

İDEAL ŞELASYON ve MALİYET-YARAR ANALİZİ

Prof. Dr. Leyla Aġaoġlu

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı
e-mail: leyla.agaoglu@gmail.com

ABSTRACT

Patients with thalassemia major and other anemias receiving chronic transfusions require chelation therapy to prevent complications from iron overload. Although deferoxamine is an effective iron chelator, it must be administered as an 8-12 hour infusion 5-7 times per week, resulting in impaired health-related quality of life and poor compliance leading to substantial morbidity and mortality. Poor compliance also results in increased costs associated with the management of the complications of iron overload, iron-related complications being a major determinant of cost. Deferiprone is a three-times-daily and deferasirox is a once-daily oral iron chelators. Patients-doctors should be well informed about the properties of an ideal chelator, should perform a meticulous cost-effectiveness analysis of the three available chelators and choose the most appropriate for the patient.

GİRİŞ

Talasemi major, orak hücreli anemi, miyelodisplastik sendrom gibi hastalıklarda yaşam için kronik transfüzyon gereklidir. Kronik transfüzyonun kaçınılmaz sonucu ise vücutta aşırı demir birikimidir. Eğer uygun bir şekilde tedavi edilmezse aşırı demir birikimi kardiyak hastalık, diyabet, osteoporoz, karaciğer hasarı, seksüel gelişme geriliği gibi ciddi morbidite ve erken mortaliteye neden olur. Demir uzaklaştıran bir şelatörün düzenli ve etkin dozda kullanımı bu tür hastalar için yaşamla eş değerdir. Uzun süren araştırmalar sonucunda bugün hasta ve doktorun üç ayrı şelatör seçeneği bulunmaktadır.

DEMİR ŞELATÖRLERİ

1) Deferoksamin (DFO), 1970'li yılların başlangıcından çok yakın zamana kadar, kronik transfüzyona bağlı aşırı demir birikimi olan hastaların tedavisi için, ideal şelatör kabul ediliyordu. Gerçekten de hasta tedaviye uyum gösterirse DFO'nun morbidite ve mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı pek çok çalışmayla kanıtlanmıştır.¹ Heksadentat şelatör olan DFO, demiri sıkıca bağlar ve demir-DFO kompleksi idrar ve gaitayla vücuttan atılır. DFO istenmeyen yan etkiler açısından da oldukça güvenlidir. Ancak DFO hasta (veya ailesi) tarafından hazırlanışı 5-15 dakika alan infüzyonlarla uygulanır. DFO infüzyonu haftanın 5 gecesini, 8-12 saat süreyle, karın veya uyluk cildi altına ince bir iğneyle yapılır. Eski DFO infüzyon pompaları büyük ve gürültülü iken bugün daha küçük ve daha sessiz pompalar kullanılmaktadır. Yine de böyle bir tedavi yönteminin hasta için çok sıkıntılı olduğu ortadadır. DFO etkili ve iyi tolere edilen bir şelatör olmasına rağmen injeksiyon yerindeki lokal reaksiyonlar (kızarıklık, morluk, enfeksiyon), nötropeni ve hematolojik toksisite, nefes darlığı, baş ağrısı, baş dönmesi ve pompa kullanma sıkıntısı gibi nedenler hastaların uyumunu bozmakta, tedaviye uyumsuzluk da aşırı demir yüküne bağlı morbidite ve erken mortalite ile sonuçlanmaktadır.

2) Deferipron (DFP), insanlarda ilk kez 1987 yılında kullanılan ağız yoluyla etkili bidentat, yani bir demir iyonunu üç molekülün çevrelediği, şelatördür. DFP'nin avantajı toksik demirin dokulardan şelatlanmasını sağlayacak şekilde kolaylıkla hücre membranlarını geçebilmesidir. Bu özellik

DFP'nin miyositlerin içine girerek kardiyak demiri etkin biçimde uzaklaştırmasına olanak vermektedir.^{2,3} DFP gastrointestinal sistemde yan etkilere neden olabilir. Oldukça ağır olabilen idiyosenkratik yan etkileri arasında eroziv artrit (%5->%20) ve nötropeni (%5), nadiren de agranülositoz (%0.5) sayılabilir. DFP 75 mg/kg/gün olarak üç dozda verilir. İlaç dozu gereğinde 100 mg/kg/gün olabilmekle birlikte bu dozda klinik deneyimler sınırlıdır.^{4,5}

3) Deferasiroks yeni oral tridentat şelatördür. Deferasiroks için faz I klinik çalışmalar 1998 yılında başlamış, ardından hem erişkin ve hem de pediatrik, başta talasemi olmak üzere tüm kronik transfüzyona bağımlı anemilerde, faz II, faz III ve faz IV çalışmaları gerçekleştirilmiş, bu araştırmalar bugüne kadar bir demir şelatörü için yapılan en geniş klinik çalışma programını oluşturmuştur. Deferasiroks, uluslar arası, çok merkezli, randomize faz III çalışmasıyla DFO'dan daha az etkili olmadığı gösterildikten⁶ sonra 2005 yılında Amerika Birleşik Devletleri (FDA), ardından da İsviçre, Kanada ve Avrupa Birliği (EMA) dahil birçok ülkede transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi için ilk seçenek şelatör olarak onay almıştır. Deferasiroks, plazma yarılanma ömrü 8-16 saat olduğu için, günde tek doz uygulama ile , aşırı demir yüklenmesi olan hastalarda doku hasarının esas sorumlusu toksik, transferine bağlanmamış labil plazma demirini sürekli temizleyebilmekte, deferasiroks-demir kompleksi gaita ile atılmaktadır. Deferasiroksun bir özelliği de hasta memnuniyet ve tercihinin DFO'ya göre ileri derece anlamlı şekilde yüksek olmasıdır.⁷

İDEAL ŞELASYON

İdeal bir şelatörün özellikleri

1. Etkinlik
2. Uygunluk
3. Tolerabilite açısından değerlendirilmelidir

Etkinlik: A)İdeal şelatör vücuttaki demir dengesini koruyabilmeli, büyük miktarda hem labil, hem de depo demiri vücuttan uzaklaştırabilmeli ve gereğinde negatif demir dengesi sağlayabilmelidir. B)İdeal şelatör ferrik demir için spesifik ve yüksek affinite, diğer metaller için ise çok düşük affinite göstermelidir. C)İdeal şelatör doku ve hücre içine etkin şekilde penetre edebilmelidir. D)İdeal şelatörün yüksek derecede şelasyon etkisi olmalıdır. E)İdeal şelatör yeniden demir dağılımı yapmamalı, vücudun bir organından uzaklaştırdığı demiri bir başka organa taşımamalıdır. F)İdeal şelatör 24 saat sürekli şelasyon etkisi sağlamalıdır.

Uygunluk: A)İdeal şelatörün gastro-intestinal sistemden biyoyararlılığı yüksek olmadığı ve oral yolla kullanılabilir. B)İdeal şelatörün yarılanma ömrü günde tek doz uygulamayla 24 saat şelasyon sağlanacak şekilde uzun olmalıdır. C)İdeal şelatörle tedaviye hastaların uyumu çok yüksek olmalıdır.

Tolerabilite: İdeal şelatörün advers olay profili çok iyi olmalı, böylece kullanımı toksisite nedeniyle sınırlanmamalıdır.

Kronik transfüzyona bağımlı hastaların kullanabileceği üç şelatörün "ideal şelatöre" ne derece yakın olduklarına bakıldığı zaman: 1) Deferasiroks ve DFP'nin ideal şekilde oral yolla kullanılmasına karşın DFO'nun parenteral uygulandığı, 2) Plazma yarılanma ömrü uzun olduğu için günde tek doz uygulanabilen deferasiroksun "ideal şelatör" tanımına uygun olduğu, yarılanma ömrü orta uzunlukta (<2 saat) olan ve bu nedenle günde üç doz uygulanan DFP'nin bu tanıma tam uymadığı, yarılanma ömrü çok kısa olan ve sürekli infüzyon gerektiren DFO'nun ise bu tanımdan çok uzak olduğu, 3) DFO'nun terapötik indeksinin, orta dozlarda, "ideal şelatör" gibi yüksek, diğer iki şelatörün ise terapötik indekslerinin dozla birlikte arttığı, ancak DFP'de yüksek dozlarda deneyimin sınırlı olduğu ve idiyosenkratik yan etkilerin ağırlık kazanabileceği, 4) Yan etkiler

açısından DFO ve DFP'nin "ideal"den uzak önemli yan etkileri bulunduğu, deferasiroksun yan etkilerinin ise diğer şelatörlere göre daha hafif ve "baş edilebilir" olduğu, 5) Kardiak hücre içine girerek demiri uzaklaştırmak açısından DFO'nun etkinliğinin diğerlerinden daha düşük olduğu, klinik çalışmalara göre DFP'in çok etkin, deferasiroksun da in vitro ve ön klinik çalışmalara göre etkili olduğu ve bu konuyla ilgili klinik araştırmaların devam ettiği görülmektedir.⁴

MALİYET-YARAR ANALİZİ

Maliyet-yarar analizi, özellikle olanaklar sınırlı olduğu durumlarda, hangi tıbbi tedavinin uygulanmasının daha doğru olduğunu belirlemede kullanılan bir araçtır. Amaç bir girişimden beklenen yararların bu girişimin getireceği ek maliyeti haklı kılp kılmadığını ortaya koymaktır. İki veya daha fazla seçeneğin karşılaştırılmasını gerektirir. Genellikle yeni bir tedavinin eskiye göre avantaj ve dezavantajlarını kesin olarak belirlemek için kullanılır ve aşağıdaki şekilde bir oran biçiminde ifade edilir:

$$\text{Maliyet-Yarar oranı} = \frac{\text{Yeniye karşın Eski} = \frac{\text{Maliyet}_{\text{Yeni}} - \text{Maliyet}_{\text{Eski}}}{\text{Yarar}_{\text{Yeni}} - \text{Yarar}_{\text{Eski}}}$$

Yeni bir şelatörün değeri, ilacın belli bir hasta için verilecek miktarı ile o ilacın satış bedeline dayanılarak kolayca hesaplanamaz. Yukarıdaki orandan anlaşılacağı gibi çok daha ayrıntılı inceleme ve hesaplar yapılması gerekir. Gerçek bir maliyet-yarar analizi için yeni ve eski şelatörlerin aşağıdaki özelliklerinin dikkate alınması zorunludur:

1. Klinik etkinlik,
2. İlaç bedelleri,
3. Şelatörün uygulanması için gerekli pompa, şırınga ve uygulama maliyeti,
4. Yan etkiler,
5. Yan etkilerin tedavisinin maliyeti,
6. Şelatöre uyumsuzluk nedeniyle ortaya çıkan morbidite ve mortalitenin maliyeti,
7. Şelatör uygulaması nedeniyle kaybedilen iş ve dinlenme zamanı maliyeti,
8. Şelatörün hastaya kazandırdığı yaşam kalitesi ve öz saygının değeri,
9. Hastanın şelatörden duyduğu memnuniyetin derecesi,
10. Hastanın tercihi.

Bugün kullanılmakta olan üç demir şelatörünün, karşılaştırmalı olarak, maliyet-yarar analizini yapan ayrıntılı çalışma mevcut değildir. Ancak yukarıda sıralanan faktörler göz önüne alınmaksızın yalnızca ilacın o ülkedeki piyasa fiyatı ile belli bir hasta tartışının çarpımı sonucunda elde edilen değerlere dayalı birkaç yayın bulunmaktadır. Bu tür çalışmalara göre en ucuz şelatör DFP, en pahalı şelatör ise deferasirokstur.⁴ Ancak bu hesaplarda DFP tedavisi sırasında yapılması gereken haftalık tam kan sayımları, ya da DFO uygulaması için gerekli pompa, iğne, enjektör, vs... gibi en temel harcamalar bile dikkate alınmamıştır. Diğer taraftan transfüzyonel kronik aşırı demir yüklenmesinde iki şelatör, DFO ile deferasiroks arasında, ayrıntılı maliyet-yarar analizini yapıldığı birkaç çalışma bulunmaktadır.^{8,9} Bu çalışmalarda DFO ve deferasiroksun sağlık açısından yararlarını ölçmek için "kaliteye-uyarlanmış yaşam yılı" (QALY) kullanılmıştır (1 QALY = tam sağlıklı geçen 1 yıl). Başta beta talasemi major olmak üzere kronik transfüzyona bağımlı hastalarda ve ABD, İngiltere, Brezilya gibi ülkelerde yapılan bu çalışmalar deferasiroksun maliyet-yarar hesaplarında DFO'ya üstün olduğunu göstermektedir. Örneğin Delea ve arkadaşlarının çalışmalarında deferasiroks tedavisi, DFO'ya göre, hasta başına 126,018 Amerikan\$ ek masrafa karşılık 4,5 QALY kazandırmıştır; kazanılan 1 QALY'nin masrafı 28,255 Amerikan\$ olmakta ve ABD'de kazanılmış QALY başına maliyet-yarar eşiği olarak 50,000 \$ kabul edilmektedir.⁸ İngiltere'de Karnon ve arkadaşlarının çalışmasında ise kazanılan 1 QALY'nin bedeli 891 £,

Brezilya'da Calabro ve arkadaşlarının çalışmasında da 23,425 \$'dır. Görüldüğü gibi değişik ülkelerde kazanılan QALY başına düşen ek masraf farklı olmakla birlikte hepsinde maliyet-yarar analizi deferasiroks kullanımının DFO'ya göre daha ekonomik olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

SONUÇ

Kronik transfüzyona bağımlı hastalar ve bunların tedavisiyle uğraşan hekim grubu yıllarca oral yolla etkili olacak bir şelatörü düşünmüştür. Birçok çalışmadan sonra bugün iki ayrı oral demir şelatörü, deferipron ve deferasiroks, kullanıma sunulmuş, böylece hasta ve doktor, ideal şelatörün özelliklerini bilerek, maliyet-yarar analizini iyi yapıp, en uygun şelatörü seçme şansına kavuşmuştur.

KAYNAKLAR

1. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
2. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano p, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006;107:3733-7.
3. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006;107:3738-44.
4. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood* 2006;107:3436-41.
5. Taher A, Sheikh-Taha M, Sharara A, et al. Safety and effectiveness of 100 mg/kg/day deferiprone in patients with thalassemia major: a two-year study. *Acta Haematol.* 2005;114:146-9.
6. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-62.
7. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Prospective evaluation of patient- reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with β -thalassemia. *Clin Ther* 2007;29:909-17.
8. Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, et al. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective. *Pharmacoeconomics* 2007;25:329-42.