

艾曲泊帕治疗成人慢性原发免疫性血小板减少症的疗效及安全性

黄月婷 刘晓帆 陈云飞 付荣凤 刘葳 张磊 杨仁池

【摘要】目的 观察艾曲泊帕治疗成人慢性原发免疫性血小板减少症(ITP)的疗效及安全性。**方法** 2013年1月29日至2014年5月16日,纳入35例慢性ITP患者进行随机、双盲、安慰剂对照临床研究,以25 mg/d为起始剂量给予艾曲泊帕(17例)或安慰剂(18例),疗程为6周。**结果** 35例慢性ITP患者中男6例、女29例,中位年龄42(22~66)岁。艾曲泊帕组退组1例,其余患者均完成治疗。艾曲泊帕组在治疗开始2周内 $\text{PLT} \geq 30 \times 10^9/\text{L}$ 的患者百分比高于安慰剂组[64.71%(11/17)对27.78%(5/18), $P = 0.031$]。治疗第6周,艾曲泊帕组 $\text{PLT} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{PLT} \geq 30 \times 10^9/\text{L}$ 患者百分比均高于安慰剂组[64.71%(11/17)对11.11%(2/18), $P = 0.001$; 76.47%(13/17)对38.89%(7/18), $P = 0.028$]。艾曲泊帕组6周治疗期内至少1次 $\text{PLT} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 、50%时间 $\text{PLT} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的患者百分比均高于安慰剂组[94.11%(16/17)对33.33%(6/18), $P < 0.001$; 70.59%(12/17)对11.11%(2/18), $P < 0.001$]。安慰剂组8例(44.44%)患者治疗期间增加合并用药,艾曲泊帕组无增加合并用药物病例($P = 0.002$)。治疗第6周WHO出血分级比较:艾曲泊帕组16例均为0级(退组1例未评估),安慰剂组0、1级分别为14、4例,两组差异无统计学意义($P = 0.066$)。与艾曲泊帕可能相关的不良事件包括转氨酶增高3例、胆红素增高5例、血小板升高相关脑梗死1例。**结论** 艾曲泊帕治疗成人慢性ITP起效时间较快且具有良好的安全性。

【关键词】 艾曲泊帕; 血小板减少; 治疗结果; 安慰剂

The efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia

Huang Yueting, Liu Xiaofan, Chen Yunfei, Fu Rongfeng, Liu Wei, Zhang Lei, Yang Renchi. Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Renchi, Email: rcyang65@163.com

【Abstract】Objective To investigate the safety and efficacy of eltrombopag for adult patients with chronic immune thrombocytopenia (cITP). **Methods** It was a randomised, single-centre, 6 weeks, placebo-controlled study. Beginning in January 29th, 2013, 35 patients were enrolled, and the trial was completed on May 16th, 2014. 17 patients were assigned to receive eltrombopag (starting dose 25 mg/d) and 18 were assigned to receive placebo. **Results** A total of 35 cases of adult cITP, 6 males and 29 females with a median age of 42(22~66) years were enrolled. One patient withdrew from eltrombopag treatment group for the adverse event (AE) and discontinued treatment. In first two weeks, 27.78% (5/18) of placebo-treated compared with 64.71%(11/17) of eltrombopag-treated patients achieved platelet counts $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ ($P = 0.031$); Treatment 6 weeks, the proportion of platelet counts reached $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ and $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ in eltrombopag-treated were higher than placebo-treated ones with statistically significant differences in both groups [64.71%(11/17) vs 11.11% (2/18), $P = 0.001$; 76.47% (13/17) vs 38.89% (7/18), $P = 0.028$]; The study also indicated a statistically significant difference in favour of eltrombopag compared with placebo in the odds of achieving the outcome of a platelet count $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ at least once during 6-week treatment (94.11% vs 33.33%, $P < 0.001$), and 70.59%(12/17) of patients with the platelet count continuously $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ in 50% of treatment time in eltrombopag-treated group was more than placebo-treated one [11.11%(2/18), $P < 0.001$]. Proportions of patients who required rescue treatment were 44.44% in placebo group and none in eltrombopag-treated one, respectively ($P = 0.002$); The odds of bleeding symptoms with the WHO

bleeding scale had no difference in both groups after 6 weeks ($P = 0.066$). Adverse events that occurred more frequently due to eltrombopag than placebo included increased transaminase (3/17) and blood bilirubin (5/17), cerebral infarction(1/17). **Conclusions** The thrombopoietin receptor agonist eltrombopag was a suitable therapeutic option for Chinese adults with cITP.

[Key words] Eltrombopag; Thrombocytopenia; Outcome; Placebo

原发免疫性血小板减少症(ITP)在成人中的发病率为5/10万~10/10万,临床表现以皮肤、黏膜出血为主,严重者可出现致命性出血。患者血小板减少持续超过12个月为慢性ITP^[1-2]。大部分慢性ITP患者均接受过一线和(或)二线治疗,但部分患者血小板仍处于减低水平。多数情况下血小板计数与出血严重程度呈负相关,PLT<30×10⁹/L的患者中,1.6%~3.9%死于出血^[3],因此PLT<30×10⁹/L的患者给予适当的治疗是必要的。艾曲泊帕是一种口服促血小板生成剂,美国FDA于2008年11月批准上市作为ITP的二线治疗用药,国外众多临床研究结果证实了艾曲泊帕在成人慢性ITP治疗中的疗效^[4-6]。本中心参与一项评价艾曲泊帕治疗中国慢性ITP患者疗效及安全性的多中心、随机、双盲及开放性Ⅲ期临床研究(TRA113765),我们在本文中介绍第一阶段的随机、双盲、安慰剂对照研究结果。

病例与方法

1. 受试者选择:2013年1月29日至2014年5月16日,纳入35例慢性ITP患者。入组标准:①签署知情同意书;②年龄≥18岁;③入组前PLT<30×10⁹/L;④既往接受一线和(或)二线治疗无效或复发。接受免疫抑制剂维持治疗的患者在入组前1个月内保持剂量稳定,或者在入组前2周停药或者明确无效(包括静脉丙种球蛋白);采用糖皮质激素治疗者在入组前至少停药1周;脾切除术必须至少在入组前4周完成。排除标准:①患者存在除ITP外的异常情况或不适合参与本研究的任何情况;②存在动脉/静脉血栓疾病史并存在下列两个及以上危险因素:激素替代治疗、口服避孕药、吸烟、糖尿病、高胆固醇血症、需药物控制的高血压、恶性肿瘤、遗传性的凝血功能障碍;③HIV感染,有丙型肝炎、慢性乙型肝炎感染史或活动性肝炎证据;④入组前30 d内接受过重组人血小板生成素(rhTPO)或正在参与其他临床试验;⑤妊娠及哺乳期妇女;⑥曾接受或正在接受艾曲泊帕或其他血小板生成素受体激动剂治疗。

2. 治疗方案及分组:患者签署知情同意书后开

始试验前基线检查,在完成基线评估后,按照随机系统生成的随机计划进行分组。

所有患者以25 mg/d(顿服)为起始剂量服用艾曲泊帕或安慰剂,疗程为6周。每周检测1次血小板计数。根据血小板计数水平调整给药剂量,连续两周PLT<50×10⁹/L者,剂量增加25 mg/d,最大剂量75 mg/d(50、75 mg/d依次递增);PLT(150~250)×10⁹/L者,将剂量降至相邻的较低剂量(如50 mg/d减至25 mg/d)或降低给药频率(如25 mg/d减至25 mg隔日1次);PLT>250×10⁹/L者暂停服用药物,待PLT<100×10⁹/L后继续用药。

治疗过程中基线合并用药不作调整。在观察期间允许在任何时刻决定是否进行ITP抢救性治疗(指任何旨在提升血小板水平的新治疗措施,包括新增药物、血小板输注、脾切除术及基线合并用药剂量增加)。

所有患者在6周治疗期内每周检测1次血常规、肝肾功能;如PLT>250×10⁹/L,血常规检查增加至每周2次。

所有患者在6周双盲期揭盲后如无特殊,可自愿继续服用艾曲泊帕进入开放期研究。

3. 观察指标:①治疗第6周PLT≥50×10⁹/L和PLT≥30×10⁹/L的患者比例;②6周治疗期内至少1次PLT≥50×10⁹/L的患者比例;③达到PLT≥50×10⁹/L的中位时间及治疗2周PLT≥30×10⁹/L的患者比例;④在治疗期的50%时间内维持PLT≥50×10⁹/L的患者比例;⑤合并用药、WHO出血分级情况;⑥治疗期间不良事件发生情况。

4. 统计学处理:采用SPSS19.0软件进行数据分析,计量资料以“中位数(范围)”表示,组间比较采用Kolmogorov-Smirnov Z检验;计数资料以“例(%)”表示,组间比较采用Fisher精确概率法;Logistic回归分析影响治疗效果的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线临床特征:艾曲泊帕组(17例)与对照组(18例)患者的性别构成、年龄、血小板计数、合并用

药、WHO 出血分级差异均无统计学意义($P > 0.05$) (表1)。

2. 疗效: 艾曲泊帕组中1例患者服药6周时出现肝功能异常伴双下肢、眼睑肿胀(轻度)而退组, 其余入组患者均完成6周治疗。

治疗第6周, 艾曲泊帕组中位血小板计数高于基线[$57.5(18 \sim 424) \times 10^9/L$ 对 $14(4 \sim 27) \times 10^9/L, z = 3.517, P < 0.001$], 安慰剂组中位血小板计数与基线比较差异无统计学意义 [$22.5(4 \sim 85) \times 10^9/L$ 对 $13.5(1 \sim 26) \times 10^9/L, z = 1.894, P = 0.058$]。

艾曲泊帕组在治疗开始2周内 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 的患者百分比高于安慰剂组 [64.71% (11/17) 对 27.78% (5/18), $P = 0.031$]。治疗第6周, 艾曲泊帕组 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 、 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 患者百分比均高于安慰剂组 [64.71% (11/17) 对 11.11% (2/18), $P = 0.001$; 76.47% (13/17) 对 38.89% (7/18), $P = 0.028$]。艾曲泊帕组6周治疗期内至少1次 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 、50%时间 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 的患者百分比均高于安慰剂组 [94.11% (16/17) 对 33.33% (6/18), $P < 0.001$; 70.59% (12/17) 对 11.11% (2/18), $P < 0.001$]。安慰剂组8例(44.44%)患者治疗期间增加合并用药, 艾曲泊帕组无增加合并用药病例, 差异有统计学意义 ($P = 0.002$)。治疗第6周WHO出血分级比较: 艾曲泊帕组16例均为0级(退组1例未评估), 安慰剂组0、1级分别为14、4例, 两组差异无统计学意义 ($P = 0.066$)。详见表2。

多因素分析结果显示基线血小板计数、是否接受脾切除不是艾曲泊帕疗效的影响因素 ($OR = 0.996, P = 0.825$; $OR = 0.999, P = 1.000$), 而合并用药对疗效存在影响 ($OR = 0.166, P = 0.049$)。

3. 艾曲泊帕组和安慰剂组血常规参数比较: 艾曲泊帕组和安慰剂组基线与治疗第6周ANC、HGB

比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 艾曲泊帕组和安慰剂组组间比较, 基线PLT、ANC、HGB水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗第6周艾曲泊帕组PLT高于安慰剂组 ($P < 0.001$), ANC、HGB比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表3。

4. 不良事件: 与艾曲泊帕可能相关的不良事件包括转氨酶增高3例(其中1例患者转氨酶增高程度达CTCAE 3级)、胆红素增高5例, 头晕、恶心、脑梗死、低蛋白血症、下肢轻度水肿、眼睑轻度水肿各1例。所有肝损害均自行恢复或经停药、保肝处理后恢复。其中与艾曲泊帕治疗可能相关的严重不良事件1例, 为治疗后血小板升高相关脑梗死: 该例患者为57岁女性, 血小板减少持续19年, 基线PLT $7 \times 10^9/L$, 于服药第5周时(75 mg/d)出现右手持物无力伴阵发性指端麻木, 复查PLT $69 \times 10^9/L$, MRI检查显示“左侧额顶叶梗死、双侧基底节区软化灶”, 予以艾曲泊帕减量及营养神经、改善循环处理后逐渐好转。

讨 论

部分ITP患者仅有轻微临床症状或无任何体征, 但血小板计数持续低于安全水平的患者可能发生致命出血^[7]。因此, 是否需要治疗以及对需要治疗的患者采取何种治疗方法是ITP初始治疗中的主要决策。作出这些决定需综合多方面因素, 因为治疗的目的是防止严重出血, 但是对于任何个体患者, 出血的风险都是难以评估的。与罕见的严重出血相比, 患者更可能出现药物引起的并发症^[8]。 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 的患者因出血而死亡的发生率较高^[3], 具有接受提升血小板治疗的必要性。因此本研究我们将入选标准定为 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 。

《成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗

表1 艾曲泊帕组和安慰剂组基线临床特征比较

指标	艾曲泊帕组(17例)	安慰剂组(18例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	2/15	4/14		0.658
中位年龄[岁,M(范围)]	50(24~62)	39.5(22~66)	0.744(z值)	0.418
基线PLT[$\times 10^9/L$,M(范围)]	14(4~27)	13.5(1~26)	0.083(z值)	0.934
合并用药[例(%)]	9(52.94)	7(38.89)		0.505
基线ANC[$\times 10^9/L$,M(范围)]	5.26(1.78~9.22)	5.40(1.84~12.50)	1.155(z值)	0.248
基线HGB[g/L,M(范围)]	135(103~167)	135(103~167)	0.330(z值)	0.741
基线WHO出血分级[例(%)]			0.644(z值)	0.520
0级	6(35.29)	4(22.22)		
1级	9(52.94)	12(66.67)		
2级	2(11.77)	2(11.11)		

表2 艾曲泊帕组与安慰剂组疗效比较

观察指标	艾曲泊帕组(17例)	安慰剂组(18例)	P值
第6周PLT≥50×10 ⁹ /L[例(%)]	11(64.71)	2(11.11)	0.001
第6周PLT≥30×10 ⁹ /L[例(%)]	13(76.47)	7(38.89)	0.028
6周内至少1次PLT≥50×10 ⁹ /L[例(%)]	16(94.11)	6(33.33)	<0.001
6周内50%时间PLT≥50×10 ⁹ /L[例(%)]	12(70.59)	2(11.11)	<0.001
治疗期新增合并用药[例(%)]	0(0)	8(44.44)	0.002
第6周WHO出血分级[例(%)] ^a			0.066
0级	16(100.00)	14(77.78)	
1级	0(0)	4(22.22)	

注:^a艾曲泊帕退组1例,未评估分级

表3 艾曲泊帕组与安慰剂组基线及治疗第6周血常规参数[M(范围)]

组别	例数	PLT(×10 ⁹ /L)				ANC(×10 ⁹ /L)				HGB(g/L)			
		基线	第6周	z值	P值	基线	第6周	z值	P值	基线	第6周	z值	P值
艾曲泊帕	17	14 (4~27)	57.5 (18~424)	3.517 0.001	<0.001	5.26 (1.78~9.22)	4.67 (1.51~10.35)	0.118 0.906	0.006	135 (103~167)	140 (94~172)	0.355 0.722	
安慰剂组	18	13.5 (1~26)	22.5 (4~85)	1.894 0.058	0.058	5.40 (1.84~12.50)	5.04 (2.26~16.08)	0.240 0.811	0.011	135 (103~167)	135 (105~161)	0.492 0.622	
z值		0.083	3.192			1.155	0.297			0.330	0.297		
P值		0.934	0.001			0.248	0.391			0.741	0.766		

中国专家共识(2016年版)》推荐促血小板生成药物作为二线治疗的首选药物^[2]。艾曲泊帕作为第二代促血小板生成药物,是一种口服的、合成的非肽类小分子人类促血小板生成素受体激动剂,其作用位点是远离内源性TPO结合位点的c-Mpl跨膜区域,可诱导造血干细胞向巨核细胞增殖、分化^[9-10]。艾曲泊帕无内源性TPO分子同源序列,不会产生TPO中和性抗体和交叉反应,无发生持久性血小板减少的风险^[11]。国外众多研究证实了艾曲泊帕在治疗血小板减少疾病(包括ITP)中的疗效^[4-6,12-13]。

本研究为随机、双盲、安慰剂对照临床试验。治疗第6周艾曲泊帕组PLT≥50×10⁹/L的患者比例高于安慰剂组[64.71%(11/17)对11.11%(2/18), $P=0.001$],至少1次PLT≥50×10⁹/L的患者比例亦高于安慰剂组[(94.11%(16/17)对33.33%(6/18)%, $P<0.001$]。在未增加合并用药的情况下,艾曲泊帕组64.7%的患者在治疗2周内获得PLT≥30×10⁹/L,70.59%的患者在治疗期的50%时间内PLT≥50×10⁹/L,治疗有效者出血均得到控制。但多因素分析结果显示合并用药对艾曲泊帕疗效存在影响($OR=0.166$, $P=0.049$),与本中心以往的研究结果^[6]不一致,考虑与样本量小有关。本组病例发生率最高的不良事件为肝损害(转氨酶、胆红素增高),均自行好转或经停药、对症治疗后恢复。

本研究结果表明,艾曲泊帕治疗成人慢性ITP具有起效快、有效率高的优点,用药方便,患者耐受性好。对于长期血小板减少、自发出血明显,一线药物治疗无效、复发或不能耐受,以及不愿接受或不能耐受脾切除等其他二线治疗的患者,艾曲泊帕均可作为治疗选择。前期临床试验显示,艾曲泊帕可引起骨髓纤维化、白内障等不良反应^[14]。艾曲泊帕在中国ITP患者中的长期疗效和安全性尚需进行多中心、长期观察加以验证。

参 考 文 献

- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. Blood, 2009, 113 (11):2386-2393. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
- 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.001.
- Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts [J]. Arch Intern Med, 2000, 160 (11):1630-1638. DOI: 10.1001/archinte.160.11.1630.
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treat-

- ment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. N Engl J Med, 2007, 357 (22):2237- 2247. DOI: 10.1056/NEJMoa073275.
- [5] Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study[J]. Lancet, 2011, 377(9763): 393-402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
- [6] Yang R, Li J, Jin J, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2017, 176(1):101-110. DOI: 10.1111/bjh.14380.
- [7] British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy[J]. Br J Haematol, 2003, 120(4):574-596. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x.
- [8] Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Blood, 2001, 97 (9):2549- 2454. DOI: 10.1182/blood.V97.9.2549.
- [9] Williams DD, Peng B, Bailey CK, et al. Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: two single-dose, open-label, randomized-
- sequence, crossover studies [J]. Clin Ther, 2009, 31 (4):764-776. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.04.010.
- [10] Profit L. Eltrombopag: the emerging evidence of its therapeutic value in thrombocytopenia[J]. Core Evid, 2006, 1 (4):221-231.
- [11] Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists [J]. Int J Hematol, 2013, 98 (1):10-23. DOI: 10.1007/s12185-013-1382-0.
- [12] Bussel JB, Marks KM. How effective is eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with HCV infection? [J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008, 5 (8):424-425. DOI: 10.1038/ncpgasthep1185.
- [13] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia [J]. N Engl J Med, 2012, 367 (1):11- 19. DOI: 10.1056/NEJMoa1200931.
- [14] Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study [J]. Blood, 2013, 121 (3):537- 545. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512.

(收稿日期:2017-12-04)

(本文编辑:徐茂强)

中华医学会血液学分会第十届委员会委员名单

主任委员 王建祥

前任主任委员 黄晓军

候任主任委员 吴德沛

副主任委员 胡豫 邵宗鸿 周道斌 刘启发

常务委员(按姓氏笔画为序)

马军 方美云

王建祥 王景文 任汉云 刘启发 吴德沛

宋永平 张曦 张连生 李军民

杨林花 邵宗鸿 陈协群 周剑峰 周道斌

侯明 侯健 胡豫 胡建达

黄河 黄晓军

委员兼秘书长 肖志坚

委员(按姓氏笔画为序)

马军 方美云

牛挺 王欣 王建祥 王健民 王景文

付蓉 白海 卢英豪 任汉云

江明 纪春岩 刘竞 刘利 刘林

刘霆 刘开彦 刘启发 刘卓刚

孙自敏 孙爱宁 朱尊民 吴广胜 吴德沛

宋永平 张梅 张曦 张连生

张晓辉 李娟 李艳 李薇 李骥

李文倩 李军民 苏雁华 杨仁池

杨同华 杨林花 沈建平 肖志坚 邵宗鸿

陈虎 陈协群 周剑峰 周道斌

金洁 罗建民 姚红霞 郑波 侯明

侯健 胡豫 胡建达 赵永强

赵维莅 赵谢兰 徐开林 梁爱斌 黄河

黄晓军 黄瑞滨 韩艳秋 彭志刚

曾庆曙 谭荻