

格列卫相关不良反应对中国慢性髓性白血病患者日常生活影响的研究

于露 汪海波 黄晓军 江倩

【摘要】目的 评估中国服用伊马替尼原研药格列卫的慢性髓性白血病(CML)慢性期患者药物不良反应对其日常生活的影响。**方法** 2014年5月至11月,在全国范围内向正在接受酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗的成年CML患者发放无记名调查问卷。TKI不良反应对患者日常生活的影响程度采用自我报告的形式,以1(没有影响)至5分(严重影响)评估。分析对象为其中正在服用格列卫的CML慢性期患者。**结果** 共收集548例服用格列卫的CML慢性期受访者的答卷,其中,男性303例(55%),中位年龄40(18~88)岁,437例(80%)确诊至开始格列卫治疗时间<1年。中位服用格列卫3(<1~13)年,442例(81%)获得完全细胞遗传学反应,261例(48%)获得完全分子学反应。格列卫最多见的不良反应依次为:水肿(51%)、乏力(40%)、胃肠道不适(35%)、肌肉痉挛(22%)、面部颜色改变(22%)、体重增加(13%)、皮疹(11%)、肝功能异常(10%)和血细胞计数降低(7%)。患者自我报告格列卫相关的不良反应导致的日常生活受影响程度评分为(2.4±1.2)分,161例(29%)没有影响(1分),295例(54%)轻中度影响(2~3分),92例(17%)严重影响(4~5分)。多因素分析显示,格列卫服药时间<4年($OR=1.9, 95\% CI 1.3\sim 2.6; P<0.001$)、乏力($OR=2.9, 95\% CI 2.1\sim 4.1; P<0.001$)、水肿($OR=2.2, 95\% CI 1.6\sim 3.1; P<0.001$)、胃肠道不适($OR=2.6, 95\% CI 1.9\sim 3.7; P<0.001$)、皮疹($OR=2.1, 95\% CI 1.2\sim 3.4; P=0.005$)和肝功能异常($OR=2.3, 95\% CI 1.4\sim 3.9; P=0.001$)与患者较高的日常生活受影响程度评分显著相关。**结论** 服用格列卫的中国CML慢性期患者中,少数患者因药物不良反应而严重影响其日常生活,特别是在治疗的前4年。乏力、水肿、胃肠道不适、皮疹和肝功能异常是主要的影响患者日常生活的不良反应。

【关键词】 白血病,髓系,慢性,BCR-ABL阳性; 酪氨酸激酶抑制剂; 日常生活; 药物毒性
基金项目: 国家自然科学基金(81370637)

The impact of Glivec related side effects on daily life in Chinese patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase Yu Lu*, Wang Haibo, Huang Xiaojun, Jiang Qian*. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the impact of Glivec related side effects on daily life in Chinese patients with chronic myeloid leukemia (CML) in the chronic phase (CP). **Methods** From May to November in 2014, anonymous questionnaires were distributed to adult CML patients who were receiving tyrosine kinase inhibitors (TKI) treatment in China. The impact of TKI related side effects on daily life were assessed by the score of 1 (no impact) to 5 (high impact) from patient self-report. **Results** Data from 548 respondents in the CP on Glivec were collected. 303 (55%) cases were male with the median age of 40 years (range, 18 to 88 years). 437 (80%) cases started Glivec treatment within one year after diagnosis with a median treatment duration of 3 years (range, <1 to 13 years), 442 (81%) respondents achieved complete cytogenetic response (CCyR), and 261 (48%) complete molecular response (CMR). The most common Glivec related adverse effects were edema ($n=278, 51\%$), fatigue ($n=218, 40\%$), gastrointestinal disorders ($n=190, 35\%$), muscle cramps ($n=118, 22\%$), skin color changes ($n=118, 22\%$), weight gain ($n=71, 13\%$), rash ($n=60, 11\%$), hepatic function abnormality ($n=55, 10\%$), and cytopenia ($n=38, 7\%$). Among the 548 respondents, the mean score of Glivec-related side effects on daily life was

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.003

作者单位: 100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室(于露、黄晓军、江倩); 北京大学临床研究所(汪海波)

通信作者: 江倩, Email: jiangqian@medmail.com.cn

2.4±1.2。There was no negative impact of Glivec related side effects on daily life in 161 (29%) respondents. 295 (54%) and 92 (17%) respondents reported slightly or moderately (2–3 score) and significantly decreased (4–5 score) daily life, respectively. Multivariate analysis showed that Glivec treatment duration < 4 years ($OR=1.9$, 95% CI 1.3–2.6; $P<0.001$) and Glivec related side effects including fatigue ($OR=2.9$, 95% CI 2.1–4.1; $P<0.001$), edema ($OR=2.2$, 95% CI 1.6–3.1; $P<0.001$), gastrointestinal disorders ($OR=2.6$, 95% CI 1.9–3.7; $P<0.001$), rash ($OR=2.1$, 95% CI 1.2–3.4; $P=0.0051$) and hepatic function abnormality ($OR=2.3$, 95% CI 1.4–3.9; $P=0.0013$) were factors associated with serious negative effect on daily life. **Conclusions** Daily life was impaired seriously in a minority of Chinese CML patients who received Glivec, especially in the first 4 years of treatment. Fatigue, edema, gastrointestinal disorders, rash and hepatic function abnormality were side effects associated with negative impact on patients' daily life.

【Key words】 Leukemia, myeloid, chronic, BCR-ABL (+); Tyrosine kinase inhibitors; Daily life; Drug toxicity

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81370637)

2000年,甲磺酸伊马替尼(商品名格列卫[®],瑞士诺华公司产品)的问世使得绝大多数慢性髓性白血病(CML)患者的生存得到改善,慢性期CML患者的生存期已接近同龄正常人^[1-3]。2013欧洲白血病网络(ELN)CML管理推荐主张酪氨酸激酶抑制剂(TKI)长期治疗^[4],而TKI相关不良反应会影响患者的正常生活和工作^[5-8],因此,TKI治疗中CML患者的生活质量(QOL)日益受到关注。格列卫是问世最早、国内外CML患者应用最多的TKI,该药所致的不良反应及其对患者QOL的影响较早被国外学者关注^[9-10],而国内缺乏相应数据。为此,我们设计了一项调研,以受访者自我报告的形式评估当今中国服用格列卫的CML慢性期患者药物不良反应对其日常生活的影响及其相关因素。

对象与方法

1. 研究设计及研究人群:本调研为一项大型非干预性、横断面研究的一部分,由北京大学人民医院及北京新阳光慈善基金会共同设计和实施。2014年5月至11月,在全国范围内向正在接受TKI治疗的成年CML患者发放无记名调查问卷,包括通过互联网发放电子问卷,在患者教育活动中、患者援助项目(PAP)发药地以及北京大学人民医院血液科门诊发放纸质问卷。本研究获得北京大学人民医院伦理委员会的批准。

2. 调查项目:调查问卷包括以下问题:患者人口学特征,TKI治疗前的CML疾病特征,TKI前用药史,TKI治疗时间,目前使用的TKI种类,前三种最严重的药物不良反应(如乏力、水肿、胃肠道反应、皮疹、体重增加、面部颜色改变、血常规指标低、肝功能异常、肌肉痉挛、其他),TKI不良反应对患者日常生活的影响(日常生活受影响程度采用1~5分

评估,1分代表“没有影响”,5分代表“严重影响”),TKI治疗过程中的反应、监测和治疗目标等。本文主要关注服用格列卫患者的药物不良反应及其对日常生活的影响。

3. 统计学处理:患者日常生活受影响自我评分采用SPSS 22.0软件进行描述性统计分析,数据以均数±标准差表示。相关性统计分析采用SAS软件进行,将患者基线特征、不良反应种类与受访者格列卫相关的不良反应对日常生活影响程度自我评分的相关性采用累积比数Logistic回归模型进行单因素分析, $P<0.1$ 的因素代入累积比数Logistic回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

2014年5月至11月,共收集到1 038份调查问卷,其中358份(34%)来自于互联网,680份(66%)来自患者教育活动、16省市的PAP发药地以及北京大学人民医院门诊。其中,949份是可评估的,包括358份(38%)电子问卷和591份(62%)纸质问卷。其余因受访者未满18岁、未填写关键信息(如年龄及TKI使用情况)或从未服用TKI而被排除。其中,548例受访者为慢性期并正在服用格列卫,成为本研究对象。

1. 受访者基本特征:548例受访者的基本特征见表1。其中,303例(55%)为男性,中位年龄40(18~88)岁,371例(68%)为城市户籍,283例(52%)为大学及以上学历。CML诊断时间自1988年至2014年。501例(91%)受访者格列卫治疗开始时间为2006年以后,437例(80%)在确诊1年以内开始格列卫治疗。格列卫中位治疗时间为3(<1~13)年,442例(81%)获得完全细胞遗传学反应,261例

表1 548例服用格列卫的慢性髓性白血病慢性期受访者基本特征

特征	患者分布
性别[例(%)]	
男	303(55)
女	212(39)
缺失	33(6)
年龄[岁, M(范围)]	40(18~88)
户籍[例(%)]	
农业	138(25)
城市	371(68)
缺失	39(7)
文化程度[例(%)]	
中学及以下	225(41)
大学及以上	283(52)
缺失	40(7)
确诊至格列卫治疗开始时间[例(%)]	
<1年	437(80)
≥1年	111(20)
格列卫服药时间[例(%)]	
<4年	337(62)
≥4年	211(39)
细胞遗传学反应[例(%)]	
CCyR	442(81)
未达CCyR	62(11)
缺失	44(8)
分子生物学反应[例(%)]	
CMR	261(48)
未达CMR	243(44)
缺失	44(8)

注:CCyR:完全细胞遗传学反应;CMR:完全分子学反应

(48%)获得完全分子学反应。

2. 格列卫相关的不良反应:问卷询问了每例受访者前3种最严重的不良反应。548例受访者中,1例报告无任何不适,149例(27%)报告有1种不良反应,132例(24%)报告有2种,266例(49%)报告有≥3种。最多见的不良反应依次为:水肿278例(51%),乏力218例(40%),胃肠道不适190例(35%),肌肉痉挛118例(22%),面部颜色改变118例(22%),体重增加71例(13%),皮疹60例(11%),肝功能异常55例(10%),血细胞计数降低38例(7%),其他110例(20%)。

3. 日常生活受影响程度评分:548例受访者报告格列卫相关不良反应对其日常生活影响程度的评分为(2.4±1.2)分。其中,1分者161例(29%),2分者134例(25%),3分者161例(29%),4分者54例(10%),5分者38例(7%)。

4. 日常生活受影响程度评分的影响因素分析:我们对受访者的人口学特征、治疗前疾病相关特征和格列卫不良反应的种类与受访者自我报告的日常生活受影响程度评分进行分析。单因素分析中P<0.1的因素见表2。多因素分析结果显示,TKI服药时间<4年(OR=1.9,95% CI 1.3~2.6;P<0.001)和以下不良反应:乏力(OR=2.9,95% CI 2.1~4.1;P<0.001)、水肿(OR=2.2,95% CI 1.6~3.1;P<0.001)、胃肠道不适(OR=2.6,95% CI 1.9~3.7;P<0.001)、皮疹(OR=2.1,95% CI 1.2~3.4;P=0.005)、肝功能异常(OR=2.3,95% CI 1.4~3.9;P=0.001)与较高的日常生活受影响程度评分显著相关。

表2 影响服用格列卫的慢性髓性白血病慢性期患者日常生活的单因素分析结果

因素	OR (95% CI)	P值
女性	1.4 (1.1~2.0)	0.024
格列卫服药时间<4年	1.9 (1.4~2.6)	0.004
格列卫服药时间<3年	1.9 (1.3~2.4)	<0.001
乏力	2.7 (2.0~3.7)	<0.001
水肿	1.8 (1.3~2.5)	<0.001
胃肠道不适	2.2 (1.6~3.1)	<0.001
皮疹	1.7 (1.0~2.7)	0.033
肝功能异常	1.8 (1.1~2.9)	0.025
血常规指标低	2.1 (1.1~3.7)	0.018

讨 论

本研究是首个关于中国服用格列卫的CML患者药物不良反对其日常生活影响的大型调研。调研结果显示,29%的受访者报告格列卫相关不良反对其日常生活没有影响(评分1分),54%有轻度影响(评分2~3分),17%有严重影响(评分4~5分)。服药时间<4年以及乏力、水肿、胃肠道不适、皮疹和肝功能异常等不良反应显著影响了患者的日常生活。

Jain等^[9]及Hahn等^[10]的研究显示,采用格列卫治疗的CML患者QOL显著优于传统治疗(如羟基脲和干扰素-α)。Efficace等^[11]报道,针对422例中位年龄57岁、格列卫中位治疗5(3~9)年的CML患者,以SF-36量表进行健康相关QOL的调查,结果显示,18~39岁的年轻患者精神健康较同龄普通人显著降低,女性患者体力和精神健康较男性患者降低更为明显。我们的研究结果未显示年龄与格列卫相关不良反应所致日常生活受影响评分的高低相关,可能与本研究中受访者年龄偏轻(中位为40

岁)有关。而在本研究中,尽管单因素分析显示女性患者格列卫相关不良反应所致的日常生活受影响程度重于男性,但性别并非为影响日常生活的独立因素,可能和我们与 Efficace 等的研究所采用的 QOL 评估方法不同有关。

Guérin 等^[5]采用 SF-36 及 FACT-Leu 问卷评估 846 例患者(其中 283 例服用格列卫)的 QOL,并按系统分类记录患者服药过程的不良反应。研究显示,胃肠道不适、血细胞计数异常、乏力、水肿、肌肉骨骼疼痛以及心理问题是影响受访者 QOL 的主要不良反应。Efficace 等^[6]还发现,乏力为服用格列卫的 CML 患者最多见的不良反应,也是导致患者 QOL 下降的最主要原因。另一项欧洲多中心参与的针对 236 例 CML 患者及 59 位医疗人员进行的调查结果显示,乏力、肌肉痉挛、水肿、忧虑和对未来健康状况的不确定被认为是影响患者 QOL 的最重要的五个因素^[7]。本研究仅针对服用格列卫的受访者进行分析,确认了中国 CML 慢性期患者服用格列卫相关的不良反应中,乏力、水肿、胃肠道不适与日常生活受影响程度显著相关。此外,我们还发现,皮疹、肝功能异常也是影响患者日常生活的不良反应。尽管肝功能异常并非症状,但是患者在得知异常化验值后的心理状态可能给其日常生活带来负面影响。

Aziz 等^[12]曾报道,随着格列卫治疗时间的延长,90 例 CML 受访者的身体健康评分逐渐改善,乏力、情感及认知障碍逐渐减轻,不良反应逐渐减少。本研究结果也显示,格列卫服药时间越长(>4 年),患者日常生活受影响评分越低,考虑可能与长期治疗后患者对药物不良反应逐渐耐受有关。

CML 患者保持服药依从性是 TKI 治疗成功的关键因素之一,而 TKI 的不良反应是影响患者服药依从性的重要原因之一。停药、间断或减量服药终会导致患者无法获得满意的治疗结果或丧失已经获得的疗效^[13-14],这是 CML 管理中被高度关注的话题之一。因此,临床医师应重视 TKI 药物不良反应对 CML 患者日常生活和依从性的影响,并实施有效的管理,特别是对于日常生活受影响较为严重的患者,应予以对症治疗、在确保疗效的基础上适当减低 TKI 药物剂量或换用其他种类的 TKI 等措施,以保障患者在获得长期生存的同时拥有与普通人群接近的 QOL。

本研究存在以下缺陷:①本研究对日常生活受影响的评估采用受访者自我评分的报告形式,与国

外研究中以 SF-36、FACT-Leu、TOI、SFWB、EWB 等量表评估 QOL 相比,较为粗略,受主观因素影响大;②问卷的收集方式使得调研覆盖范围受限,偏远地区或无法上网的患者被排除在调查之外;③不良反应的种类靠受访者自我报告,可能存在不准确。

总之,本调研的结果反映了中国 CML 慢性期患者接受格列卫治疗期间药物不良反对其日常生活的影响状况。在绝大多数患者获得满意疗效的同时,少数患者日常生活受影响严重,特别是在治疗的前 4 年。乏力、水肿、胃肠道不适、皮疹和肝功能异常是主要的影响患者日常生活的不良反应。提示临床医师在诊疗 CML 患者时,应重视对 TKI 不良反应的管理,以最大程度地减少药物不良反对其日常生活的影响。

致谢:北京新阳光基金会刘正琛、张颂昕等参与本研究的实施、数据收集和整理

参考文献

- [1] Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials [J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2 (5): e186-193. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4.
- [2] Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (5):1123-1132. doi: 10.1038/leu.2015.36.
- [3] Jiang Q, Xu LP, Liu DH, et al. Imatinib results in better outcomes than HLA- identical sibling transplants in young persons with newly diagnosed chronic- phase chronic myelogenous leukemia [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (12):2410-2413. doi: 10.1038/leu.2013.159.
- [4] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122 (6):872-884. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- [5] Guérin A, Chen L, Ionescu-Ittu R, et al. Impact of low-grade adverse events on health-related quality of life in adult patients receiving imatinib or nilotinib for newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30 (11):2317-2328. doi: 10.1185/03007995.2014.944973.
- [6] Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (7):1511-1519. doi: 10.1038/leu.2013.51.
- [7] Efficace F, Breccia M, Saussele S, et al. Which health-related quality of life aspects are important to patients with chronic myeloid leukemia receiving targeted therapies and to health care

professionals? GIMEMA and EORTC Quality of Life Group [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91 (9):1371- 1381. doi: 10.1007/s00277-012-1458-6.

[8] Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, et al. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21 (4):1097- 1103. doi: 10.1007/s00520-012-1630-5.

[9] Jain P, Das VN, Ranjan A, et al. Comparative study for the efficacy, safety and quality of life in patients of chronic myeloid leukemia treated with Imatinib or Hydroxyurea[J]. *J Res Pharm Pract*, 2013, 2(4):156-161. doi: 10.4103/2279-042X.128145.

[10] Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low- dose cytarabine: results from the IRIS Study[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(11):2138-2146. doi: 10.1200/JCO.2003.12.154.

[11] Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population[J]. *Blood*, 2011, 118(17):4554-4560. doi: 10.1182/blood-2011-04-347575.

[12] Aziz Z, Iqbal J, Aaqib M, et al. Assessment of quality of life with imatinib mesylate as first-line treatment in chronic phase-chronic myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52 (6): 1017-1023. doi: 10.3109/10428194.2011.560310.

[13] Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long- term therapy [J]. *Blood*, 2011, 117(14):3733-3736. doi: 10.1182/blood-2010-10-309807.

[14] Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (14):2381-2388. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3087.

(收稿日期:2016-01-07)
(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

2016年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液	PBS	乳酸脱氢酶	LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子	GM-CSF
胎牛血清	FBS	凝血酶原时间	PT	巨噬细胞集落刺激因子	M-CSF
血红蛋白	HGB	部分激活的凝血活酶时间	APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位	CFU-GM
红细胞计数	RBC	EB病毒	EBV	细胞毒性T淋巴细胞	CTL
白细胞计数	WBC	巨细胞病毒	CMV	噻唑蓝实验	MTT实验
血小板计数	PLT	乙型肝炎病毒	HBV	弥漫性血管内凝血	DIC
中性粒细胞绝对计数	ANC	丙型肝炎病毒	HCV	磁共振成像	MRI
核因子-κB	NF-κB	人类免疫缺陷病毒	HIV	正电子发射断层扫描	PET
聚合酶链反应	PCR	自然杀伤细胞	NK细胞	乙二胺四乙酸	EDTA
逆转录-聚合酶链反应	RT-PCR	白细胞介素	IL	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳	SDS-PAGE
酶联免疫吸附实验	ELISA	干扰素	IFN	二甲基亚砷	DMSO
辅助性T淋巴细胞	Th	肿瘤坏死因子	TNF	荧光原位杂交	FISH
丙氨酸转氨酶	ALT	红细胞生成素	EPO	美国国家综合癌症网络	NCCN
天冬氨酸转氨酶	AST	血小板生成素	TPO	国际预后积分系统	IPSS
谷氨酰转氨酶	GGT	干细胞生长因子	SCF	常见不良反应事件评价标准	CTCAE
碱性磷酸酶	ALP	粒细胞集落刺激因子	G-CSF		

本刊编辑部