

## DEFERASİROKS ETKİNLİK VE GÜVENLİĞİ

Prof. Dr. Yeşim Aydınok

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji BD, İzmir  
e-mail: yesim.aydinok@ege.edu.tr

---

### ABSTRACT

Deferasirox represents a new class, tridentate oral iron chelator. It has an extended half-life, allowing for once daily administration. The efficacy and safety of Deferasirox has been assessed in Phase I and II clinical studies since 1998. Ultimately, it has been granted Food and Drug Administration (FDA) approval for the treatment of chronic iron overload in patients over 2 years of age. It is mainly excreted in the feces, with less than 10% urinary excretion. It has been shown to be effective and well tolerated in both paediatric and adult patients with acceptable adverse effects. The improvement in patient tolerability makes this an attractive option for patients with thalassaemia who need life-long iron chelation treatment.

Deferasirox, 1998'den beri Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda kullanılmakta olup, 2003 yılında başlatılan ve tüm dünyada 586 pediatrik ve erişkin  $\beta$  talasemi major'lu hastanın katıldığı Faz III çalışma sonunda (1), Kasım 2005'te, 2 yaş üzerinde demir yüklü hastaların demir şelasyonunda kullanılmak üzere FDA onayı, ardından EMEA onayı almış ve Mart 2008'de ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

### Deferasirox kimyasal yapısı

Fe+3'e afinitesi yüksek, tridentate bir demir şelatörüdür. Yani bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 2 deferasirox molekülü gerekir. Suda eriyebilir tablet formundadır. Günde tek doz oral kullanımı, 24 saat yeterli şelasyon etkinliğini sürdürebilmesini sağlar. Hepatik alım ve metabolize edilmesini izleyerek (açılglukuronid) başlıca biliyer yolla ince barsağa atılır (<%10 idrarla atılmaktadır). Çinko ve bakır gibi 2 değerli elementlere afinitesi çok düşüktür.

### Deferasirox'un dozu

125, 250 veya 500 mg tablet formda bulunmaktadır. Önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg/gündür. Ancak aylık transfüzyon gereksinimi >14 ml/kg ERT olan hastalarda başlangıç dozu, 30 mg/kg/gündür. Buna karşın aylık gereksinimi <7 ml/kg ERT olan hastalarda başlangıç dozunun 10 mg/kg/gün olması yeterlidir.

ERT (ml/kg/ay) = [ERT volüm (ml) x ERT Hct (%)] x ERT Ünit (aylık sayı) / hasta ağırlık (kg)

Yanısıra, eğer vücut demir birikimini azaltmak istenirse, seçilecek doz 30 mg/kg/gün olmalıdır. Çalışmalar, 20 mg/kg/gün dozların demir yükünü aynı seviyelerde korumada, 30 mg/kg/gün dozların ise demir yükünü azaltmada etkin olduğuna işaret etmektedir (2).

### Deferasirox'un uygulanması

Deferasirox yemekten 30 dk. önce 100-200 ml suda (elma veya portakal suyu olabilir) eritilerek suspansiyon haline getirilir. Karbonatlı içecekler ve süt ile alınmamalıdır. Karbonatlı içeceklerde köpürür ve sütte yavaş çözünür. Eritilirken metal kaşık kullanılmamalıdır. İçildikten sonra, geride kalan ilaç partikülleri, az suda çalkalanıp yutulur. Tabletler çiğnenmemeli ve bütün olarak yutulmamalıdır. Alüminyumlu antiasidlerle birlikte kullanılmamalıdır.

Deferasirox etkinlik izlemi: Aylık serum ferritin seviyeleri ile ilaç yanıtının değerlendirilmesi önerilir. 3-6 aylık izlem sonunda, serum ferritin seviyeleri temelinde doz ayarlaması yapılabilir. Doz ayarlamaları 5-10 mg/kg/g dozlarda arttırma veya azaltma şeklinde gerçekleştirilir. Serum ferritin, progresif olarak azalarak, 1000 µg/L düzeylerine indiğinde, Deferasirox dozu azaltılarak, serum ferritin 500 – 1000 µg/L seviyelerinde korunmaya çalışılır. Serum ferritin 500 µg/L düzeyin altına düşer ve ısrarla bu seviyenin altında kalırsa, ilacın sonlandırılması önerilmektedir. Ancak düzenli transfüzyon rejimi ile izlenen hastalarda, serbest demir toksisitesini önlemek üzere, serum ferritin 500 µg/L üzerine çıkıncaya dek 10 mg/kg/gün gibi minimal bir efektif dozun sürdürülmesi yerinde olabilir (kişisel yaklaşım). 30 mg/kg/g dozların üzerinde deneyim sınırlı olmakla beraber, bu dozun etkisiz kaldığı hastalarda, karaciğer ve özellikle böbrek fonksiyonlarının aylık izlemi ile doz 35-40 mg/kg/güne yükseltilebilmekte ve bu dozlar genellikle iyi tolere edilmektedir (kişisel deneyim).

Deferasirox ile demir şelasyonu: Deferasirox, hepatoseluler labil demir havuzunu ve sirkulasyondaki demiri (retikuloendotelial makrofajlardan salınan demir ve NTBI) mobilize eder. Deferasirox'un kalp hücreleri ve subseluler kompartmanlara girebildiği ve kalp hücrelerinden demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir (3). Bu özelliğin klinik verilerle desteklenmesine gereksinim bulunmakta ve Deferasirox'un kardiyak demir birikimini önleme ve uzaklaştırma açısından etkinliğini değerlendiren prospektif çalışmalar halen sürdürülmektedir.

Deferasirox'un yan etkileri:

### **Serum kreatinini düzeylerinde artış**

Klinik çalışmalarda, ılımlı, doz bağımlı ve progresif olmayan bir artış, hastaların %36'da gözlenmiştir (1). Bununla beraber, serum kreatinin seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. Kreatinin seviyelerinde artış genellikle ilacın başlangıç evresinde (ilk ay sonu) ortaya çıkar, dozla ilişkilidir ve sıklıkla spontan olarak normale geriler. Bu erken değişikliğin normal seviyelere gerilemeye de progresif seyir göstermediği saptanmıştır (4). Klinik çalışmalarda, sadece ileri yaşta ve bazal serum kreatinin düzeyleri de yüksek bulunan az sayıda olguda üst limitin üzerine çıkabilen değerler gözlenmiş, ancak böbrek yetmezliği hiçbir olguda gözlenmemiştir. Deferasiroks, piyasaya çıkmasını izleyerek bildirilen akut böbrek yetmezliği olguları ise, genellikle öncesinde böbrek etkilenimi bulunan olgulardır. Ayda bir kez serum kreatinin izlemi uygundur. Serum kreatinin, başlangıç bazal değerinin >%50'i artış gösterir ise 2 hafta sonra kontrol alınır. Serum kreatinin yine yüksek bulunursa doz 5-10 mg/kg azaltılır. Pediatrik yaş grubundaysa, serum kreatinin normalin üst sınırını aşar ve 2 hafta sonraki kontrolde yine normal üst sınır değerinin üzerinde ise doz 5 -10 mg/kg azaltılır. Hastada daha düşük Deferasiroks dozlarında etkinlik sağlanamadıysa ve uygulanan daha yüksek doz ise kreatinin seviyelerinde artışa neden olmaktaysa, uygulanan dozun ikiye bölünmesi yarar sağlayabilir. Serum kreatininde, normalin üst sınırını aşan progresif artış gözleniyorsa, ilaç sonlandırılır ve duruma göre daha düşük dozdan tekrar başlanması düşünülebilir. Doz azaltılır veya ilaç sonlandırılırsa, serum kreatinin artışı normale döner.

### **Mide-barsak sistemi bulguları**

Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi mide-barsak yakınmaları olguların %26'da gözlenmiştir (1). Hafif ve orta derecede olup, genellikle geçici ve ilacın devamı halinde tolerans gelişen bulgulardır. Diyare şiddetliyse, Deferasiroks dozunun gece alınması yararlı olabilir. Yanısıra sık, sık ve az miktarlarda sıvı alımı ile hidrasyon korunmalıdır. Kafein ve sütü ürünlerden, yağlı, liften zengin ve çok tatlı gıdalardan kaçınılması ve bir süre antidiyareik ilaç kullanımı önerilebilir. Karın ağrısı için, ilacın alınmasını izleyen birkaç saat katı gıda alınmaması, narkotik analjezik ve non-steroid antienflamatuvar ilaçlardan kaçınılması önerilebilir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma: Klinik çalışmalarda hastaların %6'da ALT>5x normalin üst sınırı ve %2'de ALT>10x normalin üst sınırında bulunmuştur (1). Karaciğer fonksiyon testlerinde >5x normalin üst sınırında yükselme durumunda, 1 hafta sonra testin tekrarı uygundur. ALT seviyesinde düşüş olmaması veya yükselmenin devamı halinde, olası nedenlerin gözden

geçirilmesi (viral etyoloji) ve başka bir nedene bağlanamazsa ilaç dozunun 10 mg/kg azaltılması önerilir. ALT>10x normalin üst sınırı olması halinde ilaç geçici olarak sonlandırılır ve testlerin normale dönmesini izleyerek daha düşük dozdan tekrar başlanabilir. Özellikle ALT yüksekliğine, kolestaz enzimlerinde yükselmenin eşlik ediyor olması, hepatotoksisite işareti olarak algılanmalıdır. Kolestaz laboratuvar bulgularının (ALP ve GGT yüksekliği, direk hiperbilirubinemi) eşlik etmediği akut ALT artışları genellikle klinik öneme sahip görünmemektedir.

### **Ciltte döküntü**

Deferasirox tedavisi sırasında ciltte ürtiker tarzı döküntüler gözlenebilmektedir. Hafif olgularda tedaviyi sonlandırmaya gerek olmaksızın döküntü kendiliğinden geriler. Daha şiddetli döküntüde, ilacı kesip, döküntü geçtikten sonra daha düşük dozdan başlayıp, yavaşça doz artımı yapmak uygun olacaktır. Çok şiddetli döküntüde, ilacın sonlandırılması yanısıra kısa süreli ve düşük doz oral steroid uygulaması dikkate alınır.

### **Lens opasitesi ve işitme kaybı**

Çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı tanımlandığından, tedavinin başlangıcında (basal) ve sonra yılda bir kez funduskopi ve yarı lamba ile lensin değerlendirilmesi şeklinde göz ve odometri ile kulak bakışı önerilir.

### **Kaynaklar**

1. Capellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with  $\beta$  thalassaemia. Blood 107; 3455-62, 2006.
2. Cohen A, Masera G, Zoumbos N, et.al. Effect of Iron Intake on Control of Body Iron in Patients with Thalassaemia Major Treated with Deferasirox (Exjade, ICL670). Blood 2005, abs 822.
3. Cabantchik ZI, Link G, Glickstein H, et al. Deferasirox: A journey into labile iron centers of living cardiomyocytes. Blood 106(11), 243a, 2005.
4. Bennett W, Ponticelli C, Piga A, et al. Summary of long-term renal safety data in transfused patients with secondary iron overload receiving deferasirox (Exjade®, ICL670). Blood 2006;108(11):Abstract 3816.

