

Brincidofovir 治疗腺病毒疾病的研究进展

徐玉茹, 钟武*

(国家应急防控药物工程技术研究中心 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院, 北京 100850)

【摘要】 Brincidofovir (BCV) 是一种长效的口服广谱抗病毒药物, 由美国 Chimerix 公司研制。BCV 在动物模型中能够减少病毒复制, 并显著降低腺病毒相关疾病的发病率和死亡率。在已完成的 I 期临床试验中, BCV 在健康志愿者中具有良好的耐受性, 耐受剂量高达 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; II 期临床试验虽表现出一定的治疗作用, 但无统计学意义; 由于不良事件和死亡引发的较高的治疗终止率而导致 III 期临床试验失败。本文就 BCV 的基本信息、作用机制、药效学、药代动力学和临床研究等作一概述。

【关键词】 brincidofovir; 腺病毒

【中图分类号】 R978.7

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)06-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.001

Research progress of brincidofovir in the treatment of adenovirus diseases

XU Yu-ru, ZHONG Wu*

(National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Chinese PLA Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Brincidofovir (BCV) is a long-acting and broad-spectrum oral antiviral drug developed by Chimerix Company of the United States. BCV represses replication of adenovirus in animal models and significantly suppresses the morbidity and mortality of adenovirus-induced diseases. In the completed phase I clinical trial, BCV was well tolerated in healthy volunteers with a tolerable dose of up to $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; phase II clinical trials showed some therapeutic effects, but there was no statistical significance; phase III clinical trials failed because of the high termination rate of treatment caused by adverse events and deaths. This article provides an overview of the basic information, mechanism, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical studies of BCV.

【Key words】 brincidofovir; adenovirus

腺病毒是无包膜的双链脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 病毒, 迄今为止, 已经发现了 67 种不同的血清型。腺病毒在世界范围内分布并且感染的发生没有显著的季节变化。腺病毒是一种可以高度流行的病毒, 尽管免疫功能正常的患者中的腺病毒疾病几乎是自限性的, 但可引起免疫功能低下患者 [造血干细胞移植 (hematopoietic cell transplant, HCT) 和实体器官移植 (solid organ transplant, SOT) 受者] 的一系列临床综合征, 例如呼吸道、胃肠道、泌尿道的局部疾病和播散性疾病^[1]。在接受异基因造血干细胞移植的患者中, 腺

病毒感染的发生率在 5% ~ 47% 之间, 对于儿科患者来说, 发病率更高; 大多数严重疾病病例发生在移植后的前 100 d。有局部感染症状的 HCT 受者未经治疗的死亡率高达 26%, 与播散性疾病相关的下呼吸道感染的死亡率在 80% 以上^[2]。

目前针对腺病毒感染缺乏有效、针对性的治疗手段, 并且治疗干预的最佳时机尚不清楚^[1]。目前临床上的治疗策略包括减少免疫抑制剂的使用, 或在临床上允许情况下, 静脉注射 γ 球蛋白或西多福韦 (cidofovir, CDV)。但是临床上发现 CDV 在高达 50% 的患者中导致显著的剂量限制性肾毒性以及

[收稿日期] 2019-04-16

[作者简介] 徐玉茹, 女, 硕士; 研究方向: 药物分子设计与合成; E-mail: 18693178302@163.com

[通信作者] *钟武, 男, 研究员, 博士生导师; 研究方向: 药物分子设计与合成; E-mail: zhongwu@bmi.ac.cn

骨髓毒性。针对 CDV 的毒性,美国 Chimerix 公司对 CDV 进行了优化,通过将磷酸基团酯化得到前药 brincidofovir (BCV),该药物可以在细胞内降解释放有效活性成分 CDV。与 CDV 相比,BCV 对腺病毒具有更强的体外活性,并且在腺病毒感染的动物模型中能够显著减少腺病毒复制和显著降低腺病毒相关的死亡率。与 CDV 不同,BCV 不会导致药物相关的骨髓毒性或肾毒性^[2]。目前,BCV 已完成Ⅲ期临床试验,评价了 BCV 对感染腺病毒的造血干细胞移植受者和其他免疫功能低下患者的预防和治疗作用^[3]。本文就 BCV 的基本信息、作用机制、药效学、药代动力学和临床研究等作一概述。

1 基本信息

Brincidofovir (BCV),商品名为 CMX001,口服有效,为西多福韦磷酸酯化的前药。化学名称: [[(1S) -2- (4-氨基-2-氧代-1 (2H) -嘧啶基) -1- (羟甲基) 乙氧基] 甲基] 磷酸单 [3- (十六烷氧基) 丙基] 酯,分子式: $C_{27}H_{52}N_3O_7P$,相对分子质量: 561.35,CDV 和 BCV 的化学结构式分别见图 1 和图 2。

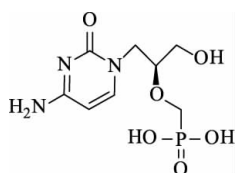


图1 CDV 化学结构式

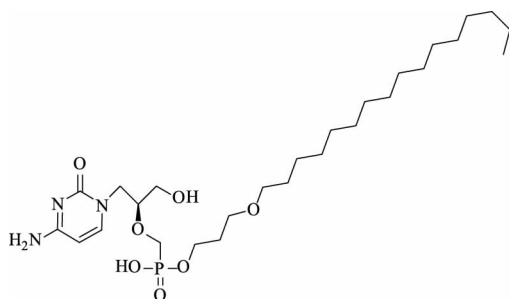


图2 BCV 化学结构式

2 作用机制

BCV 是 CDV 的前药。BCV 进入细胞后,磷酸酯键被细胞内磷脂酶切割,释放活性形式 CDV,CDV 在细胞胸苷激酶的作用下转化为活性抗病毒剂 CDV-二磷酸 (CDV-PP)。CDV-PP 抑制 DNA 聚合酶,竞争性地抑制脱氧胞嘧啶核苷-5'-三磷酸酯整

合人病毒的 DNA,并掺入病毒的 DNA,使病毒 DNA 失去稳定性,从而抑制病毒复制。BCV 不是人有机阴离子转运蛋白 1 的底物,这是 BCV 在临床试验中没有表现肾毒性的原因^[3]。

3 药效学

利用人血清型 5 腺病毒 (Ad5) 感染免疫抑制的叙利亚仓鼠能导致严重的全身性疾病,以上动物模型可以模拟免疫功能低下的患者。采用口服强饲法给药,给药剂量为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。研究结果表明,预防性使用 BCV 可预防 Ad5 诱导的免疫抑制的叙利亚仓鼠的死亡,并降低发病率;在病毒暴露长达 2 d 后使用 BCV,能有效减少 Ad5 复制和 Ad5 引起的病变^[4]。

4 药代动力学

在Ⅰ期临床试验中,单剂量口服给药 ($2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),BCV 和 CDV 的达峰时间 (t_{\max}) 分别为 3 h 和 11.5 h,血浆半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 (24.0 ± 0.7) h 和 (63.0 ± 11.0) h,具体药代动力学参数见表 1;多剂量口服给药 ($0.1 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),在第 3 次给药之后,BCV 稳态的平均累积系数 ≤ 1.05 ,表明在以 6 d 间隔重复给药后没有显著的 BCV 积累,相应的 CDV 稳态的平均累积系数在 $0.10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时为 1.07,在 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时为 1.22^[5]。

5 临床研究

BCV 已经完成的临床试验见表 2。

5.1 I 期临床试验

2006 年 9 月 20 日至 2008 年 11 月 4 日,一项在美国开展的Ⅰ期临床试验以“随机,双盲,安慰剂对照”的形式展开,在健康志愿者中评估单剂量和多剂量 BCV 的安全性和药代动力学参数,受试者以 2:1 的比例随机分配给予 BCV 和安慰剂治疗,每组 6 个受试者,共 9 个单剂量组和 5 个多剂量组。口服单次给药,给药剂量范围为 $0.25 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,口服多次给药,给药剂量范围为 $0.1 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每 6 天给药 1 次,给药 3 次。在给药过程中,没有发现胃肠黏膜、血液化学、血液学、肾功能或眼内压的显著变化。BCV 在健康志愿者中具有良好的耐受性,耐受剂量高达 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[5]。

表 1 单剂量 BCV 和 CDV 的人体药代动力学

给药剂量 (mg · kg ⁻¹)	C _{max} (ng · mL ⁻¹)	t _{max} (h) *	t _{1/2,z} (h)	AUC _{0-∞} (h · ng · mL ⁻¹)	MRT _∞ (h)	CL/F (mL · h ⁻¹ · kg ⁻¹)	V _z /F (L · kg ⁻¹)
BCV							
0.025	2.58 ± 1.40	2.00(2~6)	6.2 ± 0.9	21.3 ± 5.7	8.58 ± 0.72	1240 ± 382	10.80 ± 2.49
0.050	5.28 ± 2.34	2.00(1.5~3.0)	7.8 ± 4.1	36.5 ± 10.7	8.29 ± 3.10	1480 ± 522	15.60 ± 5.75
0.100	10.60 ± 4.63	3.00(3~3)	15.0 ± 5.0	139.0 ± 52.6	15.80 ± 1.75	834 ± 425	17.60 ± 7.94
0.200	24.50 ± 4.12	2.03(1.5~3.0)	17.6 ± 4.6	235.0 ± 48.1	16.00 ± 1.02	877 ± 160	22.70 ± 8.38
0.400	68.10 ± 28.00	2.00(1.5~3.0)	-	-	-	-	-
0.600	115.00 ± 38.30	2.96(1.5~3.0)	25.8 ± 6.3	729.0 ± 253.0	12.10 ± 2.40	893 ± 274	33.90 ± 15.60
1.000	273.00 ± 131.00	3.00(2~3)	27.1 ± 2.8	1350.0 ± 646.0	10.30 ± 1.82	909 ± 494	34.30 ± 15.20
1.500	371.00 ± 180.00	3.00(2~3)	32.7 ± 3.5	2340.0 ± 1320.0	11.90 ± 0.91	792 ± 394	36.00 ± 14.80
2.000	350.00 ± 119.00	3.00(3~12)	24.0 ± 0.7	2650.0 ± 445.0	12.50 ± 3.00	772 ± 129	26.70 ± 4.21
CDV							
0.025	-	-	-	-	-	-	-
0.050	1.76 ± 0.48	9.00(9~9)	-	-	-	-	-
0.100	3.44 ± 0.60	12.00(12~12)	-	-	-	-	-
0.200	5.41 ± 1.00	9.15(9~12)	24.2 ± 1.8	195.0 ± 31.4	38.00 ± 4.19	520 ± 74	18.20 ± 3.07
0.400	10.40 ± 1.55	9.00(9~12)	45.5 ± 23.2	491.0 ± 83.1	63.10 ± 20.20	415 ± 73	26.10 ± 9.77
0.600	12.20 ± 2.39	15.00(12~15)	55.6 ± 4.0	565.0 ± 60.3	64.50 ± 5.76	532 ± 52	42.60 ± 3.36
1.000	18.30 ± 5.87	7.00(6~15)	64.5 ± 12.4	1030.0 ± 317.0	76.50 ± 7.22	522 ± 170	48.50 ± 17.90
1.500	25.80 ± 2.90	10.00(8~12)	56.8 ± 4.2	1510.0 ± 290.0	70.00 ± 3.68	512 ± 121	42.20 ± 11.60
2.000	31.10 ± 7.00	11.50(6~15)	63.0 ± 11.0	1740.0 ± 409.0	76.40 ± 13.70	596 ± 143	52.70 ± 6.04

注:-:未计算; * 中位数(最小值~最大值)

表 2 BCV 已经完成临床试验

受试药物	临床试验	适应证	试验状态
BCV	I 期临床试验(NCT00780182)	健康	完成
BCV 或安慰剂	I、II 期临床试验(NCT00793598)	BK 病毒尿症	完成
BCV	II 期临床试验(NCT01241344)	腺病毒感染	完成
BCV 或安慰剂	II 期临床试验(NCT00942305)	巨细胞病毒感染	完成
BCV	II、III 期临床试验(NCT01143181)	巨细胞病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒、VAVC、天花病毒、猴痘病毒感染	完成
BCV	III 期临床试验(NCT01769170)	巨细胞病毒、腺病毒、EB 病毒、人类疱疹病毒 6 型、BK 病毒感染	完成
BCV	EAP 临床试验(NCT02596997)	腺病毒感染	完成
BCV	III 期临床试验(NCT02087306)	腺病毒感染	完成

5.2 II 期临床试验

一项在美国开展的 II 期临床试验研究(NCT01241344)^[2]以“随机、双盲、安慰剂对照”形式展开,评估 BCV 早期给药对患有无症状腺病毒血症的儿童和成人异基因 HCT 受者的腺病毒病的预防作用。受试者以 1:1:1 的比例随机分别接受治疗。方案 1:体重超过 50 kg 的受试者,给药剂量为 100 mg,体重低于 50 kg 的受试者,给药剂量为 2 mg · kg⁻¹,每周给药 2 次;方案 2:体重超过 50 kg 的受试者,给药剂量为 200 mg,体重低于 50 kg 的受试者,给药剂量为 4 mg · kg⁻¹,每周给药 1 次;方案 3:安慰剂治疗。治疗时间为 6~12 周,然后

进行 4 周的治疗后随访。BCV 或安慰剂的分配为双盲,而剂量频率为非盲。临床试验的主要治疗终点的结果指标是治疗失败。治疗失败定义为治疗期间发展为可能的或确定的腺病毒病或确认增加的腺病毒病毒血症(≥1 lg copies · mL⁻¹)。在 2011 年 6 月至 2012 年 12 月期间,48 名受试者被随机分配到 BCV 每周给药 2 次组(n=14),BCV 每周给药 1 次组(n=16)和安慰剂组(n=18)。研究结果显示,治疗失败的受试者比例分别为 BCV 每周给药 2 次组 21% (OR=0.53, 95% CI: 0.11~2.71; P=0.45), BCV 每周给药 1 次组 38% (OR=1.23; 95% CI: 0.30~5.05; P=0.779),安慰剂组 33%。

与安慰剂组(39%)相比,BCV每周给药2次(14%)和BCV每周给药1次组(31%)的全因死亡率较低,但这些差异无统计学意义。治疗1周后,BCV每周给药2次组12名受试者中的8名(67%),BCV每周给药1次组14名受试者中的4名(29%)和安慰剂组15名受试者中的5名(33%)检测不到腺病毒病毒血症,即病毒载量 $<100 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。对于基线时病毒血症 $\geq 1000 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的受试者,8名安慰剂组的2名受试者(25%; $P=0.04$)和7名BCV每周给药2次组的6名受试者(86%)检测不到病毒血症。最常见的不良事件是腹泻(BCV每周给药2次组为57%,BCV每周给药1次组为38%,安慰剂组为28%),但仅导致1名BCV每周给药1次组的受试者停止治疗。急性移植物抗宿主病事件在BCV每周给药2次组(50%)比BCV每周给药1次组(25%)和安慰剂组(17%)组中更常见。在BCV治疗的受试者中没有骨髓毒性或肾毒性的迹象。这项探索性研究没有确定统计学上显著的结果,可能是由于样本量小且受试者中包括发展为严重腺病毒疾病的低风险的患者。意向分析和疾病进展的子集分析表明BCV每周给药2次的方案优于安慰剂和BCV每周给药1次方案的有利趋势。

Hiwarkar等^[6]报道了27名患有显著病毒血症的儿童和青少年异基因HCT受者接受CDV或BCV治疗的临床数据。CDV的给药剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每周给药1次,连续2周,然后每2周给药1次或每周给药3次,每次 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。对于先前存在肾功能损害的患者,服用CDV后发生肾功能不全的患者和经过2周的CDV治疗后,无反应的患者,使用BCV进行治疗,给药剂量为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每周给药2次。在开始抗病毒治疗的2周内,主要和次要病毒学应答分别定义为病毒载量减少 $2 \text{ lg copies} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $1 \text{ lg copies} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。治疗情况为:9例仅接受CDV治疗,12例在接受CDV治疗后接受BCV治疗,4例仅接受BCV治疗,2例接受CDV治疗后接受腺病毒特异性细胞毒性淋巴细胞治疗。在2周内,BCV介导了15例(83%)病毒学应答,包括13例主要和2例次要的病毒学应答,而CDV仅介导了2例(9%)主要病毒学应答($P<0.0001$)。尽管淋巴细胞显著减少(BCV与CDV的中位淋巴细胞计数分别为 $320 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 和 $910 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$;

$P<0.05$),BCV介导了11例对CDV无反应患者中的9例的主要病毒学反应,并导致完全反应。BCV治疗组中有1名患者因出现腹部痉挛和腹泻而中断了BCV治疗,没有患者出现肾毒性。尽管回顾性研究存在局限性,该临床数据表明,与CDV相比,BCV具有优越的抗腺病毒活性和安全性,并且在HCT受者的淋巴细胞减少期,BCV也具有良好的抗腺病毒活性。

Florescu等^[7]报道了13例腺病毒病和病毒血症患者接受BCV治疗的临床数据。患者的中位年龄为6岁(0.92~66岁),包括1例严重的联合免疫缺陷,1例小肠移植受者和11例异基因HCT受者。患者在移植后中位数为75d(15~720d)时诊断出腺病毒病。所有患者在BCV治疗前接受静脉注射CDV治疗,中位时间为21d(5~90d)。给药剂量为:第1组4例患者每周 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,随着组群的进展调整至每周 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,然后调整至每周 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。治疗频率从每周1次到每2周1次。给药方式为禁食状态下口服或通过鼻胃管给药。肾功能不全患者的剂量未调整。病毒学应答(virological response, VR)定义为从基线下降99%的病毒载量或血清中检测不到病毒DNA。治疗终点为达到VR或最多6个月。治疗1周后,8例患者(61.5%)的病毒载量下降 $\geq 1 \text{ lg copies} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。在第8周时,9例患者(69.2%)表现出VR,达到VR的中位时间为7d(3~35d)。VR患者的生存期比没有VR的患者长(中位天数196d vs. 54.5d; $P=0.04$)。治疗期间没有发生与BCV相关的严重不良事件。尽管受试者数量很少,CDV治疗失败的患者在BCV治疗后表现持续VR,这表明BCV也许可以有效治疗严重腺病毒疾病。

5.3 Ⅲ期临床试验

2014年3月至2016年8月,一项在201名受试者中开展的多中心、开放标签的Ⅲ期临床试验(NCT02087306)^[8]在美国开展,该试验评估了BCV对感染腺病毒的儿科和成人受试者的治疗效果以及用药的安全性和总体耐受性。BCV的给药剂量为基于体重进行计算:体重超过50kg的成人(18岁以上)和青少年(13~17岁)受试者,给药剂量为 100 mg ;12岁以下的儿科受试者,给药剂量为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每周给药2次,每周总剂量不超过200mg,持续12周,在持续感染或腺病毒感染复发高风险

的受试者中可延长至 24 周,完成治疗后,对所有患者进行随访直至第 36 周。受试者被定义为 3 个组别: A 组为具有发展为播散性腺病毒疾病风险的异基因 HCT 受者(即局部腺病毒感染或无症状病毒血症); B 组为患有播散性腺病毒疾病的异基因 HCT 受者; C 组为所有其他免疫功能低下以及出现播散性腺病毒疾病的免疫状态未知的受试者。

Grimley 等^[8]报道了 A 组和 B 组 158 名异基因 HCT 受者中首次服用 BCV 后 24 周(治疗后随访至少 12 周)的治疗结果的中期分析,其中 A 组 66 名(儿科受试者 43 名、成人受试者 23 名), B 组 92 名(儿科受试者 57 名、成人受试者 35 名),并对每组中的成人和儿科受试者进行亚组分析。结果显示,第 24 周时,2 个组别中的儿科受试者的全因死亡率低于成人受试者, A 组的全因死亡率低于 B 组。A 组儿科受试者的腺病毒相关死亡率为 9%,而 B 组为 14%。在基线 CD₄ 计数低于 50 个·μL⁻¹的受试者中, A 组中 55% 和 B 组中 52% 的受试者在第 4 周时具有 $\geq 2 \lg \text{copies} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的下降或检测不到腺病毒。A 组中 21% 的受试者和 B 组中 14% 的受试者因不良事件终止治疗,2 组中因死亡而终止治疗的相应比例为 17% 和 24%。较为常见的不良事件为胃肠道症状、血清转氨酶和胆红素升高以及急性移植物抗宿主病。没有发现药物相关的肾毒性或骨髓抑制事件。

Prasad 等^[9]报道了 A 组和 B 组 BCV 治疗后 36 周的最终结果,在第 36 周,儿科受试者的全因死亡率为 42%,低于成人受试者的 69%。儿科受试者的腺病毒相关死亡率在第 90 天时为 8%,第 36 周时为 12%。22% 的儿科受试者和 29% 的成人受试者因不良事件终止 BCV 治疗。

综上,作为 CDV 前药的 BCV 是一种长效的口服、广谱抗病毒药物,对腺病毒有良好的抑制作用。BDV 为口服给药,在健康受试者体内具有良好的安全性和耐受性,耐受剂量高达 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。Ⅱ期临床试验结果表明 BCV 对患有无症状腺病毒血症的儿童和成人异基因 HCT 受者的腺病毒病有一定的预防作用,且在异基因 HCT 受者的淋巴细胞减少期,在控制腺病毒方面具有良好的耐受性和高效性,但可能由于样本量小且受试者中包括发展为严重腺病毒疾病的低风险的患者,试验结果并无统计学意义。

Ⅲ期临床试验中,不良事件和死亡引发的较高的 BCV 治疗终止率而导致试验失败。因此,BCV 在治疗腺病毒感染方面的研究有待进一步深入。

【参考文献】

- [1] Ison M G, Hayden R T. Adenovirus[J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(4): DMH2-0020-2015.
- [2] Grimley M S, Chemaly R F, Englund J A, et al. Brincidofovir for asymptomatic adenovirus viremia in pediatric and adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a randomized placebo-controlled phase II trial[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(3): 512-521.
- [3] Chittick G, Morrison M, Brundage T, et al. Short-term clinical safety profile of brincidofovir: a favorable benefit-risk proposition in the treatment of smallpox[J]. Antiviral Res, 2017, 143(7): 269-277.
- [4] Toth K, Spencer J F, Dhar D, et al. Hexadecyloxypropyl-cidofovir, CMX001, prevents adenovirus-induced mortality in a permissive, immunosuppressed animal model[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(20): 7293-7297.
- [5] Painter W, Robertson A, Trost L C, et al. First pharmacokinetic and safety study in humans of the novel lipid antiviral conjugate CMX001, a broad-spectrum oral drug active against double-stranded DNA viruses[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(5): 2726-2734.
- [6] Hiwarkar P, Amrolia P, Sivaprakasam P, et al. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant[J]. Blood, 2017, 129(14): 2033-2037.
- [7] Florescu D F, Pergam S A, Neely M N, et al. Safety and efficacy of CMX001 as salvage therapy for severe adenovirus infections in immunocompromised patients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(5): 731-738.
- [8] Grimley M, Papanicolaou G, Prasad V K, et al. Treatment of adenovirus (AdV) infection in allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) patients (pts) with brincidofovir: 24 week interim results from the AdVise trial[J]. Open Forum Infectious Diseases, 2016, 3(Suppl): S2339.
- [9] Prasad V K, Papanicolaou G A, Marón G M, et al. 46-treatment of adenovirus (AdV) infection in allogeneic hematopoietic cell transplant (allo HCT) patients (pts) with brincidofovir: final 36 week results from the AdVise trial[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(3 Suppl): S57-S58.

(本文编辑:郭美晨)