

Postępy w doustnej terapii chelatującej w świetle doniesień Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów w 2012 roku

New developments in oral iron chelation therapy presented during
the American Society of Hematology Annual Meeting in 2012

Tomasz Szczepański

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

J. Transf. Med. 2013; 6: 66–68

Od momentu wprowadzenia do praktyki klinicznej leku deferazyroks (preparat doustny Exjade®), doustna terapia chelatująca cieszy się coraz większym zainteresowaniem. Znalazło to również odzwierciedlenie w kilkudziesięciu doniesieniach zjazdowych przedstawionych w trakcie Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów (ASH, *American Society of Hematology*) w grudniu 2012 roku w Atlancie.

Z dużym zainteresowaniem została przyjęta prezentacja wyników prospektywnego badania MDS0306 włoskiej grupy GIMEMA oceniającego terapię chelatującą lekiem deferazyroks u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS, *myelodysplastic syndrome*) uzależnionymi od przetoczeń. Badaniem objęto 152 kolejnych pacjentów z MDS niższego ryzyka w wieku 66–77 lat, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 20 transfuzji koncentratu krwinek czerwonych. Pacjenci otrzymywali deferazyroks w dawce wstępnej 20 mg/kg. Planowany roczny okres trwania badania udało się osiągnąć u mniej niż połowy pacjentów, głównie z powodu przedwczesnego przerwania przyjmowania leku (28%) lub progresji choroby (25%). Co ciekawe, przerwanie pobierania leku było rzadko spowodowane działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem, co wskazuje na ogólną cechę badanej populacji, najpewniej związaną z wiekiem. Jedynie 30% działań niepożądanych miało związek z podawaniem deferazyroksu, przy czym jedynie 7% osiągnęło III lub IV stopień w skali toksyczności. U pacjentów przyjmujących lek obserwowano znamienne obniżanie się stężenia ferrytyny, a co szczególnie istotne poprawę stanu układu czerwono-krwinkowego

i redukcję częstości przetoczeń. Na początku badania mediana liczby przetoczeń wynosiła trzy na miesiąc, a po roku spadła do jednego na miesiąc ($p < 0,001$). Prawie 20% pacjentów, którzy ukończyli badanie, nie wymagało pod koniec badania transfuzji koncentratu krwinek czerwonych.

Manabu Hirai i wsp. ze szpitali uniwersyteckich w Osace z Japonii również oceniali skuteczność i tolerancję deferazyroksu w grupie 34 pacjentów z MDS i 13 z niedokrwistością aplastyczną. Aby zapobiec działaniom niepożądanym mogącym spowodować przedwczesne wycofanie się pacjentów z badania, stosowano niskie dawki leku (śr. 6,3 mg/kg). Uzyskano znamienne obniżenie się stężenia ferrytyny w surowicy, a leczenie przerwano u jedynie 13% pacjentów wyłącznie z powodu zaburzeń czynności nerek. U trzech pacjentów z anemią aplastyczną dzięki zastosowanemu leczeniu (G-CSF [*granulocyte colony-stimulating factor*], cyklosporyna A, metenolon i deferazyroks) udało się osiągnąć stan niezależnienia się od przetoczeń.

Amer M. Zeidan i wsp. oceniali w amerykańskiej grupie pacjentów Medicare wpływ doustnej terapii chelatującej deferazyroks na wystąpienie schorzeń związanych z przeciążeniem żelazem (zastoinowa niewydolność serca, cukrzyca, choroby tarczycy), działań niepożądanych leku (głównie choroba nerek) i śmiertelności u pacjentów z MDS. Deferazyroks stosowano średnio przez 29 tygodni u 544 (12%) spośród 4226 pacjentów z MDS (śr. wiek 77,7 roku). Im dłużej podawano deferazyroks, tym proporcjonalnie zmniejszało się ryzyko śmierci pacjenta. Natomiast nie znaleziono potwierdzenia związku podawania leku ze zmianą

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Tomasz Szczepański, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej ŚUM, ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze, tel.: (32) 370 43 72, faks: (32) 370 43 79, e-mail: szczep57@poczta.onet.pl

ryzyka wystąpienia schorzeń nerek, chorób endokrynologicznych i niewydolności serca.

Glen A. Kennedy i wsp. z *Royal Brisbane and Women's Hospital* (Brisbane, Australia) w sposób prospektywny oceniali skuteczność deferyazyroksu w zapobieganiu przeciążenia żelazem pacjentów w trakcie leczenia indukującego/konsolidującego remisję ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloblastic leukemia*). Badanie zostało przeprowadzone w sposób randomizowany — pacjenci albo otrzymywali deferyazyroks w dawce 5–10 mg/kg/dobę *p.o.* z możliwością podwyższenia dawki do maksymalnie 40 mg/kg/dobę, albo nie otrzymywali w ogóle terapii chelatującej. Deferyazyroks włączano, gdy stężenie ferrytyny wzrosło $> 500 \mu\text{g/l}$ i kontynuowano aż do momentu uniezależnienia się od przetoczeń po zakończeniu chemioterapii. Badanie zakończono przedwcześnie z powodu nadmiernej toksyczności ze strony przewodu pokarmowego i toksyczności związanych z zakażeniami u pacjentów leczonych deferyazyroksem. Tak więc intensywna chemioterapia indukująca/konsolidująca w AML nie jest dobrym momentem do jednoczesnego stosowania terapii deferyazyroksem.

Bardzo ciekawe wyniki przyniosły badania eksperymentalne Su-Peng Yeh i wsp. ze Szpitala Uniwersyteckiego w Tajwanie oceniające wpływ deferyazyroksu na linie komórkowe AML. Wykazuje on działanie indukujące apoptozę komórek białaczkowych. Deferyazyroks z jednej strony hamuje tworzenie wolnych rodników tlenowych wskutek leczenia doksorubicyną, a z drugiej strony nie wpływa negatywnie na działanie pro-apoptotyczne i cytotoksyczne doksorubicyny na linie komórkowe AML. Wyniki badań na komórkach serca szczyrzego wskazują na potencjalne działanie kardioprotekcyjne deferyazyroksu.

Podczas Konferencji ASH 2012 podsumowano również wyniki badania wieloośrodkowego CICL670ADE02 w Niemczech oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo deferyazyroksu u pacjentów przeciążonych żelazem z przetoczeń po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (HSCT, *human stem cell transplantation*). Badana grupa składała się z 76 pacjentów będących 3–12 miesięcy po HSCT z potwierdzonym obciążeniem żelazem po przetoczeniu co najmniej 20 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, zdefiniowanym jako stężenie ferrytyny $\sim 1000 \text{ ng/ml}$, przy ujemnych parametrach stanu zapalnego (CRP [*C-reactive protein*] $< 10 \text{ mg/l}$). Deferyazyroks podawano pół godziny przed lunchem, począwszy od dawki 10 mg/kg/dobę przez 52 tygodnie lub do osiągnięcia stężenia ferrytyny $< 500 \text{ ng/ml}$. Mediana czasu

obserwacji po HSCT wynosiła 168 dni. Osiągnięto stałą redukcję stężenia ferrytyny, które pod koniec leczenia zostało zredukowane o 53% w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p < 0,0001$). Podaż deferyazyroksu przerwano u 9,3% pacjentów z powodu progresji choroby, u jednego pacjenta z powodu niedokrwistości i u 13,2% z powodu toksyczności. Generalnie profil bezpieczeństwa był zbliżony do wcześniejszych badań. Doustna terapia chelatująca nie wpływała na stężenie cyklosporyny. Podsumowując, wynik badania wykazał, że dzienna dawka deferyazyroksu 7,5–10 mg/kg jest wystarczająco skuteczna i dobrze tolerowana w tak złożonej grupie pacjentów.

Podstawowym, najczęstszym na świecie, acz bardzo rzadkim w Polsce wskazaniem do doustnej terapii chelatującej jest przeciążenie żelazem u pacjentów z talasemią. Na Kongresie ASH przedstawiono między innymi wyniki dalszej obserwacji pacjentów, którzy rok wcześniej ukończyli roczne randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie kliniczne II fazy z placebo — *Assessment of Exjade in Nontransfusion-Dependent Thalassemia* (THALASSA). Wynik badania wykazał znamienne znacznie większe obniżenie stężenia żelaza w wątrobie (LIC, *liver iron concentration*), oceniane metodą magnetycznego rezonansu jądrowego, i stężenia ferrytyny w surowicy u pacjentów otrzymujących deferyazyroks, przy podobnym profilu zdarzeń niepożądanych. U pacjentów z talasemią niewymagających przetoczeń, ale przeciążonych żelazem, którzy przez cały czas badania otrzymywali deferyazyroks, obserwowano po 2 latach dalsze obniżanie się LIC, średnio o 7,14 mg Fe/g suchej masy (dw), w tym u 39,1% pacjentów poniżej 5 mg Fe/g dw, a u 16,4% nawet poniżej 3 mg Fe/g dw. U pacjentów, którzy w fazie randomizowanej badania otrzymywali placebo, co powodowało wzrost LIC, roczna terapia doustna lekiem deferyazyroks powodowała obniżenie tego parametru obciążenia żelazem. Dane te potwierdzają skuteczność terapii chelatującej, przy akceptowalnym profilu zdarzeń niepożądanych (głównie infekcje górnych dróg oddechowych gorączka, biegunka, bóle głowy i nudności, bóle w nadbrzuszu, niedokrwistość, *gastroenteritis*).

Przedstawiono również wyniki wieloośrodkowego badania *Evaluation of Patients' Iron Chelation with Exjade*[®] (EPIC), którym objęto 577 dzieci w 23 krajach obciążonych żelazem zależnym od transfuzji, głównie z powodu talasemii. Średni czas podaży deferyazyroksu wyniósł prawie 102 tygodnie. Obserwowano średni spadek stężenia ferrytyny w surowicy o -528 ng/ml . W tej populacji pacjentów

najczęstszym działaniem niepożądanym było podwyższenie stężeń aminotransferaz wątrobowych (17%); obserwowano również wzrost stężenia kreatyniny u 10% pacjentów. Co najważniejsze, w populacji pediatrycznej doustna terapia chelatująca nie wpływała negatywnie na szybkość procesów wzrostowych dzieci.

W kolejnym randomizowanym międzynarodowym badaniu wielośrodkowym CORDELIA u 197 pacjentów z β -talasemią oceniano efektywność doustnego deferazyroksu w porównaniu z deferoksamina podawaną podskórnie w zmniejszaniu obciążenia serca żelazem. Akumulację żelaza w sercu mierzono za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego. Deferazyroks był co najmniej równie skuteczny jak deferoksamina w usuwania żelaza z serca.

Bunchoo Pongtanakul i wsp. ze Szpitala Uniwersyteckiego w Bangkoku ocenili wyniki doustnej terapii chelatującej deferazyroksiem stosowanym dwa razy dziennie u pacjentów z talasemią zależnych od transfuzji, którzy nieadekwatnie odpowiadali na standardowe dawkowanie raz dziennie. Kryteria nieadekwatnej odpowiedzi zdefiniowano jako: 1) trend rosnący stężenia ferrytyny w surowicy lub 2) redukcja stężenia ferrytyny poniżej 30% wartości wyjściowych co najmniej w ciągu trzech kolejnych miesięcy, z co najmniej dwoma wartościami > 1500 ng/ml i 3) przyjmowanie deferazyroksu

raz dziennie w średniej dawce > 35 mg/kg/dobę przez co najmniej 6 miesięcy. Schemat podaży deferazyroksu został zmieniony na $2 \times$ dziennie, przy zachowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej. Badaniami objęto 17 pacjentów w wieku $10,2 \pm 4,1$ roku (przedział; 2,1–18 lat). Średni okres obserwacji przed i po zmianie dawkowania wynosił odpowiednio $15,3 \pm 6,3$ i $20,8 \pm 10,3$ miesiąca. Po zastosowaniu schematu podawania deferazyroksu $2 \times$ dziennie osiągnięto znamienne spadki stężenia ferrytyny $> 30\%$ wartości wyjściowych u 58,8% pacjentów po 6 miesiącach i u 82,4% po 12 miesiącach. Także u pozostałych pacjentów, którzy nie osiągnęli spadku stężenia ferrytyny $> 30\%$, obserwowano tendencję spadkową. U większości pacjentów (88%) dawkowanie deferazyroksu $2 \times$ dziennie było dobrze tolerowane z łagodnymi objawami niepożądanymi. U pozostałych pacjentów działania niepożądane — znaczny białkomocz i trzykrotny wzrost stężenia aminotransferaz wątrobowych — ustąpiły po krótkiej przerwie w leczeniu chelatującym. Tak więc podział podaży deferazyroksu na 2 dawki zwiększa jego dostępność w wybranej grupie pacjentów, co wiąże się także z jego większą skutecznością. Precyzyjna definicja grupy pacjentów wymagających częstszej podaży leku wymaga dalszych badań farmakokinetycznych i farmakogenetycznych.