

Deferasirox (Exjade®)

Referenzsubstanz für die Behandlung der chronischen transfusionsbedingten Eisenüberladung ist Deferoxamin. Der Eisenchelator Deferasirox führt zu keinen besseren Behandlungsergebnissen. Die schwerwiegenden Risiken von Deferasirox (Zytopenien, akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Verlauf) sind zu beachten.

Indikation

- Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter.
- Behandlung der chronischen transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit anderen Anämien, bei Patienten im Alter zwischen 2 und 5 Jahren oder bei Patienten mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) kontraindiziert oder unangemessen ist.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Pharmakologische Standardtherapie bei Patienten mit transfusionsbedingter Hämosiderose (z. B. myeloplastisches Syndrom, Beta-Thalassämia major, Sichelzellanämie, aplastische Anämie) ist die Gabe von Eisenchelatoren. Das subkutan zu applizierende Deferoxamin ist bei der transfusionsbedingten Eisenüberladung Mittel der Wahl. Der teure orale Chelatbildner Deferasirox zeigt in der Behandlung der Eisenüberladung keine Überlegenheit (1;2).
- Wenn eine Therapie mit Deferoxamin kontraindiziert oder unangemessen ist (z. B. Ablehnung subkutaner Applikation, insbesondere bei Kindern oder Unverträglichkeitsreaktionen), ist der orale Eisenchelator Deferipron* bei der durch Beta-Thalassämia major bedingten Eisenüberladung Mittel der Reserve, bei allen anderen transfusionsbedingten Hämosiderosen Deferasirox. Wenn Deferipron keine Wirksamkeit zeigt oder vom Patienten nicht toleriert wird, ist die Gabe von Deferasirox indiziert. Die schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen von Deferipron (Agranulozytosen mit tödlichen Septikämien) und Deferasirox (Zytopenien, akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Verlauf) sind zu berücksichtigen (3–8).
- Eine präferenzielle Elimination kardialen Eisens durch Deferasirox oder ein synergistischer Effekt mit Deferoxamin sind anhand von validen Erkenntnissen aus klinischen Studien bisher nicht belegt.
- Die Behandlung mit Eisenchelatoren sollte ausschließlich von Ärzten eingeleitet und fortgeführt werden, die Erfahrung mit der Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung haben. Dabei sind geeignete Methoden (z. B. Leberbiopsie, SQUID, MRT) zur Messung der Eisenkonzentration in der Leber oder im Herzen zu verwenden und u. a. das Behandlungsziel (Beibehalten oder Verminderung der Eisenkonzentration im Körper), das Ausmaß der durch Eisenüberladung verursachten Organschäden, der Transfusionsbedarf sowie Begleiterkrankungen und unerwünschte Wirkungen der Eisenchelatoren zu berücksichtigen.

Wirkungsweise

Deferasirox ist ein oral wirksamer Eisenchelator mit hoher Selektivität für dreiwertiges Eisen. Als dreizähliger Ligand bindet Deferasirox Eisen mit hoher Affinität, wobei zwei Moleküle Deferasirox einen löslichen Komplex mit einem Fe^{3+} -Ion bilden. Deferasirox fördert die Ausscheidung von Eisen, vorwiegend über die Fäzes. Maximale Plasmaspiegel werden 1,5 bis 4 Stunden nach oraler Einnahme von Deferasirox erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 70 %. Der Metabolismus von Deferasirox erfolgt vorwiegend durch Glukuronidierung, zu einem geringen

Teil (ca. 8 %) durch CYP450. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt überwiegend (84 % der Dosis) über die Galle in die Fäzes. Die Halbwertszeit beträgt 8 bis 16 Stunden. Die Gesamtaufnahme ist bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) und Kindern (2 bis 11 Jahre) nach einmaliger und mehrfacher Gabe von Deferasirox geringer als bei erwachsenen Patienten. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz wurde die Pharmakokinetik von Deferasirox nicht untersucht (3;4).

Wirksamkeit

In einer offenen Phase-3-Studie wurde Deferasirox ($n = 296$) vergleichend mit Deferoxamin ($n = 290$) an 586 Patienten mit Beta-Thalassämia major untersucht, die regelmäßig Bluttransfusionen erhielten, eine Lebereisenkonzentration von 2 mg/g Trockenge-

wicht oder mehr aufwiesen und im Durchschnitt 17 Jahre (2 bis 49) alt waren. Primärer Endpunkt war die Aufrechterhaltung oder die Senkung der Ausgangswerte der Lebereisenkonzentration über einen Zeitraum von 52 Wochen. Bei einem Ausgangswert

*Deferipron ist nur zur Therapie der Eisenüberladung bei Patienten mit Beta-Thalassämia major zugelassen.

von 2 bis 10 mg/g wurde ein Endwert zwischen 1 und 7 mg/g als erfolgreiches Resultat gewertet. In beiden Behandlungsgruppen wurde die Lebereisenkonzentration dosisabhängig gesenkt. Die Nichtunterlegenheit von Deferasirox gegenüber Deferoxamin konnte in der Gesamtpopulation in den Dosisbereichen < 20 mg/kg/Tag nicht nachgewiesen werden. Der Endpunkt wurde unter Deferasirox nur von 52,9 % (95 % CI 47,0–58,8), unter Deferoxamin von 66,4 % (95 % CI 60,9–72,0) der Behandelten erreicht. Eine äquivalente Wirksamkeit von Deferasirox (58,6 %, 95 % CI 51,7–65,6) gegenüber Deferoxamin (58,9 %, 95 % CI 52,0–65,9) konnte in höheren Dosen (20 oder 30 mg/kg/Tag

vs. ≥ 35 mg/kg/Tag) und einem Ausgangswert der Lebereisenkonzentration von > 7 mg/g gezeigt werden (2;3). Bei einer Zufuhrrate von 0,4 mg/kg/Tag Transfusionseisen wurde mit 20 mg/kg/Tag Deferasirox bzw. 40 mg/kg/Tag an 5 Tagen/Woche Deferoxamin bei 50 % der Patienten eine negative Eisenbilanz erzielt. Mit einer Dosis von 30 mg/kg/Tag Deferasirox bzw. 40–50 mg/kg/Tag Deferoxamin (Infusionen an 5 Tagen/Woche) konnte bei den meisten Patienten eine negative Eisenbilanz erreicht werden (9). Ergebnisse klinischer Studien, die die Wirksamkeit von Deferasirox mit Defepriron bzw. einer alternierenden oder sequenziellen Therapie mit Defepriron und Deferoxamin vergleichen, liegen bisher nicht vor.

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (3;4;10;11)

□ Nebenwirkungen

- *Sehr häufig*: erhöhtes Serumkreatinin,
- *häufig*: Proteinurie, Kopfschmerz, erhöhte Transaminasen, Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie,
- *gelegentlich*: Schwindel, früher Katarakt, Makulopathie, Hörverlust, Glukosurie, Pigmentierungsstörung, Hepatitis, Cholelithiasis, Angstzustände, Schlafstörungen, Fieber, Ödeme, Müdigkeit, Gastritis,
- Häufigkeit nicht bekannt: akutes Nierenversagen, Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie und Angioödem), Leberversagen, Ulzerationen und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt, renale Tubulopathie (Fanconi-Syndrom).

□ Kontraindikationen

- Schwangerschaft und Stillzeit,
- Patienten mit einer Kreatininclearance < 60 ml/min.

□ Vorsichtsmaßnahmen

- Vor Beginn der Behandlung sollte das Serumkreatinin zweimal bestimmt werden. Während des ersten Monats der Behandlung und/oder nach einer Änderung der Therapie mit Deferasirox sollten das Serumkreatinin, die Kreatininclearance und/oder Plasma-Cystatin-C-Spiegel wöchentlich und danach monatlich überprüft werden. Bei klinischem Verdacht auf eine renale Tubulopathie oder abnormen Werten der tubulären Marker sollte eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung erfolgen.
- Kontrolle der Serumtransaminasen, des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase vor Behandlungsbeginn, alle zwei Wochen innerhalb des ersten Monats und danach monatlich.
- Bei Verdachtssymptomen auf Ulzerationen und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt sofortige Einleitung von zusätzlicher Diagnostik und Behandlung.
- Vor Beginn einer Therapie mit Deferasirox sollte ein Hör- und Sehtest durchgeführt und in Abständen von 12 Monaten wiederholt werden.
- Bei Kindern sollten Wachstum und körperliche Entwicklung regelmäßig überprüft werden.

Kosten

Die Behandlungskosten einer transfusionsbedingten Eisenüberladung sind für Deferasirox zwei- bis dreimal so hoch wie für den

Standardwirkstoff Deferoxamin. Bei der Behandlung mit Deferoxamin sind die Kosten für Infusionsmaterialien zu berücksichtigen.

| Wirkstoff | Präparat | Dosis ^{1,2} | Kosten pro Jahr [€] ^{3,4} |
|-------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| Deferasirox | Exjade® | 10 – 30 mg/kg/Tag ⁵ | 17.872,79 ⁶ – 47.207,54 ⁶ |
| Deferoxamin | Deferoxaminmesilat Mayne Desferal® | 20 – 60 mg/kg/Tag ⁷ | 15.372,71 ^{6,8} – 35.193,67 ^{6,8} |
| | | | 10.439,07 ^{6,8} – 35.798,62 ^{6,8} |
| Deferipron | Ferriprox® Filmtabletten | 75 mg/kg/Tag | 8740,78 ⁶ |

Stand Lautertaxe: 15.09.2008

¹Dosierung gemäß Fachinformation, ²Keine DDD-Angaben in der amtlichen Fassung des ATC-Index für Deutschland im Jahre 2008, ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt, ⁴Kosten für Deferasirox können sich im Vergleich zu Deferoxaminmesilat Mayne bei Kindern in Abhängigkeit vom Gewicht reduzieren, ⁵Dosisberechnung gerundet auf die nächste verfügbare Tablettenstärke, ⁶Kostenberechnung anhand eines Körpergewichts von 70 kg, ⁷aufgrund der angebotenen Wirkstärken muss ein Teil des zubereiteten Wirkstoffs verworfen werden, ⁸Kosten für Nadeln sind nicht enthalten.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie: Thalassaemie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/017. Stand: Januar 2006.
2. 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: 3455-3462.
3. EMEA: Exjade®: European Public Assessment Report (scientific discussion, 12.08.2008): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exjade/H-670-en6.pdf>. Zuletzt geprüft: 18. August 2008.
4. Novartis Pharma: Fachinformation "Exjade®". Stand: Juli 2007.
5. EMEA: Ferriprox®: Product Information: Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (23.04.2008): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Ferriprox/H-236-Pl-de.pdf>. Zuletzt geprüft: 18. August 2008.
6. FDA: Drug Safety Newsletter (Volume 1, Number 1, 2007): New Molecular Entity (NME) - Early Safety Findings: Deferasirox (marketed as Exjade): http://www.fda.gov/cder/dsn/2007_fall/nme.htm. Zuletzt geprüft: 18. August 2008.
7. FDA: Medwatch - The FDA Safety Information and Adverse Reporting System 2007: Exjade (deferasirox) tablets for oral suspension: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Exjade>. Zuletzt geprüft: 18. August 2008.
8. ApoPharma Inc.: Important Safety Information (July, 2006): Risks of fatal agranulocytosis and neurological disorders with the use of Ferriprox® (deferiprone): <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con2024696.pdf>. Zuletzt geprüft: 18. August 2008.
9. Cohen AR, Glimm E, Porter JB: Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood* 2008; 111: 583-587.
10. Novartis Pharma: Risikoinformation an die medizinischen Fachkreise über EXJADE® (Deferasirox) und Leberfunktionsstörungen / erforderliche Überprüfung der Leberfunktion, gastrointestinale Blutungen und Ulzera sowie renale Tubulopathie: http://www.bfarm.de/cn_029/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2008/exjade_templateId=raw_property=publicationFile.pdf/exjade.pdf. Rote-Hand-Brief vom 10. Juli 2008. Zuletzt geprüft: 18. August 2008.
11. EMEA, Committee for Medicinal Products for Humane Use (CHMP): Monthly report: June 2008 Plenary Meeting, London, 03 July 2008: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/32726508en.pdf>. Zuletzt geprüft: 18. August 2008.