

艾曲泊帕治疗儿童慢性免疫性血小板减少症的临床效果

牛子冉,左玮,邹羽真,梅丹,赵蕾蕾,张波*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科,北京 100730

【摘要】艾曲泊帕(eltrombopag)是一种新型口服活性血小板生成素受体激动剂,在美国和欧盟获得批准可用于 ≥ 1 岁且其他疗法无效的儿童慢性免疫性血小板减少症(ITP)。本文对艾曲泊帕作用机制以及在儿童ITP治疗中的有效性和安全性进行综述,以期艾曲泊帕在临床中安全应用提供更多理论基础。

【关键词】艾曲泊帕;血小板生成素受体激动剂;儿童;慢性免疫性血小板减少症

【中图分类号】558.2

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2020)07-0062-05

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2020.07.014

Clinical effect of eltrombopagin children with chronic immune thrombocytopenia

NIU Zi-ran, ZUO Wei, ZOU Yu-zhen, MEI Dan, ZHAO Lei-lei, ZHANG Bo*

Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)也称为特发性血小板减少性紫癜,是一种自身免疫性血液病。其特点是血小板减少(外周血血小板计数 $<100 \times 10^9/L$)和出血的可能性^[1]。儿童ITP通常是一种良性疾病,大多数儿童会在6~12个月内自发缓解,但约有5%~10%的患有慢性ITP的儿童患者需要接受升高血小板水平的治疗。慢性ITP治疗的目标是维持可防止出血的血小板计数,而不是将血小板计数校正至正常水平^[2-3]。

一线疗法包括短疗程糖皮质激素(如泼尼松、泼尼松龙)、静脉注射免疫球蛋白G,某些情况下还包括抗D免疫球蛋白,但对一线治疗无反应或出现不良反应的儿童ITP患者的治疗选择有限。二线治疗包括利妥昔单抗、大剂量地塞米松、免疫抑制剂(如环孢素、硫唑嘌呤)、达那唑或脾切除术^[2-3]。儿童应谨慎使用细胞毒性药物,脾切除术是一种侵入性、不可逆的操作,可能与长期并发症(如败血症)有关,因此对于这

些难治性患者需要选择有效的替代疗法。

口服艾曲泊帕是一种小分子血小板生成素受体激动剂,已被用于治疗成人慢性ITP,最近已在美国和欧盟批准用于治疗 ≥ 1 岁且对其他治疗(如糖皮质激素、免疫球蛋白或脾切除术)反应不足或难治愈的儿童慢性ITP^[4-7]。本文着重于综述艾曲泊帕在对一线治疗无反应的慢性ITP儿童患者中的有效性和安全性,并概述其药理特性,以期艾曲泊帕在临床中安全应用提供更多理论基础。

1 艾曲泊帕的药理特性

1.1 药理作用

艾曲泊帕与血小板生成素受体的跨膜结构域相互作用,并引发信号级联反应,从而增加血小板的产生。艾曲泊帕激活Janus激酶/信号转导子、转录激活子JAK/STAT和Ras丝裂原激活的蛋白激酶MAPK途径,从而诱导人骨髓祖细胞的存活、增殖和巨核细胞

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助项目(项目编号:2017-I2M-1-011);首都卫生发展科研专项(项目编号:首发2018-3-4017)

***通信作者:**张波, E-mail: zhangbopumch@163.com

分化活动^[8]。

艾曲泊帕对人和黑猩猩的血小板生成素受体显示出高特异性,当与重组人血小板生成素结合使用时,艾曲泊帕表现出协同作用而不是拮抗作用,表明血小板生成素和艾曲泊帕在受体上具有不同的结合位点^[8]。在体外,艾曲泊帕呈剂量依赖性地增加骨髓CD₃₄⁺细胞向CD₄₁⁺巨核细胞的分化,并刺激BAF3/hTpoR细胞的增殖。艾曲泊帕在体外不能激活表达其他造血生长因子受体(如白细胞介素-3、促红细胞生成素、 α -干扰素等)细胞中的JAK/STAT信号通路。艾曲泊帕也可能与血小板寿命的延长有关,这可能是因为艾曲泊帕抑制血小板生成素依赖性的细胞凋亡。

艾曲泊帕可增加健康的成人志愿者^[9]及患有慢性ITP的儿童^[10-11]和成人^[12]的血小板数量。在健康的成人志愿者中,艾曲泊帕呈剂量依赖性地增加血小板计数。停药后恢复到基线水平^[9]。体外研究^[13]显示,艾曲泊帕对血小板功能(血小板聚集或激活)几乎没有影响。一项针对慢性ITP患者的研究^[14]显示,艾曲泊帕不能增强二磷酸腺苷、胶原蛋白或凝血酶受体激活肽诱导血小板聚集的能力^[13-14]。另一项研究结果^[15]显示,艾曲泊帕在治疗剂量下对心脏复极没有显著影响。

1.2 药代动力学

用具有一阶吸收和一阶消除的两室模型可以描述儿童口服艾曲泊帕的药代动力学^[16]。艾曲泊帕在成人中表现出线性的药代动力学,健康志愿者服用艾曲泊帕胶囊5~75 mg后,其暴露量呈剂量依赖性增加^[11],但在150 mg以上并不完全呈线性^[17]。健康成年人服用艾曲泊帕20~75 mg,每日1次,连续10 d后,药物累积约为40%~50%^[9]。艾曲泊帕在2~6 h内达到血药峰浓度(peak concentration, C_{max})。但在人体中的绝对口服生物利用度尚未确定。

儿童剂型包括艾曲泊帕混悬液和艾曲泊帕片剂^[18]。12~17岁患者的 C_{max} (6.8 μ g/mL)与成人患者服用艾曲泊帕时观察到的 C_{max} 相似(7.03 μ g/mL)^[6],但接受相同剂量艾曲泊帕的1~5岁或6~11岁患者的 C_{max} 升高到1.5倍(11.6和10.3 μ g/mL),血药浓度-时间曲线下面积(area under curve, AUC)也是成人患者的1.5倍。即使6~11岁的儿童患者比12~17岁或成人患者艾曲泊帕暴露量更高,但根据药代动

力学/药效学模型预测,为达到 $>50 \times 10^9/L$ 的血小板计数目标,仍推荐每日50 mg的剂量(成人的推荐剂量)为起始剂量^[16]。在1~5岁儿童患者中,建议每日25 mg的剂量^[6-7]。

高脂饮食后服用艾曲泊帕片比禁食状态下的艾曲泊帕AUC降低59%, C_{max} 降低65%^[19]。艾曲泊帕在体外与血浆蛋白结合度高($>99.9\%$)。艾曲泊帕通过细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)同工酶CYP1A2和CYP2C8代谢。在健康志愿者中,艾曲泊帕的血浆消除半衰期约为21~32 h^[6-7],在ITP患者中约为26~35 h^[20]。

1.3 特殊人群的治疗及潜在药物相互作用

肝功能不全患者使用艾曲泊帕会导致全身暴露量增加。在成人患者中,轻度肝功能不全(Child-Pugh分级A级)患者的艾曲泊帕AUC比正常患者高约41%,而中度(Child-Pugh分级B级)和重度(Child-Pugh分级C级)患者的艾曲泊帕AUC比正常患者高约2倍。东亚种族儿童ITP患者的艾曲泊帕AUC比其他种族(主要是白种人)高约43%。因此,东亚种族患者的推荐起始剂量较低。艾曲泊帕是CYP2C8和CYP2C9的抑制剂,联合服用艾曲泊帕可增加瑞舒伐他汀的暴露,合并用药应谨慎。据报道,艾曲泊帕和抗酸药以及其他含有多价阳离子的药物之间存在显著药物相互作用^[6-7]。

2 艾曲泊帕的临床有效性

《柳叶刀》和《柳叶刀血液学》报告了2项艾曲泊帕治疗儿童慢性ITP的平行、随机、对照的试验。在一项多中心Ⅱ期临床试验(PETIT)^[12]和一项Ⅲ期临床试验(PETIT-2)中,评估了口服艾曲泊帕在先前接受过持续或慢性ITP治疗的儿童患者中的疗效^[11]。PETIT试验包括一个为期24周的剂量确定阶段($n=15$)和一个为期7周的随机、双盲、安慰剂对照阶段试验($n=67$)。PETIT-2试验包括为期13周的随机、双盲、安慰剂对照的治疗期($n=92$)及24周治疗延长期试验。在每个试验的随机阶段开始时,艾曲泊帕组和安慰剂组的患者基线特征具有可比性^[10-11]。2项试验的结果均显示了艾曲泊帕的疗效。在PETIT的双盲阶段中,接受艾曲泊帕的45名患者中,16名(36%)患者在第2~

6周的血小板计数达到 $50 \times 10^9/L$ 以上。在PETIT-2双盲阶段,在5~12周之间接受艾曲泊帕治疗的62名患者中,有25名(40%)患者血小板计数至少为 $50 \times 10^9/L$,而接受安慰剂的30名患者中,只有1名患者(3%)达到血小板计数至少为 $50 \times 10^9/L$ 。此外,临床数据显示,艾曲泊帕治疗可减少WHO 1~4级出血事件比例,PETIT试验艾曲泊帕组患者有14名(31%)、安慰剂组有18名(82%),PETIT-2试验艾曲泊帕组患者有23名(37%)、安慰剂组有16名(55%);需要急救治疗的患者也减少,在PETIT的双盲阶段中,艾曲泊帕组有6名(13%)、安慰剂组有11名(50%)。在长期治疗期间(≥ 24 周),大多数患者艾曲泊帕治疗后血小板计数保持在 $50 \times 10^9/L$ 以上^[21]。在这些试验中,艾曲泊帕组患者的血小板反应率(PETIT试验的主要终点)和持续的血小板反应率(PETIT-2的主要终点)显著高于安慰剂组,出血明显减少。目前的证据表明,对于一线治疗反应不足的儿童慢性ITP,艾曲泊帕是有限的治疗方案中可供选择的的治疗方法。

在北京儿童医院血液肿瘤中心进行的艾曲泊帕在中国重症慢性免疫性血小板减少症(severe chronic immune thrombocytopenia, SCITP)儿童中的临床疗效和安全性评估试验,纳入了诊断为SCITP并接受至少12周艾曲泊帕治疗的患者,评价了艾曲泊帕治疗至少12周期间治疗反应率、持久反应率、出血事件和不良事件。艾曲泊帕治疗的中位持续时间为16(12~48)周。总体、完全和部分反应率分别为75%(15/20)、35%(7/20)和40%(8/20),持久反应率为70%(14/20)。在研究期间未发生严重出血事件或严重不良事件^[22]。

3 艾曲泊帕的安全性

在先前接受治疗的患有持续性或慢性ITP的儿童患者中,口服艾曲泊帕通常耐受良好。在上述PETIT随机试验期间,67名受试者(艾曲泊帕组45名,安慰剂组22名)中,最常见的不良反应是头痛[艾曲泊帕组13例(29%),安慰剂组9例(41%)],上呼吸道感染[艾曲泊帕组11例(24%),安慰剂组2例(9%)]和腹泻[艾曲泊帕组7例(16%),安慰剂组1例(5%)]。在PETIT-2随机试验期间,92名受试者(艾曲泊帕组62

名,安慰剂组30名)中,与安慰剂相比,艾曲泊帕组发生率更高的不良反应包括鼻咽炎11例(18%)、鼻炎10例(16%)、上呼吸道感染7例(11%)和咳嗽7例(11%)。PETIT和PETIT-2随机试验阶段的分析结果显示,艾曲泊帕接受者报告的最常见治疗不良事件为上呼吸道感染和鼻咽炎,不良事件发生率 $\geq 10\%$,大于安慰剂组。在PETIT-2试验中,最常报告的药物相关不良事件是氨基转移酶异常,艾曲泊帕组6%,安慰剂组0%^[11]。

3.1 肝功能异常

艾曲泊帕与患者肝酶或胆红素升高有关^[6-7]。在2项试验汇总分析中,接受安慰剂的儿童患者中4.7%患者丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) ≥ 3 倍正常上限值,而安慰剂接受者中未见异常。在扩展研究期间,据报道有另外7名患者的ALT ≥ 3 倍正常上限值^[20]。肝胆实验室检查结果通常是轻度、可逆的肝功能受损,并且不伴有明显临床症状^[10-11]。在《柳叶刀》和《柳叶刀血液学》发表的2项艾曲泊帕治疗儿童慢性ITP随机对照研究中,PETIT-2试验双盲期62名中的2名(3%)艾曲泊帕接受者因肝功能异常终止治疗。因此,在开始艾曲泊帕治疗前应进行肝功能和胆红素水平检查,并应每月检查1次。当ALT超过3倍正常上限值时,应停止使用艾曲泊帕。

3.2 白内障

在上述儿童PETIT试验期间,未有患者出现新的或恶化的白内障^[10]。但在PETIT-2试验期间,艾曲泊帕组的2名患者经历了白内障事件(均接受了糖皮质激素治疗,其中1名患者已患有白内障)^[11]。因此,艾曲泊帕治疗期间,尤其是与糖皮质激素合用时,建议定期进行筛查与眼部检查。

3.3 血栓形成

在美国FDA处方信息(prescribing information, PI)和欧盟的产品特征摘要(SmPC)中均提示艾曲泊帕具有血栓形成或血栓栓塞事件潜在风险相关警告。据报道,接受艾曲泊帕治疗的成人患者主要发生静脉和动脉血栓形成,通常发生在具有已知血栓形成危险因素的患者中,更常见于丙型肝炎患者。儿童试验研究均未发现儿童患者血栓栓塞性不良事件、恶性肿瘤或死亡^[10-11]。

3.4 骨髓纤维化

研究报道,接受另外一种血小板生成素受体激动剂罗米司亭治疗的大鼠骨髓网状蛋白形成增加,可能是由于血小板生成素在骨髓中过度表达,血小板生成素激动剂刺激巨核细胞而发生。这为艾曲泊帕诱导的骨髓纤维化提供了理论依据^[23]。艾曲泊帕成人扩展治疗研究试验结果显示,仅2名患者显示中度至明显纤维化。在PETIT和PETIT-2试验中未进行骨髓活检。在外周涂片上或实验室评估中未发现骨髓功能障碍的证据^[24]。接受艾曲泊帕治疗的患者(包括儿童)通常不需要进行骨髓活检,因为骨髓纤维化很少发生。

3.5 铁缺乏

艾曲泊帕的结构与铁螯合剂相似,可螯合细胞内铁离子,对新生儿铁水平有较大影响。对于患有慢性ITP的儿童患者,有学者认为使用艾曲泊帕可增加铁缺乏的风险^[25-26]。如果出现铁缺乏症且未发现其他原因,则可以继续进行艾曲泊帕治疗并补充铁。

4 艾曲泊帕的用法用量

在美国和欧洲,口服艾曲泊帕片剂和口服混悬液可用于治疗 ≥ 1 岁且对其他治疗(如糖皮质激素或免疫球蛋白)无效的儿童慢性ITP。肝功能不全的患者均不应使用艾曲泊帕。国外临床试验^[27-28]结果显示,12~17岁患者起始剂量为每日37.5 mg,体重 ≥ 27 kg的患者为每日50 mg,东亚患者为每日25 mg;体重 < 27 kg的患者中,6~11岁患者为每日25 mg,东亚患者为每日12.5 mg;1~5岁患者为1.5 mg/kg,每日1次,东亚患者为0.8 mg/kg,每日1次。美国PI建议在患有肝功能障碍的东亚患者应考虑12.5 mg,每日1次,肾功能不全患者无需调整剂量。在艾曲泊帕混悬液和艾曲泊帕片剂之间切换时,应每周评估血小板计数,持续2周,然后每月评估^[18]。艾曲泊帕国内尚未批准儿童用法,但在国内临床应用中,根据年龄及个体情况(血小板水平、出血情况等)选择起始剂量每日12.5~50.0 mg^[29]。在治疗期间,应根据需要调整艾曲泊帕的剂量,最大剂量为每日75 mg,以保持血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$,并使用最低剂量的艾曲泊帕^[30]。

综上,SCITP儿童患者的治疗具有挑战性,艾曲泊

帕是一种口服活性血小板生成素受体激动剂,已在美国和欧盟获得批准可用于 ≥ 1 岁的儿童慢性ITP。越来越多的临床试验验证了其安全性和有效性。艾曲泊帕的治疗需要每月监测,并伴有一些不确定的风险,但对于需要治疗以改变血小板计数的儿童慢性ITP可以考虑使用。尽管艾曲泊帕治疗对儿童的长期不良影响仍需进一步研究,但作为慢性ITP的缓解疗法具有较好的前景。

【参考文献】

- [1] Labarque V, Van G C. Clinical practice: immune thrombocytopenia in paediatrics[J]. Eur J Pediatr, 2014, 173(2): 163-172.
- [2] Neuner C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 Evidence-Based Practice Guideline for Immune Thrombocytopenia [J]. Blood, 2011, 117(16): 4190-4207.
- [3] Provan D, Stasi R, Newland A C, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2010, 115(2): 168-186.
- [4] Kim T O, Despotovic J, Lambert M P, et al. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia[J]. Blood Advances, 2018, 2(4): 454-461.
- [5] Garnock J K. Eltrombopag: a review of its use in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia[J]. Drugs, 2011, 71(10): 1333-1353.
- [6] Glaxo Smith Kline. Promacta® (eltrombopag): U.S. prescribing information [EB/OL]. (2016-03-17) [2019-11-01]. <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/promacta>.
- [7] European Medicines Agency. Revolade™ (eltrombopag): EU summary of product characteristics [EB/OL]. (2016-04-26) [2019-11-01]. <http://www.ema.europa.eu>.
- [8] Erickson-Miller C L, Delorme E, Tian S S, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist [J]. Stem Cells, 2009, 27(2): 424-430.
- [9] Jenkins J M, Williams D, Deng Y, et al. Phase I clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist [J]. Blood, 2007, 109(11): 4739-4741.
- [10] Bussel J B, De Miguel P G, Despotovic J M. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study [J]. Lancet Haematol, 2015, 2(8): e315-e325.
- [11] Grainger J D, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT-2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2015, 386: 1649-1658.
- [12] Kim T O, Despotovic J, Lambert M. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2018, 2(4): 454-461.
- [13] Bussel J B, Grainger J D, de Miguel P G, et al. PETIT and PETIT-2: treatment with eltrombopag in 171 children with chronic immune thrombocytopenia (ITP) [J]. Blood, 2014, 124(21):

- 1450.
- [14] Psaila B, Bussel J B, Linden M D, et al. In vivo effects of eltrobopag on platelet function in immune thrombocytopenia: no evidence of platelet activation[J]. *Blood*, 2012, 119(17): 4066-4072.
- [15] Matthys G, Park J W, McGuire S, et al. Eltrombopag does not affect cardiac repolarization: results from a definitive QTc study in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(1): 24-33.
- [16] Celeste B B, Gillian M K, Garnock K P. Eltrombopag: a review in paediatric chronic immune thrombocytopenia [J]. *Drugs*, 2016, 76(5):869-878.
- [17] Matthys G, Park J W, McGuire S, et al. Clinical pharmacokinetics, platelet response, and safety of eltrobopag at supratherapeutic doses of up to 200 mg once daily in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(3): 301-308.
- [18] Wire M B, Bruce J, Gauvin J, et al. A randomized, open-label, 5-period, balanced crossover study to evaluate the relative bioavailability of eltrobopag powder for oral suspension (PfOS) and tablet formulations and the effect of a high-calcium meal on eltrobopag pharmacokinetics when administered with or 2 hours before or after PfOS [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(3): 699-709.
- [19] Williams D D, Peng B, Bailey C K, et al. Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrobopag in healthy adult subjects: two single-dose, open-label, randomized-sequence, crossover studies[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(4): 764-776.
- [20] Cheng G, Saleh M N, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase III study[J]. *Lancet*, 2011, 377(9763): 393-402.
- [21] Grainger J D, Routledge D J M, Kruse A, et al. Thrombopoietin receptor agonists in paediatric ITP patients: long term follow up data in 34 patients[J]. *Blood*, 2014, 124(21): 4206.
- [22] Cheng X, Yan K, Ma J, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in the treatment of severe chronic immune thrombocytopenia in children of China: a single-center observational study[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 8(33): 1-7.
- [23] Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(3): 600-605.
- [24] Kuter D J, Mufti G J, Bain B J. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim [J]. *Blood*, 2009, 114(18): 3748-3756.
- [25] Ghanima W, Geyer J T, Lee C S, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up[J]. *Haematologica*, 2014, 99(5): 937-944.
- [26] Vla E, Chen Y L, Garbowski M, et al. Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron(III) alone or combined with a second chelator[J]. *Blood*, 2017, 130(17): 1923-1933.
- [27] Bastian T W, Duck K A, Michalopoulos G C, et al. Eltrombopag, a thrombopoietin mimetic, crosses the blood-brain barrier and impairs iron-dependent hippocampal neuron dendrite development[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 15(3): 565-574.
- [28] Ghadaki B, Nazi I, Kelton J G, et al. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists[J]. *Transfusion*, 2013, 53(11): 2807-2812.
- [29] 黄月婷, 刘晓帆, 陈云飞. 艾曲泊帕治疗儿童原发免疫性血小板减少症 23 例临床观察[J]. *中华血液学杂志*, 2019(12): 1031-1034.
- [30] Neunert C, Despotovic J, Haley K, et al. Pediatric ITP consortium of North America (ICON). Thrombopoietin receptor agonist use in children: data from the pediatric ITP consortium of North America ICON 2 study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(8): 1407-1413.

收稿日期: 2019-12-13

本文编辑: 任洁