

论著 · 临床研究

地拉罗司治疗重型β-地中海贫血铁过载患儿 临床疗效及安全性研究

高红英¹ 李其¹ 陈娟娟¹ 陈光福¹ 李长钢²

(1. 深圳市第二人民医院儿科, 广东 深圳 518035;
2. 深圳市儿童医院血液肿瘤科, 广东 深圳 518026)

【摘要】目的 探讨铁螯合剂地拉罗司 (deferasirox, DFX) 治疗重型β-地中海贫血 (β-thalassemia major, β-TM) 铁过载患儿的疗效及安全性。**方法** 随机选择 24 例规律输血的 β-TM 铁过载患儿, 参加 DFX 不同服药剂量的临床研究, 调查血清铁蛋白 (SF) 的变化及不良反应。并将持续服用 DFX 5 年患儿与同期使用去铁胺联合去铁酮治疗患儿 (对照组) 的心脏 MRI T2*、肝脏 MRI T2* 值进行比较。**结果** DFX 每日 20~30 mg/kg 的起始剂量对于铁过载患儿无明显效果, 加量至每日 30~40 mg/kg 后 SF 水平下降显著 ($U=58, P<0.01$); 不良反应以血清肝脏转氨酶升高最为常见, 其次为血清肌酐非进行性升高。持续 DFX 治疗 5 年组 SF 水平明显低于对照组 (1748 ± 481 ng/mL vs 3462 ± 1744 ng/mL, $P<0.05$); 肝脏 MRI T2* 值明显高于对照组 (8.5 ± 2.9 ms vs 2.7 ± 1.9 ms, $P<0.01$)。两组心脏 MRI T2* 均值比较差异无统计学意义。**结论** DFX 能显著降低 β-TM 患儿 SF 水平, 并显示出剂量依赖性变化; 其对心脏铁负荷的减少未显示出明显优势, 而对肝脏铁负荷的减低疗效显著。DFX 治疗的不良反应以肝酶升高、血清肌酐非进行性升高为主。

[中国当代儿科杂志, 2011, 13(7): 531-534]

【关键词】 重型β-地中海贫血; 地拉罗司; 血清铁蛋白; 铁负荷; 儿童
【中图分类号】 R556 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2011)07-0531-04

Curative effects and safety of deferasirox in treatment of iron overload in children with β-thalassemia major

GAO Hong-Ying, LI Qi, CHEN Juan-Juan, CHEN Guang-Fu, LI Chang-Gang. Department of Pediatrics, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518035, China (Li Q, Email: liqierke@126.com)

Abstract: Objective To study the effectiveness and safety of deferasirox (DFX) in the treatment of iron overload in children with β-thalassemia major. **Methods** Twenty-four β-thalassemia major children with iron overload who received regular blood transfusion were randomly enrolled. The serum ferritin (SF) levels were measured in the patients after different doses of DFX treatment. The DFX treatment-related adverse events were observed. The values of cardiac MRI T2* and liver MRI T2* were compared between the patients receiving DFX treatment for 5 years and the patients treated with deferoxamine and deferiprone. **Results** The patients with iron overload did not respond to DFX at the initial dose of 20-30 mg/kg · d. However, the SF level decreased significantly after the dose of DFX increased to 30-40 mg/kg · d ($U=58, P<0.01$). Serum liver transaminase elevation was the most common adverse effect, followed by non-progressive elevation in serum creatinine level. The mean SF level was significantly lower (1748 ± 481 ng/mL vs 3462 ± 1744 ng/mL; $P<0.05$), in contrast, the liver MRI T2* value was significantly higher (8.5 ± 2.9 ms vs 2.7 ± 1.9 ms; $P<0.01$) in patients receiving DFX treatment for 5 years than in the controls. There were no significant differences in the cardiac MRI T2* value between the two groups. **Conclusions** DFX can reduce SF levels in a dose-dependent manner in children with β-thalassemia major. It can significantly lower liver iron overload but not cardiac overload. Serum liver transaminase elevation and non-progressive elevation in serum creatinine level are major adverse effects in DFX treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (7): 531-534]

Key words: β-thalassemia major; Deferasirox; Serum ferritin; Iron overload; Child

[收稿日期] 2011-03-08; [修回日期] 2011-04-14
[基金项目] 深圳市科技计划项目 (No. 200903051); 深圳市科技计划项目 (重点) (No. 201001019)。
[作者简介] 高红英, 女, 本科, 副主任医师。
[通信作者] 李其, 主任医师。

重型 β -地中海贫血 (β -thalassemia major, β -TM) 目前的基本治疗仍然是长期高量输血、规律去铁。高量输血可抑制促红细胞生成素的产生^[1], 减少无效造血引起骨骼畸形, 维持患儿正常生长发育。规律去铁可有效减少铁过载所至并发症, 显著延长病人寿命。地拉罗司 (deferiasirox, DFX) 分散片是一种每日只需口服一次的铁螯合剂, 具有良好的服药依从性。对于 DFX 在治疗输血性铁过载, 包括 β -TM 铁过载的疗效及安全性, 全球进行了 1744 例的前瞻性、多中心、单组、开放的临床研究 (EPIC)。本科有 24 例 β -TM 患儿参加了此项研究中的为期 1 年的核心研究, 其中 13 例继续了 1 年后的延续扩展研究, 8 例服药至今已 5 年。于服药的第 5 年, 部分患儿赴香港威尔士亲王医院进行了心脏磁共振 T2* (magnetic resonance imaging T2-star, MRI T2*) 及肝脏 MRI T2* 检查, 获得了 β -TM 患者重要脏器铁负荷的相关数据。鉴于中国内地目前尚不能进行此项检查, 为探讨 DFX 在我国 β -TM 铁过载患儿中的疗效及安全性, 以及对心脏、肝脏铁负荷的影响, 现将 2006 年 1 月至 2011 年 1 月间 β -TM 患儿的资料加以总结, 旨在为 β -TM 铁过载患儿去铁治疗提供临床经验。

1 资料与方法

1.1 病例选择

从 81 例有条件进行规律输血的 β -TM 患儿中, 采取自愿报名随机选择的原则, 选取 24 例年龄 ≥ 2 岁, 血清铁蛋白 (serrum feritin, SF) ≥ 1000 ng/mL, 经基因诊断确诊为 β -TM 的患儿^[2], 其肝功能、肾功能符合 EPIC 标准。男 18 例, 女 6 例, 年龄 4 ~ 19 岁, 平均 8.3 ± 3.5 岁, SF 1961 ~ 12354 ng/mL, 中位 SF 4547.4 ng/mL。1 年核心研究结束后, 经抽签 24 例患者中 13 例进入为期 1 年的延续扩展研究。其中男 10 例, 女 3 例, 年龄 6 ~ 13 岁, 平均 9.1 ± 2.5 岁, SF 3440 ~ 9640.8 ng/mL, 中位 SF 5324 ng/mL。

2010 年 6 月, 根据自愿的原则选择了 51 例 ≥ 7 岁的 β -TM 患儿, 进行了心脏 MRI T2*、肝脏 MRI T2* 检查。其中 47 例规律使用铁螯合剂。根据使用铁螯合剂的不同, 分为 DFX 组 ($n = 7$) 和对照组 ($n = 40$)。DFX 组为 8 例服用 DFX 5 年中的 7 例患儿, 持续服药 DFX 5 年; 对照组为使用去铁胺 (deferoxamine, DFO) 联合去铁酮 (deferiprone, DFP) 治疗 4 ~ 5 年的患儿, 其中 10 例足量用药, 30 例不足量用药^[3]。

1.2 试验方法

试验前获得患儿/家属书面的知情同意书。要求入组者在服用 ICL670 (DFX 试验药品) 前停止使用其他铁螯合剂满 35 d。每月来院随访 1 次, 完成体格检查后, 空腹抽取静脉血。检查项目包括血、尿常规、SF、肝功能、肾功能、心电图、心脏彩超、腕骨 X 光片等。建立随访病历, 将每例患儿体格检查、输血情况、服药情况、不良反应情况记录于病历中。

试验药物 ICL670 由瑞士诺华公司提供, 规格有 3 种: 125 mg/片、250 mg/片、500 mg/片。溶于 100 ~ 300 mL 温水或橙汁中, 搅拌溶解后于早餐前 30 min 口服。

采用化学发光法进行 SF 检测, 检测仪器为德国西门子 Centaur Immunoassay System, 使用西门子铁蛋白体外诊断试剂盒。核心研究与扩展研究的 SF 值均为各试验阶段结束时当月检测结果。

每月检查血常规, 要求输血前血红蛋白 > 70 g/L。

心脏及肝脏 MRI T2* 检查: 采用德国产 1.5 T 磁共振扫描机 (Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) 检测。心脏 MRI T2* 检测: 采用门控单次屏气回波序列 (所有序列满足要求) 对心脏进行评估。心脏的 MRI T2* 值分析采用专业软件 (CMRtools; Cardiovascular Imaging Solutions, London, UK)。肝脏的 MRI T2* 评估由屏气 20 个回波序列进行检测^[4]。心脏 MRI T2* 值 < 20 ms 诊断为心脏铁过载; 肝脏 MRI T2* 值 < 6.7 ms 诊断为肝脏铁过载^[5]。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。对各组资料进行正态性检验, 正态定量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的定量数据用中位数 (M) 表示。组间均数比较采用 t 检验或单因素方差分析, 中位数比较采用秩和检验, 频数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同剂量 DFX 对 SF 的影响

研究开始时患儿 SF 基线水平为 4547.4 ng/mL。第 1 年核心研究组 24 例均服用 DFX 起始剂量每日 20 mg/kg, 3 月后检测 SF 水平后加量至每日 25 ~ 30 mg/kg, 平均剂量每日 27.5 mg/kg。1 年后 SF 水平略有升高, SF 下降中位数值为 -203.3 ng/mL。第 2 年继续参加扩展研究的 13 例服用 DFX 剂量增至每日 30 ~ 40 mg/kg, 平均剂量每日 36.3 mg/kg。

1年后SF下降中位数值为1135 ng/mL。临床核心研究组(第1年)与扩展研究组(第2年)间SF下降值中位数比较差异具有统计学意义($U=58, P<0.01$)。SF值减少逐年明显,至第4~5年SF出现较稳定状态。见图1。

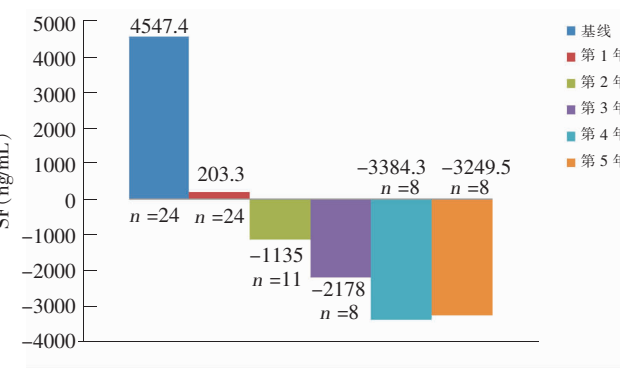


图1 服用DFX 5年SF下降数值中位数 可见第一年SF水平略有升高,第2~3年SF下降逐年增加,至第4~5年SF下降趋于稳定。

临床核心研究组24例全部完成试验,在未继续参加扩展研究患者中,1例13岁男童于停用DFX 4个月后,发生严重心律失常死亡,因死亡时已停用DFX 4个月,故未纳入试验组不良事件,其死亡时SF为6287 ng/mL。第2年进入扩展研究组的13例患儿中,1例因反复发生腹腔感染,脓肿形成,手术治疗后自动退出;另1例13岁男童在即将完成此阶段的研究时,发生严重心律失常合并糖尿病而死亡,死亡时SF为7639 ng/mL。在11例继续进入扩展研究组的患儿中,3例在完成第2年的扩展研究后,因SF水平降低不明显,选择DFX联合DFO治疗。其中1例13岁男童,SF水平为5255 ng/mL,结束扩展试验后1年中发生2次心力衰竭,停用DFX改用DFP联合DFO治疗,成功逆转,后未再使用DFX。此后2年中,继续参加扩展研究的8例患儿继续服用DFX,未再发生心脏事件,SF均下降至2000 ng/mL以下。

2.2 DFX治疗对心脏、肝脏铁负荷的影响

DFX持续治疗5年后,DFX组SF水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);DFX组肝脏MRI T2*值明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);两组心脏MRI T2*均值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 DFX的安全性

DFX不良反应中,以肝转氨酶(ALT、AST)升高最多见,轻度升高为主。其次为血肌酐水平非进行

性升高。胃肠道反应呈自限性。皮肤损害、骨关节疼痛、严重感染发生率较低。与第1年的核心研究组相比,第2年的扩展研究组不良反应的发生未见明显增多。见表2。

表1 DFX组与对照组SF及心脏MRI T2*、肝脏MRI T2*比较				
MRI T2*比较 ($\bar{x} \pm s$)				
	例数	SF (ng/mL)	心脏MRI T2* (ms)	肝脏MRI T2* (ms)
对照组	40	3462 ± 1744	32.7 ± 15.6	2.7 ± 1.9
DFX组	7	1748 ± 481	33.1 ± 15.9	8.5 ± 2.9
t值		-2.561	0.06	6.901
P值		<0.05	>0.05	<0.01

表2 第1年核心研究、第2年扩展研究中不良反应构成比 [例(%)]		
不良反应	第1年 (n=24)	第2年 (n=13)
血肌酐升高	5(21)	3(23)
肝转氨酶升高	20(83)	11(85)
胃肠道反应	5(21)	1(8)
关节痛	1(4)	0(0)
皮疹	1(4)	0(0)
严重感染	0(0)	1(8)

3 讨论

70年代应用于临床的去铁胺疗效确切,但由于分子量较大(657 D),半衰期短,需要静脉或皮下持续给药,因此患儿依从性较差。80年代应用于临床的去铁酮,在儿童患者中用药安全性有待进一步大样本、多中心临床试验。DFX半衰期长达8~16 h,每日1次口服给药,患儿依从性良好。但由于在我国刚开始使用,临床经验较少。

研究中试验组的24例β-TM患儿,在第1年核心研究中服用DFX每日20~30 mg/kg,1年后SF不但未降低,反而略有升高。第2年扩展研究组13例患儿继续服用DFX,剂量增加至每日30~40 mg/kg,1年后SF明显下降,与第1年比较,差异有统计学意义。尽管扩展研究可能会受到前期核心试验中DFX起始剂量的影响,但仍可反映出剂量的调整对疗效有明显的作用以及DFX对降低β-TM患儿SF水平的剂量依赖性。每日20~30 mg/kg的起始剂量,对于铁过载较严重的患儿效果不明显,加量至每日30~40 mg/kg SF下降显著。此结果与EPIC结论一致^[6]。

研究服药第1年、累计服药第2年药物相关性不良反应中,发生最多的是肝酶(ALT、AST)水平升

高,以轻度升高为主,且第1年有12例(50%)、累积服药第2年有8例(62%)患儿肝酶水平在DFX治疗前就已经有轻微升高。试验中发现肝酶升高3倍以内可自行缓解,3倍以上在药物减量2~3周后可恢复正常。其次是血肌酐水平增高,均为非进行性升高,程度轻微,通常能够自发或减量后缓解;未发现严重的肾功能损害,与EPIC研究相一致^[7-8]。因DFX减量时间较短(2~3周,减少剂量为每日5~10 mg/kg),恢复用药后未发现SF有显著升高。胃肠道反应中,有恶心、大便略稀次数增多,多为轻到中度,通常是暂时性的,在治疗继续进行时有自限性。皮疹较轻,表现为自限性,无需药物治疗。1例在试验中出现左膝关节疼痛,程度较重,经X光片检查,发现有左股骨远端局限性低密度骨质破坏区,经停药1周,口服维生素AD、钙剂、布洛芬后缓解,恢复用药剂量后,未再出现明显骨痛表现。延续扩展研究组也并未因药物加量而造成不良发应增加,相反胃肠道反应较前减少,可能与逐渐适应有关。

导致 β -TM患儿死亡的最主要原因是心脏铁过载所引起的心力衰竭、严重心律失常^[9]。本研究中,延续扩展研究的13例患儿中的8例持续服用DFX 5年,其中有7例行心脏磁共振检查,心脏MRI T2*结果与对照组比较无明显差异,提示DFX在保护心脏方面没有明显优势。尽管有报道认为DFX对心脏铁的疗效与剂量有明确相关性,持续2年使用DFX可明显提高心脏T2*值^[6],但考虑到在2年的核心研究结束后数月及扩展研究期间,共发生了2次严重心脏事件,引起死亡,扩展研究结束后1年中,又有1例前后发生2次心脏衰竭,虽经积极治疗成功逆转,仍使得人们对DFX减轻心脏铁负荷的作用表示担忧,当然不排除需要持续用药较长一段时间其减轻心脏铁负荷的作用才能体现的可能,因为此后的2年中未再发生任何心脏事件。即使如此,DFX对心脏的保护作用仍需进一步观察证实。之所以不考虑由DFX的不良反应而造成心脏事件,是基于发生心脏事件的患儿去铁治疗效果欠佳,SF均维持在较高水平,而且患儿(12~13岁)处在心脏铁过载高发年龄的缘故^[10]。对于肝脏铁负荷的影响,与其他铁螯合剂相比较,DFX表现出明显优势,与Pennell等^[6]报道一致。

综上所述,DFX可有效降低 β -TM患儿SF,在铁过载较严重的病例,剂量加至每日30~40 mg/kg效果显著,表现出剂量依赖性变化,而且不良反应并未明显增加。继续服药至第4~5年,SF达到较稳定水平。DFX对于心脏铁的螯合,并未显示出明显的优势,而对于肝脏铁的螯合作用,则明显强于DFO、DFP两药联合的效果。

志谢:感谢香港大学玛丽医院血液内科区永仁教授,名为《华南共振项目》进行的两地之间的组织、沟通工作。感谢香港中文大学威尔士亲王医院放射学科朱昭颖教授,利用周末时间为重型地中海贫血患者进行的磁共振检查工作。

[参 考 文 献]

- [1] 麦惠容,李长钢,王纓,石红松,赵维玲,陈运生,等. 不同基因型地中海贫血患儿铁代谢和红细胞系造血状况研究[J]. 中国当代儿科杂志,2010,12(8):602-604.
- [2] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:1763-1772.
- [3] 方建培,徐宏贵. 重型 β 地中海贫血的输血和除铁治疗[J]. 中国小儿血液,2005,10(5):234-237.
- [4] Au WY, Lam WW, Chu WW, Yuen HL, Ling AS, Li RC, et al. A cross-sectional magnetic resonance imaging assessment of organ specific hemosiderosis in 180 thalassemia major patients in Hong Kong[J]. Haematologica, 2008, 93(5):784-786.
- [5] Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload[J]. Eur Heart J, 2001, 22(23): 2171-2179.
- [6] Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, et al. Continued improvement in myocardial T2* over two years of deferasirox therapy in β -thalassemia major patients with cardiac iron overload[J]. Haematologica, 2011, 96(1):48-54.
- [7] Cappellini MD. Iron-chelating therapy with the new oral agent ICL670 (Exjade) [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2005, 18(2):289-298.
- [8] Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias[J]. Haematologica, 2010, 95(4):557-566.
- [9] Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine[J]. Haematologica, 2004, 89(10):1187-1193.
- [10] Atiq M, Bana M, Ahmed US, Bano S, Yousuf M, Faduo Z, et al. Cardiac disease in beta-thalassaemia major: is it reversible? [J]. Singapore Med J, 2006, 47(8):693-696.

(本文编辑:邓芳明)