

# 罗特西普对中国 $\beta$ 地中海贫血患者的临床疗效观察\*

黄秋莹<sup>1</sup> 周亚丽<sup>1</sup> 周天红<sup>1</sup> 杨蓓蓓<sup>1</sup> 韦长青<sup>1</sup> 尹晓林<sup>1</sup> 廖桂萍<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:总结首个促进红细胞生成药物罗特西普对中国  $\beta$  地中海贫血患者真实世界应用的临床疗效和安全性。方法:回顾性分析 2022 年 5 月至 2023 年 1 月在我院诊断为  $\beta$  地中海贫血患者的临床资料,罗特西普根据药物说明书给药,收集患者的有效性和安全性数据。结果:共纳入 6 例接受罗特西普治疗的  $\beta$  地中海贫血患者,2 例非输血依赖型患者血红蛋白分别提高了 1.8 g/dL 和 2.3 g/dL;4 例输血依赖型患者中 2 例输血量分别下降了 40.0% 和 80.7%,输血前血红蛋白分别提高到 10.1 g/dL 和 10.3 g/dL。结论:罗特西普能够提高非输血依赖型  $\beta$  地中海贫血的血红蛋白水平,减少输血依赖型患者的输血,在中国人群中有良好的疗效。未来需要积累更多的数据,以期改善中国  $\beta$  地中海贫血患者的预后。

**[关键词]** 地中海贫血;罗特西普;输血

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.03.011

[中图分类号] R556.6 [文献标志码] A

## Clinical efficacy of luspatercept in patients with $\beta$ -thalassemia in China

HUANG Qiuying ZHOU Yali ZHOU Tianhong YANG Beibei WEI Changqing  
YIN Xiaolin LIAO Guiping

(Department of Hematology, 923 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Nanning, 530021, China)

Corresponding author: LIAO Guiping, E-mail: lgp303xy@163.com

**Abstract Objective:** To summarize the clinical efficacy and safety of luspatercept, the first erythroid maturation agent, in Chinese  $\beta$ -thalassemia patients in real-world study. **Methods:** A retrospective analysis was carried out in patients diagnosed with  $\beta$ -thalassemia from May 2022 to January 2023. Luspatercept was prescribed according to drug instruction. The efficacy and safety data of patients were collected. **Results:** A total of 6 patients with  $\beta$ -thalassemia were included. The hemoglobin level increased in two non-transfusion dependent thalassemia patients by 1.8 g/dL and 2.3 g/dL, respectively. Two among the four transfusion dependent thalassemia patients had decreased need for blood transfusion by 40.0% and 80.7%, respectively. The hemoglobin level before transfusion were increased to 10.1 g/dL and 10.3 g/dL. **Conclusion:** Luspatercept can improve the hemoglobin level in non-transfusion dependent  $\beta$ -thalassaemia patients, and reduce the need for blood transfusion in transfusion dependent patients, and has a good efficacy in Chinese population. More accumulated data is needed to improve the prognosis of Chinese patients with  $\beta$ -thalassemia.

**Key words** thalassemia; luspatercept; transfusion

地中海贫血是由于合成血红蛋白的珠蛋白链基因缺陷、珠蛋白生成减少或缺如导致的一组先天性溶血性疾病。根据受累基因,主要分为  $\alpha$  地中海贫血和  $\beta$  地中海贫血(后简称为  $\beta$  地贫)<sup>[1-2]</sup>。 $\beta$  地贫在我国主要流行在华南地区,广东、广西是高发区域<sup>[3]</sup>。按照疾病的严重程度,分为输血依赖型(transfusion dependent thalassemia, TDT)和非输血依赖型(non-transfusion dependent thalassemia,

NTDT),前者需要依赖于规律输血才能长期存活<sup>[4]</sup>。地中海贫血的主要发病机制是无效造血,即红细胞在未成熟阶段早期死亡,不能产生足够的成熟红细胞<sup>[5-6]</sup>。罗特西普(luspatercept)是一种新型融合蛋白,可阻断转化生长因子- $\beta$  超家族红细胞生成抑制剂,抑制无效造血,成为首个进入临床的红细胞成熟剂<sup>[7-8]</sup>。在奠定罗特西普获批的全球多中心随机对照研究(BELIEVE 研究)中,证明罗特西普可以显著减少 21% 的 TDT 患者的输血量达 33% 以上<sup>[9]</sup>。在 NTDT 患者中,77% 使用罗特西普的患者能够提高血红蛋白(hemoglobin, Hb) 1 g/dL 以上<sup>[10]</sup>。通过减轻无效造血,还可以降低患者的铁负荷<sup>[11]</sup>。然而上述研究均未纳入中国人群,罗特西普在中国患者的疗效缺乏报道。本研究

\*基金项目:广州市生命绿洲公益服务中心血液病领域科研基金项目(No:GZLZ-HEMA-008);广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题(No:Z-A20231086)

<sup>1</sup>中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院血液科(南宁,530021)

通信作者:廖桂萍, E-mail: lgp303xy@163.com

主要探讨罗特西普对中国 β 地贫患者的疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

本研究纳入中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院 2022 年 5 月至 2023 年 1 月使用罗特西普的成人 β 地贫患者。所有患者基因检测诊断 β 地贫突变双重杂合子或纯合子,临床符合 TDT 或 NTDT;不合并其他类型的溶血性贫血,如自身免疫性溶贫。用药期间不使用其他类型的促造血药物,如沙利度胺、促红细胞生成素等,但可以使用祛铁药物。切脾后血小板计数  $>1\ 000 \times 10^9/L$  者不建议用药。TDT 和 NTDT 的诊断标准参考罗特西普临床试验标准<sup>[4-5]</sup>,即入组前 6 个月输血量  $\geq 6\ U$ ,且输血间隔  $\leq 45\ d$  者诊断为 TDT;否则为 NTDT。

### 1.2 用药方法

参考指南和说明书,罗特西普起始剂量为  $1\ mg/kg$  皮下注射,每 3 周 1 次。连续用药 2 次,输血量下降  $< 33\%$ ,或者未输血患者 Hb 上升  $< 1\ g/dL$ ,建议患者加量至  $1.25\ mg/kg$ <sup>[6]</sup>。

### 1.3 随访和疗效评估

记录患者用药前 Hb、输血量。用药期间,记录患者 Hb、输血情况及不良反应。根据前期罗特西普治疗 TDT 和 NTDT 的临床试验疗效标准,结合我科患者治疗现状,拟定疗效标准如下:对于 TDT 患者,用药后平均输血前 Hb 不低于用药后的平均输血前 Hb,且平均每月输血量下降  $33\%$  以上;对于 NTDT 患者,用药后平均 Hb 高于用药前平均 Hb  $1\ g/dL$  以上。对于 NTDT 患者,为了排除输血的干扰,输血后间隔  $14\ d$  以上的 Hb 记录为有效 Hb。

### 1.4 统计学处理

计数资料以例(%)表示,计量资料以中位数(范围)表示。

## 2 结果

### 2.1 患者基线资料

共纳入 6 例患者,其中 2 例患者诊断为 NTDT,4 例患者诊断为 TDT;男 2 例,女 4 例;中位年龄为 20(18~31)岁;开始输血的中位年龄为 2(1~13)岁。6 例患者的一般临床特征见表 1。

表 1 接受罗特西普治疗的 6 例 β 地贫患者的临床特征

患者编号	性别	年龄/岁	基因型	开始输血年龄/岁	是否切脾	用药前 6 个月输血量/U	用药前 6 个月最大输血间隔/d	诊断
1	女	31	CD41-42/βE	13	是	6	不适用	NTDT
2	女	20	CD-28/CD-28	3	是	6	不适用	NTDT
3	男	18	CD41-42/CD17	1	是	20	30	TDT
4	女	20	CD41-42/IVS-2-654	1	无	36	20	TDT
5	男	21	CD17/17-- <sup>SEA</sup> /αα	4	无	12	30	TDT
6	女	19	CD17/CD17	1	是	24	30	TDT

### 2.2 患者使用罗特西普后疗效分析

6 例患者接受罗特西普治疗 2~7 次,使用罗特西普治疗后平均 Hb 和输血量变化见表 2。第 6 例患者因为出现抗人球蛋白试验阳性,考虑合并自身免疫性溶血性贫血,早期停药;其余 5 例患者均在用药过程中加量至  $1.25\ mg/kg$ 。

2 例 NTDT 患者(第 1 例和第 2 例),平均 Hb 分别提高了  $1.8\ g/dL$  和  $2.3\ g/dL$ ,达到有效,见图 1a、b。

4 例 TDT 患者中,第 4 例患者使用罗特西普后输血量由  $6\ U/月$  下降至  $1.1\ U/月$ ,平均输血前 Hb 上升,判断为有效。详细经过见图 1c。第 5 例已由沙利度胺转换为罗特西普。患者 4 岁开始输血,平均每月输血 1 次,输血前 Hb 维持  $7\sim 8\ g/dL$ 。2019 年 9 月开始接受沙利度胺  $50\ mg/d$ ,脱离输血,Hb 维持在  $10.8\sim 11.9\ g/dL$ 。2022 年 8 月停用沙利度胺,改用罗特西普治疗。输血前 Hb

有大幅度提升,自  $7.4\ g/dL$  提高到  $10.1\ g/dL$ ,治疗有效(图 1d)。

### 2.3 患者不良反应

所有患者治疗期间均出现罗特西普常见的不良反应,如背痛、头疼等不适,未观察到血栓性不良反应。第 6 例患者在用药期间出现输血量上升,黄疸加重,复查抗人球蛋白试验为阳性,考虑合并自身免疫性溶血性贫血,停止用药;其余患者因经济原因自行停止用药。

## 3 讨论

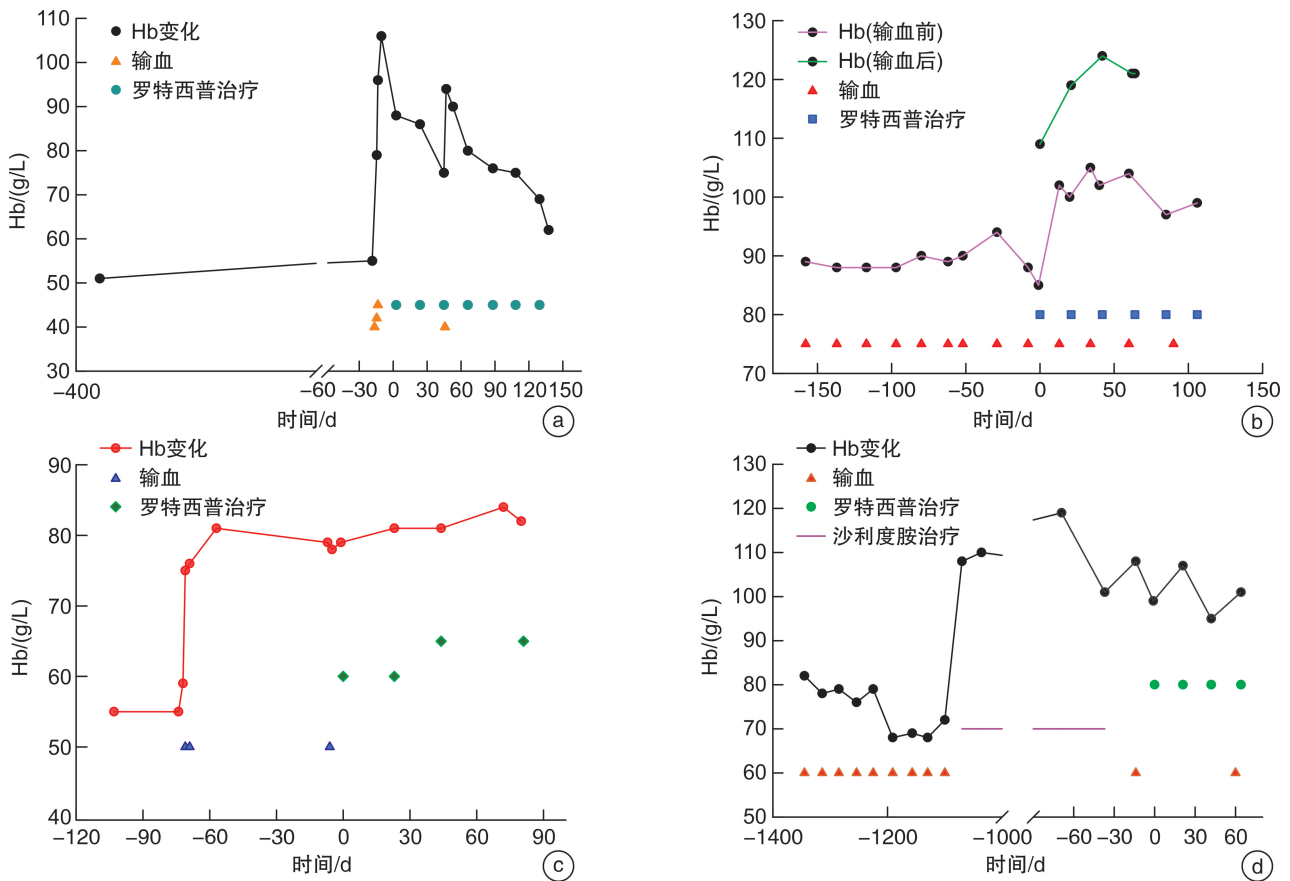
本组 2 例 β-NTDT 患者分别使用罗特西普 81 d 和 134 d,在输血量减少乃至脱离输血的情况下,平均 Hb 分别上升了  $1.8\ g/dL$  和  $2.3\ g/dL$ ,与既往研究报道罗特西普对 NTDT 的优越疗效相一致<sup>[10,12]</sup>。在 BEYOND 研究中,77% 的 NTDT 患者 Hb 提高了  $1\ g/dL$  以上,平均 Hb 提高了  $1.5\ g/dL$ 。BEYOND 研究的是用药后 13~24 周平均

Hb 与用药前的比较,以期药物达到稳态浓度、Hb 稳定后比较更为科学<sup>[10-13]</sup>。本研究做了一定的更改,直接对比用药前后的 Hb 浓度,主要是罗特西普刚刚进入市场,价格比较昂贵,多数患者的用药情况取决于其经济状况。本组 2 例患者均分别在

用药 4 次和 7 次后停止用药,就是基于其经济状况主动停药。由于罗特西普起效迅速,中位起效时间仅为 8 d<sup>[14]</sup>,这一差别并不影响罗特西普疗效的总体判断。

表 2 6 例患者使用罗特西普治疗后平均 Hb 和输血量变化

患者编号	用药次数	疗程/d	平均 Hb/(g/dL)			平均输血量/(U/月)			疗效
			用药前	用药后	提高值	用药前	用药后	下降/%	
1	7	134	5.8	7.6	1.8	1.0	0.45	55	有效
2	4	81	5.9	8.2	2.3	1.1	0	无法判断	有效
3	5	86	6.0	7.0	1.0	3.3	4.9	-48.5	无效
4	6	106	8.8	10.3	1.5	6.0	1.1	81.7	有效
5	4	75	7.4	10.1	2.7	2.0	1.2	40.0	有效
6	2	21	5.8	7.8	2.0	3.0	5.0	-66.7	无法判断



a: 患者 1; b: 患儿 2; c: 患者 4; d: 患者 5。

图 1 罗特西普治疗有效的 4 例患者治疗情况及 Hb 变化

NTDT 患者尽管不如 TDT 严重,但是由于治疗不充分,其并发症更多,长期生存差<sup>[15-16]</sup>。研究表明 Hb 水平与 NTDT 患者的并发症密切相关。前瞻性研究表明, Hb 稳定在 10 g/dL 可以明显减少 NTDT 患者的并发症<sup>[17]</sup>。Hb 未达到 10 g/dL 的患者相较于 Hb 10 g/dL 以上的患者,并发症发生的风险提高 6.8 倍<sup>[18]</sup>。因此有学者明确提出,

NTDT 患者需要以 Hb 10 g/dL 为治疗目标<sup>[19-20]</sup>。本组 2 例患者基线水平均在 5~7 g/dL,属于 NTDT 患者中最严重的一组。经过罗特西普治疗后 Hb 均有明显提高,但治疗后 Hb 与目标值(10 g/dL)有较大差距。对 BEYOND 研究的亚组分析表明,罗特西普治疗前基线 Hb 水平 < 7 g/dL 患者中,仅 11% 的患者治疗后达到 Hb > 10 g/

dL<sup>[21]</sup>。因此该类患者仍然需要适当的输血以提高其 Hb 水平,减少远期并发症。

国际地贫协会制定的 TDT 治疗指南指出<sup>[22]</sup>,规律输血维持输血前 Hb $\geq$ 9 g/dL 是保障 TDT 患者长期生存的前提条件,输血前 Hb 水平与 TDT 患者的死亡率密切相关<sup>[23]</sup>。然而大样本的回顾性分析表明,我国由于血源紧张,只有 29% 的患者能够达到足量输血<sup>[24]</sup>。本组 4 例患者在使用罗特西普前尽管规律输血,均未达到平均输血前 Hb 9 g/dL 以上的水平。使用罗特西普后 2 例输血量分别下降了 40.0% 和 81.7%。基于 NTDT 疗效标准同样的理由,本研究未能观察用药后 13~24 周的输血量下降,而是直接比较用药前后的输血量下降。BELIEVE 的研究表明,21% 的患者在用药的 13~24 周输血量减少 33% 及以上<sup>[21]</sup>。然而对希腊人群的真实世界研究表明,罗特西普治疗 TDT,最高可达 50% 的患者输血量下降<sup>[25-26]</sup>。在联合使用罗特西普和输血后,2 例患者在输血量减少的基础上,平均输血前 Hb 水平分别达到 10.1 g/dL 和 10.3 g/dL。提示在血源紧张的地区,罗特西普有助于更多患者提高输血前 Hb 水平,提高疗效,抑制其无效造血。

总之,尽管本研究仅纳入 6 例患者,但初步显示了罗特西普对中国人群的疗效显著。2 例 NTDT 患者 Hb 水平提高,4 例 TDT 患者中 2 例输血量下降、输血前 Hb 达到 9 g/dL 以上。提示罗特西普可以减少输血,提高 Hb 水平,有效缓解血源紧张。未来需要更大样本量的观察以证实罗特西普在中国患者中的疗效。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 周亚丽,王丽,张琪,等.成人 $\beta$ -地中海贫血:从病理生理机制到新型临床治疗进展[J].临床血液学杂志,2022,35(11):835-839.
- [2] Yousuf R, Akter S, Wasek SM, et al. Thalassemia: A Review of the Challenges to the Families and Caregivers[J]. Cureus, 2022, 14(12): e32491.
- [3] Lai K, Huang G, Su L, et al. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 920.
- [4] Shash H. Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: A Panoramic Review [J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(10): 1496.
- [5] Cazzola M. Ineffective erythropoiesis and its treatment [J]. Blood, 2022, 139(16): 2460-2470.
- [6] Bou-Fakhredin R, Rivella S, Cappellini MD, et al. Pathogenic Mechanisms in Thalassemia I: Ineffective Erythropoiesis and Hypercoagulability [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2023, 37(2): 341-351.
- [7] Taher AT, Cappellini MD. Luspatercept for  $\beta$ -thalassemia: beyond red blood cell transfusions [J]. Expert Opin Biol Ther, 2021, 21(11): 1363-1371.
- [8] Musallam KM, Sheth S, Cappellini MD, et al. Luspatercept for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: time to get real [J]. Ther Adv Hematol, 2023, 14: 20406207231195594.
- [9] Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia [J]. N Engl J Med, 2020, 382(13): 1219-1231.
- [10] Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial [J]. Lancet Haematol, 2022, 9(10): e733-e744.
- [11] Garbowski MW, Ugidos M, Risueno A, et al. Luspatercept stimulates erythropoiesis, increases iron utilization, and redistributes body iron in transfusion-dependent thalassemia [J]. Am J Hematol, 2023 Oct 2. doi:10.1002/ajh.27102. Online ahead of print.
- [12] Piga A, Longo F, Gamberini MR, et al. Long-term safety and erythroid response with luspatercept treatment in patients with  $\beta$ -thalassemia [J]. Ther Adv Hematol, 2022, 13: 20406207221134404.
- [13] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组,刘容容,李莉娟,等.中国输血依赖型 $\beta$ 地中海贫血诊断与治疗指南(2022年版)[J].中华血液学杂志,2022,43(11):889-896.
- [14] Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with  $\beta$ -thalassemia [J]. Blood, 2019, 133(12): 1279-1289.
- [15] Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, et al. Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: An Update on Complications and Management [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(1): 182.
- [16] Musallam KM, Vitrano A, Meloni A, et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia [J]. Haematologica, 2021, 106(9): 2489-2492.
- [17] Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, et al. Morbidity-free survival and hemoglobin level in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: a 10-year cohort study [J]. Ann Hematol, 2022, 101(1): 203-204.
- [18] Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia [J]. Ann Hematol, 2021, 100(7): 1903-1905.
- [19] Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD.  $\beta$ -Thalassemias [J]. N Engl J Med, 2021, 384(8): 727-743.
- [20] Saliba AN, Musallam KM, Taher AT. How I treat non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia [J]. Blood, 2023, 142(11): 949-960.

- the prevention of the effects of leukostasis in acute leukemia [J]. Arch Intern Med, 1977, 137 (9): 1246-1247.
- [23] Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and Meta-analysis [J]. Leuk Res, 2014, 38(4): 460-468.
- [24] Kim K, Konopleva M, DiNardo CD, et al. Urgent cytoreductive chemotherapy for newly diagnosed patients with AML is safe and feasible and facilitates enrollment on investigational clinical trials [J]. Blood, 2020, 136(Supplement 1): 2-4.
- [25] Zhao J, Bewersdorf JP, Jaszczur S, et al. High dose cyclophosphamide for cytoreduction in patients with acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis or leukostasis [J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62 (5): 1195-1202.
- [26] Malani D, Murumägi A, Yadav B, et al. Enhanced sensitivity to glucocorticoids in cytarabine-resistant AML [J]. Leukemia, 2017, 31(5): 1187-1195.
- [27] Cerrano M, Chevret S, Raffoux E, et al. Benefits of dexamethasone on early outcomes in patients with acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis: a propensity score matched analysis [J]. Ann Hematol, 2023, 102(4): 761-768.
- [28] Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical Practice-Evidence-Based approach from the writing committee of the american society for apheresis: the eighth special issue [J]. J Clin Apher, 2019, 34(3): 171-354.
- [29] Lee H, Han JH, Kim JK, et al. Effectiveness of leukapheresis on early survival in acute myeloid leukemia: An observational propensity score matching cohort study [J]. J Clin Apher, 2023, 38(6): 727-737.
- [30] Zhang D, Zhu Y, Jin Y, et al. Leukapheresis and Hyperleukocytosis, Past and Future [J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 3457-3467.
- [31] Stahl M, Shallis RM, Wei W, et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study [J]. Leukemia, 2020, 34(12): 3149-3160.
- [32] Schmidt F, Erlacher M, Niemyer C, et al. Leukoreductive response to the combination of sorafenib and chemotherapy in hyperleukocytosis of FLT3-ITD mutated pediatric AML [J]. Front Pediatr, 2022, 10: 1046586.
- [33] Libourel EJ, Klerk CPW, van Norden Y, et al. Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for thrombosis in acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2016, 128(14): 1854-1861.

(收稿日期:2024-01-23)

(上接第204页)

- [21] Musallam KM, Taher AT, Porter JB, et al. A closer look at changes in hemoglobin levels in patients with non-transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia treated with luspatercept: post hoc analysis of the phase 2 BEYOND trial [J]. Blood, 2022, 140 (Supplement 1): 5358-5359.
- [22] Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia [J]. HemaSphere, 2022, 6(8): e732.
- [23] Musallam KM, Barella S, Origa R, et al. Pretransfusion hemoglobin level and mortality in adults with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia [J]. Blood, 2023 Nov 17; blood. 2023022460. doi: 10.1182/blood.2023022460. Online ahead of print.
- [24] 李静,周天红,唐卒卒,等.广西重型 $\beta$ 地中海贫血患者贫血和铁超载现状调查 [J]. 中国输血杂志, 2019, 32(2): 183-185.
- [25] Mukherjee S, Brown-Bickerstaff C, McBride A, et al. Real-World Outcomes of Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (LR-MDS) Treated with Luspatercept: An Evaluation of US Clinical Practice Utilization and Treatment Patterns [J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 944-946.
- [26] Roccotelli D, Grande D, Cicco G, et al. Real-life experience with luspatercept in transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia [J]. Ann Hematol, 2023, 102 (10): 2965-2967.

(收稿日期:2023-09-04)