

口服排鐵劑 Exjade

吳秋蓉 吳奕璋

一、前言

鐵是維持人體生理功能的必需元素，而體內大部分的鐵質存在於血紅素(hemoglobin)及肌紅素(myoglobin)當中，負責攜帶氧氣及能量的傳遞。當體內缺乏鐵時，除了會影響紅血球的製造以外，在供應器官、組織氧氣上也會顯得不足，使人出現疲倦、暈眩、呼吸急促等現象。但若體內鐵含量超過儲鐵機制所能負荷，則可能使得鐵以非運鐵蛋白結合鐵(nontransferrin bound iron, NTBI)的形式存在，而器官組織如肝臟、心臟、胰臟及內分泌系統則可能攝入這些非運鐵蛋白結合鐵進入組織，產生不穩定鐵(labile plasma iron, LPI)，不穩定鐵因具高氧化力會與過氧化氫作用形成氫氧離子(hydroxyl radical, OH⁻)，進一步傷害人體細胞，使細胞受損、凋亡¹，形成所謂的血色素沈著症(hemochromatosis)。臨床症狀包括產生肝臟纖維化、硬化、心肌病變、心律不整、心衰竭、內分泌系統受影響包括血糖代謝失衡產生糖尿病、關節病變造成關節炎、關節痛等²。

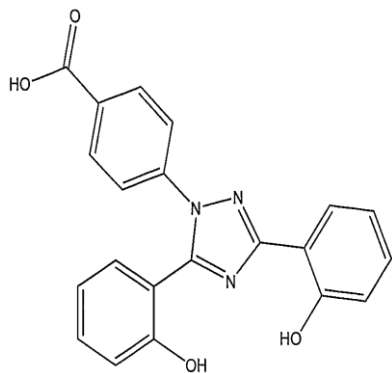
造成體內鐵過量(iron overload)的因素可分成原發性跟續發性兩種，原發性成因中，80%-85%是患者的HFE基因產生突變，致使患者在小腸對鐵的吸收比

一般人高，而體內鐵質因無法代謝，逐步累積下來導致了血色素沈著症，而HFE基因缺陷是染色體的隱性遺傳疾病，因此原發性血鐵沈著症又稱為遺傳性血色素沈著症(hereditary hemochromatosis)。長期大量輸血所導致的血色素沈著症屬於續發性血色素沈著症，患有β型海洋性貧血(β-thalassemia)、鐮刀型貧血(sickle cell disease)、骨髓造血功能不良症候群(myelodysplastic syndrome)、再生不良性貧血(aplastic anemia)等患者因自身造血功能異常，需長期倚賴輸血才能維持生命，然而因這類患者長期接受輸血，體內無法有效將鐵排除，使得鐵逐步在體內累積，終致血色素沈著症³。為了減少輸血後鐵質在體內的沉積(transfusional iron overload)，患者必須接受排鐵治療(iron chelation therapy)，目前除了市面上可用的deferroxamine (Desferal®，除鐵能)、deferiprone (Kelfer®，康鐵寧)之外，衛生福利部食品藥物管理署於2007年也核准一個新口服排鐵劑deferasirox (Exjade®，易解鐵)上市，用於“治療因輸血而導致慢性鐵質沈著症(輸血性血鐵質沉積)的成年人及2歲以上兒童患者”⁴。

二、Exjade藥理機轉⁵及藥物動力學^{6,7,8}

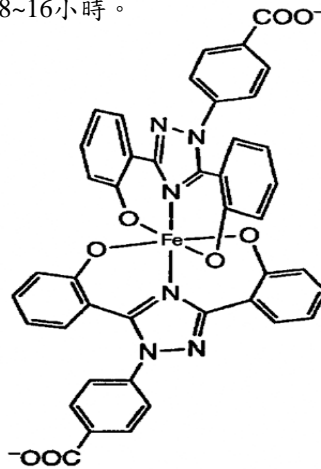
Deferasirox (Exjade®，易解鐵)為Bis-Hydroxyphenyltriazoles 螯合劑，結構(圖一)中的三叉的配位基(tridentate ligand)對三價鐵具有高度選擇性，2個分子的deferasirox可與1個三價鐵離子緊密結合，如圖二3所示。Deferasirox不僅可以螯合血漿中的非運鐵蛋白結合鐵，另外也能與細胞內的不穩定鐵進行螯合，藉由排除路徑排出體外。

在藥物動力學吸收及分布方面，deferasirox在口服後1.5至4小時到達最高血中濃度。相較於靜脈投予，deferasirox口服後的絕對生體可用率約為70%



圖一: Deferasirox結構

(90%CI 62%-80%)，藥錠在柳橙汁或蘋果汁溶解後服用其生體可用率與溶解在水中相當，而與食物併服會增加其生體可用率。deferasirox屬於高血漿蛋白結合率的藥物(高達99%)，所結合的血漿蛋白主要是白蛋白(albumin)。在代謝與排除上，deferasirox主要經由uridine diphosphate glucuronosyltransferase enzymes (UGT)進行glucuronidation，接著經由膽汁分泌至糞便中排出，只有少部分deferasirox是經由CYP450代謝，平均排除半衰期範圍約為8~16小時。



圖二: Deferasirox與Fe³⁺螯合後形成穩定結構

三、藥物交互作用⁸

Deferasirox主要經由UGT代謝，而研究也發現deferasirox會抑制cytochrome P450酵素，包括CYP1A2 (moderate)和CYP2C8 (moderate)，也可能誘導CYP3A4 (weak/moderate)，因此deferasirox應避免

與強效的UGT誘導劑及CYP1A2、CYP2C8、CYP3A4的受質併用。此外，deferasirox對鐵的親和力雖然比鋁高，但因其為三價離子之螯合劑，仍應避免與含鋁的制酸劑併用。表一簡列可能產生交互作用之藥物。

表一 與Deferasirox有關之藥物交互作用簡表

藥物分類	藥物	影響
UGT enzyme inducer	Rifampicin Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital Ritonavir	減少Deferasirox血中濃度
CYP1A2	Theophylline	增加Theophylline的血中濃度
CYP2C8	Repaglinide	增加Repaglinide的血中濃度
CYP3A4	Axitinib	減少Axitinib的血中濃度
Bile Acid Sequestrants	Cholestyramine	減少Deferasirox的血中濃度

四、臨床療效

Deferasirox第三期臨床試驗9共收納586位併有輸血性血鐵質沉積的β型海洋性貧血患者，將其隨機分配接受deferasirox或目前標準的鐵螯合劑deferoxamine，並根據患者的肝臟鐵濃度(Liver iron concentration, LIC)決定藥物劑量(deferasirox:5~30mg/kg; deferoxamine: 20~>50mg/kg)，主要試驗終點(primary endpoint)為肝臟鐵濃度與基期相比有減少或是維持不變。經為期一年試驗結果發現，肝臟鐵濃度<7mg Fe/g (dry weight)使用deferasirox的效果劣於deferoxamine (達成率deferasirox 34% vs. deferoxamine 72%)；肝臟鐵濃度≥7mg Fe/g (dry weight)使用deferasirox的效果不劣於deferoxamine (達成率deferasirox 58.6% vs. deferoxamine 58.9%)，絕對改變量為-5.3±8.0mg Fe/g dw (p<0.001)，表二。另外，EPIC trial¹⁰針對1744位各種輸血依賴性患者(包括海洋性貧血、骨髓造血功能不良症候群、再生不良性貧血、鐮刀型貧血及其他罕見型貧血)進行為期52週的研究，結果顯示

Deferasirox能顯著降低患者的血清儲鐵蛋白(與基期相比-264 ng/ml, p<0.0001)。

Dudley J. Pennell et al. (2010)¹¹另對於deferasirox是否能降低或預防β型海洋性貧血患者的心臟鐵過量(cardiac iron overload)進行相關研究，研究共收納119位輸血性血鐵質沉積、左心室射出分率(left ventricular ejection fraction, LVEF)≥56%的β型海洋性貧血患者，並依心臟磁振造影(CMR)其所測得的心肌T2*(Myocardial T2*)分成治療心臟鐵過量族群(myocardial T2* 5-20ms)與預防心臟鐵過量族群(myocardial T2*≥20ms)，deferasirox的起始劑量分別是30mg/kg/day與20-30mg/kg/day，每三個月進行評估與劑量調整。為期一年的研究結果顯示，治療組心肌T2*有65%得到改善、14.3%維持不變，T2*與基期相比改善16% (原始值為11.2 ms(±40.5%)，一年後值為12.9 ms(±49.5%)，p<0.001)，而LVEF維持在正常範圍(原始值為67.4 (±5.7%)，一年後值為67.0 (±6.0%)，-0.3%，p=0.53)；預防組

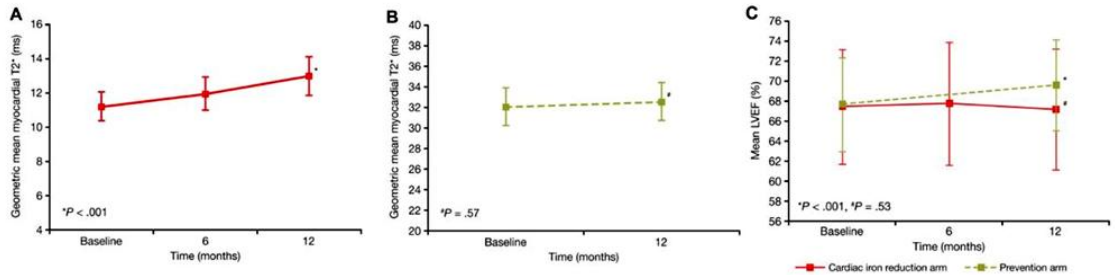
心肌T2*維持在正常範圍(原始值為32.0 ms±25.6%，一年後值為32.5ms±25.1%，+22%，p = 0.57)，LVEF亦維持在正常範圍(原始值為67.7(±4.7%)，一年後值為69.6(±4.5%)，+1.8%，p<0.001)，圖三。

表二10 肝臟鐵濃度(LIC)絕對改變量

No. patients	No. Patients (means ± SD)	
	Deferasirox	Deferoxamine
No. patients	268	273
Patients evaluated by biopsy or SQUID		
All LIC values	268 (-2.4 ± 8.2)	273 (-2.9 ± 5.4)
LIC below 7 mg Fe/g dw	83 (4.0 ± 3.8)	87 (0.13 ± 2.2)
LIC at least 7 mg Fe/g dw	185 (-5.3 ± 8.0)*	186 (-4.3 ± 5.8)
Patients evaluated by biopsy only		
All LIC values	224 (-3.0 ± 8.8)	230 (-3.2 ± 5.7)
LIC below 7 mg Fe/g dw	52 (5.6 ± 3.8)	55 (0.5 ± 2.5)
LIC at least 7 mg Fe/g dw	172 (-5.6 ± 8.2)*	175 (-4.4 ± 6.0)
Patients evaluated by SQUID only		
All LIC values	44 (0.5 ± 2.9)	43 (-1.1 ± 1.9)
LIC below 7 mg Fe/g dw	31 (1.4 ± 2.1)	32 (-0.5 ± 1.3)
LIC at least 7 mg Fe/g dw	13 (-1.5 ± 3.7)	11 (-2.9 ± 2.3)

*P = .001; deferasirox populations with a statistically significant reduction in LIC from baseline; 1-sample Student t test (1-sided, alpha = 2.5%).

圖三 Dudley J. Pennell et al. (2010) 心肌T2*與LVEF的改變量



一般建議可預期壽命大於一年的輸血依賴型患者，在接受大於20單位的紅血球(每單位紅血球約含200-250 mg的鐵)或血清儲鐵蛋白(serum ferritin)大於1000µg/L應開始進行排鐵治療¹²。而deferasirox在成人及兒童的慢性輸血性血鐵質沉積的建議起始劑量為20mg/kg/day，

之後依照患者的反應及血清儲鐵蛋白的治療目標維持劑量或每三至六個月以5-10 mg/kg/day調整，若患者血清儲鐵蛋白持續大於2500µg/L，則最大劑量可調整至40mg/kg/day，但血清儲鐵蛋白若低於500 ng/mL則應考慮中止治療⁸。肝腎功能不全患者(Child-Pugh class B; Clcr 40-60 mL/minute)

應調整起始劑量至10mg/kg/day。嚴重腎功能不全(Clcr <40ml/min或Scr >正常值上限兩倍)、血小板數<50,000/mm³、高危險性骨髓增生不良症候群患者禁用。此外，因目前仍無法確知deferasirox是否會分泌

至乳汁，因此服用此藥之婦女應避免授乳。而deferasirox在FDA懷孕用藥分級列為C級，醫師在處方此藥給孕婦前應謹慎評估其風險效益。

五、不良反應⁸

Deferasirox可能引起與劑量相關副作用如胃腸道不適，包括腹痛21-28%、腹瀉5%-20%、噁心2-23%、嘔吐10-21%、皮膚紅疹2-11%，也可能引起血清肌酸酐濃度上升2-38%；而與劑量非相關的副作用有肝臟ALT上升1-8%、頭痛16%、疲倦6%等。在上市後案例(<1%)指出deferasirox也可能引起腎小管壞死(renal tubular necrosis)、急性腎損傷、顆粒球減少(agranulocytosis)，包括血小板減少(thrombocytopenia)及嗜中性球減少(neutropenia)、肝臟衰竭(hepatic failure)、

聽覺喪失(hearing loss)、早期白內障(cataract)、黃斑病變(reinal disorder)、眼內壓升高(intraocular pressure increased)、胃腸道出血(gastrointestinal hemorrhage)及暈眩(dizziness)。因此，使用deferasirox治療期間應小心患者血球減少之不良反應，並監視肝、腎功能及定期進行聽覺、視力檢查。用藥期間，患者也應避免從事開車或從事需要高警覺性的工作，若發生不明原因之白血球低下或肝、腎功能不全時，應即時停藥並採取適當的醫療措施。

六、病患衛教¹³

Deferasirox應每日一次且於進食前30分鐘空腹服用。使用方式為將deferasirox放入約100~200毫升的水、蘋果汁或柳橙汁(不可溶於碳酸飲料或牛奶)，攪拌到藥

錠溶解成懸浮液後喝下，若杯底還有任何殘餘物須再以少量水或上述果汁將其溶解後服下。

七、結論

Deferoxamine (Desferal®，除鐵能)為排鐵治療劑的一線選擇，但因每週需皮下或靜脈輸注5-7天而每次需持續8-12小時的療程，常造成患者的順從性較差。新一

代口服排鐵劑deferasirox (Exjade®，易解鐵)的上市，不僅提供患者口服給藥的方便性而患者也可免於長時間連續注射之苦，相較於deferoxamine (Desferal®，除鐵能)，

deferasirox (Exjade® , 易解鐵) 只需每日口服一次在使用上患者皆有較高的接受度

與滿意度^{14,15}，而因不需進行持續性的輸注療程，連帶提升患者生活上的品質。

八、參考資料

1. Iron Health Alliance: Iron Toxicity Management Global Initiative. LPI and NTBI: Biochemistry. <http://www.ironhealthalliance.com/diagnostics/lpi-ntbi-measurement/biochemistry.jsp>
2. Patricia Ault, RN, MS, NP-C, FNP-C, and Karen Jones, RN, CCRP. Understanding Iron Overload: Screening, Monitoring, and Caring for Patients With Transfusion- Dependent Anemias. Clin J Oncol Nurs. 2009 Oct;13(5):511-7.
3. A. Victor Hoffbrand, Ali Taher and Maria Domenica Cappellini. How I treat transfusional iron overload. Blood 2012 120: 3657-3669
4. 衛生福利部食品藥物管理署-Exjade
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(anyu4hi30nzbab451pmmjc55\)\)/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02024603](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(anyu4hi30nzbab451pmmjc55))/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02024603).
5. Hider RC, Zhou T. The design of orally active iron chelators. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:141-54
6. Séchaud R, Robeva A, Belleli R, Balez S. Absolute oral bioavailability and disposition of deferasirox in healthy human subjects. J Clin Pharmacol. 2008 Aug;48(8):919-25
7. Galanello R, Piga A, Cappellini MD, Forni GL, Zappu A, Origa R, Dutreix C, Belleli R, Ford JM, Rivière GJ, Balez S, Alberti D, Séchaud R. Effect of food, type of food, and time of food intake on deferasirox bioavailability: recommendations for an optimal deferasirox administration regimen. J Clin Pharmacol. 2008 Apr;48(4):428-35
8. Deferasirox in Lexi-Drugs, retrieved September 17,2013, from Lexicomp
9. Maria Domenica Cappellini, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. Blood, 1 May 2006 volume 107, number 9.
10. Cappellini MD, Porter JB, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin trends: prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with various transfusiondependent anemias. Haematologica. 2010 Apr;95(4):557-66.
11. Dudley J. Pennell, et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in β -thalassemia. Blood. 2010 Mar 25;115(12):2364-71

12. F.J.L.M. Haas, et al. Transfusion reactions and related conditions. In: Blood transfusion guideline. Utrecht (The Netherlands): Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO; 2011. p. 278-320.
13. Deferasirox: Patient Education - Adult Medication, retrieved September 17, 2013, from Lexicomp.
14. Trachtenberg F, et al. Iron chelation adherence to deferoxamine and deferasirox in thalassemia. *Am J Hematol.* 2011 May;86(5):433-6.
15. Taher A, et al. Improved treatment satisfaction and convenience with deferasirox in iron-overloaded patients with beta-Thalassemia: Results from the ESCALATOR Trial. *Acta Haematol.* 2010;123(4):220-5