

# 伊布替尼使用常见问题解答

淋巴瘤之家--套细胞群--蜕变 2017.10

伊布替尼（ibrutinib，中国上市版命名亿珂，习惯称为**依鲁替尼**）是经美国 FDA 突破性药物通道批准的第二个新药。其单药对套细胞、慢淋的 PR 率、CR 率基本上能秒杀国内所有已上市套细胞、慢淋药物。FDA 原本是批准其作为二线治疗方案，鉴于其强大的疗效和较小的副作用，以美国 MD 安德森肿瘤中心王鲁华教授为代表的套细胞权威们正在试验将其引入一线治疗之中，目前已经看到非常乐观的数据。

本文绝大多数问题都是“靶向药大家庭”群聊中出现过的问题。靶向药群部分家属或者病友了解和使用伊布替尼的过程中有很多疑问，对此很多群友查阅资料、献计献策相互解答，很多问题都迎刃而解。我将其中大部分群友比较关心的问题归类总结，期望能帮助更多的新病友。感谢洪飞百忙之中进行指点，感谢套细胞群 无为、玉树琼花和慢淋群的 宁、纯净怡悦-2010 等对我指导帮助。但是由于个人知识水平有限，难免有错误的地方。若发现问题请与我联系修改（微信：tuibian2004）。

本文应该能回答大部分关于伊布替尼的疑问和关切，收集的数据也是各种资料中的数据，但是这毕竟是一个患者家属根据自己掌握的情况和网络上查询到的知识做出的回答，有时候甚至还有些自己接触病友的个人经验，因此只能作为学习疾病相关知识的补充，不具备临床指导意义，特此声明！

## 目 录

### 一、入门篇

- 1、伊布替尼是什么？
- 2、伊布替尼效果怎么样？
- 3、伊布替尼都针对那些类型淋巴瘤？
- 4、伊布替尼副作用大吗，都有哪些明显副作用？
- 5、伊布替尼服用期间，饮食上有哪些需要注意的？
- 6、说明书建议空腹食用，有人又建议饭后吃，到底该怎么办？
- 7、服用伊布替尼需要住院吗？

### 二、提高篇

- 8、对于初治患者，不想忍受化疗的煎熬，这种情况该用伊布替尼么？
- 9、伊布替尼介入的时间是什么时候？要把它当成最后的救命稻草吗？
- 10、患者血象很差，板和中性粒都很低，该不该用伊布替尼？
- 11、吃伊布替尼一星期，发现肿大淋巴结缩小，但白细胞、淋巴细胞明显升高，这样正常吗？
- 12、患者现在感冒发烧，那些药不可以和伊布替尼一起使用？
- 13、伊布替尼吃上就不能停吗？据说停药会发生报复性反弹。
- 14、伊布替尼容易耐药吗？耐药时间是多久？
- 15、伊布替尼耐药后中位生存周期只有两三个月，是不是这样的？

### 三、进阶篇

- 16、伊布替尼耐药机理是什么？
- 17、患者应该等到伊布替尼耐药后再换别的靶向药还是应该联合用药？
- 18、如果伊布替尼耐药，耐药后该怎么办？
- 19、伊布替尼原发耐药的原因和比例是多少？那些情况可能发生原发耐药？

## 一、入门篇

### 1、伊布替尼是什么？

伊布替尼是一个 BTK 的小分子抑制剂。伊布替尼与在 BTK 活性位点中的半胱氨酸残基形成共价键，导致 BTK 酶活性的抑制。可以抑制肿瘤细胞的生长信号，直至促进肿瘤细胞死亡。

### 2、伊布替尼效果怎么样？

伊布替尼的出现对于套细胞和慢淋治疗上具有举足轻重的意义，较大的延长了患者的 PFS 和 OS，患者在治疗过程中副作用也非常小，较大的提高了生存质量。

### 3、伊布替尼都针对那些类型淋巴瘤？

套细胞淋巴瘤 MCL、慢性淋巴白血病 CLL、小淋巴细胞性淋巴瘤 SLL、巨球蛋白血症 WM、边缘区淋巴瘤 MZL、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 DLBCL（非生发）。其中前四种有效率最高，大部分患者单药就可以取得非常好的疗效。MZL（已获批）和 DLBCL（非生发）有效率要低一些，但是单数据还是较为乐观。

### 4、伊布替尼副作用大吗，都有哪些明显副作用？

作为靶向药，与化疗相比副作用根本不在一个数量级，总体来讲副作用比化疗小很多，但是副作用小并不意味着没有副作用。常见的副作用有：1、MCL 患者：最常见不良反应(≥20%)是血小板减少，腹泻，中性粒细胞减少，贫血，疲乏，肌肉骨骼痛，周边水肿，上呼吸道感染，恶心，瘀伤，呼吸困难，便秘，皮疹，腹痛，呕吐和食欲减低。2、CLL 患者：中最常见不良反应(≥20%)是血小板减少，腹泻，瘀伤，中性粒细胞减少，贫血，上呼吸道感染，疲乏，肌肉骨骼痛，皮疹，发热，便秘，周边水肿，关节痛，恶心，口腔炎，鼻窦炎和眩晕。其他类型副作用参考前面。

### 5、伊布替尼服用期间，饮食上有哪些需要注意的？

服用伊布替尼期间，不能吃葡萄柚和其他柚类水果及饮料。少吃橙类水果。这些都是从西医角度，其他暂时没有忌口。

### 6、说明书建议空腹食用，有人又建议饭后吃，到底该怎么办？

伊布替尼说明书的确是建议空腹服用，但是少部分病友会出现较为严重的腹痛和腹泻。这里我的建议不是太严重的腹痛腹泻都是尽量空腹服用，这样能取得最好的药效。若是肠胃功能很不好，或者腹泻腹痛较为严重，可以饭后吃。

### 7、服用伊布替尼需要住院吗？

一般情况下服用伊布替尼不需要住院，但是部分患者肿瘤负荷大或者身体重要脏器浸润时，一旦消退比较快时，容易出现融瘤综合征，这种情况还是建议住院观察。住院期间做好保肝保肾工作。

## 二、提高篇

### 8、对于初治患者，不想忍受化疗的煎熬，这种情况该用伊布替尼么？

一般现阶段伊布替尼对于套细胞还是处于二线方案的阶段，即对于复发难治的套细胞要经过化疗后无效，或者复发时才考虑使用，只是现在得比较前沿的实验已经开始将伊布替尼和部分化疗方案组合使用于一线方案，实验结果表明联合使用的确较大的增强了疗效。当然对于年岁太大和化疗完全不耐受的初治患者也可以考虑使用伊布替尼。2017 年最新 NCCN 指南新增对于 >65 岁 MCL 患者，如果的侵袭性不是特别强，可以使用改良的 R-HyperCVAD 方案治疗，如果在诱导治疗时采用伊布替尼联合利妥昔单抗方案，可以减少此方案维持治疗的周期。新药因为其独特的作用靶点，较轻的毒副作用，是一线治疗的有力补充。

对于 P53 突变（缺失）的高危慢淋已经可以作为一线药物使用。以单克隆 IgM 为特征的华氏巨球蛋白血症（WM），因为伊布替尼的诞生，解决了因单克隆 IgM 增多造成的一系列并发症和治疗难题，伊布替尼因其在 WM 治疗中起效快，无 IgM 反弹，疗效突出而被评为孤儿药资格。

#### 9、伊布替尼介入的时间是什么时候？要把它当成最后的救命稻草吗？

对于套细胞伊布替尼目前批准的是二线方案，一般用于复发难治套细胞，而从现阶段美国 MD 安德森的临床试验情况看，依鲁替尼联合化疗的一线方案较大的提高了 PFS 和 OS，应该很快晋级一线方案配合化疗使用。

对于慢淋可以作为一线方案。IGHV 无突变，P53 缺失，突变；高龄；体能差应首选依鲁替尼；没有 p53 问题的，体弱并有合并症的或年龄大于 65 岁并有合并症的，初治可以用依鲁。

没必要把伊布替尼当成最后的救命稻草，尤其是那些经过大剂量高强度化疗后的病人。骨髓已经收到严重摧残，若此时病情没有控制住想用伊布替尼可能已经晚了，依鲁再好他也有副作用，太脆弱的血象可能连伊布替尼都经受不了。我的观点是在化疗效果和身体耐受性之间取平衡，化疗方案效果不好赶紧换方案，身体耐受性差血象岌岌可危就要该考虑靶向药治疗了。

#### 10、患者血象很差，板和中性粒都很低，该不该用伊布替尼？

伊布替尼本身就有骨髓抑制的副作用，用还是不用的确是个麻烦问题。这里我们最主要的是把握平衡点，是用药收益与风险之间的权衡。首先如果是化疗引起的血象低，而肿瘤进展慢或者已经被控制住，可以先不用依鲁待血象部分恢复后再考虑使用。另一方面，如果是骨髓侵犯严重引起的血象差，则即使输血也需要考虑用依鲁控制病情，不然会越发严重，最后不可收拾。

#### 11、吃伊布替尼一星期，发现肿大淋巴结缩小，但白细胞、淋巴细胞明显升高，这样正常吗？

这样的现象是正常的，对于 CLL/SLL，也就是慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞瘤，部分患者会出现淋巴结肿大，服用伊布替尼以后会导致淋巴结内的肿瘤细胞“崩解”至外周血，造成短暂的血象中白细胞显著增高，但是随后继续服用，会显著下降恢复到正常，不用担心！而外周血或者骨髓源发的，没有淋巴结侵犯的，则不会出现这种一过性的白细胞升高。这种情况，77%的患者可能发生，多发生于用药 1 月内，多数于 8 周可缓解。

#### 12、患者现在感冒发烧，那些药不可以和伊布替尼一起使用？

如果需要长期服用强 CYP3A 抑制药(利托那韦、茚地那韦、尼非那韦、沙喹那韦、波西普韦、替拉普韦和盐酸奈法唑酮等)不建议服用伊布替尼。

短期(≤7d)服用强 CYP3A 抑制药的抗真菌或抗生素(酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、克拉仙霉素、泰利霉素等)，可以先中断伊布替尼，等别的药治疗完毕，再开始本药治疗。

若需要与中度 CYP3A 抑制药(氟康唑、达芦那韦、红霉素、盐酸地尔硫卓、阿扎那韦、阿瑞匹坦、安普那韦、福沙那韦、克唑替尼、甲磺酸伊马替尼、维拉帕米和环丙沙星等)同服，应减量到一粒。

#### 13、伊布替尼吃上就不能停吗？据说停药会发生报复性反弹。

这个说法有一定的偏颇，每个人对药物敏感性不一样。服用一段时间后，有人可能无效，有人可能效果甚微，仅仅能维持肿瘤不增大。大部分患者会肿瘤有缩小，但是也未到 CR 程度。只有少数患者可以 CR，这部分患者我得经验是可以停药的，我爸有幸 CR，中间断断续续停药三次也没有出现反弹。但是对于多数患者，效果甚微或者有一定效果达到 PR 的在未采取其他治疗措施前，都不建议停药，停药必然出现反弹，至于是不是报复性反弹，我还没找到根据。毕竟伊鲁替尼停药后的疾病进展常见于有高水平残留病的患者；个别文献提到依布替尼停药后会发生进行性疾病，这个概率具体多大还未知，应该也是出现在高肿瘤残留和控制的不理想的患者身上。我也见过停药反弹后再用药就效果大不如以前的情况，具体原因未知。

总之。如果服用依鲁替尼，不建议随意停药，尤其是控制住病情，但又病灶缩减的不理想的患者，必须要有后续稳妥的治疗措施后才能考虑停药。

#### 14、伊布替尼容易耐药吗？耐药时间是多久？

作为替尼类靶向药，都有可能耐药，而服用单药伊布替尼同样不例外，只是对于不同的亚型，耐药时间有些差异，对于套细胞中位耐药时间是 17 个月，慢淋和巨球一般是 24 个月。这个是中位时间，每个人不一样，有早有晚。甚至还有部分患者原发耐药，没有效果。

#### 15、伊布替尼耐药后中位生存周期只有两三个月，是不是这样的？

从国外的实验数据显示的确是这样的，但是当时的实验组招收的都是复发难治化疗无效的患者，该用过的药几乎全部都耐药了。这时候伊布替尼再耐药，几乎就没有任何治疗手段了，所以才只有两三个月的生存时间，但是对于初治患者和还有其他靶向药可以使用的患者，这个数据没有多大参考意义。

### 三、进阶篇

#### 16、伊布替尼耐药机理是什么？

伊布替尼与 BTK 活性中心的半胱氨酸残基的 C481 位点共价结合是不可逆的，而在耐药患者的研究发现，BTK 激酶活化位点的 C481 突变为 C481S，这个突变可使伊布替尼的共价结合变成可逆的，大大降低了伊布替尼与 BTK 靶点结合的稳定性，因此造成了耐药。其他研究发现，PLCγ2 位点的 R665W 基因和 L845F 基因突变导致下游信号通路的激活可能也是伊布替尼耐药机制之一。

#### 17、患者应该等到伊布替尼耐药后再换别的靶向药还是应该联合用药争取 CR，取得最大的收益？

这个问题相当难回答，相关资料也不多。我们需要关注的是对于 MCL，单药伊布替尼 CR 率不高，而其中位耐药时间只有 17 个月（有文献报道 14 个月），时间也不算长。一旦依鲁耐药，后续很多治疗措施效果都会大大的打折扣，现阶段 MD 安德森肿瘤中心和其他实验的结果也表明联合治疗的巨大意义，摘录如下：

- (1)、R2 治疗复发难治的 MCL ORR~57%，CR~36%；DOR-18.9 月；PFS-11.1 月
- (2)、伊布替尼单药治疗复发难治的 MCL ORR~68%，CR~21%；
- (3)、伊布替尼+维奈托克治疗复发难治的 MCL ORR~71%，CR~63%；MRD 阴性率 80%；
- (4)、伊布替尼+来那度胺+美罗华，治疗复发难治的 MCL ORR~88%，CR~64%，MRD 阴性率 52%。上述方案对比能够看出，联合用药有效率，CR 率将远远高于单药数据，我爸在（3）方案的基础上还加了美罗华，CR 基本可以确定。

而有资料显示，伊布替尼联合 BCL-2（ABT-199）抑制剂可以有效的延长耐药期，协助伊布替尼有效抑制对伊布替尼耐药的细胞株的生长，协同杀伤 BCR 依赖及非依赖 MCL 细胞。这些治疗都较好的证明了联合用药的有效性。

2017 年欧洲血液学协会（EHA）更是带来了重磅好消息：依鲁联合 ABT-199 治疗难治复发慢淋的临床初步数据，提到“根除”（eradication）。依鲁诱导治疗 8 周，然后上 199，达到 mrd 阴性即可停药，预计达到 mrd 阴性时间 3-24 个月不等，一旦达到 mrd 阴性即可停药。这是慢淋向治愈靠近的一个里程碑式的消息，相信套细胞的试验数据也会紧随其后。

靶向新药联合化疗和多靶向联合治疗慢慢会成为今后治疗方式的主流，再加上异基因移植和 CAR-T 技术的成熟，今后 MCL 和高危 CLL 可能也会慢慢成为一种慢性病，能够得到有效长期控制甚至治愈，期待这一天的到来。

对于 CLL，病情不能得到有效控制时，病情有可能并发 Richter's 综合征(RS)（一般转化为大细胞淋巴瘤，概率 2%-8%），进展为 Richter's 综合征的复发患者预后很差，如有可能则尽量联合治疗，缓解期可考虑造血干细胞移植。

## 18、如果伊布替尼耐药，耐药后该怎么办？

考虑到依布替尼耐药发生的原因可能是多方面的，BTK 结合点位的突变和下游信号传导通路的激活都可能是耐药的原因。首先建议尽量配合其他靶向药争取 CR，至少也延长耐药时间。如果确实耐药，在化疗不耐受的前提下可选方案将不多。

1、维奈托克（ABT-199）(Venetoclax)是一种 B 细胞淋巴瘤因子-2(BCL-2)抑制剂。BCL-2 是一种可阻止一些细胞（包括淋巴细胞）凋亡的蛋白，该因子在发生于淋巴结、脾脏和免疫系统其他器官中的癌细胞高度表达。venetoclax 旨在选择性抑制 BCL-2 因子的功能，恢复细胞的通讯系统，让癌细胞自我毁灭，以达到治疗肿瘤的效果。目前可以作为预防依鲁耐药的一线靶向用药，对于 MCL、CLL 和 WM 效果都不错，尤其是有 TP53 缺失的 CLL 患者，其有效率几乎 100%。不过等到伊布替尼耐药后再使用 199 始终不是最好的选择，及早进行联合用药，将会取得更深的缓解和更长的无进展生存周期。

2、随着越来越多的新药在国外进入三期临床试验，以 ACP-196 和 BGB-3111 为代表的二代 BTK 抑制剂越来越为大家熟悉，他们更高的选择性、更小的副作用和更不容易耐药的特点为更多患者带来了曙光。而他们都不以 BTK 活性中心的半胱氨酸残基的 C481 位点为结合点，因此有可能克服伊布替尼耐药的情况，这为对于很多依鲁可能面临耐药的患者来说是振奋人心的好消息。最重要的是，二代伊布替尼全靶标覆盖可能降低由 BTK 酶突变引起的耐药性，也可能降低 Richter's 综合征(RS)转化率。

但由于依鲁耐药的多元性及耐药机理还不够明确，在依鲁替尼耐药后，二代 BTK 的有效性还需要进一步的研究来证明。

	脱靶作用	血小板抑制作用	公司	临床
Ibrutinib	EGFR, ITK, TEC	有	Abbvie	CLL, MCL, WM (上市)
二代 BTK 抑制剂				
ACP-196	几乎没有	无	Acerta Pharma BV	III
ONO/GS-4059	TEC (弱)	NA	ONO/Gilead	I
BGB-311	ITK (弱)	NA	百济神州	III

另外，如果谁感觉伊布替尼耐药了，又没有找到下一步合适方案时，别轻易停药。否则会反弹更快，即使耐药了伊布替尼不能让肿瘤消下去，但至少能够让长慢点。争取到下一步治疗开始～

## 19、伊布替尼原发耐药的原因和比例是多少？那些情况可能发生原发耐药？

有文献报道，国外伊布替尼原发耐药的比例大概是 30%，就是说大概伊布替尼无效的比例为 30%，但是我所接触的情况来看，似乎到不了这个比例。但是母细胞型变异的套细胞患者，原发耐药比例较高。部分母细胞型变异患者也会对伊布替尼有效，但是即使有效，耐药时间也低于经典套细胞。（仅仅是自己接触的情况看，没有具体比例数据）

还有部分患者对于伊布替尼的耐药体现在移植后复发的情况，移植后的复发用常规化疗耐药情况也很常见，再加上可能对新药的继发耐药，预后将会比较的差。（个人体会，未找到文献依据）

关于原发耐药，有资料显示携带 (WHSC1、MLL2、CREBBP) 的基因突变的患者对伊布替尼不敏感，另有资料显示 CARD11 号基因第八号外显因子的 (L878F) 突变可能与伊布替尼原发耐药有关。

本文只能作为学习疾病相关知识的补充，不具备临床指导意义，特此声明！