 mg 减低剂量的阿昔洛韦,其中 5 例患者出现带状疱疹,发生率为 26.3%。该回顾性研究结果表明每日 200 mg 的阿昔洛韦可能不足以预防带状疱疹的发生。

2012 年,Minarik 等<sup>[34]</sup>对 169 例接受过三个周期以上含硼替佐米化疗方案并伴有良好的随访期的 MM 患者的带状疱疹发生率进行回顾性研究,探讨阿昔洛韦 200 mg/ 日剂量的预防效应。两组患者的年龄、性别、治疗基线无明显差异。78 例未接受阿昔洛韦预防组中 21 例发生带状疱疹,发生率为 27%,92 例患者每天预防性服用阿昔洛韦 200 mg 于硼替佐米治疗的整个疗程,仅 1 例发生疱疹病毒感染,发生率为 1%。结果表明,200 mg/ 日阿昔洛韦预防给药组,患者对硼替佐米的总反应率与对照组无统计学差异,78% 的患者在前三个给药周期发生带状疱疹,但在第 5 和第 7 周期后仍有带状疱疹发生,提示阿昔洛韦预防给药应覆盖硼替佐米用药的整个过程。Vickrey E<sup>[29]</sup>给出的结论为,每日给予 200 mg 阿昔洛韦能 100% 预防硼替佐米相关带状疱疹的发生,效果与每日 400 mg 阿昔洛韦等同。

伐昔洛韦是阿昔洛韦的前体药物<sup>[35]</sup>。田颖等<sup>[36]</sup>纳入了 53 例接受含硼替佐米化疗方案的 MM 初治患者中,应用伐昔洛韦预防(伐昔洛韦 300 mg,每日 2 次口服,至硼替佐米化疗 3~4 个疗程后停药)的 26 例患者均未发生带状疱疹,另 27 例未接受伐昔洛韦预防中有 5 例出现带状疱疹,两组患者治疗反应率相似,这表明伐昔洛韦的预防可明显减少带状疱疹的发生。日本的一项回顾性研究<sup>[37]</sup>纳入 32 例接受含硼替佐米方案治疗的 MM 患者,结果发现持续口服伐昔洛韦(500 mg/d)预防给药组,仅 1 例发生带状疱疹。另有研究分析了伐昔洛韦每日 600 mg 连续及间断用药预防带状疱疹的效果差异,结果发现两组患者在硼替佐米化疗期间均无一例合并带状疱疹,但间断用药组总费用支出减半,值得推荐<sup>[38]</sup>。

除了给药剂量外,给药持续时间对于预防效果也至关重要。有研究发现,MM 患者中断使用阿昔洛韦预防后,接受硼替佐米治疗的病人会在阿昔洛韦停药后的第 15 天和第 65 天带状疱疹重新激活。这表明,阿昔洛韦治疗的停止可能导致 VZV 重新激活并支持阿昔洛韦持续预防的重要性。Asano 等人<sup>[23]</sup>在患者接受造血干细胞移植的背景下证明了这一点,发现停止阿昔洛韦预防的患者倾向于带状疱疹病毒的再激活。正如 Minarik 等发现<sup>[34]</sup>MM 患者在中断阿昔洛韦预防后极易发生带状疱疹病毒的再激活,该回顾性研究的结论表明诊断为带状疱疹的 22 例患者中,7 例患者(32%)在第一周期后发生带状疱疹,5 例(23%)于第二个周期发生,5 例(23%)于第三个周期发生,3 例患者(13%)于第四个周期后发生,分别有 1 例患者的感染发生于硼替佐米治疗的第五个周期和第七个周期;研究结果还表明接受阿昔洛韦 200 mg/ 日预防的患者无 2 级、3 级或 4 级不良反应。该研究结果提示,低剂量的阿昔洛韦(200 mg/ 日)用以预防是安全而足够的;带状疱疹病毒的再激活可以发生在硼替佐米化疗的任何阶段,阿昔洛韦应在硼替佐米治疗的整个周期中使用;在硼替佐米所有疗程结束后,并未发现带状疱疹的重新激活,提示我们没有必要延长阿昔洛韦的给药时间<sup>[10]</sup>。

#### 4 小结与展望

MM 患者多自身免疫力低下,加之应用硼替佐米化疗后细

胞免疫及体液免疫的失衡,疱疹病毒乘虚而入严重影响了患者的生活质量及原发病的治疗。目前临床研究发现,预防应用阿昔洛韦可有效抑制疱疹病毒的复制,同时不影响硼替佐米的疗效,临床上值得进一步推广。

现有的多个临床研究属于小样本回顾性资料,所得结论从统计学角度比仍有待进一步扩充患者数量、延长观察时间,探索恰当的给药剂量及持续时间将会是预防硼替佐米治疗相关带状疱疹的一个重要研究目标,或许不久的将来,标准的阿昔洛韦和伐昔洛韦给药方式将写入各个骨髓瘤治疗指南中。

#### 参考文献(References)

- [1] Pawlyn C, Morgan GJ. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 543-556
- [2] Zheng Y, Shen H, Xu L, et al. Monoclonal Antibodies versus Histone Deacetylase Inhibitors in Combination with Bortezomib or Lenalidomide plus Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Indirect-Comparison Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 7646913
- [3] 郑焱华, 徐莉, 陈协群, 等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂治疗多发性骨髓瘤的最新进展[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(03): 402-406
- [4] Manasanch EE, Orlowski RZ. Proteasome inhibitors in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14: 417-433
- [5] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 2487-2498
- [6] Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 4784-4790
- [7] Swaika A, Paulus A, Miller KC, et al. Acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus reactivation in multiple myeloma patients treated with bortezomib-based therapies: a retrospective analysis of 100 patients[J]. *J Support Oncol*, 2012, 10: 155-159
- [8] Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, et al. Antiviral prophylaxis for varicella zoster virus infections in patients with myeloma in the era of novel therapies[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57: 1719-1722
- [9] Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications[J]. *Haematologica*, 2015, 100: 1254-1266
- [10] Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors)[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24 (Suppl 2): S95-S107
- [11] Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective[J]. *BMJ Open*, 2014, 4: e004833
- [12] Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335: 32-42
- [13] Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection[J]. *Viral Immunol*, 2003, 16:

243-258

- [14] Ghate MV, Mehendale SM, Mahajan BA, et al. Relationship between clinical conditions and CD4 counts in HIV-infected persons in Pune, Maharashtra, India[J]. Natl Med J India, 2000, 13: 183-187
- [15] Ghate M, Deshpande S, Tripathy S, et al. Incidence of common opportunistic infections in HIV-infected individuals in Pune, India: analysis by stages of immunosuppression represented by CD4 counts [J]. Int J Infect Dis, 2009, 13: e1-8
- [16] Heider U, Rademacher J, Kaiser M, et al. Decrease in CD4<sup>+</sup> T-cell counts in patients with multiple myeloma treated with bortezomib[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010, 10: 134-137
- [17] Berges C, Haberkstock H, Fuchs D, et al. Proteasome inhibition suppresses essential immune functions of human CD4<sup>+</sup> T cells[J]. Immunology, 2008, 124: 234-246
- [18] Blanco B, Perez-Simon JA, Sanchez-Abarca LI, et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines [J]. Blood, 2006, 107: 3575-3583
- [19] Matsushima A, Kaisho T, Rennert PD, et al. Essential role of nuclear factor (NF)-kappaB-inducing kinase and inhibitor of kappaB (IkappaB) kinase alpha in NF-kappaB activation through lymphotoxin beta receptor, but not through tumor necrosis factor receptor I [J]. J Exp Med, 2001, 193: 631-636
- [20] Pour L, Adam Z, Buresova L, et al. Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib[J]. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9: 151-153
- [21] Sadaka B, Ejaz NS, Shields AR, et al. A Banff Component Scoring-based Histologic Assessment of Bortezomib-based Antibody-mediated Rejection Therapy[J]. Transplantation, 2015, 99: 1691-1699
- [22] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial[J]. Blood, 2007, 110: 3557-3560
- [23] Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Am J Hematol, 2008, 83: 472-476
- [24] Wu KL, 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: 996-997
- [25] 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: 403-404
- [26] 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: 876-881
- [27] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial[J]. Cancer, 2006, 106: 1316-1319
- [28] Kim JW, Min CK, Mun YC, et al. Varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity and herpes zoster development in multiple myeloma patients receiving bortezomib-or thalidomide-based chemotherapy[J]. J Clin Virol, 2015, 73: 64-69
- [29] 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: 229-232
- [30] Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study [J]. Blood, 2006, 108: 2165-2172
- [31] Dasanu CA, Alexandrescu DT. Does bortezomib induce de facto varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma? [J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 2293-2294
- [32] Dasanu CA, Alexandrescu DT. Prophylactic antivirals may be helpful in prevention of varicella-zoster virus reactivation in myeloma, but are they safe?[J]. J Oncol Pharm Pract, 2010, 16: 266-268
- [33] Kim SJ, Kim K, Do YR, 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: 353-357
- [34] Minarik J, Pika T, Bacovsky J, et al. Low-dose acyclovir prophylaxis for bortezomib-induced herpes zoster in multiple myeloma patients [J]. Br J Haematol, 2012, 159: 111-113
- [35] MacDougall C, Guglielmo BJ. Pharmacokinetics of valaciclovir[J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 53: 899-901
- [36] 田颖, 刘爱军, 陈文明. 伐昔洛韦预防多发性骨髓瘤患者使用硼替佐米治疗相关带状疱疹的临床观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(12): 5634-5636
- [37] 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: 5437-5440
- [38] 姚一芸, 唐勇, 庄衍, 等. 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[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(07): 525-528