

• 论著-研究报告 •

重组人凝血因子Ⅷ治疗411例中重型血友病A患者的抑制物产生及安全性的回顾性分析

王诗轩¹ 孙竞² 李长钢³ 周荣富⁴ 裘哲君⁵ 张心声⁶ 周郁鸿⁷ 胡群⁸
方拥军⁹ 杜欣¹⁰ 王思力¹¹ 李晓静¹² 洪珞珈¹³ 曾小菁¹⁴ 雷平冲¹⁵
程淑琴¹⁶ 马军¹⁷ 刘安生¹⁸ 薛峰¹ 杨仁池¹

[摘要] 目的:分析国内血友病A患者接受第3代重组人凝血因子Ⅷ(FⅧ)替代治疗后FⅧ抑制物产生和相关安全性情况。方法:对411例重型和中型血友病A患者进行回顾性分析。结果:411例血友病A患者均为男性,46例仅接受百因止治疗,包括18例既往未接受过FⅧ治疗(PUP)和28例既往接受过FⅧ治疗(PTP);365例接受百因止与其他FⅧ制剂治疗,包括9例PUP和356例PTP。411例患者中13例(3.2%)报告了抑制物产生阳性,包括27例PUP中的3例(11.1%)和384例PTP中的10例(2.6%)。在365例接受百因止与其他FⅧ制剂治疗的患者中,分别有7例(1.9%)、36例(9.9%)和11例(3.0%)报告了乙肝表面抗原阳性、乙肝表面抗体阳性和丙肝表面抗体阳性,同时有9例(2.5%)和1例(0.3%)报告了人类免疫缺陷病毒抗体和梅毒螺旋体抗体阳性。在46例仅接受百因止治疗的患者中,未见病毒学阳性结果。结论:中国血友病A患者接受百因止替代治疗总体安全且耐受性良好,抑制物发生率较低。

[关键词] 血友病A;百因止;抑制物

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.007

[中图分类号] R554.1 **[文献标志码]** A

Evaluation of safety and inhibitor development of recombinant factor Ⅷ treatment in hemophilia A patients: a retrospective nationwide multicenter analysis in China

WANG Shixuan¹ SUN Jing² LI Changgang³ ZHOU Rongfu⁴ QIU Zhejun⁵
ZHANG Xinsheng⁶ ZHOU Yuhong⁷ HU Qun⁸ FANG Yongjun⁹ DU Xin¹⁰
WANG Sili¹¹ LI Xiaojing¹² HONG Luojia¹³ ZENG Xiaojing¹⁴ LEI Pingchong¹⁵
CHENG Shuqin¹⁶ MA Jun¹⁷ LIU Ansheng¹⁸ XUE Feng¹ YANG Renchi¹

(¹Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin, 300020, China; ²Nanfang Hospital, Southern Medical University; ³Shenzhen Children's Hospital; ⁴Nanjing Drum Tower Hospital; ⁵113 Military Hospital of China; ⁶Blood Center of Shandong Province; ⁷Zhejiang Provincial Hospital of TCM; ⁸Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; ⁹Children's Hospital of Njing Medical University; ¹⁰The

¹ 中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院(天津,300020)

² 南方医科大学南方医院

³ 深圳市儿童医院

⁴ 南京大学医学院附属鼓楼医院

⁵ 中国人民解放军第113医院

⁶ 山东省血液中心

⁷ 浙江省中医院

⁸ 华中科技大学同济医学院附属同济医院

⁹ 南京医科大学附属南京儿童医院

¹⁰ 深圳市第二人民医院

¹¹ 厦门大学附属第一医院

¹² 成都新世纪妇女儿童医院

¹³ 哈尔滨医科大学附属第四医院

¹⁴ 贵州医科大学附属医院

¹⁵ 河南省人民医院

¹⁶ 广州市番禺中心医院

¹⁷ 哈尔滨血液病肿瘤研究所

¹⁸ 西安市儿童医院

通信作者:薛峰, E-mail: justmexf@163.com

Second People's Hospital of Shenzhen;¹¹ The First Affiliated Hospital of Xiamen University;¹² New Century Women's and Children's Hospital;¹³ Fourth Hospital of Harbin Medical University;¹⁴ Affiliated Hospital of Guizhou Medical University School;¹⁵ He'nan Province People's Hospital;¹⁶ Guangzhou Panyu Center Hospital;¹⁷ Harbin Institute of Hematology & Oncology, Harbin the First Hospital;¹⁸ The Children's Hospital of Xi'an City)

Corresponding author: XUE Feng, E-mail: justmexf@163.com

Abstract Objective: To evaluate the safety and inhibitor development of recombinant factor VIII treatment in hemophilia A patients from multicenter in China. **Method:** The data of 411 patients with hemophilia A were retrospectively analyzed. **Result:** All the 411 hemophilia A patients were male. Among them, 46 patients received ADVATE only (18 PUP, 28 PTP), 365 patients received ADVATE plus other factor FVIII therapy (9 PUP, 356 PTP). Overall, 13/411 (3.2%) patients reported positive for inhibitor development, including 3/27 (11.1%) PUP and 10/384 (2.6%) PTP. Among 365 patients who received ADVATE plus additional factor VIII therapy, there were 7 (1.9%), 36 (9.9%) and 11 (3.0%) patients reported positive for HBs-Ag, HBs-Ab and HCV-Ab; Moreover, there were 9 (2.5%) and 1 (0.3%) patients reported positive for HIV-Ab and TP-Ab. For 46 patients with ADVATE only, there were no positive virology findings or confirmed exposure to blood components. **Conclusion:** ADVATE is generally safe and well-tolerated to hemophilia A patients in China, with lower incidence of inhibitors.

Key words haemophilia A; ADVATE; inhibitor

血友病 A 是由凝血因子 VIII (FVIII) 缺乏所引起的 X 染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病。替代治疗是目前血友病最主要的治疗方法,从最初的输注新鲜血浆、冷沉淀,逐渐发展到使用血浆源性的 FVIII 浓缩制剂。然而,这些血制品的频繁输注明显增加了血友病 A 患者乙肝病毒 (HBV)、丙肝病毒 (HCV)、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 等血源性病毒感染的发生率。百因止 (ADVATE) 为第 3 代基因重组 FVIII 制剂,不含任何人和动物血浆蛋白成分,可以避免上述血源性病毒感染的发生。同时百因止 B 结构域保留完整,是保持与人 FVIII 结构一致的全长重组产品,免疫源性较低。北美、欧洲等多中心临床研究已经证明,百因止在血友病 A 患者中具有很好的有效性和安全性。2011 年, Zhang 等^[1] 报道了百因止在中国使用的初步观察。2013 年,百因止正式在国内上市,目前其在中国血友病 A 患者中临床使用后抑制物产生和安全性的研究较少。为进一步明确百因止治疗的安全性及抑制物产生情况,我们分析了 411 例中重型血友病 A 患者使用百因止治疗的安全性及抑制物产生情况,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

2013-09-17—2016-09-22 就诊于各个医院总计 411 例重型和中型血友病 A 患者,均为男性,诊断符合参考文献^[2]。根据既往暴露于凝血因子史,分为既往接受过治疗 (PTP) 组和既往未接受过治疗 (PUP) 组。同时根据暴露日 (ED) 时间,将 PTP 患者分为 0~4 个 ED、5~49 个 ED、50~150 个 ED、>150 个 ED 或不详四个区间,所有患者用药前均行 FVIII 抑制物和病毒学监测。

1.2 方法

依据病例资料进行回顾性分析,必要时电话随

访。评估项目包括患者床特征 (出血部位、关节病变),相关实验室检测结果以及替代治疗相关不良反应 (抑制物生成、血源性病毒感染)。抑制物滴度采用 Bethesda 单位 (BU),高滴度抑制物定义为至少有 1 次检测结果大于 5 BU/ml。所有患者在第 1 次用药前进行血常规、尿便常规、肝肾功、乙肝表面抗原 (HBs-Ag)、乙肝表面抗体 (HBs-Ab)、丙肝表面抗体 (HCV-Ab)、人类免疫缺陷病毒抗体 (HIV-Ab)、梅毒螺旋体抗体 (TP-Ab)、FVIII : C 水平、FVIII 抑制物测定。首次使用百因止 2 周后进行 FVIII 抑制物检测筛查,治疗期间进行 FVIII 抑制物、血常规、肝肾功能、HBs-Ag、HBs-Ab、HCV-Ab、HIV-Ab、TP-Ab 复查;用药后 3 个月再次进行抑制物和 HBs-Ag、HBs-Ab、HCV-Ab、HIV-Ab、TP-Ab 检测。

1.3 百因止使用原则

本组 414 例患者中百因止用法:每次 15~30 u/kg,缓慢静脉注射,每日 1~2 次,直至该次出血事件缓解。所有患者均为按需治疗。

1.4 安全性评估

回顾分析所有患者抑制物检测结果,实验室相关检测结果以及在观察期间药物相关不良事件、药物耐受性等。药物不良事件是指药物治疗过程中所发生与治疗相关的任何不幸和非预期表现的症状和疾病。当出现以下事件时定义为严重不良事件 (包括异常实验室检查结果):与治疗相关的死亡的发生,危及生命的并发症,因药物导致住院治疗或住院周期延长,药物导致的伤残。如果临床药理中心医生评估药物不良事件与试验药物和试验过程有关,则定义为药物不良反应。

1.5 统计学处理

使用 SPSS21.0 软件进行分析。

2 结果

2.1 一般资料及临床特征

411例血友病A患者中,365例接受百因止与其他FⅧ制品替代治疗,包括9例PUP和356例PTP,平均年龄20.1岁,PUP组平均年龄明显低于PTP组;46例仅接受百因止治疗,包括18例PUP和28例PTP,平均年龄4.8岁,PUP组平均年龄低于PTP组。

365例接受百因止与其他FⅧ药物联合治疗的患者中,71例(19.5%)接受血源性FⅧ作为首次治疗。在9例PUP中,3例(33.3%)接受百因止治疗,2例(22.2%)接受血源性FⅧ治疗,1例(11.1%)接受拜科奇作为首次治疗。244例(66.8%)因出血而被诊断出血友病A。最频繁报告的出血部位是肌肉(130例,35.6%)。121例(33.2%)发生的首次出血为关节出血。

46例仅接受百因止治疗的患者中,25例(54.3%)因出血而被诊断出血友病A。最频繁报告的出血部位是肌肉(18例,39.1%)。6例(13.0%)首次出血为关节出血。

2.2 安全性观察

411例患者在随访期间均无任何药物不良事件和不良反应出现,患者在用药前后血常规、尿便常规、肝肾功能无明显变化,显示具有较好的安全性。

2.3 FⅧ抑制物产生

411例血友病A患者中,13例(3.2%)报告了抑制物产生阳性,其中PUP3例(11.1%),PTP10例(2.6%)。上述患者既往无抑制物阳性家族史。

365例接受百因止与其他FⅧ制剂治疗的患者中,10例(2.7%)报告了抑制物产生,其中6例(1.6%)为高反应型,1例(0.3%)为低反应型,另外3例记录不详,此10例患者均为PTP。在百因止与其他FⅧ制剂治疗的356例PTP患者中,8例在暴露于百因止前已经出现抑制物,仅有2例(0.6%)在使用百因止与其他FⅧ制剂联合期间产生了抑制物。对于不同暴露时间对抑制产生的影响,我们发现5~49 ED组(33例)中无患者抑制物阳性;50~150 ED组(83例)中1例(1.2%)抑制物阳性;>150 ED组(225例)中9例(4.0%)抑制物阳性,其中6例抑制物滴度为高反应型,1例抑制物滴度为低反应型。

46例仅接受百因止治疗的患者中,3例(6.5%)报告了抑制物产生,其中1例(2.2%)为高反应型,2例(4.3%)为低反应型,此3例患者均为PUP。由于在仅接受百因止治疗的18例PUP患者中,1例在0~4 ED期间使用了极少的其他凝血因子药物。因此,认为仅接受百因止治疗的PUP中抑制物发生率为11.8%(2/17)。在仅接受百因

止治疗的PTP中,未见抑制物产生。

2.4 病毒学监测结果

365例接受百因止与其他FⅧ制剂治疗的患者中,分别有7例(1.9%)、36例(9.9%)和11例(3.0%)报告了HBs-Ag、HBs-Ab和HCV-Ab阳性,同时有9例(2.5%)和1例(0.3%)报告了HIV-Ab和TP-Ab阳性。55例(15.1%)曾暴露于血液成分制品。上述病毒学阳性患者均为接受百因止治疗前检测的结果,而在接受百因止和其他FⅧ制剂后的随访过程中,未发现新的病毒学检测阳性报告。同时观察ED与病毒学阳性的关系,发现随着PTP患者ED的增加,相应病毒学阳性结果的发现率也随之增加。

46例仅接受百因止治疗的患者中,未发现PUP和PTP患者在使用百因止后出现相关病毒学阳性结果。这提示血友病A患者使用百因止可能有助于降低血源性感染的传播风险。由于经济条件的限制,国内仍然有相当多的患者接受血浆制品或血源性FⅧ制剂的治疗,这也是目前国内血友病患者血源性病毒感染率较国外报告高的原因。

3 讨论

迄今为止,血友病惟一有效的治疗方法仍然是凝血因子替代治疗^[3]。从80年代开始,国外陆续报道血友病患者使用血源性FⅧ后感染HIV及HCV病例,同时血源性FⅧ在使用过程中也易出现发热、过敏反应,上述因素使血浆源性的FⅧ浓缩制剂逐步退出了血友病治疗的舞台。20世纪90年代出现了基因重组FⅧ浓缩物,血友病A的治疗由此进入了新的历史时期。

目前,已有经过不同动物、人蛋白及其他糖类化合物作为稳定剂生产的第1、2和3代重组FⅧ产品投放市场,极大改善了血友病患者的预后,提高了替代治疗的安全性。百因止属于第3代重组FⅧ,2003年被批准上市。其主要特点是在任何阶段均不含人或动物血浆来源的蛋白,用重组的蛋白来代替原有细胞培养液中的各种蛋白组分,以海藻糖或蔗糖作为稳定剂,进一步降低第二代制品未知病原生物感染的风险。

研究证实百因止在欧美国家血友病A的预防治疗和按需治疗中均有较高的有效性和安全性。2011年Zhang等^[1]报道的一项中国多中心、前瞻性研究评价了血友病A患者应用百因止按需治疗的有效性,58例患者在6个月研究期内平均消耗凝血因子(15 030.2±7 972.7) u/人,781次出血事件共接受因子注射984次,其中95.9%的出血在≤2次注射后得到控制,总有效率为100%,同时未有药物不良事件和不良反应的发生。在本研究中,411例患者在用药后血、尿便常规、肝肾功能较用药前无改变,病毒学检测无新的病毒学阳性结果报告,

提示百因止在中国血友病 A 患者中同样具有较好的安全性和耐受性,无血源性病毒感染的风险。

FⅧ替代治疗可导致同种抗体(FⅧ抑制物)。国外学者普遍认为 PTP 患者的抑制物发生率较低,PUP 患者抑制物发生率相对高,一般在 15%~30%。早期研究结果显示,重组 FⅧ制剂在血友病 A 的 PUP 患者中抑制物发生率为 24%~29%,因而推测重组 FⅧ制剂可能增加抑制物的发生率。2012 年 Franchini 等^[4]分别对 PUP 人群中重组与血浆源性 FⅧ的抑制物发生率研究进行了 Meta 分析,未得出发生率存在差异的结论。2013 年 ROD-IN 研究显示,重组制剂的类型是 PUP 抑制物形成的危险因素,而与其他危险因素相比,以蔗糖作为稳定剂的第 2 代重组 FⅧ因子具有高的抑制物形成风险^[5]。2014 年,来自中国的单中心回顾性研究分析了 1 226 例男性血友病患者,结果显示重组 FⅧ产品中抑制物发生率为:第 1 代 10.5%,第 2 代 11.0%,第 3 代 2.9%^[6]。造成差异的原因可能与不同重组 FⅧ制剂在蛋白质构型上和生物活性的差异有关。最近,3 项临床研究结果显示重组制剂的类型是 PUP 抑制物形成的危险因素,B 结构域缺失型重组 FⅧ与全长链重组 FⅧ形成抑制物的比例并无不同,而以蔗糖作为稳定剂的第 2 代重组 FⅧ因子具有高的抑制物形成风险^[7-9]。另外由于第 2 代和第 3 代是从不同的细胞系中产出,导致了酪氨酸残基硫酸化和糖基化类型存在差异。同时不同多糖链影响树突细胞对重组 FⅧ因子摄取和修饰,从而导致重组制剂不同的免疫源性^[10-11]。由于百因止在全球上市时间相对较晚,所以国内缺少百因止治疗 PUP 患者抑制物发生的大样本多中心研究。国内一项百因止治疗血友病 A 多中心研究($n=58$)中,仅一例患者出现低滴度抑制物(抗体滴度 4 BU),抑制物发生率为 1.7%(1/58)^[12]。2015 年 Shapiro 等^[12]汇总了 12 项临床研究的数据,报告 PTP 患者总体抑制物发生率为 0.36%,PUP 患者为 29.1%。本次回顾性分析研究中,仅接受百因止治疗的患者,PTP 组中抑制物产生率为 0,PUP 组中抑制物产生率为 11.8%,低于 Shapiro 等报道的抑制物发生率,提示中国汉族人群在接受百因止后抑制物发生率可能较西方人低。这可能与特定人群不同基因型以及特定基因的多态性有关^[13]。同时与国外报道接受血源性 FⅧ抑制物发生率 26.8%相比^[14],本组仅接受百因止治疗抑制物发生率为 6.5%,也显著低于国外报道。可能与本研究均为按需治疗,而国外研究中一半患者为预防治疗有关。另外,本研究中抑制物检测结果来自国内各个医疗单位,抑制物的检测条件与水平可能存在一定差异,因此可能也对本研究的结果产生了一定偏差。

综上,由于上述数据来自于回顾性分析,存在数据量有限及缺乏相关基因型分析结果的局限,且所有入组患者替代治疗均为按需治疗,故结果不一定能代表整体中国血友病 A 患者的特点。未来需要进一步扩大样本量并完善抑制物发生者基因型数据分析,最终得出中国血友病 A 患者相较于西方患病人群的不同抑制物产生特点。

总之,本组结果反映了中国血友病 A 患者在接受百因止治疗后安全性及耐受性良好,在临床观察中未见输血相关病毒感染,无药物不良事件和不良反应,同时抑制物产生率较低。

参考文献

- [1] Zhang L,Zhao Y,Sun J, et al. Clinical observation on safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A[J]. *Haemophilia*, 2011,17:191-195.
- [2] 杨仁池. 获得性血友病 A 诊断与治疗中国专家共识解读[J]. *临床血液学杂志*, 2014,27(7):547-549.
- [3] George LA,Fogarty PF. Gene therapy for hemophilia: past,present and future[J]. *Semin Hematol*, 2016,53: 46-54.
- [4] Franchini M,Tagliaferri A,Mengoli C, et al. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 81:82-93.
- [5] Kessler CM,Iorio A. The Rodin (Research of Determinants of Inhibitor Development among PUPs with haemophilia) study: the clinical conundrum from the perspective of haemophilia treaters[J]. *Haemophilia*, 2013,19:351-354.
- [6] Xuan M,Xue F,Fu R, et al. Retrospective analysis of 1,226 Chinese patients with haemophilia in a single medical centre[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 38: 92-97.
- [7] Gouw SC, van der Bom JG,Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A[J]. *N Engl J Med*, 2013,368:231-239.
- [8] Calvez T,Chambost H,Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A[J]. *Blood*, 2014,124:3398-3408.
- [9] Collins PW,Palmer BP,Chalmers EA, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011[J]. *Blood*, 2014,124:3389-3397.
- [10] Preston RJ,Rawley O,Gleeson EM, et al. Elucidating the role of carbohydrate determinants in regulating hemostasis: insights and opportunities[J]. *Blood*, 2013, 121:3801-3810.
- [11] Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia:

- new insights[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012, 11: 306-312.
- [12] Shapiro AD, Schoenig-Diesing C, Silvati-Fidell L, et al. Integrated analysis of safety data from 12 clinical interventional studies of plasma- and albumin-free recombinant factor Ⅷ (rAHF-PFM) in haemophilia A [J]. Haemophilia, 2015, 21: 791-798.
- [13] Pandey GS, Yanover C, Miller-Jenkins LM, et al. Endogenous factor Ⅷ synthesis from the intron 22-inverted F8 locus may modulate the immunogenicity of replacement therapy for hemophilia A [J]. Nat Med, 2013, 19: 1318-1324.
- [14] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor Ⅷ and neutralizing antibodies in hemophilia A [J]. N Engl J Med, 2016, 374: 2054-2064.
- (收稿日期: 2017-04-10)

“血液肿瘤,唯晴可待”

地西他滨临床用药经验第二期有奖征文通知

地西他滨是 DNA 甲基化特异性抑制剂,通过使 DNA 低甲基化从而刺激基因表达与细胞分化,能恢复沉默基因的表达,体内体外动物试验都显示地西他滨具有相当强的抗肿瘤活性。国内外临床研究显示,地西他滨用于初治、复治骨髓增生异常综合征(MDS)及急性髓系白血病(AML),具有明显疗效。正大天晴药业集团股份有限公司于 2012 年 8 月在国内首仿上市地西他滨之后,以造福中国血液病患者为宗旨,广泛开展上市后临床研究,致力于推动地西他滨规范化应用。

为进一步观察地西他滨在骨髓增生异常综合征(MDS)及急性髓系白血病(AML)等恶性血液系统疾病临床应用中的有效性和安全性,《临床血液学杂志》编辑部携手正大天晴药业集团股份有限公司继 2014 年—2015 年开展的第一期“延续关爱,信心保证”有奖征文后,于 2017 年 6 月 15 日至 2018 年 12 月 31 日开展第二期征文活动,本期主题为“血液肿瘤,唯晴可待”,旨在通过学术交流,积累地西他滨的用药经验,强化临床医师的规范化用药,让更多患者得到合理救治;征文期间编辑部将定期组织国内相关领域专家对征集的文章进行评审与解析,获奖者名单将在《临床血液学杂志》上刊登并颁发荣誉证书。

征文内容:①地西他滨治疗 MDS、AML 的用药经验及临床研究探索;②地西他滨应用于恶性血液肿瘤患者移植的用药经验及研究探索;③地西他滨用于治疗 MDS、AML 等疾病的优秀病例。

征文要求:①包括论著、经验交流、病例报告等的各类文章;②应体现科学性、实用性和创新性,且未在其他杂志发表过;③论文必须有作者单位及联系方式,并附第一作者简介,包括姓名、年龄、性别、职称、联系方式等;④请自留底稿,本刊一般不退原稿。

奖项设置:对于获奖作者给予相应证书和奖励。设:一等奖 3 名,二等奖 5 名,三等奖 10 名,纪念奖 20 名。

征文方法:推荐使用电子邮件方式投稿①电子版稿件,请在邮件标题栏注明:“血液肿瘤,唯晴可待”有奖征文字样,发至 weiqingkedai@163.com;②纸质投稿请邮寄至《临床血液学杂志》编辑部 师菲 收,信封左下角请注明:“血液肿瘤,唯晴可待”有奖征文字样。编辑部地址:武汉市解放大道 1277 号协和医院《临床血液学杂志》编辑部,邮政编码 430022;电话(027)85726342 转 8019。征文截止日期:2018 年 12 月 31 日。

《临床血液学杂志》编辑部