

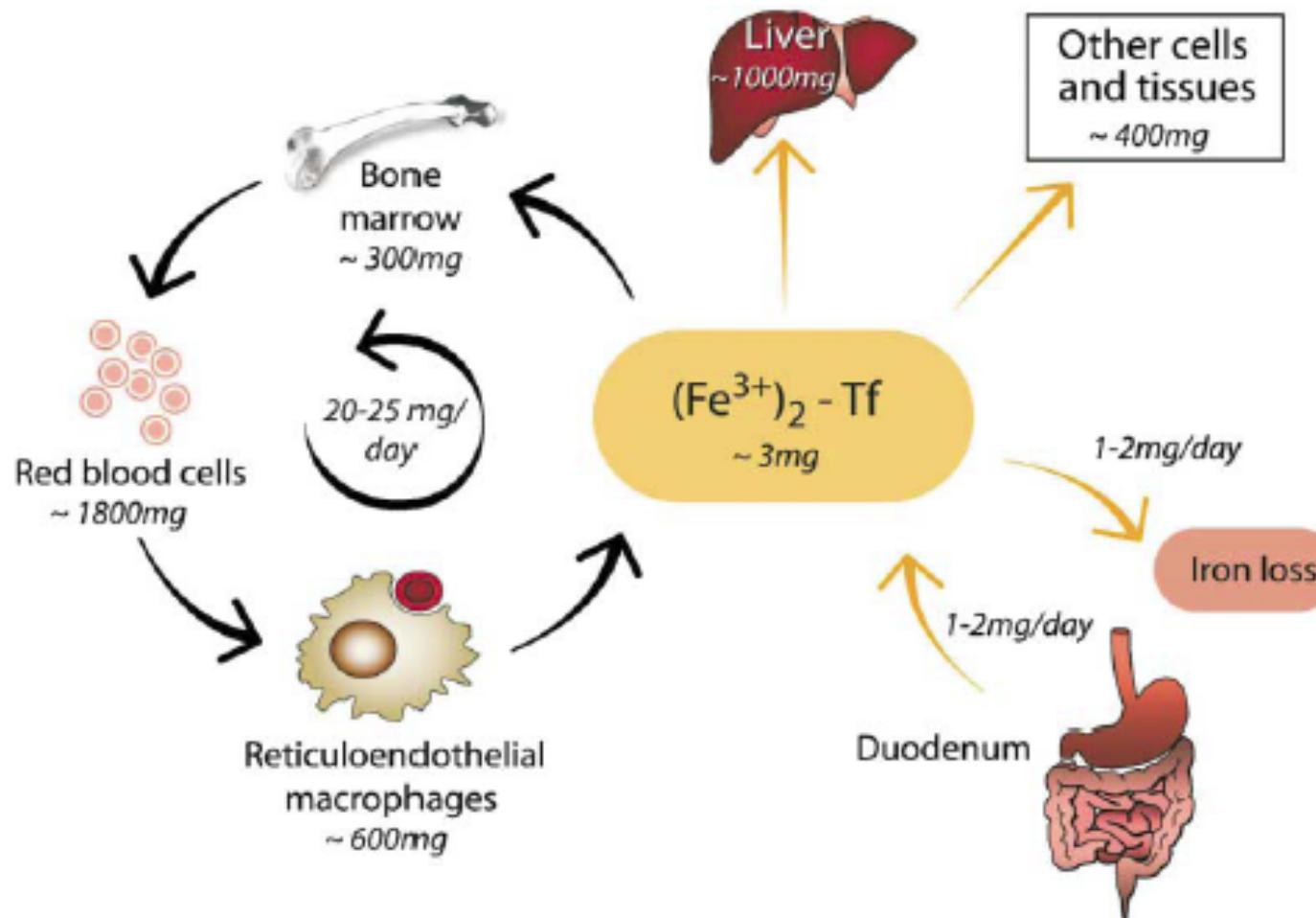
Grundlagen der Eiseneliminationstherapie bei sekundärer Eisenüberladung

Holger Cario

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Ulm

holger.cario@uniklinik-ulm.de

Eisenhomeostase des menschlichen Organismus



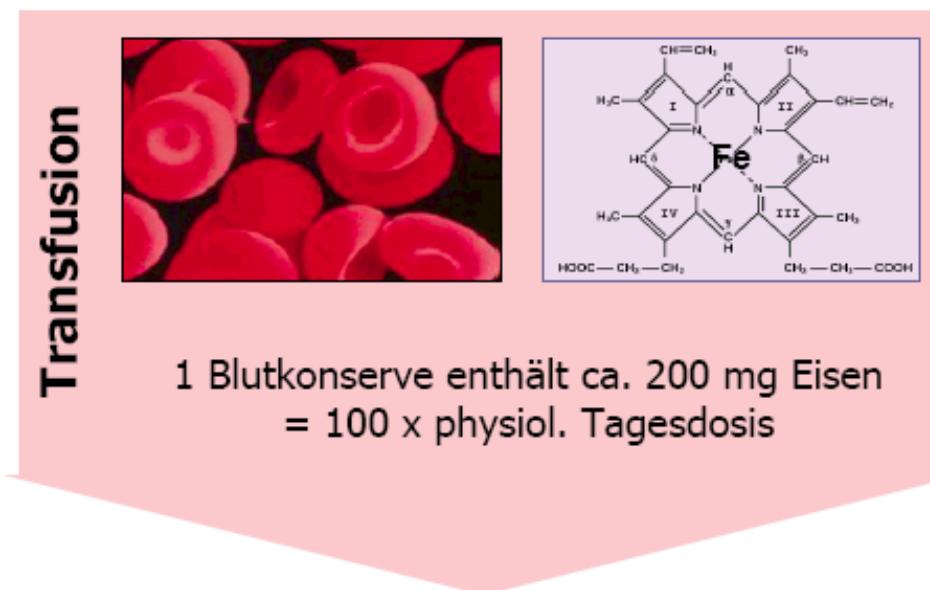
Hentze MW et al. *Cell* 2004; 117: 285-97

Transfusionsbedingte Eisenüberladung

Enterale Zufuhr
 $20d = 60\text{mg}$



Ausfuhr
 $20d = 60\text{mg}$

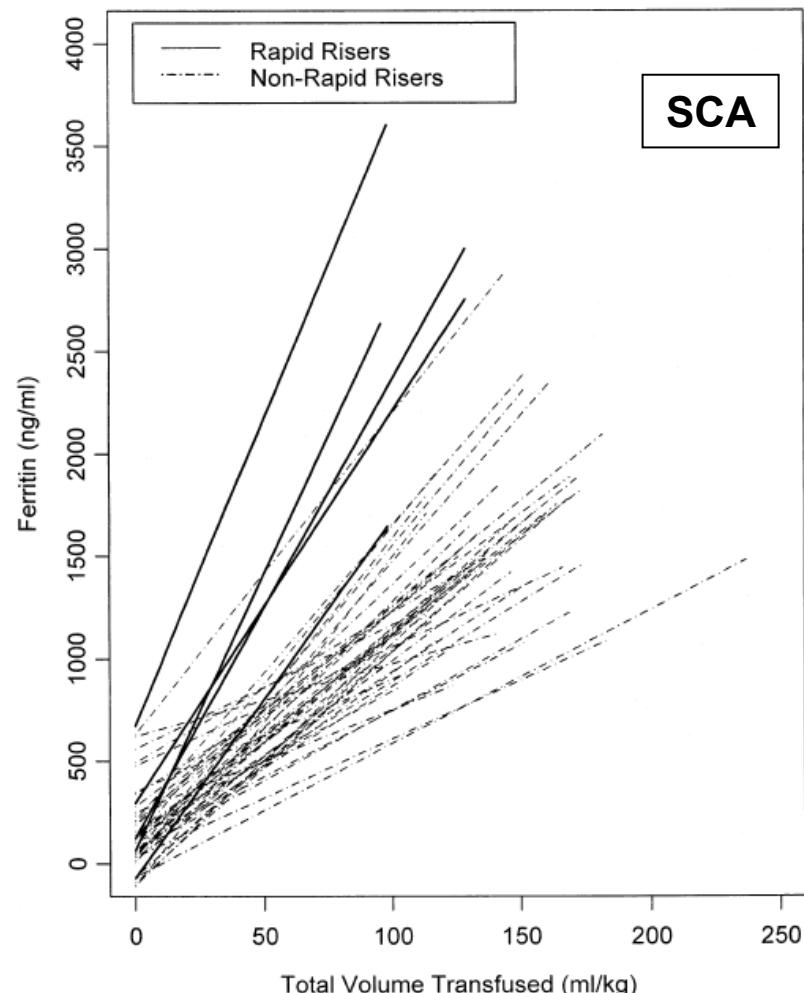


Enterale + parenterale Zufuhr
 $20d = 60+200\text{mg}$



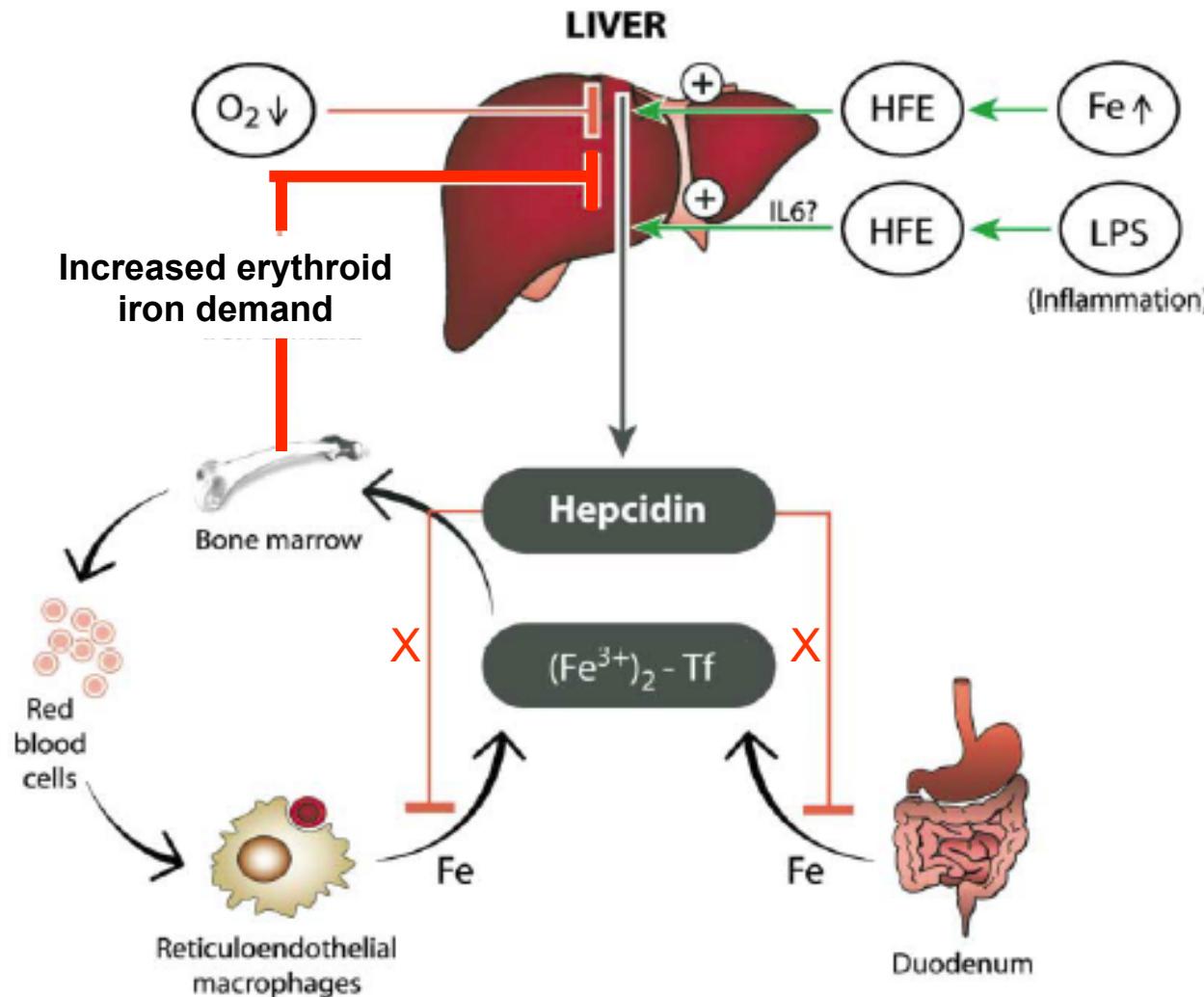
Ausfuhr
 $20d = 60\text{mg}$

Anämien mit überwiegend Transfusionsbedingter Siderose



- Thalassaemia major
- Diamond-Blackfan-Anämie
- Sichelzellkrankheit
- Transfusionsabhängige Patienten mit CDA (II), PK-Mangel, Sphärozytose etc.

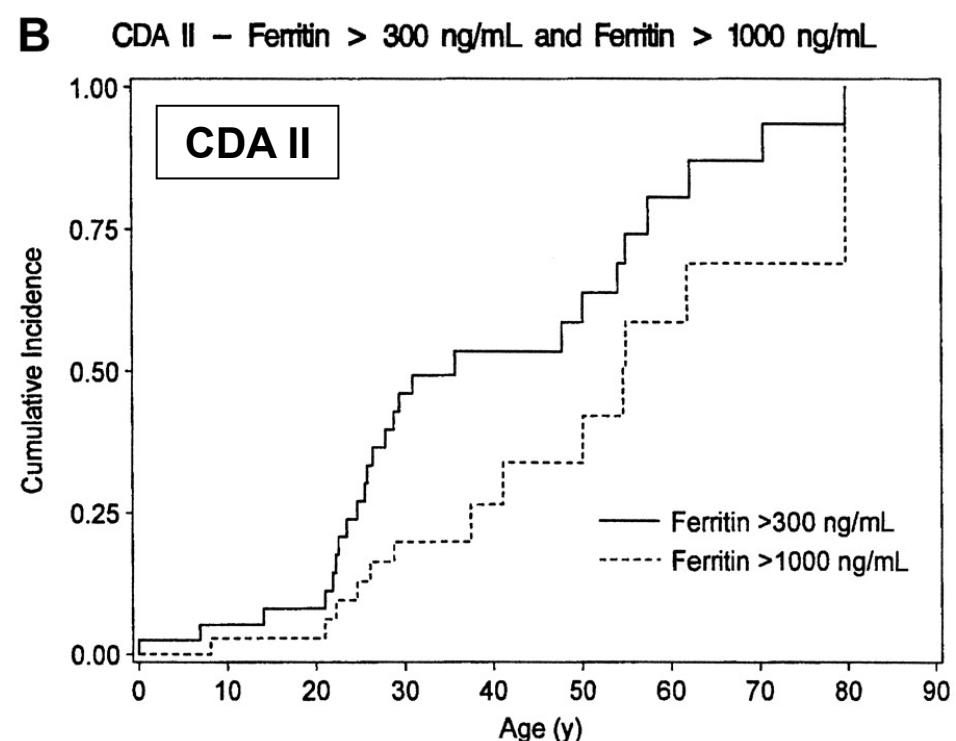
Resorptiv bedingte Eisenüberladung



Hentze MW et al. *Cell* 2004; 117: 285-97

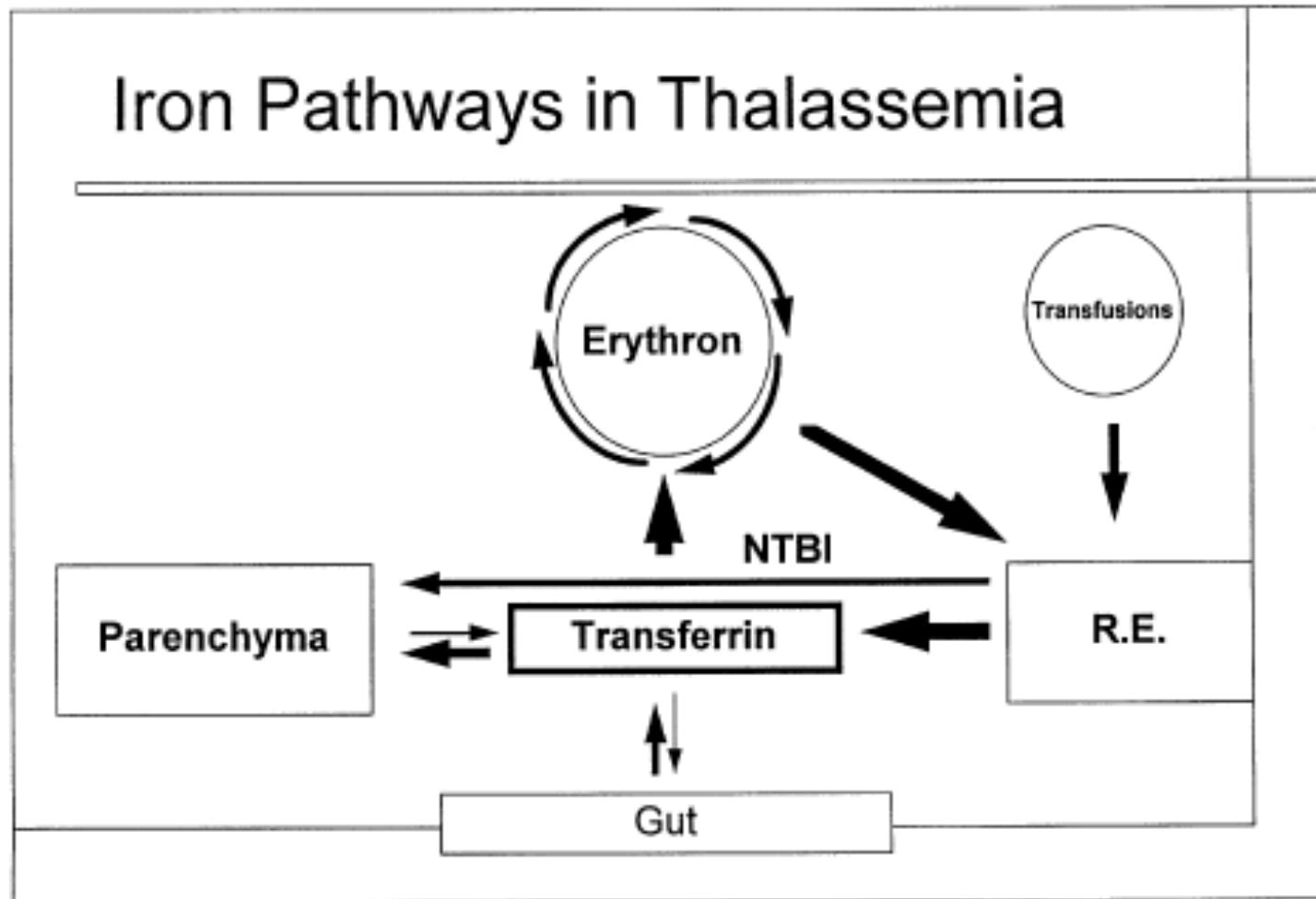
Anämien mit überwiegend Resorptions-bedingter Siderose

- Thalassaemia intermedia
- Kongenitale dyserythropoetische Anämie (CDA I, II, III)
- Pyruvatkinase-Mangel
- Patienten mit anderen Anämien (z.B. SCA, Sphärozytose) ohne Transfusionsabhängigkeit



Heimpel H, et al. *Blood* 2003; 102: 4576-81

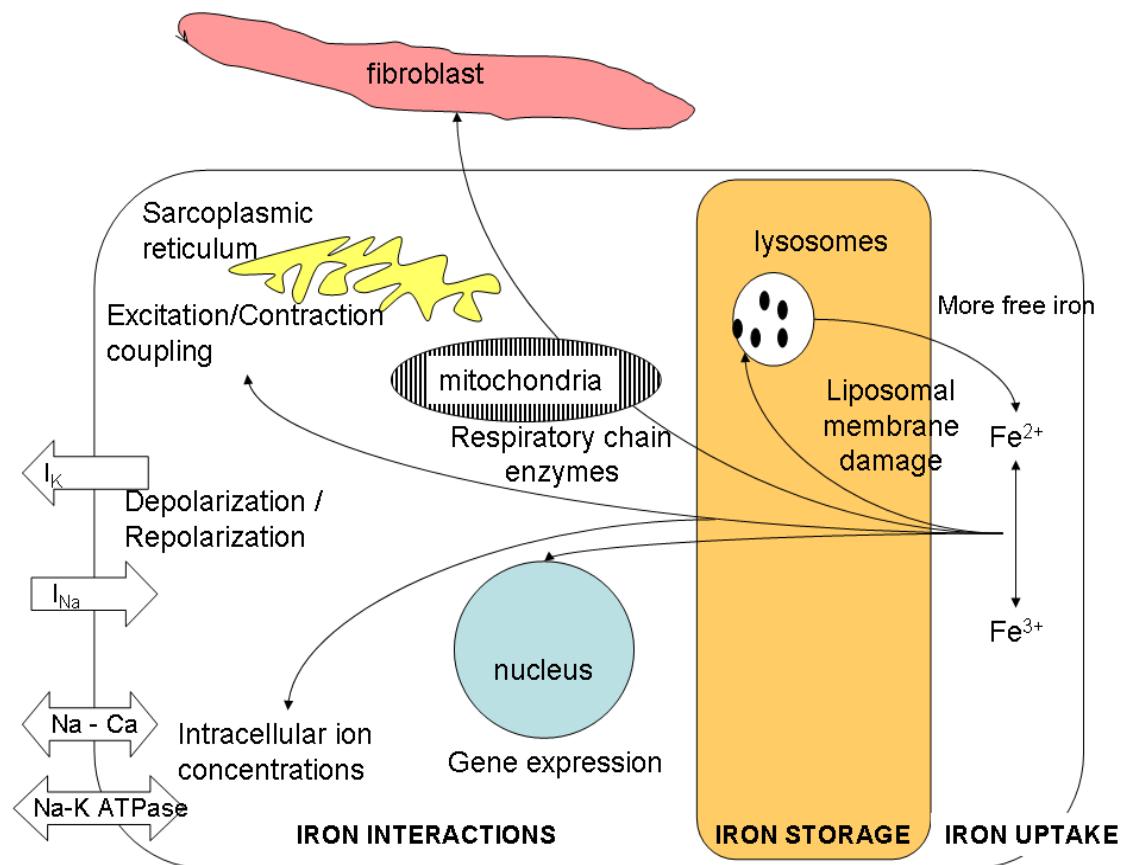
Transfusions- und Resorptions-bedingte Siderose



Hershko C Ann NY Acad Sci 1998; 850: 191-201

Eisen-bedingte Toxizität - Mechanismen

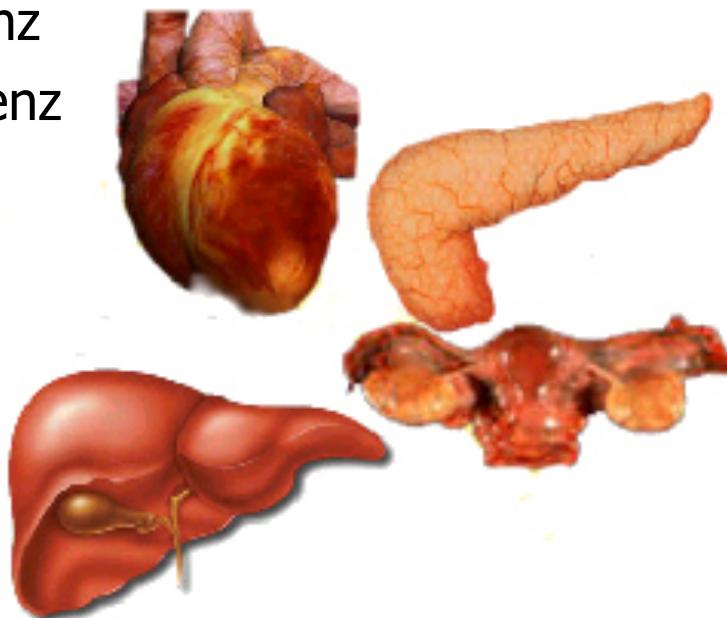
- Membranschäden
 - z.B. Lysosomen - Hydrolasenfreisetzung - Zelltod
 - z.B. Sarkolemm – Ca^{++} -Freisetzung, Entkopplung
- Störung der mitochondrialen Atmungskette
- Blockade von Ionenkanälen (Na,K -ATPase)
- Modulation der Genexpression
- Fibroblastenstimulation - Extrazelluläre Matrix - Fibrose



Siderose-bedingte Organschäden - Übersicht

Kardiomyopathie

- Arrhythmie
- Li-Herzinsuffizienz
- Re-Herzinsuffizienz
- Myokarditis*



Hepatopathie

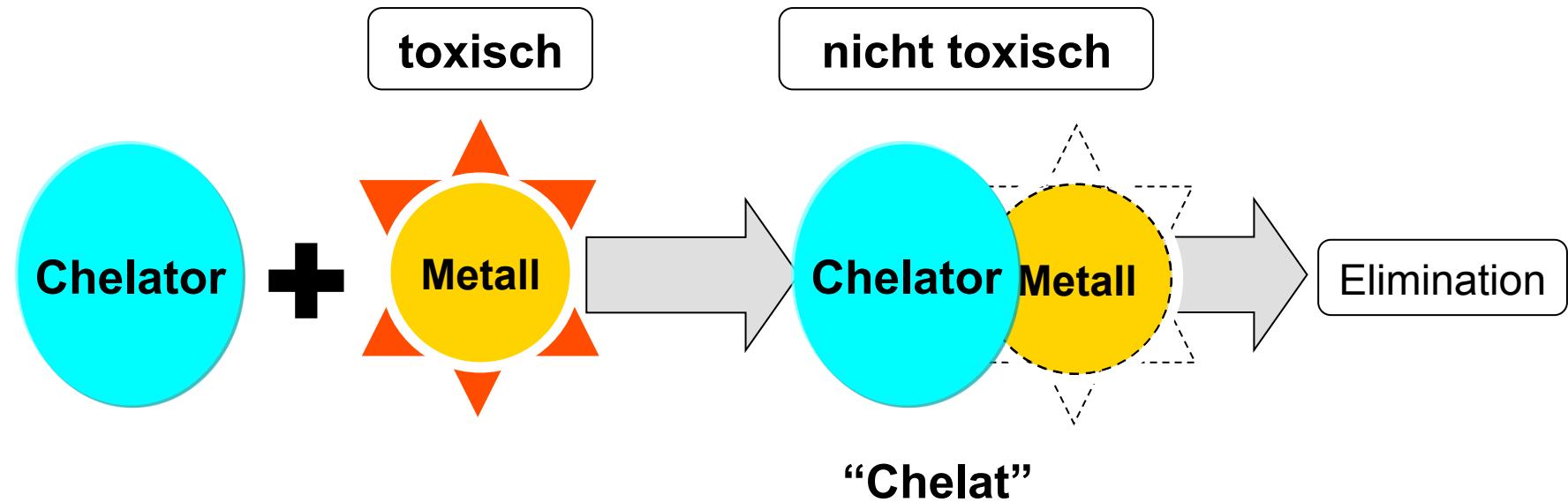
- Fibrose
- Zirrhose
- Hepatitis*
- Leberzell-Ca.

Endokrinopathie

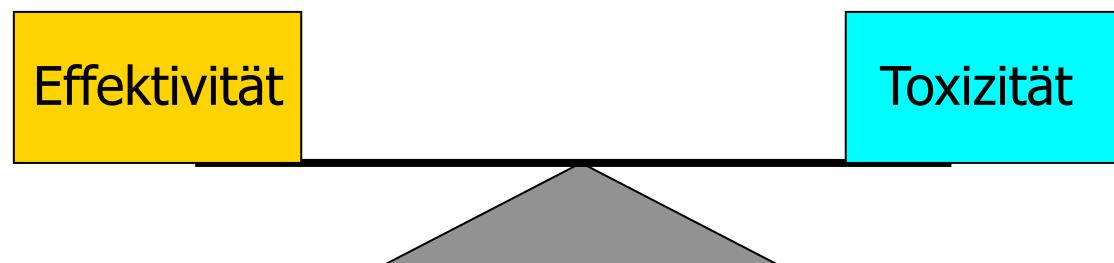
- Wachstumsstörung
- primärer und sekundärer Hypogonadismus
- Glukoseintoleranz / Diabetes mellitus
- Hypothyreose
- Hypoparathyreoidismus
- Hypocorticismus
- „Bronze-Diabetes“

Eiseneliminationstherapie (Chelattherapie)

Prinzip



Toxizität – eine Frage der Balance



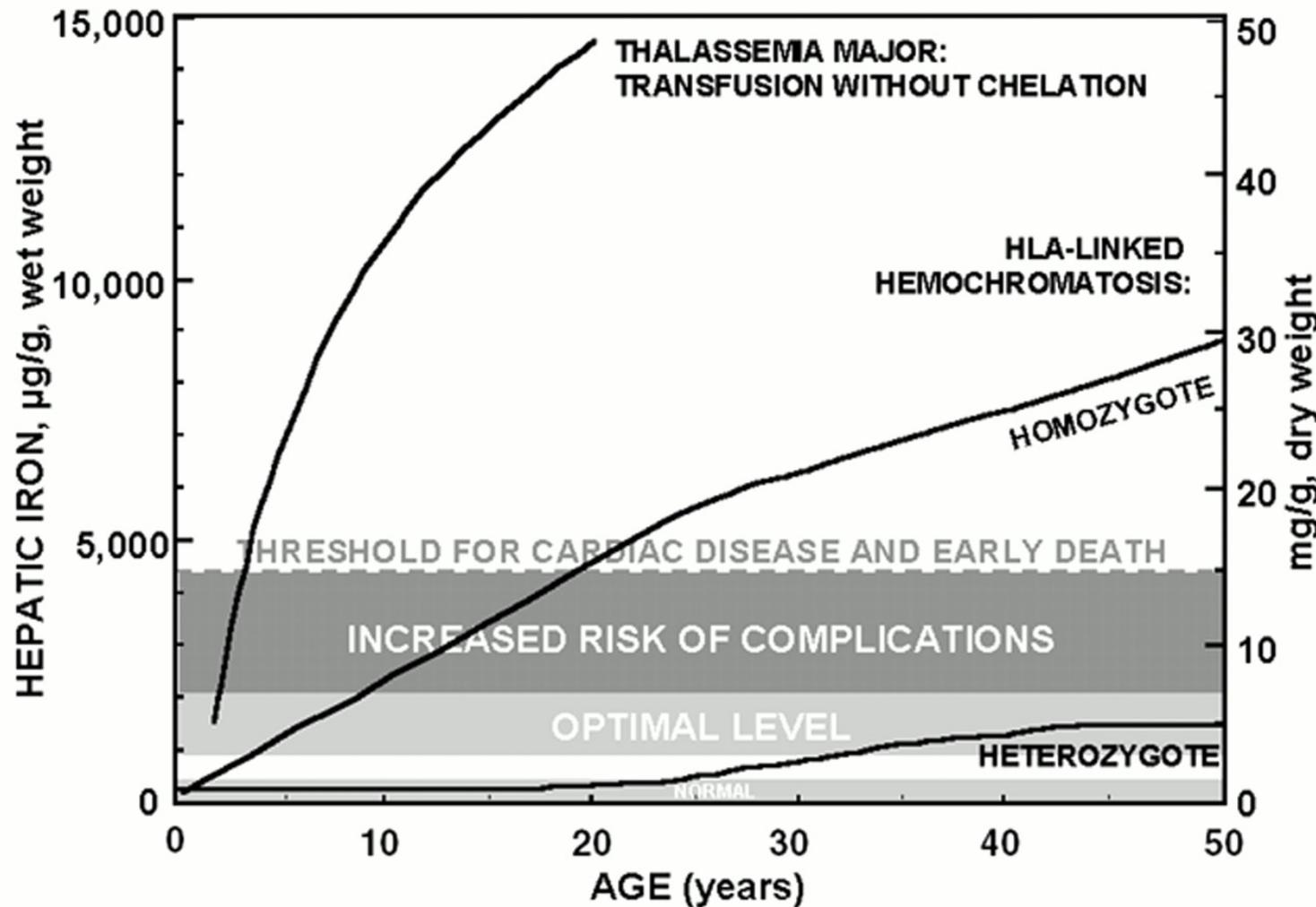
Eiseneliminationstherapie – Indikation und Beginn

Anämien mit regelmäßigen Transfusionsbedarf

AWMF-Leitlinie 025/029

- Ferritin > 1000ng/ml
- Zahl der Transfusionen > 10-15 (ca. 200ml/kg)
- Lebereisenkonzentration > 4.5 (3.2) mg/g d.w.

Eiseneliminationstherapie – Indikation und Beginn



Eiseneliminationstherapie – Indikation und Beginn

Anämien mit regelmäßigen Transfusionsbedarf

AWMF-Leitlinie 025/029

- Ferritin > 1000ng/ml
 - Zahl der Transfusionen > 10-15 (ca. 200ml/kg)
 - Lebereisenkonzentration > 4.5 (3.2) mg/g d.w.
- Beginn der Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit angeborenen Anämien mit regelmäßigem Transfusionsbedarf i.d.R. im Alter von 2-4 Jahren
- Immer dauerhafte (lebenslange) Therapie

Eiseneliminationstherapie – Indikation und Beginn

Anämien mit überwiegend resorptiver Eisenüberladung

AWMF-Leitlinie 025/029

- Lebereisenkonzentration > 4.5 (3.2) mg/g d.w.

TABLE I. Comparison of the Studied Parameters Between Thalassemia Intermedia and Major Patients (Independent Samples *t*-Test)

| Parameter | Thalassemia intermedia, <i>n</i> = 19 | Thalassemia major, <i>n</i> = 19 | <i>P</i> -value |
|-------------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------|
| Mean age ± SD, years (range) | 32.8 ± 7.9 (18–51) | 33.0 ± 7.4 (17–49) | 0.861 |
| Male/Female | 11/8 | 11/8 | – |
| Mean Hb ± SD, g/dl (range) | 8.9 ± 2.3 (4.9–13.1) | 9.9 ± 1.6 (7.1–12.2) | 0.241 |
| Mean SF ± SD, ng/ml (range) | 1316.8 ± 652.3 (460–3,157) | 3723.8 ± 2568.8 (827–10,214) | 0.001 |
| Mean LIC ± SD, mg Fe/g dw (range) | 15.0 ± 7.4 (3.4–32.1) | 15.7 ± 9.9 (1.7–32.6) | 0.095 |
| Mean cardiac T2* ± SD, msec (range) | 47.3 ± 7.1 (35.0–66.9) | 21.5 ± 15.2 (5.1–50.7) | <0.001 |

Hb, hemoglobin; SF, serum ferritin; LIC, liver iron concentration; dw, dry weight.

Taher A, et al. AJH 2010

Eiseneliminationstherapie - Medikamente

Eigenschaften des „idealen“ Chelatbildners

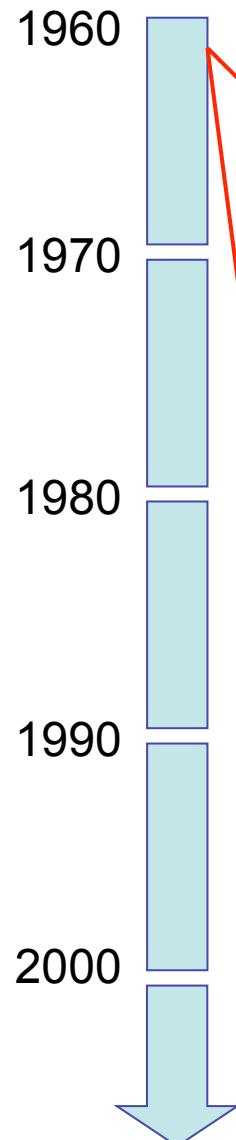
- Orale Bioverfügbarkeit
- Hohe und spezifische Affinität für Fe^{3+}
- Hohe Chelierungseffizienz
- 24h Wirksamkeit (d.h. lange HWZ)
- Gewebe- und Zellgängigkeit
- Keine Eisenumverteilung
- Erreichen einer negativen Eisenbilanz
- Akzeptable Toxizität

Eiseneliminationstherapie - Medikamente

| Eigenschaft | Deferoxamin | Deferipron | Deferasirox |
|---------------------------|--|--|---|
| Chelator : Eisen | 1:1 (Hexadentat) | 3:1 (Bidentat) | 2:1 (Tridentat) |
| Standarddosis (mg/kg/day) | (25–)40-50 | 75(-100) | 20–30(-40) |
| Verabreichung | Subkutan, intravenös (8-12 h, 5 Tage/Woche) | Oral 3 x täglich | oral 1 x täglich |
| Halbwertzeit | 20–30 Minuten | 3–4 Stunden | 12 – 16 Stunden |
| Ausscheidung | Urin, Faeces | Urin | Faeces (<10% Urin) |
| Nebenwirkungen | lokale Reaktionen, Augen-, Innenohr- und Knochenschäden, pulmonale, allergische und neurologische Reaktionen | gastrointestinale Störungen, Agranulozytose / Neutropenie, Arthralgien, Leberenzymverhöhung | Gastrointestinale Störungen, Exanthem Kreatininanstieg, ALT- Anstieg; Katarakt?, Innenohrschädigung? |
| Anwendung bei | Thal. major, intermedia, SCA, DBA, CDA, ... | Thal. major | Thal. major, SCA, DBA, CDA*, ..., Thal. Intermedia? |

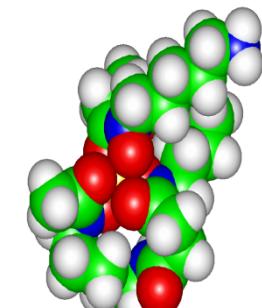
Eiseneliminationstherapie Deferoxamin

Anfang



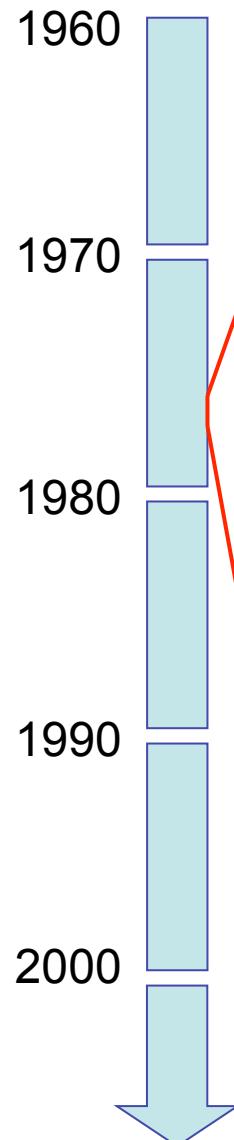
Sephton-Smith R. *Iron excretion in thalassemia major after administration of chelating agents*. British Medical Journal 1962; 2: 1577

Bannermann RM, et al. *Effect of desferrioxamine and DTPA in iron overload*. British Medical Journal 1962; 2: 1573



ZD Liu, et al. 2002

→ **Deferoxamin = 1. Medikament zur Chelattherapie bei transfusionsbedingter Hämosiderose**



Propper RD, et al. *Reassessment of the use of desferrioxamine B in iron overload.* N Engl J Med 1976; 294: 1421-3

→ kontinuierlich i.v. (3x Effektivität v. Bolus i.m.)

Propper RD, et al. *Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload.* N Engl J Med 1977; 297: 418-23

→ kontinuierlich s.c. (90% Effektivität v. i.v.)

Pippard MJ, et al. *Prevention of iron loading in transfusion-dependent thalassaemia.* Lancet 1978; 1: 1178-81

→ 12 h s.c. (vergleichbare Urin-Eisenauscheidung wie 24 h)

Eiseneliminationstherapie

Deferoxamin

Standardtherapie

1960

1970

1980

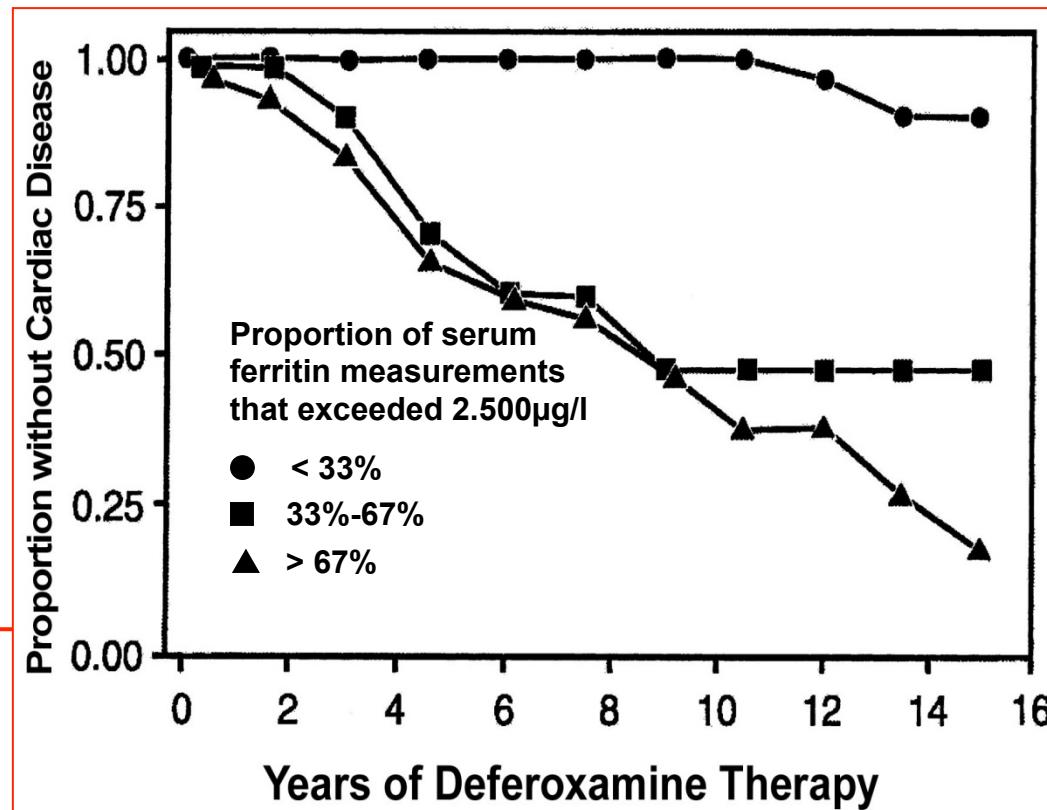
1990

2000



Olivieri NF, et al. *Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia*. N Engl J Med 1994; 331: 574-8

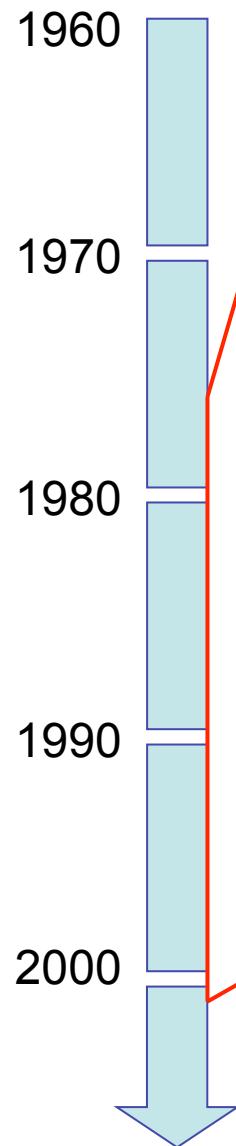
→ Ferritin 2500 μ g/l = prognostischer Schwellenwert



Eiseneliminationstherapie

Deferoxamin

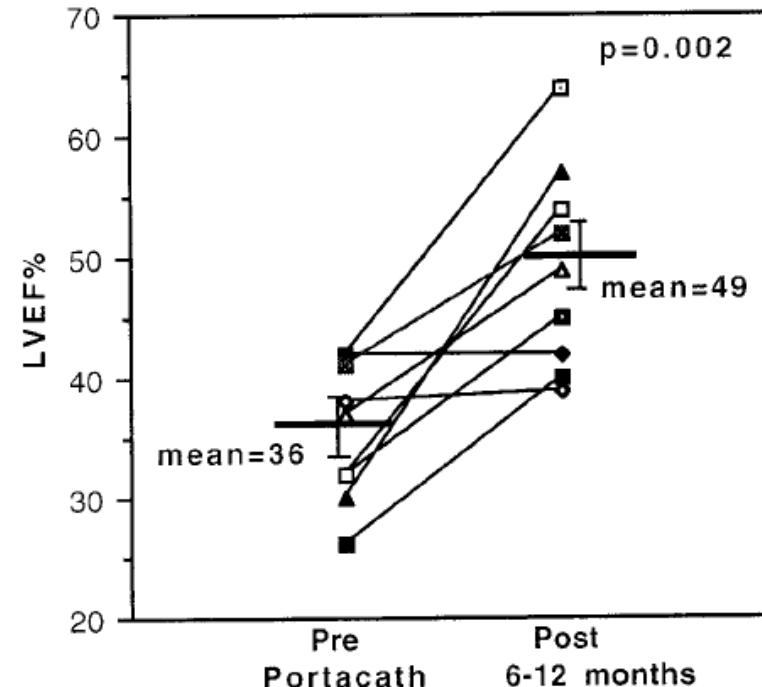
Intensivtherapie



24h DFO iv.-Therapie
in Standarddosis =
25-60(80)mg/kg/d

→ Besserung der
Herzfunktion

Davis B and Porter JB. *Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk β-thalassemia*. Blood 2000; 95: 1229-1236



Eiseneliminationstherapie Deferipron

per os

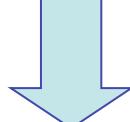
1960

1970

1980

1990

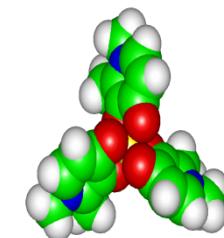
2000



Kontoghiorghes GJ, et al. *1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, an orally effective chelator for the treatment of iron overload.* Lancet 1987; 1: 1294-5

Kontoghiorghes GJ, et al. *Effective chelation of iron in beta thalassaemia with the oral chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one.* Br Med J (Clin Res Ed) 1987; 295: 1509-12

→ Deferipron = 1. oraler Chelatbildner



ZD Liu, et al. 2002

Hoffbrand AV, et al. *Agranulocytosis and thrombocytopenia in patient with Blackfan-Diamond anaemia during oral chelator trial.* Lancet 1989; 2: 457

Eiseneliminationstherapie Deferipron

Daten

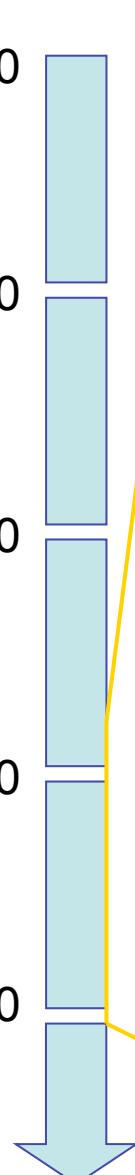
1960

1970

1980

1990

2000



Ceci A, et al. *The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients.* Br J Haematol 2002; 118: 330-6

Sicherheit

| n=532; t=3-36 Mo. | Inzidenz / 100 Pat.-Jahre | Prävalenz % |
|----------------------|------------------------------|----------------|
| Agranulozytose | 0,4 | 0,9 |
| Neutropenie | 2,1 | 3,9 |
| Arthralgien | 2,34 | 3,9 |
| GI Symptome | 2,1 | 3,2 |

Maggio A, et al. *Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial.* Blood Cells Mol Dis 2002; 28: 196-208

Effektivität

| DFO 50mg/kg ≥ 5d ➡ DFP 75mg/kg/d; t=1 J. | Differenz Behandlungsende vs. -beginn | |
|---|---------------------------------------|------------|
| | DFP (n=71) | DFO (n=73) |
| Ferritin (ng/ml) | 222 | 232 |
| LIC (µg/g dw) | 1022 (n=20) | 350 (n=15) |
| Leber NMR (SIR) | -0,06 | -0,14 |
| Herz NMR (SIR) | -0,19 | -0,14 |
| LVEF (%) | 0 | 1 |

1960

Borgna-Pignatti C, et al. *Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major*. Blood 2006; 107: 3733-7

1970

→ DFP » DFO retrospektiv : unter DFP weniger Kardiomyopathie

1980

| | DFO | DFP |
|---|--------------------|-----------------|
| Pat. insgesamt | 359 | 157 |
| Personen-Jahre | 3610 | 750 |
| durchschn. Dauer d. Behandlung / Pat. (J.) | 7 | 4,8 |
| Kardiale Ereignisse | 52 (1,4/100 PJ) | 0 (0/100 PJ) |
| Todesfälle | 10 | 0 |

1990

2000



Eiseneliminationstherapie Deferipron

Effektivität

1960

1970

1980

1990

2000

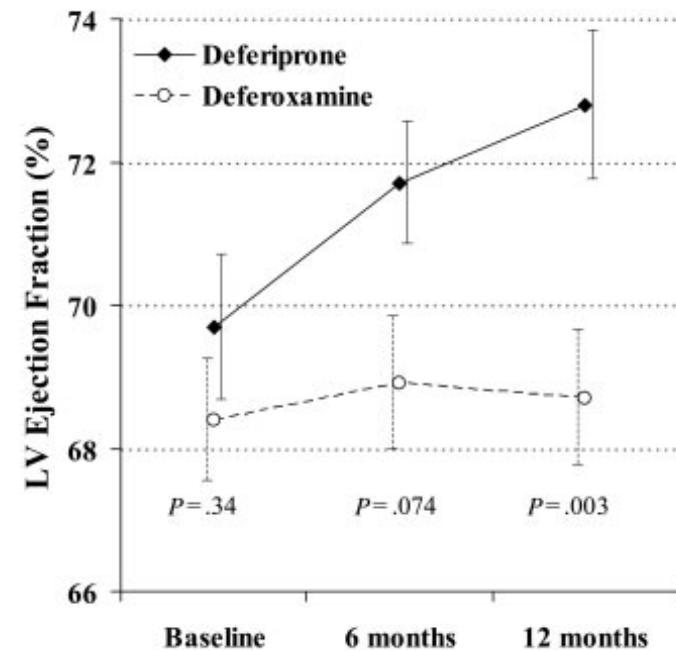
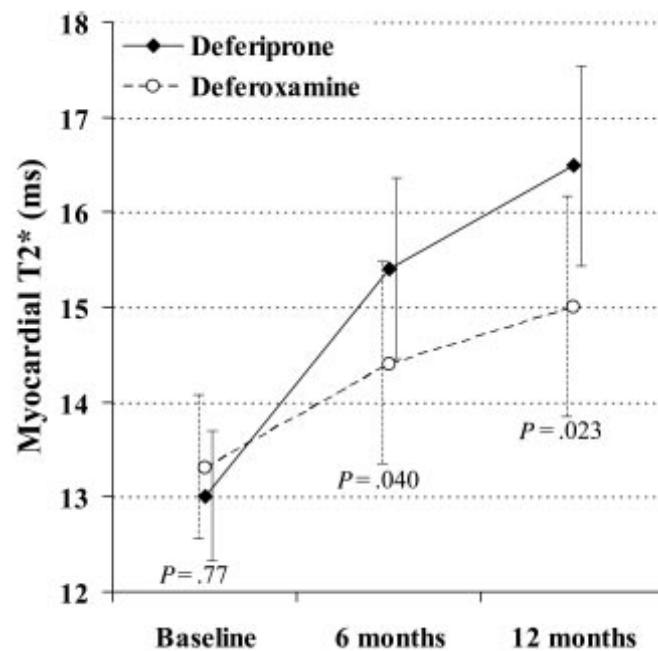


Pennell DJ, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. Blood 2006; 107: 3738-3744

→ DFO 35mg/kg 7d ⇨ DFP 92mg/kg/d prospektiv

n=31

n=29



1960

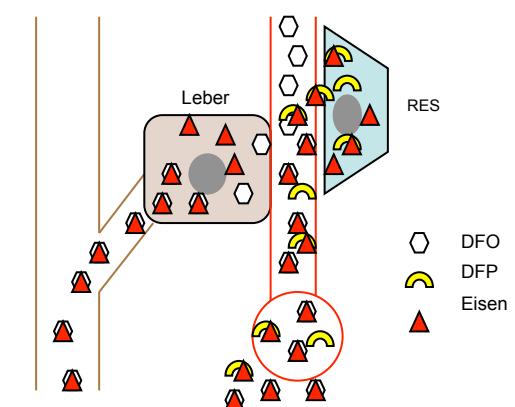


Grady RW, et al. *Optimizing chelation therapy: combining deferoxamine and desferrioxamine.*
Blood 1999; 96: 604a

1970



Der „Shuttle“- Effekt !?



1980



→ Kombinationstherapie mit Deferoxamin und Deferipron

1990



Simultane Therapie



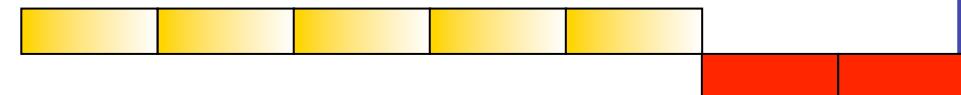
2000



Sequentielle Therapie



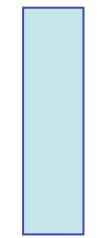
Alternierende Therapie



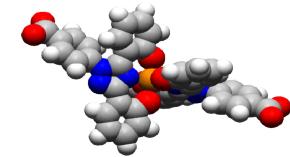
Eiseneliminationstherapie Deferasirox

Entwicklung

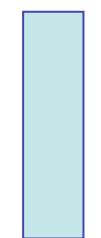
1960



Schnebli HP. *CGP 72 670, a new, potent, orally active iron chelator [abstract]*. ISH-EHA Combined Haematology Congress, Amsterdam, The Netherlands. Br J Haematol 1998; 102: O-1121a

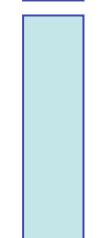


1970



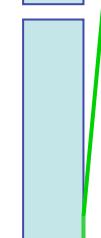
Sergejew T, Forgiarini P, Schnebli HP. *Chelator-induced iron excretion in iron-overloaded marmosets*. Br J Haematol 2000; 110: 985-92

1980

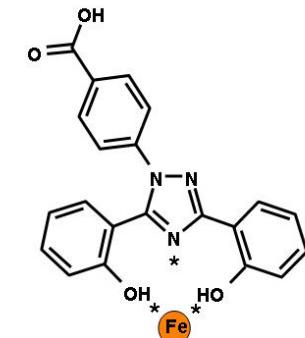
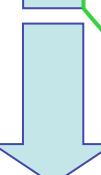


- oral verabrechbare, lösliche Tabletten
- Einnahme 1 x täglich (HWZ 12-16h)

1990



2000



Eiseneliminationstherapie Deferasirox

Effektivität

1960

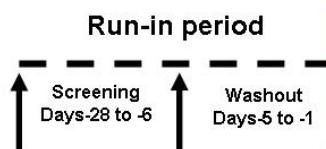
1970

1980

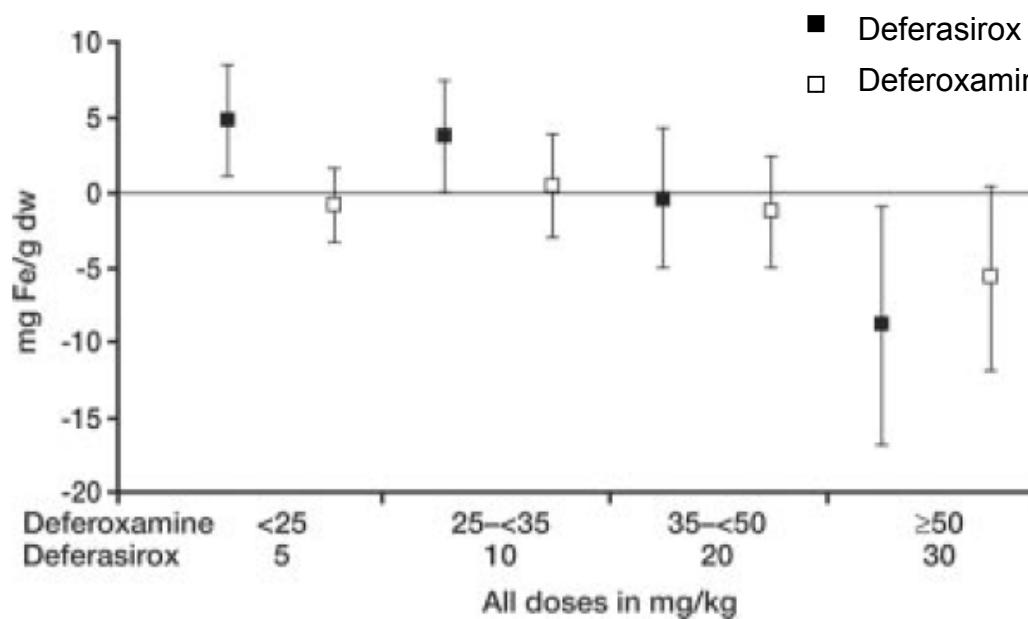
1990

2000

Cappellini MD, 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



Reduktion des Lebereisengehaltes



Eiseneliminationstherapie Deferasirox

Effektivität

1960

1970

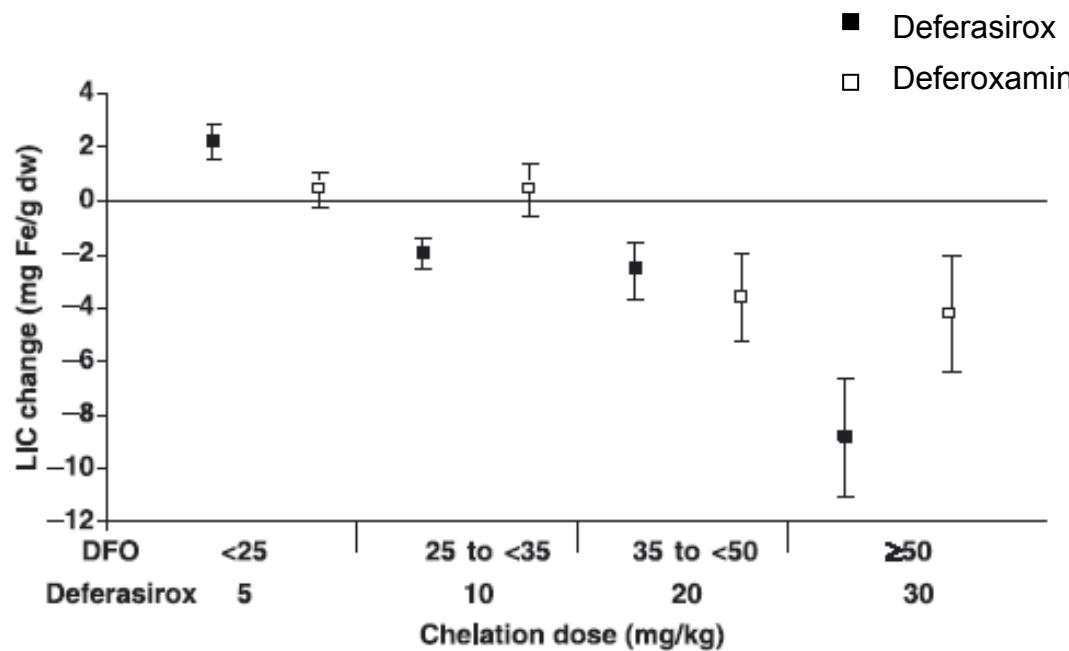
1980

1990

2000

Vichinsky E, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in **sickle cell disease**. BJH 2007; 136: 501-8

Reduktion des Lebereisengehaltes



1960

1970

1980

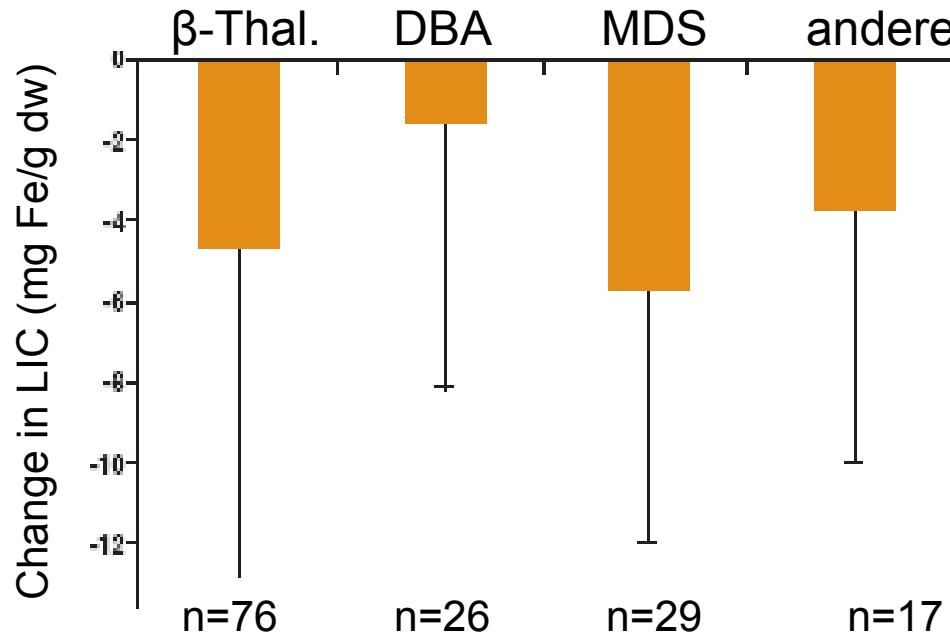
1990

2000

Greenberg P, et al. *Deferasirox (Exjade, ICL670) Demonstrates Dose-Related Effects on Body Iron Levels Related to Transfusional Iron Intake in Transfusion-Dependent Anemia*. Blood 2005; 106(11): abst 2694

Reduktion des Lebereisengehaltes

und Diagnose



Eiseneliminationstherapie Deferasirox

Effektivität

1960

1970

1980

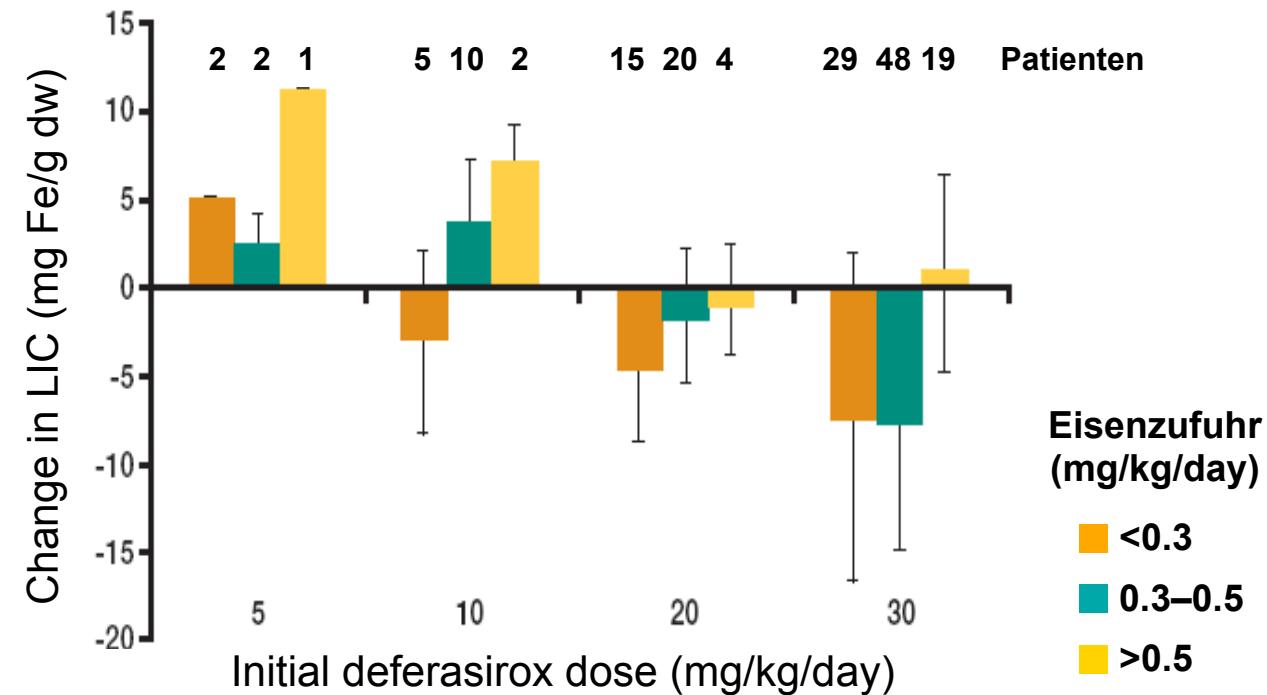
1990

2000

Greenberg P, et al. *Deferasirox (Exjade, ICL670) Demonstrates Dose-Related Effects on Body Iron Levels Related to Transfusional Iron Intake in Transfusion-Dependent Anemia*. Blood 2005; 106(11): abst 2694

Reduktion des Lebereisengehaltes

und Eisenzufuhr



Eiseneliminationstherapie Deferasirox

Effektivität

1960

1970

1980

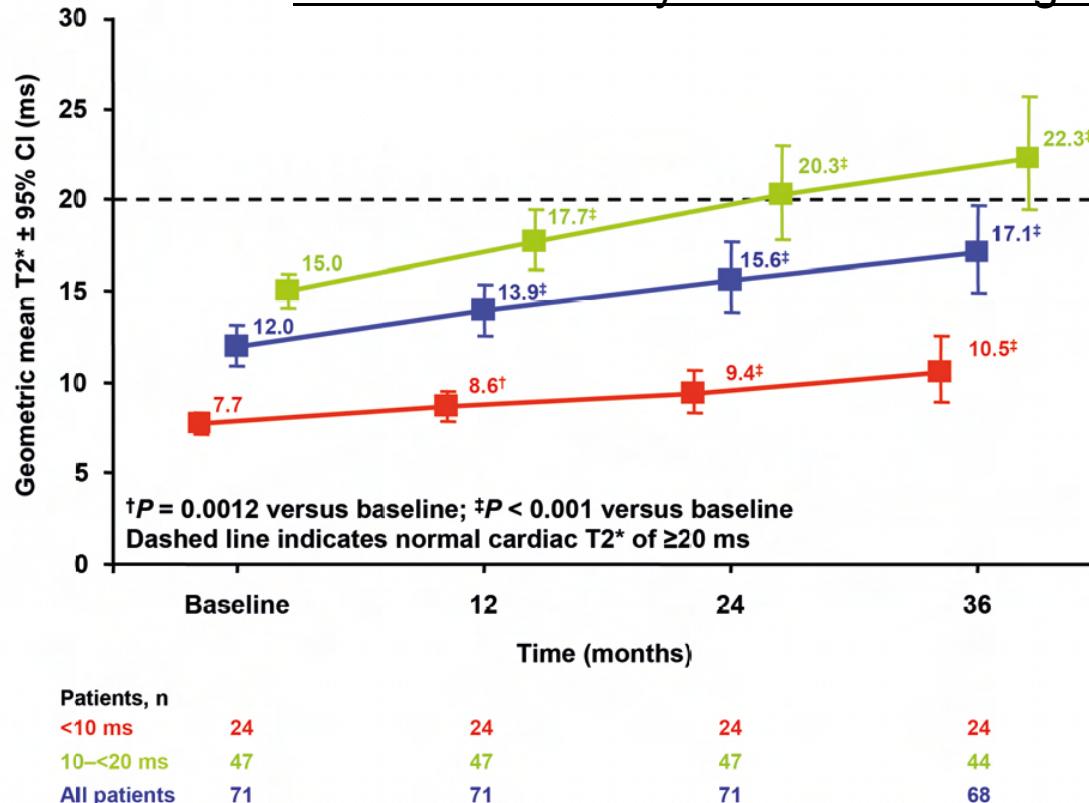
1990

2000



Pennell D, et al. *Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with beta-thalassemia major*. Haematologica 2012, DOI: 10.3324/haematol.2011.049957

Reduktion des myokardialen Eisengehaltes



Eiseneliminationstherapie Deferasirox

Nebenwirkungen

1960

1970

1980

1990

2000

Nebenwirkungen

Studie 0106 / 0107 / 0108 / 0109

Deferasirox

DFO

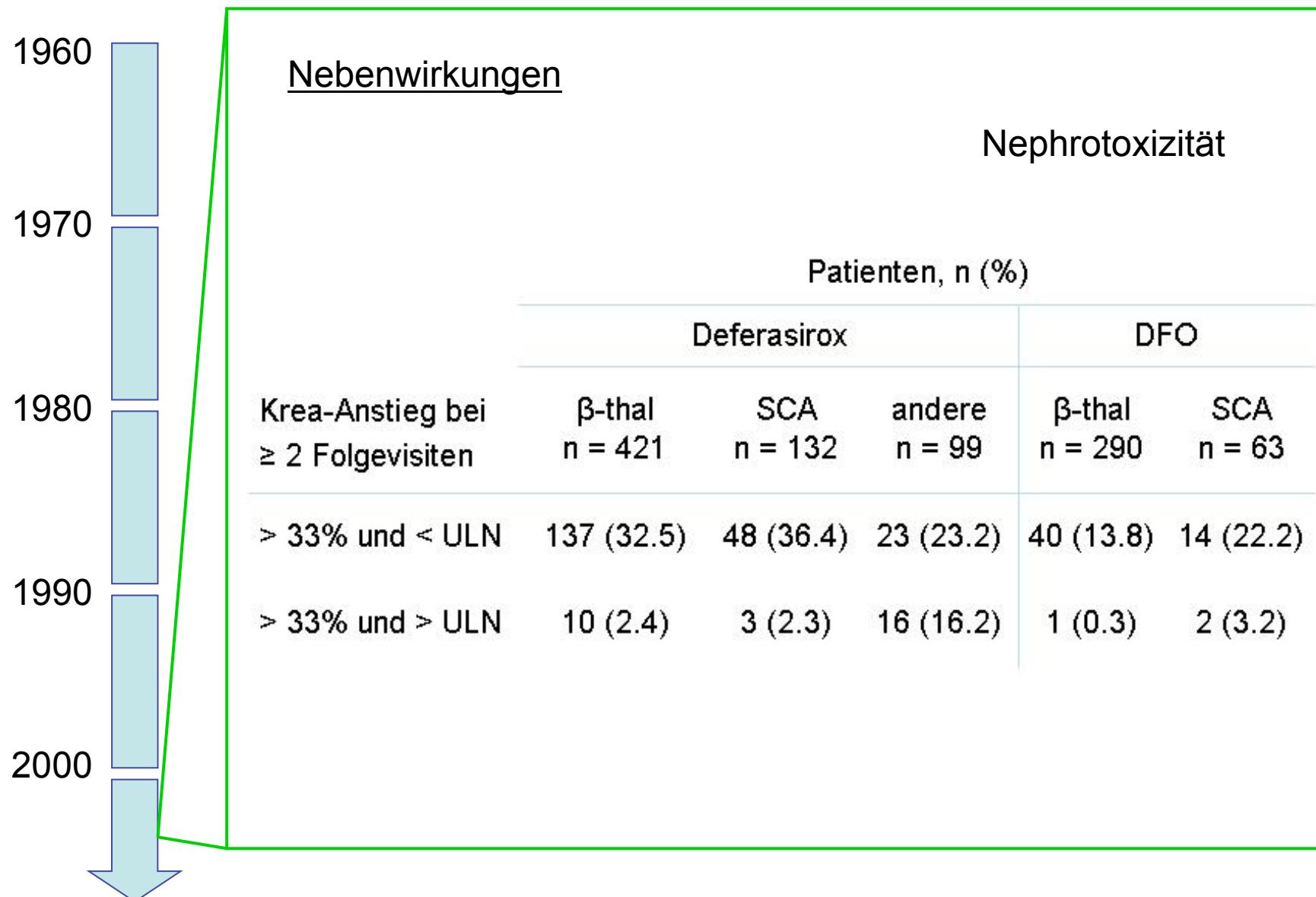
| | Thal. n = 421 | SCA n = 132 | andere n = 99 | Thal. n = 290 |
|--------------------|------------------|----------------|------------------|------------------|
| Patienten m. AE, % | 89.8 | 96.2 | 98.0 | 84.8 |
| Adverse Event, % | | | | |
| Bauchschmerz | 23.8 | 28.0 | 28.3 | 14.1 |
| Diarrhoe | 16.6 | 19.7 | 42.4 | 7.6 |
| Erbrechen | 13.8 | 21.2 | 29.3 | 9.7 |
| Exanthem | 12.4 | 13.6 | 12.1 | 3.2 |
| Übelkeit | 11.9 | 22.7 | 27.3 | 4.8 |



Eiseneliminationstherapie

Deferasirox

Nebenwirkungen



1960

1970

1980

1990

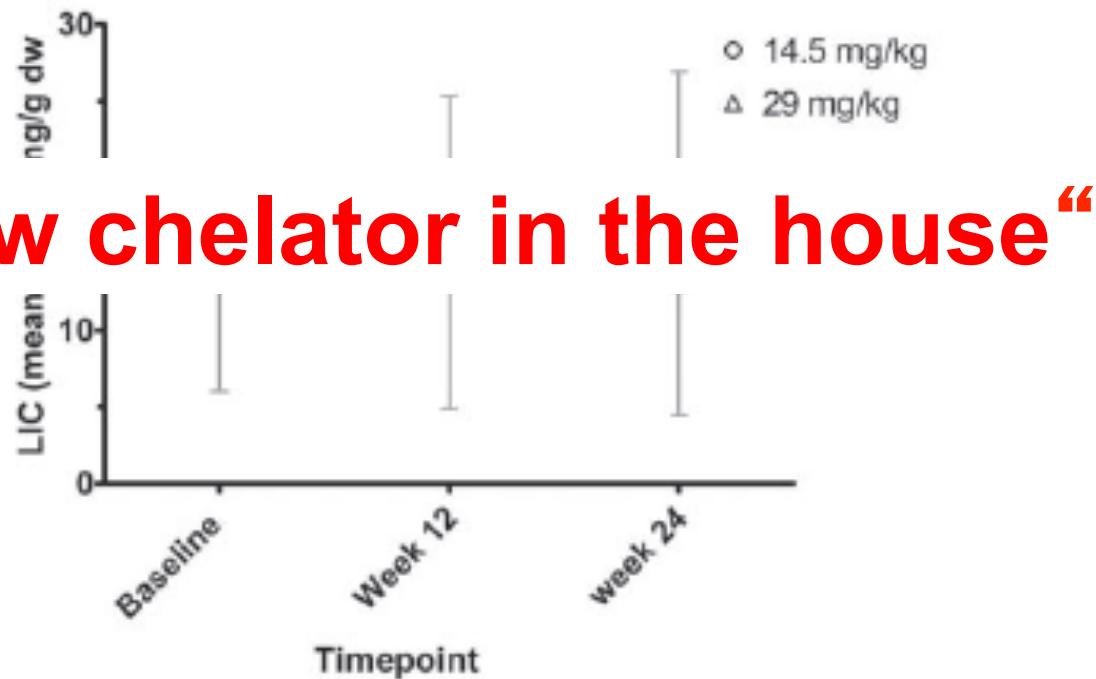
2000

2010

A phase 2 study of the safety, tolerability, and pharmacodynamics of FBS0701, a novel oral iron chelator, in transfusional iron overload

Ellis J. Neufeld,¹ Renzo Galanello,² Vip Viprakasit,³ Yesim Aydinok,⁴ Antonio Piga,⁵ Paul Harmatz,⁶ Gian Luca Forni,⁷ Farrukh T. Shah,⁸ Rachael F. Grace,¹ John B. Porter,⁹ John C. Wood,¹⁰ Jennifer Peppe,¹¹ Amber Jones,¹¹ and Hugh Young Rienhoff Jr¹¹

BLOOD, 5 APRIL 2012 • VOLUME 119, NUMBER 14



„A new chelator in the house“

51 Patienten

1960

1970

1980

1990

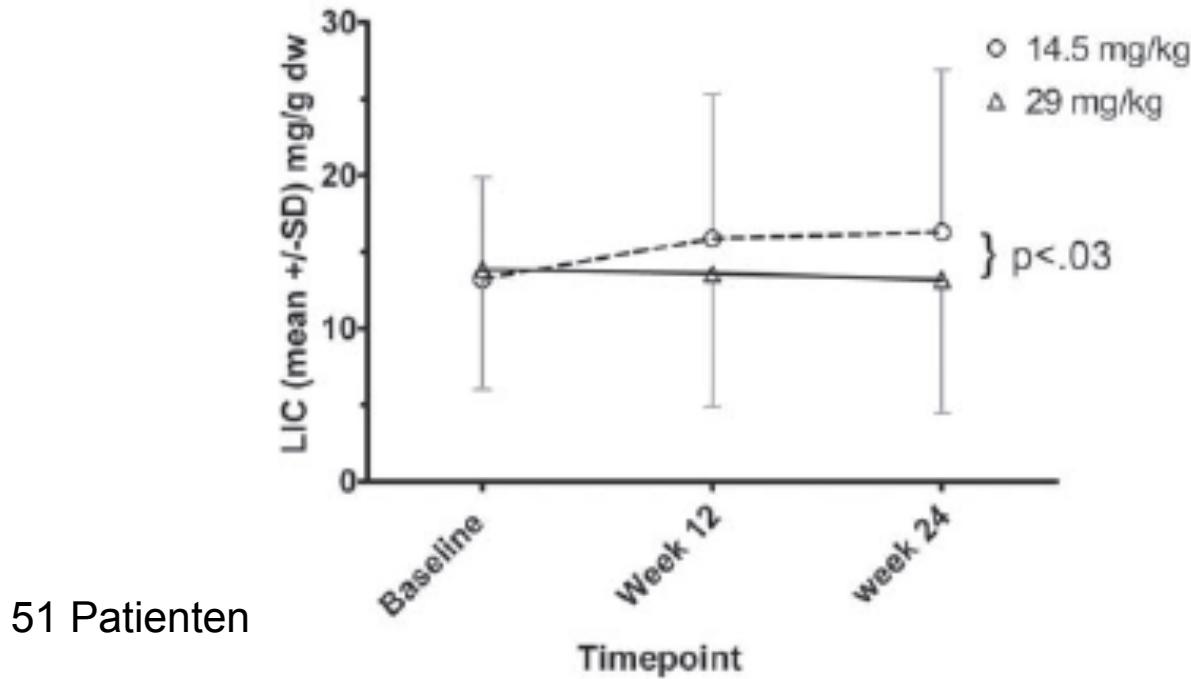
2000

2010

A phase 2 study of the safety, tolerability, and pharmacodynamics of FBS0701, a novel oral iron chelator, in transfusional iron overload

Ellis J. Neufeld,¹ Renzo Galanello,² Vip Viprakasit,³ Yesim Aydinok,⁴ Antonio Piga,⁵ Paul Harmatz,⁶ Gian Luca Forni,⁷ Farrukh T. Shah,⁸ Rachael F. Grace,¹ John B. Porter,⁹ John C. Wood,¹⁰ Jennifer Peppe,¹¹ Amber Jones,¹¹ and Hugh Young Rienhoff Jr¹¹

BLOOD, 5 APRIL 2012 • VOLUME 119, NUMBER 14



1960

1970

1980

1990

2000

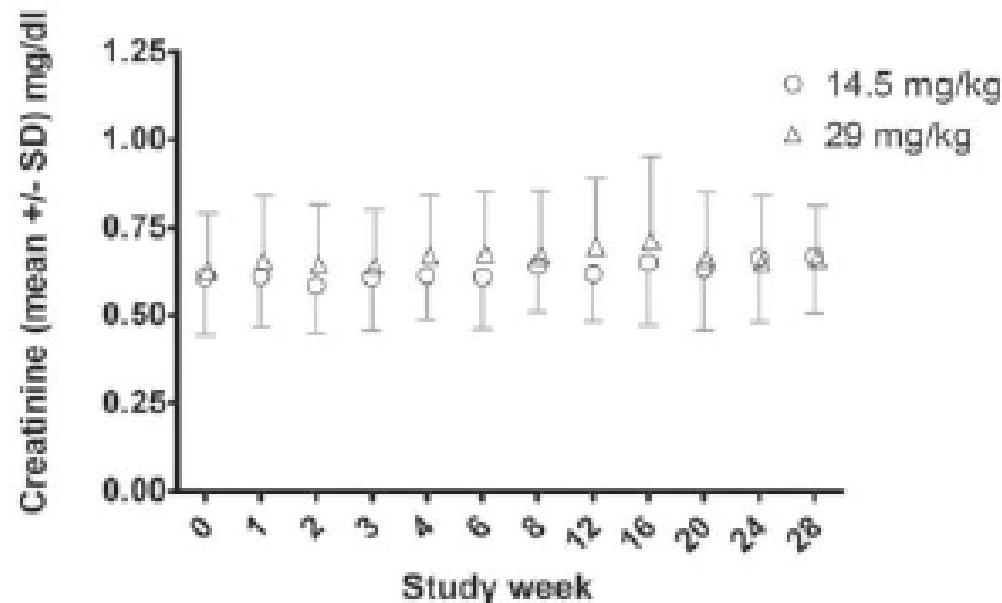
2010

51 Patienten

A phase 2 study of the safety, tolerability, and pharmacodynamics of FBS0701, a novel oral iron chelator, in transfusional iron overload

Ellis J. Neufeld,¹ Renzo Galanello,² Vip Viprakasit,³ Yesim Aydinok,⁴ Antonio Piga,⁵ Paul Harmatz,⁶ Gian Luca Forni,⁷ Farrukh T. Shah,⁸ Rachael F. Grace,¹ John B. Porter,⁹ John C. Wood,¹⁰ Jennifer Peppe,¹¹ Amber Jones,¹¹ and Hugh Young Rienhoff Jr¹¹

BLOOD, 5 APRIL 2012 • VOLUME 119, NUMBER 14



Welches Medikament wird für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Thalassämia major empfohlen?

| <u>Alter</u> | <u>Primärtherapie</u> | <u>Sekundärtherapie</u> |
|--------------|----------------------------|-------------------------|
| < 3 Jahre | Deferasirox o. Deferoxamin | |
| 3 – 6 Jahre | Deferoxamin | Deferasirox |
| > 6 Jahre | Deferoxamin o. Deferasirox | Deferipron |

Welches Medikament wird für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit empfohlen?

| <u>Alter</u> | <u>Primärtherapie</u> | <u>Sekundärtherapie</u> |
|--------------|----------------------------|-------------------------|
| < 3 Jahre | Deferasirox o. Deferoxamin | |
| > 3 Jahre | Deferoxamin | Deferasirox |

Welches Medikament wird für die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit Diamond-Blackfan-Anämie empfohlen?

| <u>Alter</u> | <u>Primärtherapie</u> | <u>Sekundärtherapie</u> |
|--------------|----------------------------|-------------------------|
| < 3 Jahre | Deferasirox o. Deferoxamin | |
| > 3 Jahre | Deferoxamin | Deferasirox |

Untersuchungen zu potentiellen Nebenwirkungen

Tabelle 1. Zur Beurteilung der Eisenüberladung, von Organschäden und von Nebenwirkungen der Chelatbildner empfohlene Maßnahmen (N = notwendige Verfahren, E = im Einzelfall nützlich).

| <u>Chelatbildnertoxizität</u> | | | | | |
|-------------------------------|--|---|-------------|---|---|
| Deferipron | Diff.-Blutbild wöchentlich* | N | Deferasirox | Krea mtl. | N |
| | Zink i.S. (nüchtern) jährl. | N | | im 1. Monat u. bei Dosissteigerung wöchentl. Kontrolle | |
| | | | | Cystatin C mtl. | N |
| Deferoxamin | Ophthalm. Untersuchung jährl. | N | | Kreatinin-Clearance jährl. (ab 6 Jahre.) | N |
| | Audiometrie jährl. | N | | ALT, AST, GGT, AP, Bili mtl. | N |
| | Kreatinin-Clearance jährl. (ab 6 Jahre.) | N | | im 1. Monat u. bei Dosissteigerung | |
| | Cystatin C 3- mtl. | N | | 2-wöchentl. Kontrolle | |
| | | | | Kalzium, Phosphat i.S., 3- mtl. | N |
| | | | | Urin-Stix (Proteinurie?) mtl. | N |
| | | | | Ophthalm. Untersuchung jährl. | N |
| | *Empfehlung des Herstellers | | | Audiometrie jährl. | N |



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



ulm university

universität

ulm

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

