

Deferazyroks (Exjade®) w terapii chelatującej u dzieci

Deferasirox (Exjade®) as iron chelator in children

Michał Matysiak

Katedra i Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Pacjenci często otrzymujący transfuzje krwi w ramach leczenia wspomagającego przewlekłych niedokrwistości, zespołu mielodysplastycznego, talasemii czy anemii sierpowatokrwinkowej należą do osób narażonych na zwiększoną kumulację żelaza w organizmie. Kliniczne następstwa przeładowania organizmu żelazem mogą być śmiertelne, dlatego wskazane jest stosowanie terapii chelatującej, wspomagającej eliminację żelaza. Obecnie są do dyspozycji doustne leki chelatujące. Deferazyroks to lek stosowany w terapii chelatującej doustnie, raz dziennie, co poprawia przestrzeganie zaleceń lekarskich przez chorego oraz jakość jego życia.

Słowa kluczowe: terapia chelatująca, przeładowanie organizmu żelazem, deferazyroks, deferoksamina

Hematologia 2011; 2, 1: 83–87

Abstract

Patients receiving recurrent blood transfusion as supportive therapy of chronic anemia in the course of myelodysplastic syndromes, thalassemia and sickle-cell disease, are at risk of iron accumulation. The clinical consequences of iron overload can be fatal. Therefore, the use of a chelating agent is required to promote excretion of iron. At the present time, new iron chelators that can be given orally are available. Deferasirox is a once-daily oral therapy for treating transfusional iron overload, which improves patient compliance and quality of his life.

Key words: chelation therapy, iron overload, deferasirox, deferoxamine

Hematologia 2011; 2, 1: 83–87

Wprowadzenie

Żelazo jest jednym z najważniejszych pierwiastków organizmu, o czym świadczą kliniczne skutki zarówno jego niedoboru, jak i nadmiaru. Ocenia się, że ogólna ilość żelaza w organizmie waha się między 3 g a 4 g, z czego 2/3 przypada na żelazo zawarte w krwinkach czerwonych oraz pozostałe po rozpadzie erytrocytów. Jedna trzecia ogólnej ilości żelaza jest zmagazynowana pod postacią ferrytyny i hemosyderyny. W warunkach prawidłowych dzien-

ne wchłanianie żelaza w jelicie cienkim wynosi 1–2 mg [1].

Zarówno niedobór, jak i nadmiar żelaza są dla organizmu bardzo niekorzystne. Nadmiar żelaza w organizmie to przyczyna wielu ciężkich zaburzeń metabolicznych, które doprowadzają do niewydolności tkanek i narządów, powodując w ostateczności skrócenie życia pacjentów [2]. Przyczyną nadmiaru żelaza w organizmie może być bardzo wiele, jednak najczęstszą z nich są wielokrotne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). Regular-

Adres do korespondencji: Michał Matysiak, Katedra i Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Marszałkowska 24, 00–576 Warszawa, e-mail: mmatysiak@interia.eu

ne przetoczenia kkcż stosuje się w przypadkach ciężkiej postaci talasemii beta w celu wyrównania głębokiej niedokrwistości oraz supresji szpiku i przedłużenia życia chorych. U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zadaniem transfuzji kkcż jest zapobieganie powikłaniom wynikającym z niedokrwienia. Transfuzje są także nieodzowne u chorych z anemią Diamonda-Blackfana, źle odpowiadających na leczenie steroidami, a także w kryzysach hemolitycznych wrodzonych i nabytych niedokrwistości hemolitycznych w celu ratowania życia oraz u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (MDS, *myelodysplastic syndrome*). Mówiąc o wskazaniach do częstych przetoczeń kkcż, nie sposób także nie wspomnieć o chorych z niedokrwistością Fanconiego czy wrodzoną i nabytą aplazją [2, 3]. Do grona pacjentów narażonych na przeładowanie organizmu żelazem zaliczają się ponadto pacjenci leczeni onkologicznie, w tym także osoby po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [4].

Przeładowanie organizmu żelazem

We wszystkich wymienionych wyżej przypadkach przetaczanie kkcż jest, z jednej strony, postępowaniem ratującym życie chorych, lecz — z drugiej — przyczynia się istotnie do narastania zaburzeń metabolicznych w organizmie, ponieważ pojedyncza transfuzja jednostki kkcż dostarcza organizmowi biorcy dodatkowo aż 200–250 mg żelaza ponad ilość wchłoniętą w jelitach. Ocenia się, że chory otrzymujący transfuzję 2 jednostek kkcż miesięcznie po roku otrzyma dodatkowo 5–6 g żelaza. Tym samym przeładowanie organizmu żelazem nastąpi u niego już po 10 transfuzjach zawierających po 2 jednostki kkcż [5]. Dzieje się tak dlatego, że ludzki organizm nie jest wyposażony w mechanizm pozwalający na aktywne wydalanie żelaza, w wyniku czego — wskutek wielokrotnego przetaczania krwi — dochodzi do podwyższenia jego stężenia w osoczu.

Żelazo odkłada się początkowo w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, a następnie w wątrobie, sercu, trzustce, przysadce oraz przytarczycach, wywołując nie tylko postępujące uszkodzenie wątroby, lecz także uszkodzenie mięśnia sercowego czy niewydolność gruczołów wydzielania wewnętrznego.

Przy braku zdolności do dalszego magazynowania żelaza dochodzi do sytuacji, w której nadmiar wolnego żelaza katalizuje proces powstawania wysoce reaktywnych rodników hydroksylowych, biorących udział w uszkodzaniu błon komórkowych oraz w denaturacji białek i uszkodzaniu DNA [1, 2, 5]. Proces ten prowadzi w konsekwencji do uszkodze-

nia tkanek oraz niewydolności wielu narządów, a w ostateczności — do przedwczesnej śmierci pacjenta.

Warto także wspomnieć, że poza częstymi regularnymi transfuzjami kkcż przyczyną przeładowania organizmu żelazem może być pierwotna hemochromatoza uwarunkowana genetycznie, w której zaburzenia homeostazy żelazowej są wynikiem mutacji genu *HFE*. W pierwotnej hemochromatozie dochodzi do nadmiernego wchłaniania jelitowego żelaza i jego gromadzenia w wątrobie, trzustce, mięśniu sercowym oraz innych narządach. Wzrost komórkowego stężenia żelaza prowadzi do stresu oksydacyjnego z wtórnym czynnościowym i strukturalnym uszkodzeniem narządów [6, 7].

Uszkodzenie narządów w wyniku przeładowania organizmu żelazem jest zazwyczaj poprzedzone zmianą niektórych parametrów laboratoryjnych, a przede wszystkim podwyższeniem stężenia ferrytyny w osoczu powyżej 1000 $\mu\text{g/l}$. Oceniając ten parametr, trzeba jednak pamiętać, że znaczny wpływ na niego ma zarówno sam proces zapalny, jak i niedobór witaminy C [2, 5, 6]. Z kolei dzięki rezonansowi magnetycznemu można ocenić stężenie żelaza w mięśniu sercowym oraz wątrobie. Ta nieinwazyjna metoda dostarcza danych porównywalnych z uzyskanymi podczas biopsji wątroby. Jedynym jej ograniczeniem są możliwości sprzętowe i odpowiednio wyszkolony personel do dyspozycji [6, 8, 9].

Jak wcześniej wspomniano, częste transfuzje kkcż są wykonywane ze wskazań życiowych, co sprawia, że przeładowanie organizmu żelazem staje się u tych chorych nieuchronne. Klinicznie przejawia się to przede wszystkim powiększeniem wątroby, która staje się twarda, tkliwa, o nierównej powierzchni. Chory zgłasza wtedy silne dolegliwości bólowe w prawym podżebrzu. Wszystkie te objawy są bezpośrednim efektem początkowo włóknienia, a następnie marskości wątroby. Stan ten odpowiada za prawie 200-krotny wzrost ryzyka rozwoju u tych chorych raka wątrobowo-komórkowego. Odkładanie się nadmiaru żelaza w narządach wydzielania wewnętrznego u dzieci powoduje spowolnienie wzrostu i opóźnienie dojrzewania, za co odpowiada przysadka, a także osteopenię i artropatię. Uszkodzenie trzustki klinicznie objawia się cukrzycą, często o chwiejnym przebiegu i z tendencją do kwasicy ketonowej oraz hipoglikemii. Zaburzenia endokrynologiczne obejmują także: niedoczynność tarczycy, przytarczyc, zaburzenia dojrzewania płciowego, bezpłodność, hipogonadyzm hipogonadotropowy czy zanik owłosienia łonowego i pachowego [2, 6]. Kolejną grupę, najgroźniejszych chyba

dla życia, powikłań wywołanych nadmiarem żelaza w organizmie stanowią powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zaliczają się do nich zaburzenia rytmu, niewydolność krążenia, ryzyko nagłego zgonu sercowego, ale przede wszystkim kardiomiopatia.

Podczas badania przedmiotowego chorych przeładowanych żelazem można także zaobserwować zaniki naskórka, mieszków włosowych i gruczołów łojowych. Skóra pacjentów jest ciemna, z obecnością przebarwień typu *diabetes bronze*, występujących głównie na twarzy, przedramionach i grzbiecie rąk, co ma związek z nagromadzeniem melaniny w warstwie podstawnej naskórka i narażeniem tych okolic na działanie promieni słonecznych. Podobne zmiany obserwuje się także wokół brodawek sutkowych, dołów pachowych czy narządów płciowych [2, 6].

Terapia chelatująca

Choć opisane wyżej zmiany kliniczne narastają latami, to jednak z czasem doprowadzają do uszkodzenia narządów i niewydolności wielonarządowej. Świadomość nieuchronności tych zmian sprawiła, że rozpoczęto poszukiwania środków i sposobów spowalniających tempo narastania przeładowania organizmu żelazem. Tak powstała terapia chelatująca, która — prawidłowo prowadzona — przyczynia się do ograniczenia liczby i ciężkości powikłań, co przekłada się bezpośrednio na przedłużenie życia chorych. Prawidłowe prowadzenie terapii chelatującej jest zatem szczególnie istotne u dzieci.

Terapia chelatująca stała się faktem w latach 60. XX wieku, gdy do praktyki klinicznej wprowadzono leczenie deferoksamina (Desferal®). Lek ten tworzy kompleksy z jonami żelazowymi i trójwartościowymi jonami glinu. Dzięki właściwościom chelatującym deferoksamina wychwytuje wolne żelazo, a także żelazo związane w ferrytynie i hemosyderynie, tworząc kompleks — feriksaminę, który jest wydalany z organizmu. Tym samym dochodzi do zmniejszenia ilości patologicznych złogów żelaza w organizmie. Jeden gram deferoksaminy, łącząc się z żelazem w stosunku molowym 1:1, jest w stanie związać 85 mg żelaza [2, 5, 6].

Mimo wielu zalet, a przede wszystkim skuteczności klinicznej deferoksaminy, leczenie to — z uwagi na jego specyfikę — nie zawsze jest prowadzone zgodnie z zasadami. Ponieważ deferoksamina cechują krótki okres półtrwania i mała biodostępność po doustnym podaniu, musi być podawana w wielogodzinym wlewie podskórnym przez 8–12 godzin dziennie, przez 5–7 dni w tygodniu.

To właśnie z tego powodu u wielu chorych, a szczególnie u dzieci, nie przestrzega się reżimu podawania leku, co negatywnie wpływa na skuteczność terapii. Sposób podawania deferoksaminy jest także trudny do zaakceptowania dla chorych z obniżoną liczbą płytek krwi [2]. Niedogodnościami leczenia deferoksamina są także jej działania niepożądane dotyczące słuchu, wzroku i układu nerwowego oraz miejscowe odczyny w miejscu podawania leku [2].

Rozumiejąc potrzebę prowadzenia terapii chelatującej, a jednocześnie znając niedogodności związane z terapią deferoksamina, podjęto poszukiwania idealnego leku chelatującego. Zgodnie z założeniem miałby on być podawany drogą doustną, co wpłynęłoby na poprawę przestrzegania terapii przez chorych, a jednocześnie — dobrze wchłaniany — zapewniłby długi okres półtrwania. Idealny chelator powinien zapewniać wydalanie żelaza w ilości około 0,5 mg/kg mc./dobę, a przede wszystkim — przy minimalnej liczbie objawów niepożądanych — zapewniać usunięcie nadmiaru żelaza z mięśnia sercowego [2, 6].

Przełomem w terapii chelatującej, wychodzącym naprzeciw przedstawionym wyżej teoretycznym założeniom idealnego leku chelatującego, było wydanie przez FDA (*Food and Drug Administration*) w 2005 roku zgody na stosowanie raz dziennie doustnej terapii chelatującej za pomocą deferazyroksu (Exjade®) [2]. W kolejnych latach ukazało się wiele publikacji potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność tej formy leczenia chelatującego [2, 5, 6, 8, 9].

Deferazyroks to lek wykazujący bardzo selektywne działanie w odniesieniu do żelaza trójwartościowego i małe powinowactwo do cynku i miedzi — z tych względów nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy. Jest on trójwartościowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Po związaniu żelazo jest wydalone głównie z kałem [2].

Zgodnie z przedstawionymi wyżej założeniami idealny lek chelatujący powinien być także aktywny wobec żelaza zmagazynowanego w mięśniu sercowym. W swoich badaniach Glickstein [10], Wood [11], Porter [12], a także Ruffo i wsp. [8] wykazali, że deferazyroks w dawce 10–30 mg/kg mc. jest w stanie związać żelazo zawarte w mięśniu sercowym, zmniejszając jego niekorzystny wpływ na serce. Leczenie deferazyroksem należy rozpoczynać po przetoczeniu około 20 jednostek (ok. 100 ml/kg mc.) kkc lub gdy istnieją dane potwierdzające występowanie przewlekłego obciążenia organizmu żelazem, w tym stężenie ferrytyny w surowicy przekraczające 1000 µg/l [2].

Według danych producenta deferazyroks stosuje się w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami kkc, jeśli leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie. Lek ten pacjent musi przyjmować raz na dobę na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia, po rozpuszczeniu w szklance wody, soku pomarańczowego lub jabłkowego (100–200 ml) [2]. Przeciwwskazaniem do leczenia deferazyroksem jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa takiego skojarzonego leczenia. Leku tego nie należy podawać pacjentom z klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min, z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (aktywność aminotransferaz wątrobowych przekraczająca 5-krotnie górną granicę normy) oraz z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy lub ciężkim niedoborem laktazy. Podczas terapii chelatującej za pomocą deferazyroksu nie powinno się jednocześnie stosować leków zobojętniających, zawierających glin [2].

Dawka początkowa deferazyroksu wynosi 20 mg/kg mc./dobę. U chorych, którzy wymagają obniżenia stężenia żelaza w organizmie i którzy jednocześnie otrzymują ponad 14 ml kkc/kg mc./miesiąc, można rozważyć podanie dawki początkowej 30 mg/kg mc./dobę [2]. U pacjentów niewymagających zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i jednocześnie otrzymujących mniej niż 7 ml kkc/kg mc./miesiąc początkową dawkę deferazyroksu można zmniejszyć do 10 mg/kg mc./dobę [2]. W każdym przypadku należy monitorować efekt terapii i w przypadku braku skuteczności leku rozważyć zwiększenie jego dawki. U pacjentów dotychczas skutecznie leczonych deferoksamina można rozważyć podanie deferazyroksu w dawce początkowej odpowiadającej połowie dotychczasowej dawki deferoksaminy. Gdyby obliczona w ten sposób dawka deferazyroksu była mniejsza niż 20 mg/kg mc., należy bardzo uważnie monitorować efekt terapii i w przypadku jej niewystarczającej skuteczności zwiększyć dawkę deferazyroksu. Dawkę należy dostosowywać stopniowo, zmieniając ją jednoznacznie o 5–10 mg/kg mc., zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem). W tym celu zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności — dostosowywanie dawki deferazyroksu co 3–6 mie-

sięcy zależnie od tendencji zmian stężenia ferrytyny w surowicy. Nie zaleca się podawania dawek przekraczających 30 mg/kg mc., ponieważ doświadczenie dotyczące ich zastosowania jest ograniczone [2]. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia [2]. Dawkę deferazyroksu można zmniejszyć o 10 mg/kg mc., jeśli klirens kreatyniny obniży się poniżej dolnej granicy normy (< 90 ml/min) i/lub stężenie kreatyniny w surowicy podczas 2 kolejnych wizyt zwiększy się do wartości powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku pacjenta.

Leczenie trzeba przerwać, jeśli po zmniejszeniu dawki stężenie kreatyniny w surowicy zwiększy się powyżej 33% względem wartości oznaczonych przed leczeniem i/lub klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy. Podawanie leku można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej [2]. Leczenie należy przerwać także w przypadku stałego, progresywnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy, którego nie można przypisać innym czynnikom. Po ustaleniu przyczyny nieprawidłowych wartości prób czynnościowych wątroby lub uzyskaniu prawidłowych wartości aktywności aminotransferaz można rozważyć ostrożne wznowienie leczenia mniejszą dawką. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie obniżeniu poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia [2].

Przy stosowaniu każdego leku niezwykle istotne jest pytanie o bezpieczeństwo terapii i występujące objawy niepożądane. Częściowo zostały już wymienione. Należy do nich dodać nudności, wymioty i bóle brzucha, których intensywność zależy od stosowanej dawki leku. Uważa się, że mogą być one związane z nietolerancją laktozy zawartej w leku. Objawy niepożądane związane ze stosowaniem deferazyroksu u dzieci są takie same, jak u osób dorosłych. Należy podkreślić, że lek ten nie wpływa na zaburzenie wzrostu i dojrzewania u dzieci ani też nie powoduje agranulocytozy [2].

Taher i wsp. [13] podkreślili skuteczność i bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. W swej pracy zwrócili szczególną uwagę na statystycznie istotne obniżenie stężenia osoczowej ferrytyny u chorych leczonych deferazyroksem, a jednocześnie podkreślili, że można stosować większe niż 30 mg/kg mc. dawki tego leku. Według cytowanych autorów jest to niezwykle cenne spostrzeżenie dla osób, u których transfuzje kkc odbywają się bardzo często i z tego powodu może u nich zaistnieć potrzeba zastosowania większych niż zalecane dawek deferazyroksu [13].

Podsumowanie

Terapia chelatująca jest niezbędnym elementem leczenia wszystkich stanów prowadzących do wzrostu stężenia żelaza w osoczu i w konsekwencji — do przeładowania organizmu żelazem. To dzięki niej udało się opóźnić narastanie groźnych dla życia powikłań i zmniejszyć ich nasilenie. Poza upustami krwi, stosowanymi od dawna, uzyskaliśmy w ostatnich latach możliwość farmakologicznego wpływania na obniżenie stężenia żelaza w osoczu, a dzięki możliwości prowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii doustnej leczenie to nabrało zupełnie innego wymiaru.

Myśląc o wskazaniach do prowadzenia terapii chelatującej, trzeba pamiętać, że powinno się ją stosować nie tylko u chorych poddawanych częstym przetoczeniom kkc, a także o tym, że szczególną uwagę należy zwrócić na chore dzieci, ponieważ to właśnie w tej grupie wiekowej rezultaty odpowiednio prowadzonej terapii chelatującej są najlepsze.

Piśmiennictwo

1. Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T. i wsp. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int. J. Hematol.* 2008; 88: 7–17.
2. Matysiak M., Kowalczyk J. Postępowanie w stanach nadmiaru żelaza w organizmie. W: Kowalczyk J. (red.). *Onkohematologia dziecięca — co nowego?* Cornetis, Wrocław 2009: 30–40.
3. List A.F. Iron overload in myelodysplastic syndromes; diagnosis and management. *Cancer Control.* 2010; 17: (supl.): 2–8.
4. Pullarkat V., Blanchard S., Tegtmeier B. i wsp. Iron overload adversely effects outcome of allogenic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow. Transplant.* 2008; 42: 799–805.
5. Ault P., Jones K. Understanding iron overload: screening, monitoring and caring for patients with transfusion-dependent anemias. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2010; 13: 511–517.
6. Kwiatkowski J.L. Oral iron chelators. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2010; 24: 229–248.
7. Hartleb M., Pająk J., Paleń P., Roj K. Wrodzona hemochromatoza. *Przegl. Gastroenterol.* 2007; 2: 116–124.
8. Ruffo G.B., Borsellino Z., Cuccia L. i wsp. Long-term chelation therapy with deferasirox: effects on cardiac iron overload measured by T2* MRI. *Clin. Drug Investig.* 2010; 30: 267–273.
9. Vermeylen C. What is new in iron overload? *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167: 377–381.
10. Glickstein H., Eli R.B., Link G. i wsp. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells. Accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood* 2006; 108: 3195–3203.
11. Wood J.C., Otto-Duessel M., Gonzalez I. i wsp. Deferasirox and deferiprone remove cardiac iron in the iron-overloaded gerbil. *Transl. Res.* 2006; 148: 272–280.
12. Porter J.B., Tanner M.A., Pennell D.J. Improved myocardial T2 in transfusion dependent anemias receiving ICL670 (deferasirox) *Blood* 2005; 106: abstrakt 1003a.
13. Taher A., Cappellini M.D., Vischinsky E. i wsp. Efficacy and safety of deferasirox doses >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload. *Br. J. Haematol.* 2009; 147: 752–759.