

BEHANDLUNG DER SEKUNDÄREN EISENÜBERLADUNG NACH HÄMATOPOETISCHER STAMMZELLTRANSPLANTATION

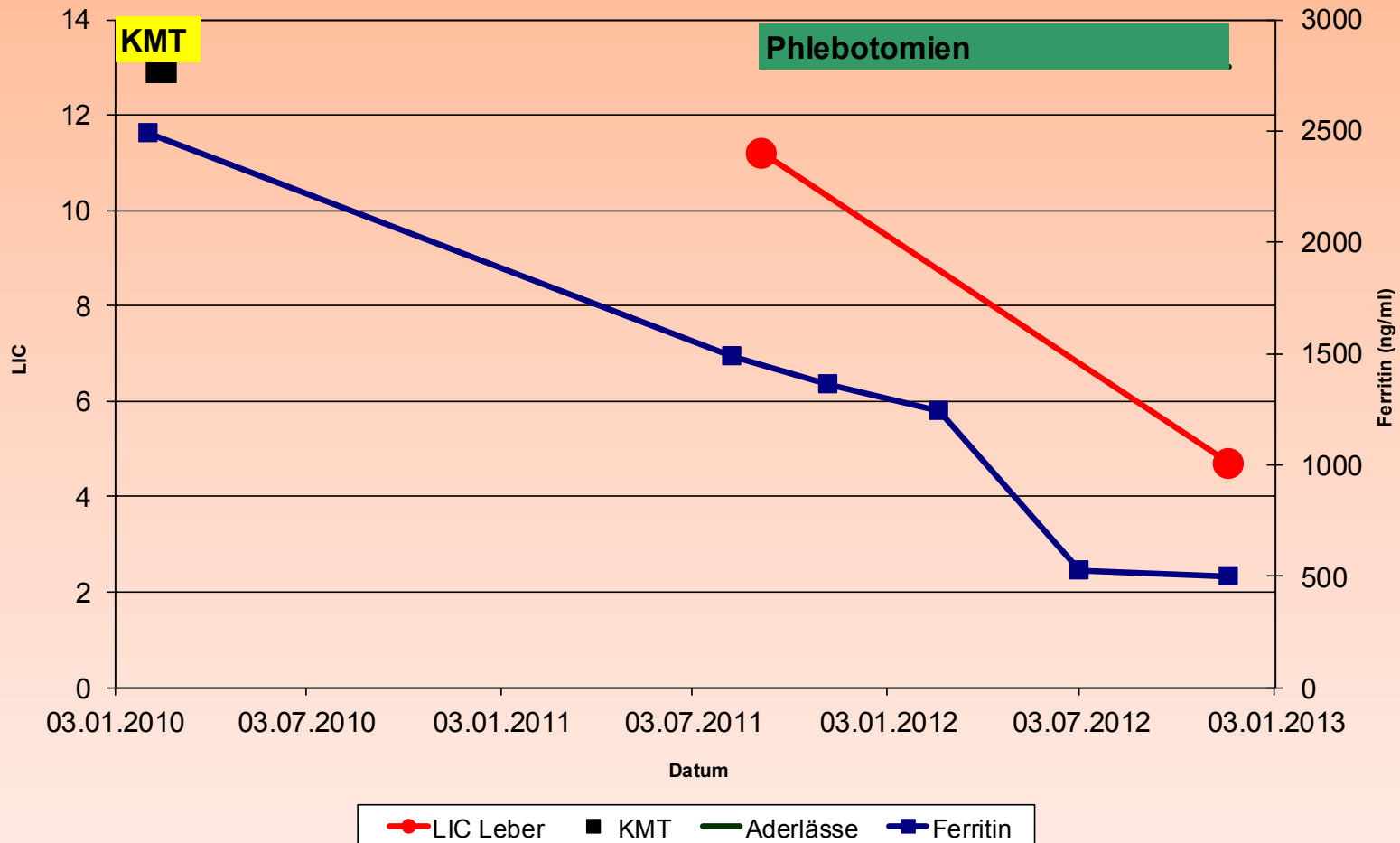


**HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM**

**PD Dr. med. Ansgar Schulz und
Prof. Dr. med. Holger Cario
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Ulm**

**Dr. Andrea Jarisch
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,
Universitätsklinikum Frankfurt am Main**

ANJA, GEB. 16.11.1993 (ULM)



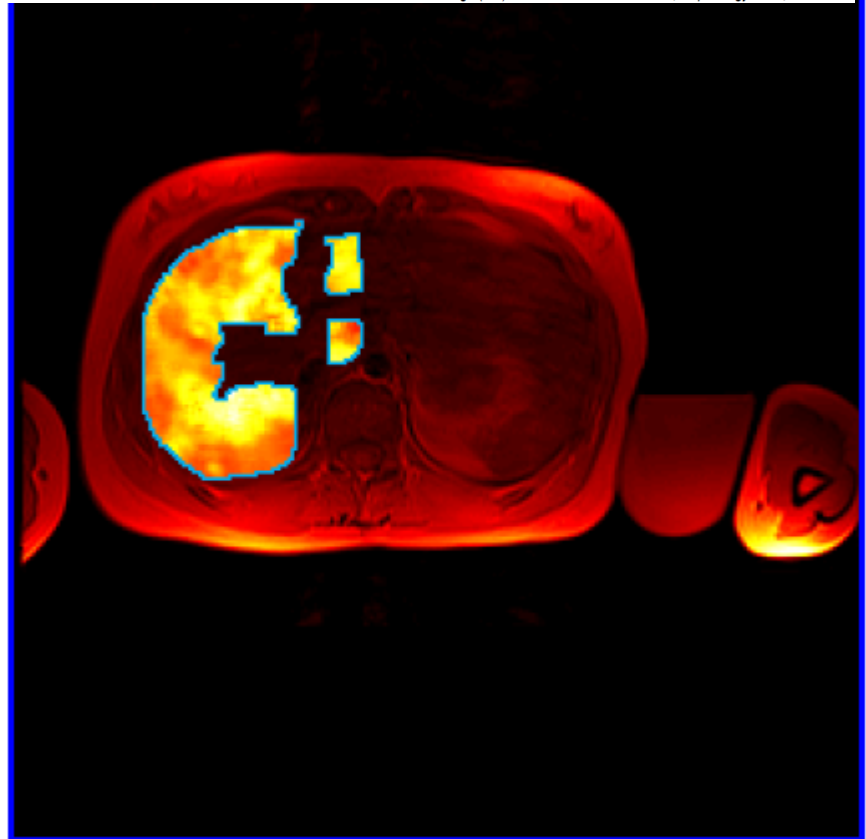
ANJA, GEB. 16.11.1993

Average Liver Iron Concentration	11.2 mg/g dry tissue	(NR: 0.17-1.8)
	200 mmol/kg dry tissue	(NR: 3-33)

Normal range (NR) is taken from Bassett et. al., Hepatology 1986; 6: 24-29.

Average Liver Iron Concentration	4.7 mg/g dry tissue	(NR: 0.17-1.8)
	84 mmol/kg dry tissue	(NR: 3-33)

Normal range (NR) is taken from Bassett et. al., Hepatology 1986; 6: 24-29.





FC Bayern München - Frauenfussball

>> offizielle Seite: www.fcbayern.de <<



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Stadion, Tickets 1. Mannschaft 2. Mannschaft U17 U19 II News Termine Video Fotos Talent? Links Wir

[Startseite, letztes Update: 15.04.2013](#)

[Tickets Allianz Arena](#)

[Mitt](#)

NEWS FC Bayern München [Alle News](#) | [News 1.Mannschaft](#) | [News 2.Mannschaft](#) | [News Juniorinnen](#)

23.08.2011: [FC Bayern München](#)

<http://www.fcbayern-frauenfussball.de/news/Nahaufnahme%3A+Anja+Pfluger,18315.htm>



Die zweite Mannschaft verstärkt die frühere Junioren-Nationalspieler vom VfB Friedrichshafen.

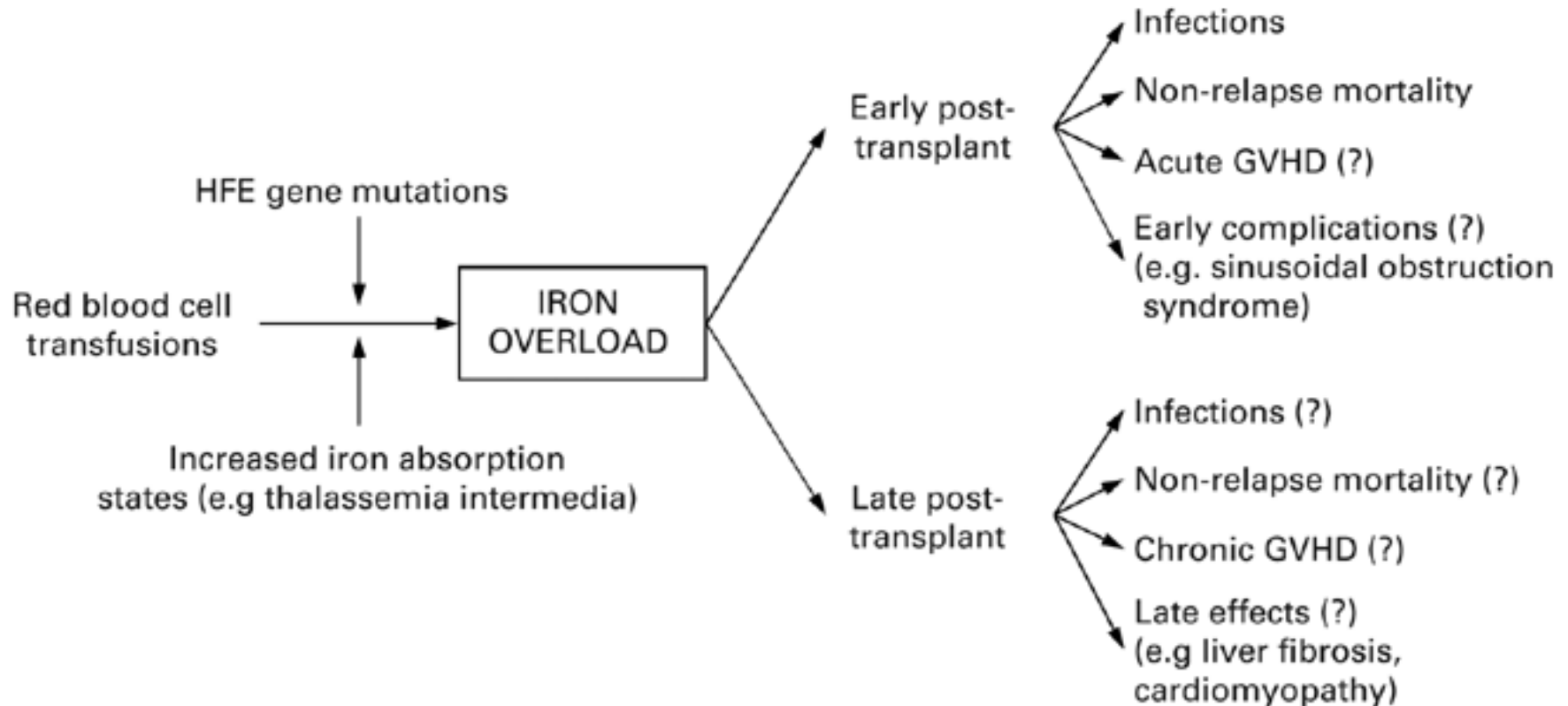
Nach einer schweren Erkrankung in den Jahren 2007 bzw. 2009 wieder leistungsmäßig Fußball – und dies so überzeugend, dass r Bundesliga-Teams des FC Bayern ohne weiteres zutraut.
Sie soll sich zunächst in der zweiten Mannschaft etablieren und dort

Anja, zunächst die wichtigste aller Fragen: Wie geht es Dir gesundhe
Deiner Leukämie-Erkrankung?

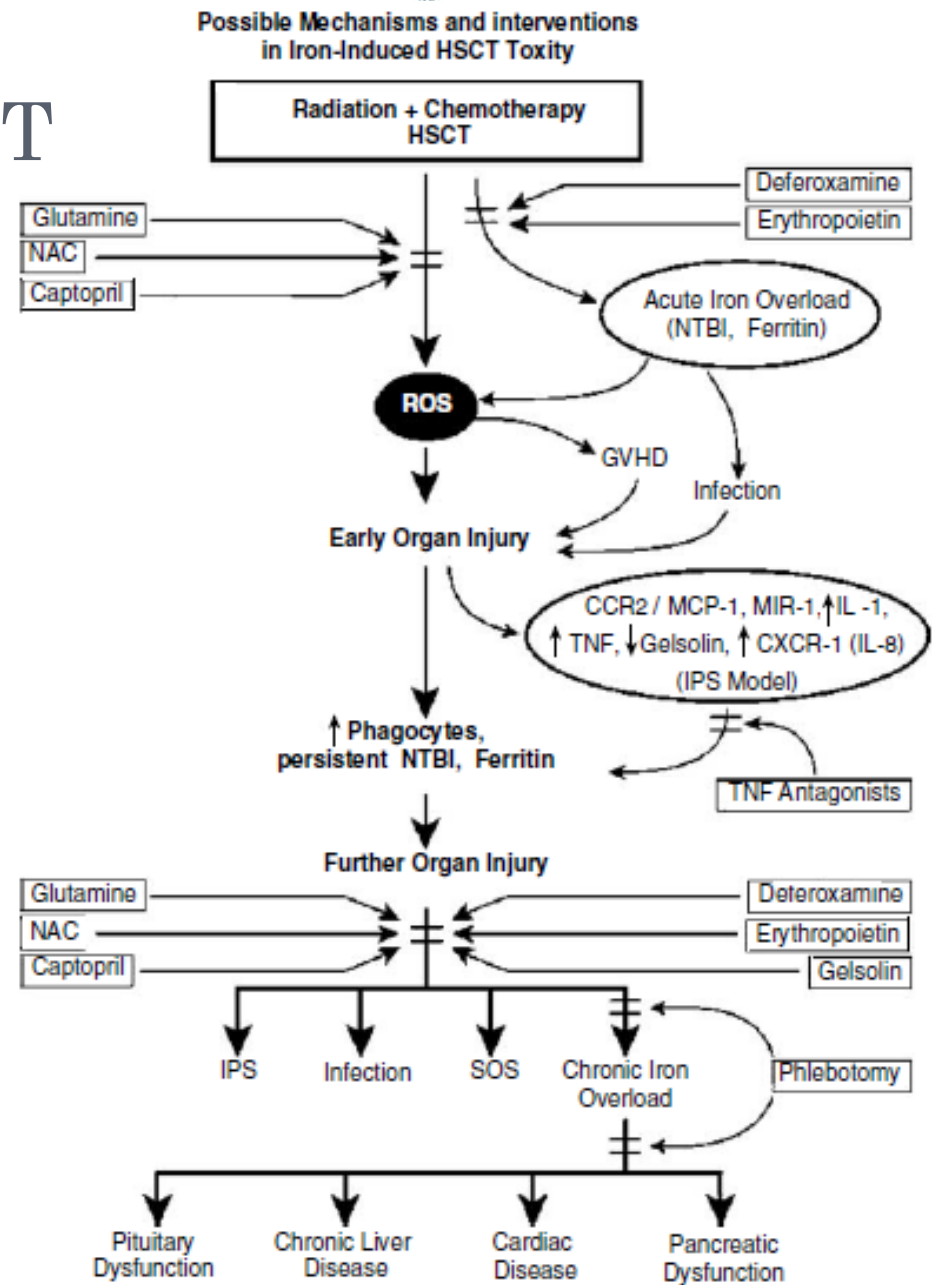
**Gesundheitlich geht es mir wieder sehr gut. Besonders im Ausc
allgemeinen Fitness merke ich, dass andere mir noch etwas vor
mich aber nicht beunruhigen, das ist wohl normal nach so einer**

Fast so wichtig wie das körperliche Wohlbefinden ist nach solch sch
psychische Verfassung. Bist Du im Kopf wieder frei und kannst Dein
sportliche Karriere lenken? Ist Deine Motivation vielleicht sogar stärk
**Im Kopf bin ich wieder frei und meine Konzentration gilt voll un
Karriere. Der Neuanfang in München bietet mir dazu eine optima
der Leistungssport der Hauptbestandteil meines Lebens ist, für
gebe, schreibt sich mein Abitur natürlich auch nicht von selbst.
Unterstützung haben mir während der Erkan**

RISIKO DER EISENÜBERLADUNG BEI SZT



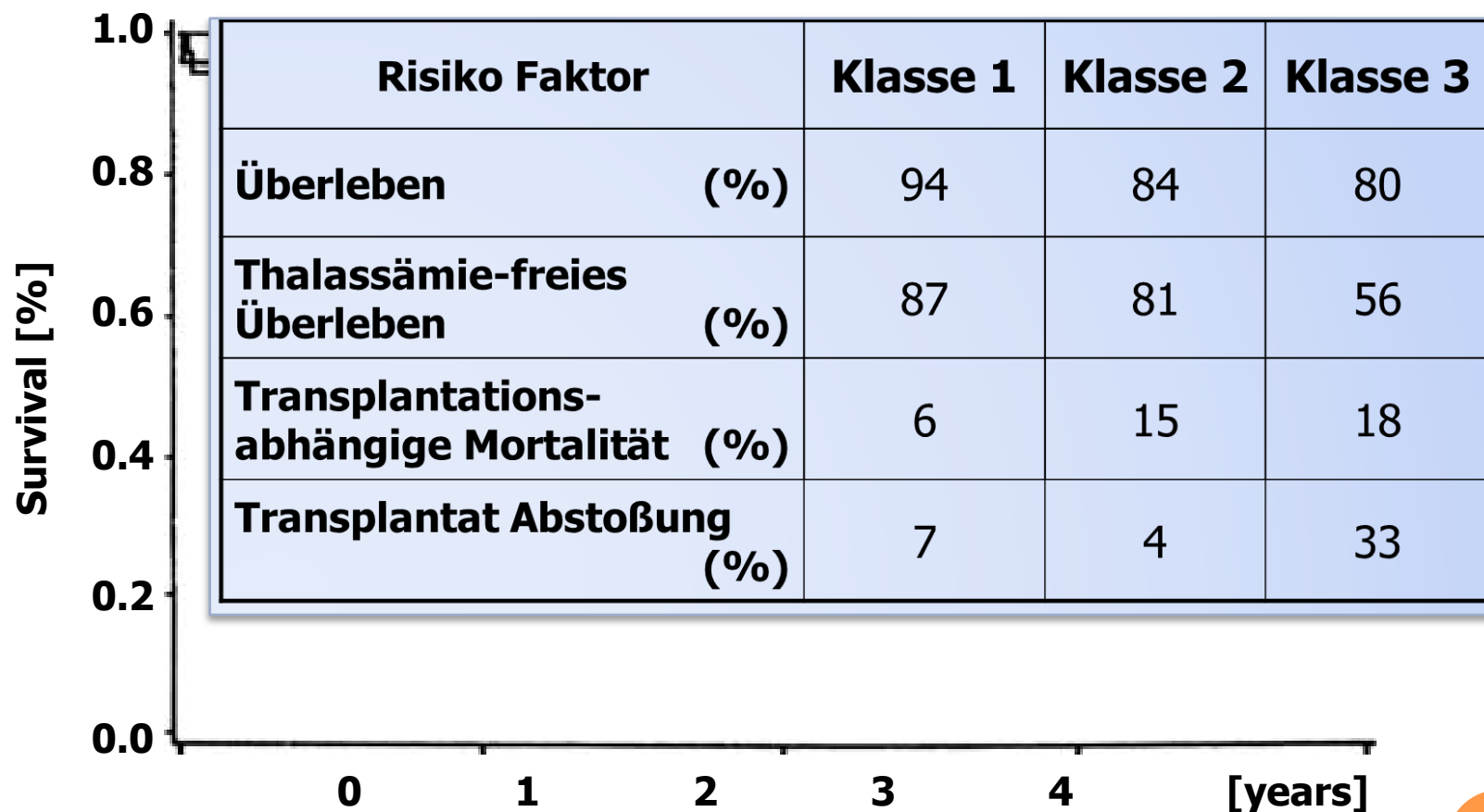
MECHANISMEN DER EISEN-TOX. NACH SZT



THALASSÄMIA MAJOR - EINFLUSS EISENÜBERLADUNG AUF ÜBERLEBEN



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



Lucarelli et al. N Engl J Med (1990) 322:417-421

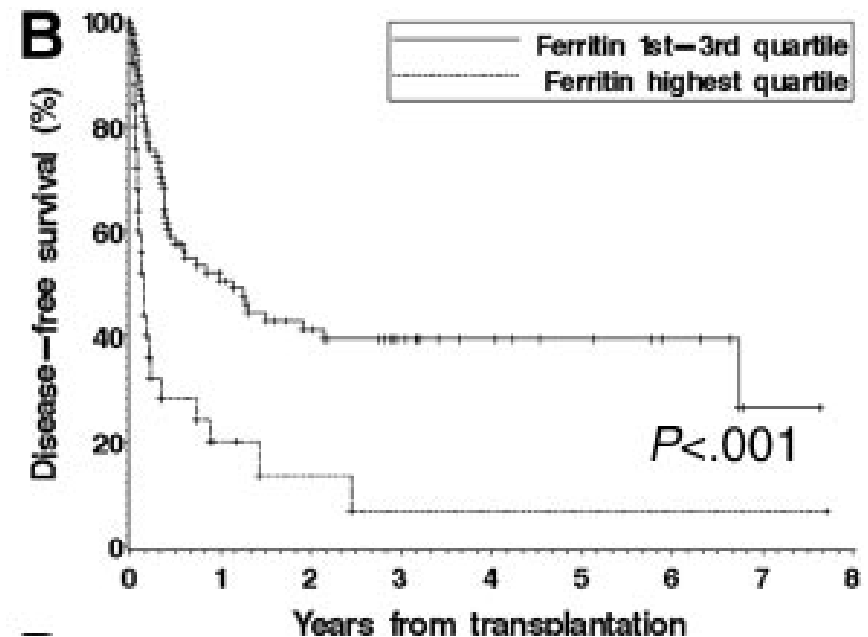
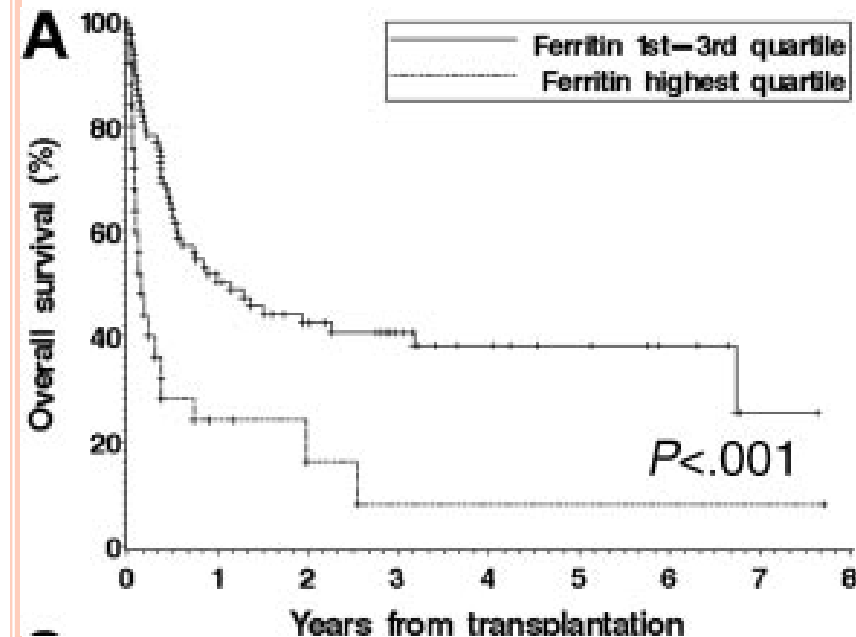
Lucarelli G et al. Blood Reviews (2002) 16: 81-85



DIAGNOSTIK UND RISIKOABSCHÄTZUNG



ERHÖHTES SERUM-FERRITIN MORTALITÄT UND VOD

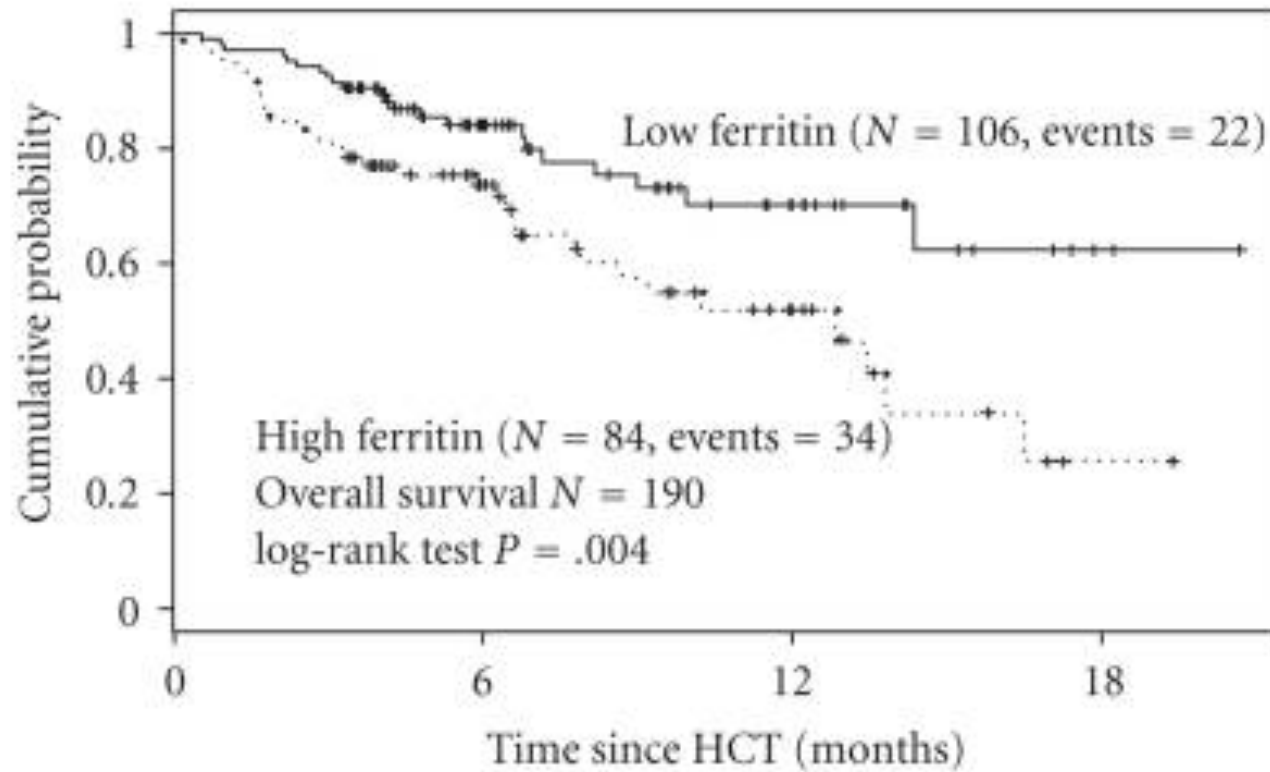


- Grosse Studienpopulation (n=590)
- Erhöhtes VOD-Risiko (P=0,054)
- Kein erhöhtes Risiko für aGVHD oder GVHD der Leber

ERHÖHTES SERUM-FERRITIN MORTALITÄT, GVHD UND SEPSIS



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



Iron Overload in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation


 HÄMATOLOGIE HEUTE
 ULM

TABLE 2: Published data showing the impact of pretransplantation serum ferritin levels on survival in HSCT recipients.

	Patient type and number	Type of HSCT	Outcome measures	Key results
✿ Armand et al. 2007 [24]	590 patients with a variety of disorders (primarily CML, AML, or MDS)	Allogeneic (myeloablative)	Retrospective evaluation of 5-year overall survival, treatment-related mortality, disease-free survival and relapse	(i) Elevated pre-transplantation serum <u>ferritin</u> strongly associated with lower overall- and disease-free <u>survival</u> (ii) Subgroup analysis showed association restricted to patients with AML or MDS
Mahindra et al. 2008 [25]	315 Hodgkin or nonHodgkin lymphoma patients	Autologous	Retrospective evaluation of 6-year overall survival and relapse mortality	(i) Pre-transplantation serum ferritin levels of <u>>685 ng/mL</u> associated with significantly lower overall and relapse-free <u>survival</u> ($P = .002$ and $.021$, resp.)
✿ Pullarkat et al. 2008 [8]	190 patients with lymphoma/myeloma or acute leukemia/myeloid malignancy	Allogeneic (myeloablative)	Prospective evaluation of day 100 survival, acute GVHD and infection complications	Elevated serum <u>ferritin</u> (≥ 1000 ng/mL) associated with (i) increased mortality and decreased overall <u>survival</u> ($P = .038$ and $.004$, resp.), (ii) <u>increased acute GVHD</u> and increased blood stream infections ($P = .009$ and $.042$, resp.)
✿ Platzbecker et al. 2008 [26]	172 patients with MDS	Allogeneic (myeloablative)	Retrospective assessment of the impact of transfusion dependence on patient prognosis	Transfusion dependence did not impact directly on overall survival, but transfusion burden, reflected by serum <u>ferritin</u> , correlated with (i) greater probability of acute <u>GVHD</u> ($P = .03$) (ii) inferior overall <u>survival</u> in patients with serum ferritin levels of >1000 ng/mL ($P = .03$)

Pullarkat et al, Advances in Hematology (2010)

Iron Overload in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation



Kim et al. 2009 [27]	38 patients with hematologic malignancies	Allogeneic (reduced intensity conditioning)	Retrospective assessment of transplantation outcome after RIST	Elevated serum <u>ferritin</u> (≥ 1000 ng/mL) resulted in (i) reduced <u>disease-free survival</u> (35.8% versus 80.6% in nonoverloaded patients, $P = .01$); (ii) reduced overall <u>survival</u> (27% versus 54.6% in the iron nonoverload group, $P = .03$)
Kataoka et al. 2009 [28]	264 patients with a variety of disorders, (primarily acute myelogenous/lymphoblastic leukemia, CML or MDS)	Allogeneic (myeloablative and nonmyeloablative)	Retrospective evaluation of 5-year survival, nonrelapse mortality, GVHD and infection	Serum <u>ferritin</u> levels of ≥ 599 ng/mL resulted in: (i) lower overall <u>survival</u> , higher nonrelapse mortality ($P < .001$) (ii) patients with high serum ferritin levels were more likely to die of <u>infection</u> and <u>organ</u> failure ($P < .01$ and $< .019$, resp.); (iii) no significant difference in incidence of acute GVHD
Mahindra et al. 2009 [29]	64 patients with a variety of disorders (primarily AML, nonHodgkin lymphoma, or MDS)	Allogeneic (nonmyeloablative)	Prospective evaluation of 5-year survival	(i) Pre-transplantation serum ferritin levels of > 1615 ng/mL associated with significantly lower overall <u>survival</u> ($P = .012$)
✿ Lee et al. 2009 [30]	101 <u>pediatric</u> patients with a variety of disorders (primarily acute lymphoblastic/myeloid leukemia, and aplastic anemia)	Allogeneic (<u>myeloablative</u>)	Retrospective analysis of 5-year survival	(i) Serum ferritin levels of > 1000 ng/mL associated with reduced overall and event-free <u>survival</u> ($P = .001$)

PROSPEKTIVE STUDIE: LEBEREISEN UND FERRITIN



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

MRI-Based Liver Iron Content Predicts for Nonrelapse Mortality in MDS and AML Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation

Martin Wermke, Anne Schmidt, Jan Moritz Middeke, et al.

Clin Cancer Res 2012;18:6460-6468. Published OnlineFirst September 18, 2012.

- Prospektive Studie (n=88, MDS und AML, Erwachsene)
- Leber-MRI vor SZT (**L**iver **I**ron **C**ontent)
- Hohes Ferritin und Transfusionsmenge keine prognostische Relevanz
- Aber: Eisenüberladung (LIC) assoziiert mit erhöhter nicht Rezidiv assoziierter Mortalität



PROSPEKTIVE STUDIE: LEBEREISEN UND FERRITIN

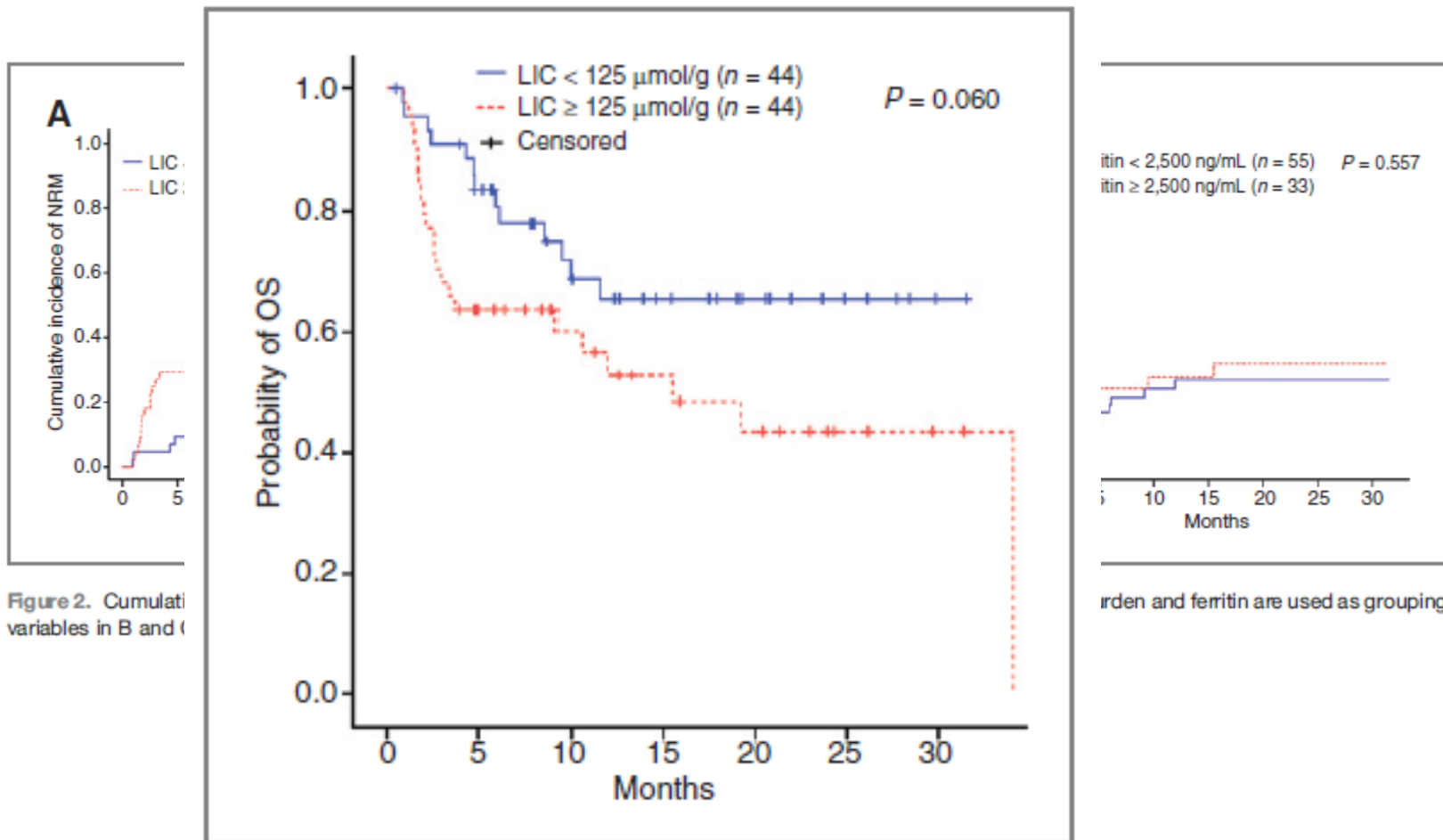


Figure 2. Cumulative incidence of NRM variables in B and C

Figure 3. Kaplan-Meier plot of the probability of OS with respect to LIC. Significance was calculated using the log-rank test.

PROSPEKTIVE STUDIE: LEBEREISEN UND FERRITIN

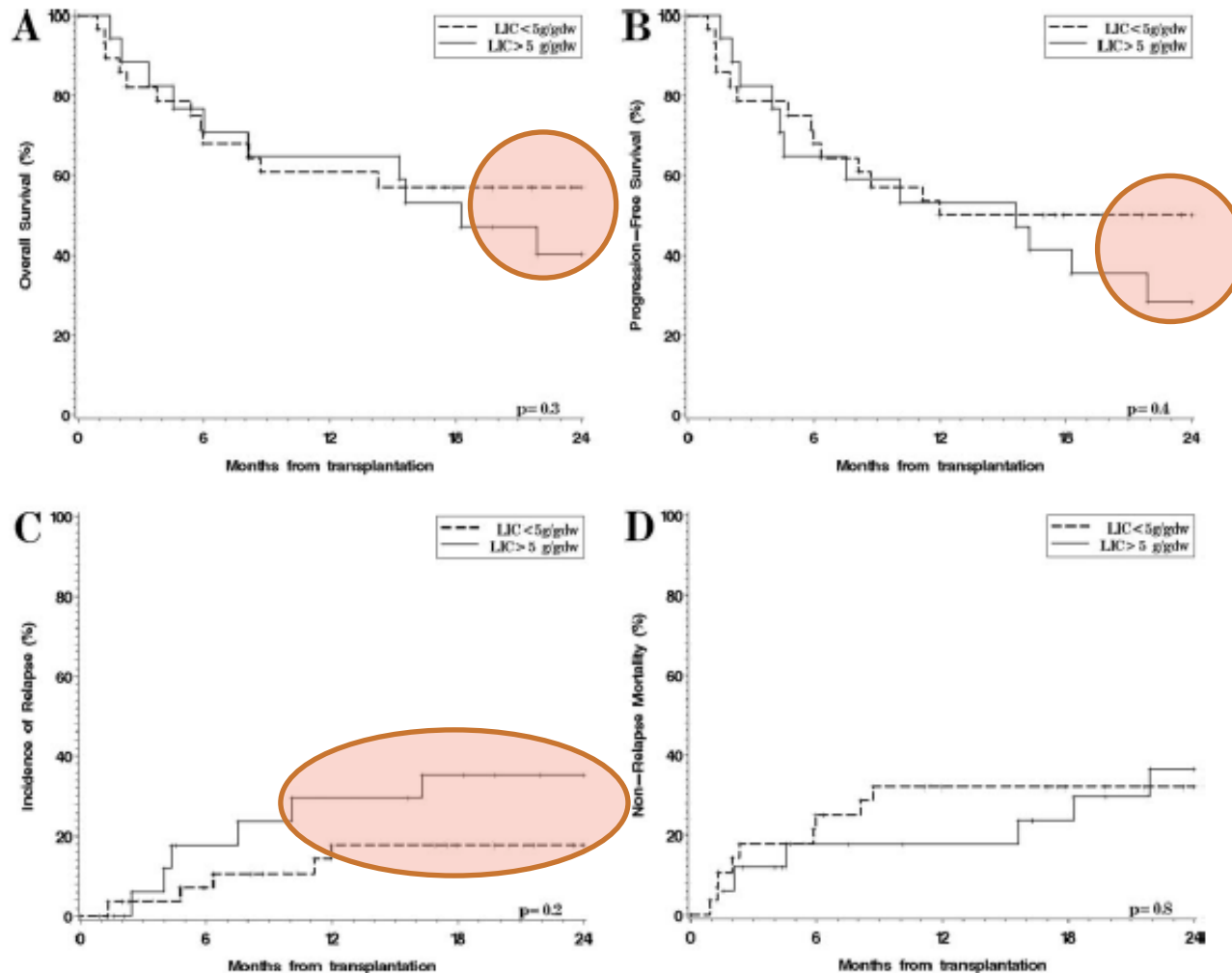
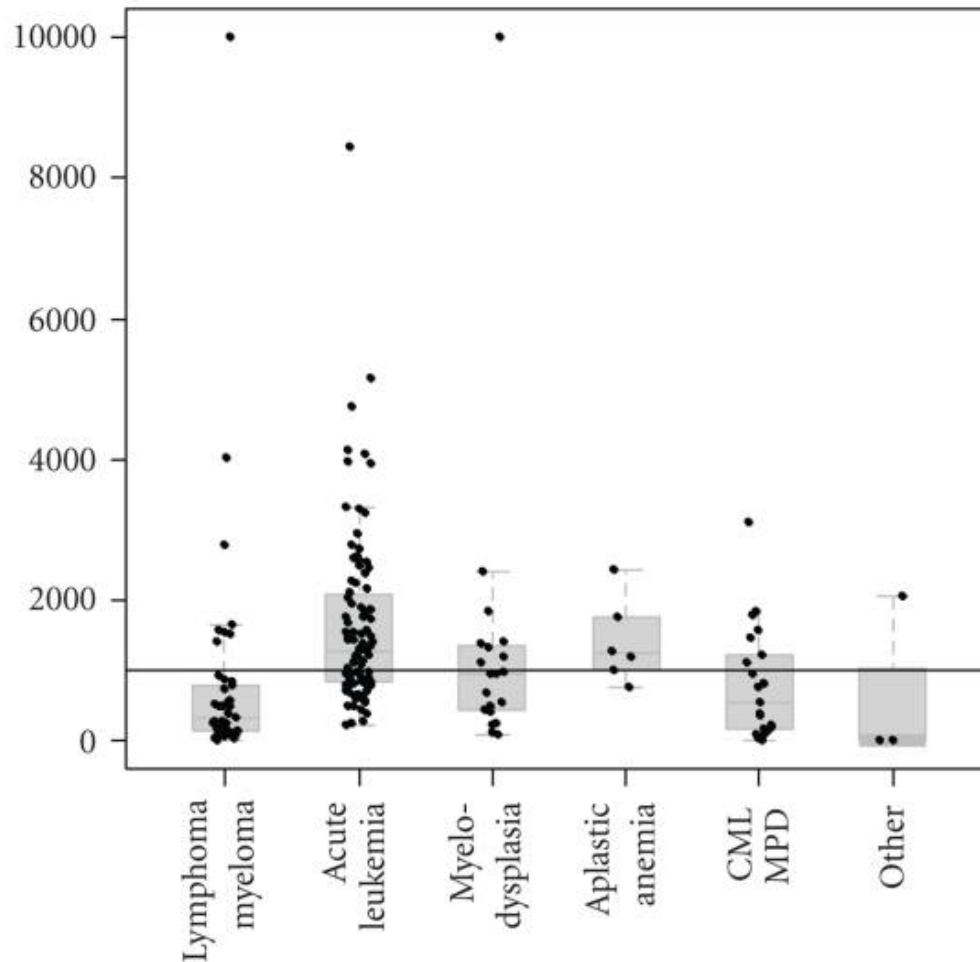


Figure 2. Outcomes after transplantation, stratified by severe iron overload (LIC > 5 mg/gdw) for the patients in the observational study. (A) Overall survival; (B) progression-free survival; (C) cumulative incidence of relapse; (D) cumulative incidence of nonrelapse mortality.

SERUM FERRITIN VOR SZT: BEI VERSCHIEDENEN KRANKHEITEN



ASSOZIATION VOR SZT: SERUM-FERRITIN UND MORBIDITÄT

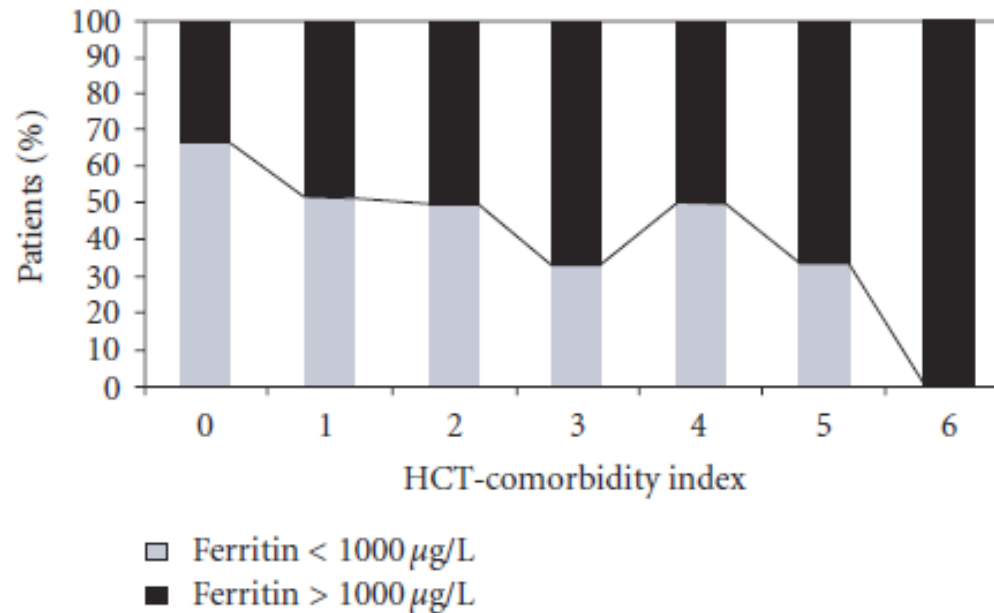


FIGURE 4: Association of pre-transplantation serum ferritin levels and morbidity [26]. Comorbidity index: 0 = low risk, 1 to 2 = intermediate risk, 3 or more = high risk.

BEWERTUNG

**HÄMATOLOGIE HEUTE**
ULM

Iron overload in hematologic malignancies and outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

John Koreth and Joseph H. Antin

Division of Hematologic Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA
E-mail: john_koreth@dfci.harvard.edu. doi:10.3324/haematol.2009.017244

Haematologica (2010)

Review Article

Iron Overload in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Vinod Pullarkat**Advances in Hematology (2010)**

Research

Open Access

The transplant iron score as a predictor of stem cell transplant survival

Jonathan A Storey^{1,7}, Rebecca F Connor^{1,7}, Zachary T Lewis², David Hurd^{1,7},
Gregory Pomper², Yi K Keung^{1,7}, Manisha Grover³, James Lovato^{4,6},
Suzy V Torti^{5,7}, Frank M Torti^{*1,6,7} and István Molnár^{1,7}

Journal of Hematology & Oncology (2009)



THERAPIE



PHLEBOTOMIE NACH SZT



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

- 41 Patienten
- Hb > 9 g/L
- RRs > 90 mmHG
- 6 ml/kg alle 14 Tage
- bis Serum Ferritin < 300 µg/L alle 21 Tage



PHLEBOTOMIE NACH SZT

EISENSTOFFWECHSEL UND LEBER


HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Parameter	Before Phlebotomy	Last Follow-up	Two-tailed <i>P</i> Value
Serum ferritin ($\mu\text{g/L}$)	2,587 (2,129-4,817)	417 (210-982)	<.0001*
Total transferrin (g/L)	2.34 ± 0.37	2.7 ± 0.58	.0001†
Unbound transferrin (g/L)	0.11 (0.02-0.42)	1.47 (0.63-2.14)	<.0001*
Transferrin saturation (%)	90 ± 14	50 ± 29	<.0001†
Liver iron concentration (mg/g dw)	20.8 (15.5-28.1)	4.2 (1.6-14.6)	<.0001*

* Tests of significance performed with Wilcoxon test for comparison of ordered values (median [25 to 75 percentile]).

† Tests of significance were performed with paired Student's *t*-test for comparison of mean $\pm$ SD.

Parameter	Before Phlebotomy	Last Follow-up	Two-tailed <i>P</i> Value
AST (times upper level)	2.7 ± 2	1.1 ± 0.6	<.0001*
ALT (times upper level)	5.2 ± 3.4	1.7 ± 1.2	<.0001*
Liver histology scores ⁷ :			
Piecemeal Necrosis	1 (0-1)	0 (0-1)	.0126†
Intralobular degeneration	1 (1-3)	0 (0-1)	.0001†
Portal inflammation	1 (1-3)	1 (1-1)	.0063†
Fibrosis	3 (3-3)	3 (1-3)	.18†
Knodell index‡	6.9 ± 3	4.9 ± 2.8	<.0001*

Angelucci et al, Blood, 90;3 1997

PHLEBOTOMIE UND DESFERAL KARDIALE FUNKTION NACH SZT



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

- 32 Patienten: Phlebotomie und Desferal®-Therapie
- Normalisierung der Kontraktilität
- Normalisierung der diastolischen Funktion (%FS/ESWS)

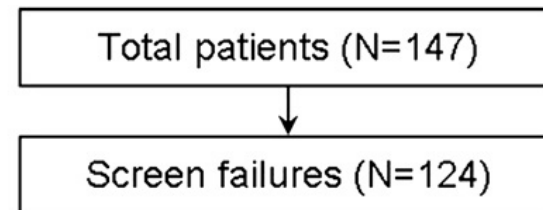
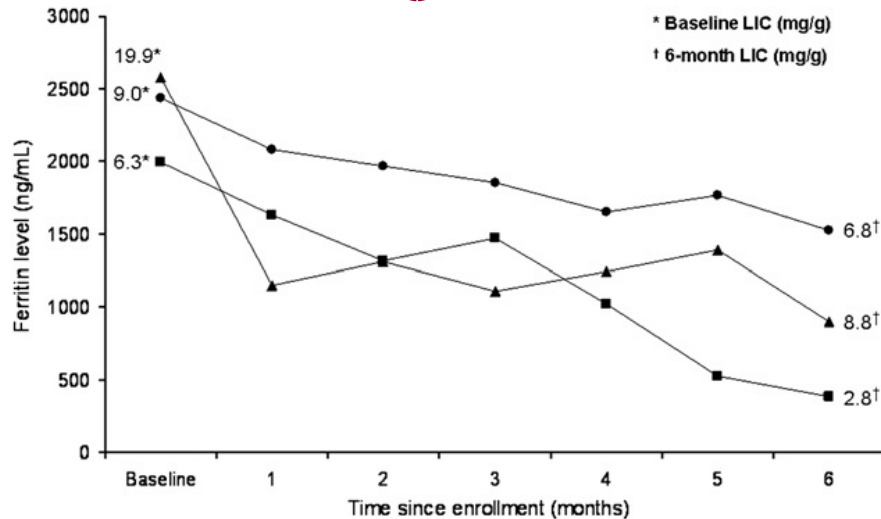


DEFERASIROX (EXJADE) „EFFICACY AND SAFETY IN SCT PATIENTS“

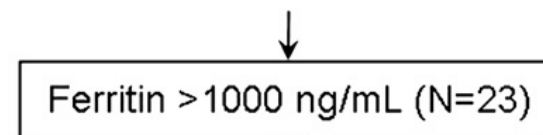
- **Prospektive Studie**
- 147 Pat. 1 Jahr post SZT
- ALL, CML, MDS, NHL



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



- Ferritin <1000 ng/mL (N=39)
- Ferritin not checked
 - <10 RBC transfusions (N=36)
 - Declined due to distance (N=26)
 - Uncontrolled GVHD (N=9)
 - Relapse (N=8)
 - Renal dysfunction (N=4)
 - Active infection (N=2)



- No treatment

- No treatment (N=5)
- Phlebotomy (N=8)
- Deferasirox (N=3)

DEFERASIROX POST SZT: „EFFICACY AND SAFETY“

- Retrospektive Studie
- 21 adulte Patienten

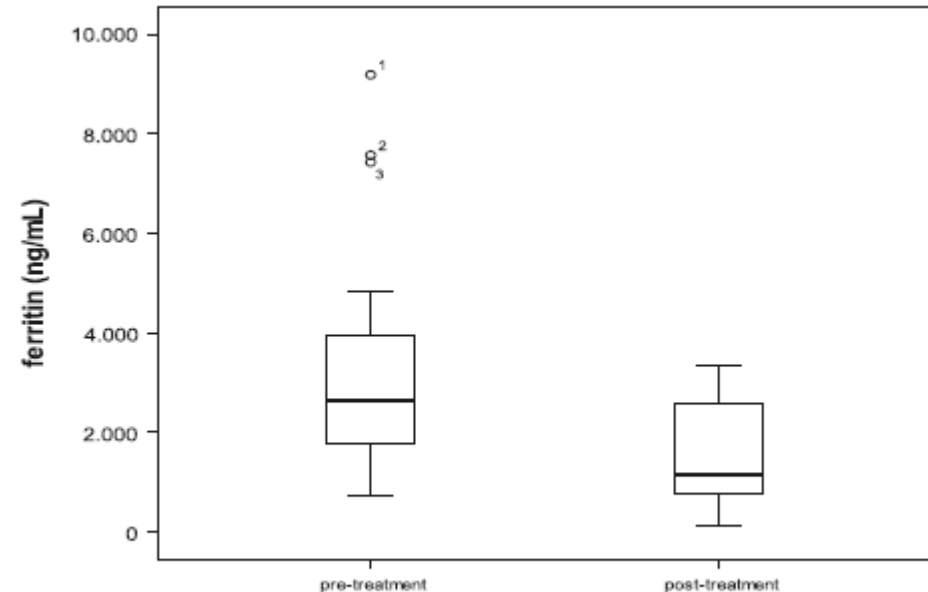


Fig. 1 Pre- and post-treatment ferritin levels with deferasirox

Table 4 Pre- and posttreatment ferritin levels among groups

Group	Pretreatment ferritin (ng/mL), median (min–max)	Posttreatment ferritin (ng/mL), median (min–max)
Deferasirox+phlebotomy	2,759 (739–9,190)	1,412 (122–3,342)
Deferasirox+nonphlebotomy	2,646 (721–7,572)	1,143 (366–2,961)

EFFEKTIVITÄT DER BEHANDLUNG: ÜBERLEBEN UND TRM

- Retrospektive Studie: 101 pädiatrische Patienten
- Behandlung bei Ferritin > 1000 ng/ml
- Deferoxamine und Deferasirox

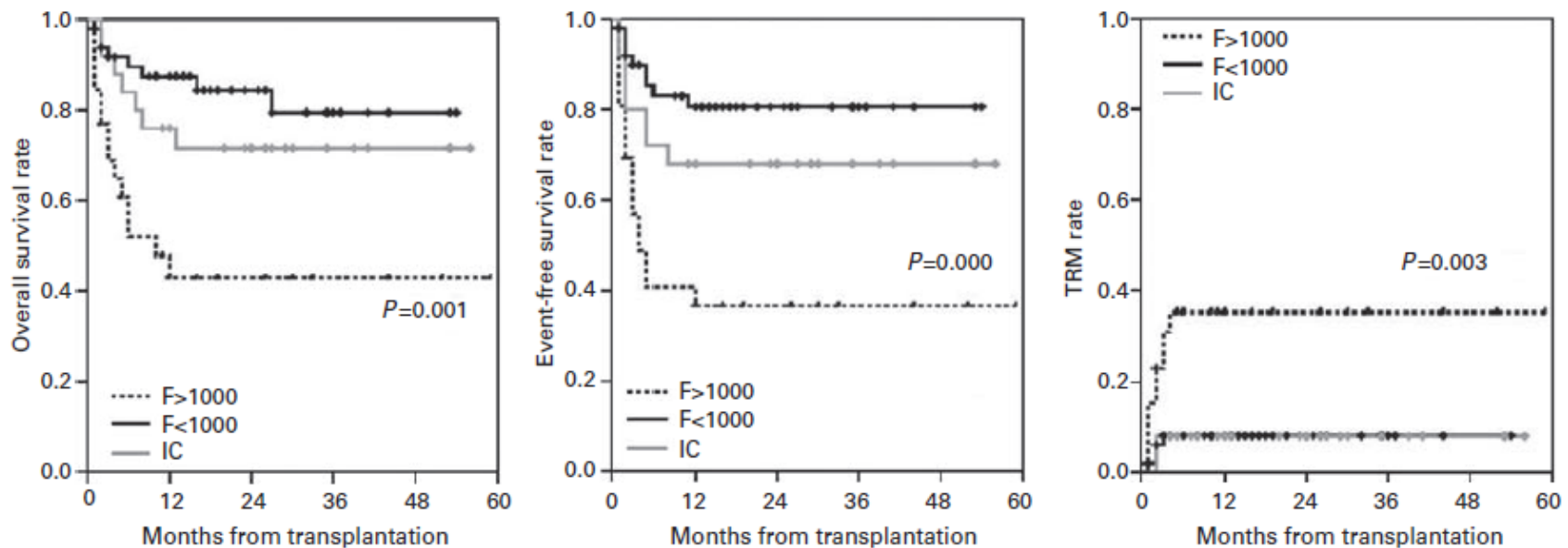


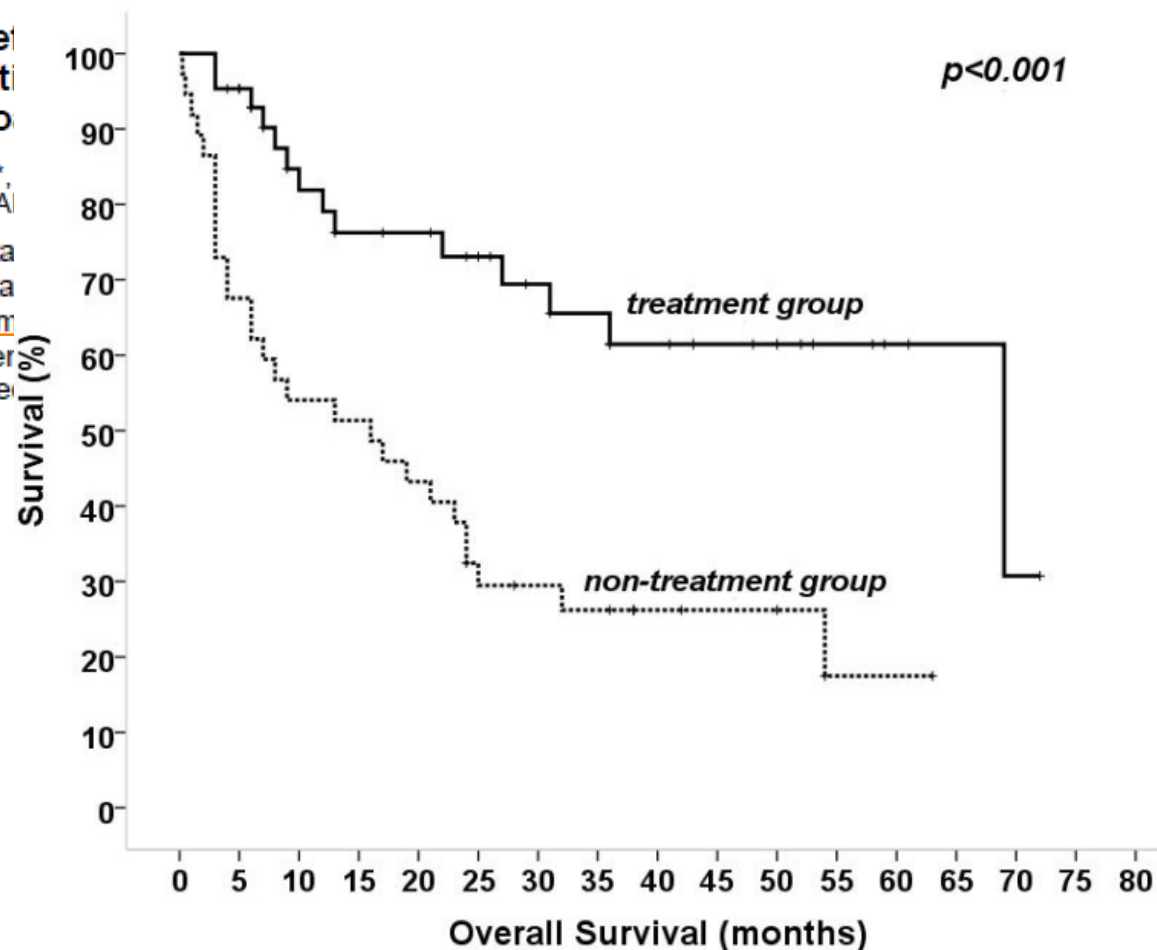
Figure 1 The patients with ferritin level more than 1000 ng/ml before HSCT (F>1000) showed lower OS and EFS, and higher TRM rate than those with ferritin level less than 1000 ng/ml with (IC) or without (F<1000) iron-chelating therapy.

EBMT 2013

The oral iron chelator deferoxamine (desferrioxamine) is used to treat iron overload in patients with transfusional iron overload and in patients with sickle cell disease and thalassemia.

Serdar Sivgin, Suleyman Baldane*,
Gokmen Zararsiz, Mustafa Cetin, A

posttransplant data were obtained from 10 patients who received deferasirox treatment and 10 patients who received chelator treatment due to iron overload. Results: The median treatment duration was 12 months. Treatment significantly reduced





RICHTLINIEN UND „STATE OF THE ART“



VERÖFFENTLICHTE RICHTLINIEN ZUM MANAGEMENT DER

European Group
for Blood and
Marrow
transplantation,
the Center for
International
Blood and Marrow
Transplant
Research and the
American Society
for Blood and
Marrow
transplantation
(2006) [59]

Long-term
survivors of HSCT

- (i) Most long-term survivors will have some degree of iron overload
- (ii) LIC >7 mg Fe/g dry weight (dw) should be treated with phlebotomy and/or chelation therapy

Canadian
consensus group
(2008) [61]

Iron overload in
MDS

- (i) Consider iron chelation in transfusion-dependent patients who are candidates for allogeneic HSCT

Source of
guidelines

Nagasaki
consensus group
(2005) [58]

Focus of guidelines

Consensus
statement on iron
overload in MDS

for management of
iron load

- (i) Candidates for allograft could benefit from management of iron load with chelation therapy

European Group
for Blood and
Marrow

HSCT

- (i) Most long-term survivors will have some degree of iron overload
- (ii) LIC >7 mg Fe/g dry weight (dw) should be treated with phlebotomy and/or chelation therapy

iron
MDS

- (i) Allograft candidates may benefit from chelation therapy in order to manage body iron levels prior to transplantation in order to avoid iron-related organ dysfunction and transplant-related morbidity and mortality

**Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Onkologie und
Hämatologie**

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/029 Entwicklungsstufe: 2

**Diagnostik und Therapie der sekundären
Eisenüberladung bei Patienten mit
angeborenen Anämien**

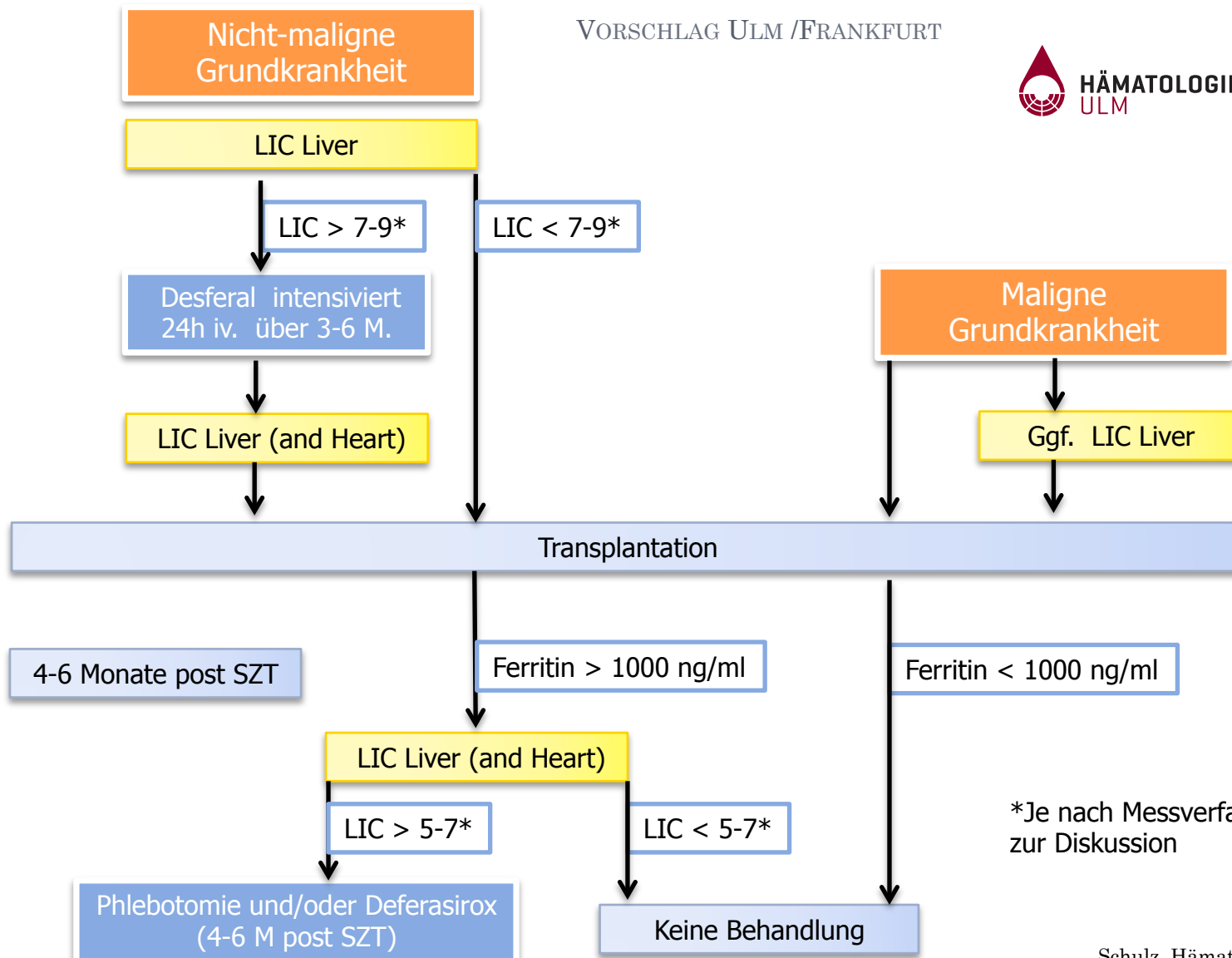


Wann ist bei Patienten mit vorbestehender Eisenüberladung nach erfolgreicher Stammzelltransplantation eine Eiseneliminationstherapie indiziert?

Nach erfolgreicher Stammzelltransplantation von Patienten mit vorbestehender Eisenüberladung ist zur Vermeidung von Siderosebedingten Organschäden eine weitere Eiseneliminationstherapie notwendig. Diese kann in Form einer regelmäßigen Aderlasstherapie (s. Kap. 3.6.) oder einer Chelattherapie erfolgen. Die Therapie sollte in der Regel ca. 6 Monate nach Transplantation beginnen. Ziel ist ein Lebereisengehalt unterhalb der Indikationsgrenze für eine Eiseneliminationstherapie

ALGORITHMUS ZUR SEKUNDÄREN HÄMOCHROMATOSE IM RAHMEN DER SZT

VORSCHLAG ULM /FRANKFURT



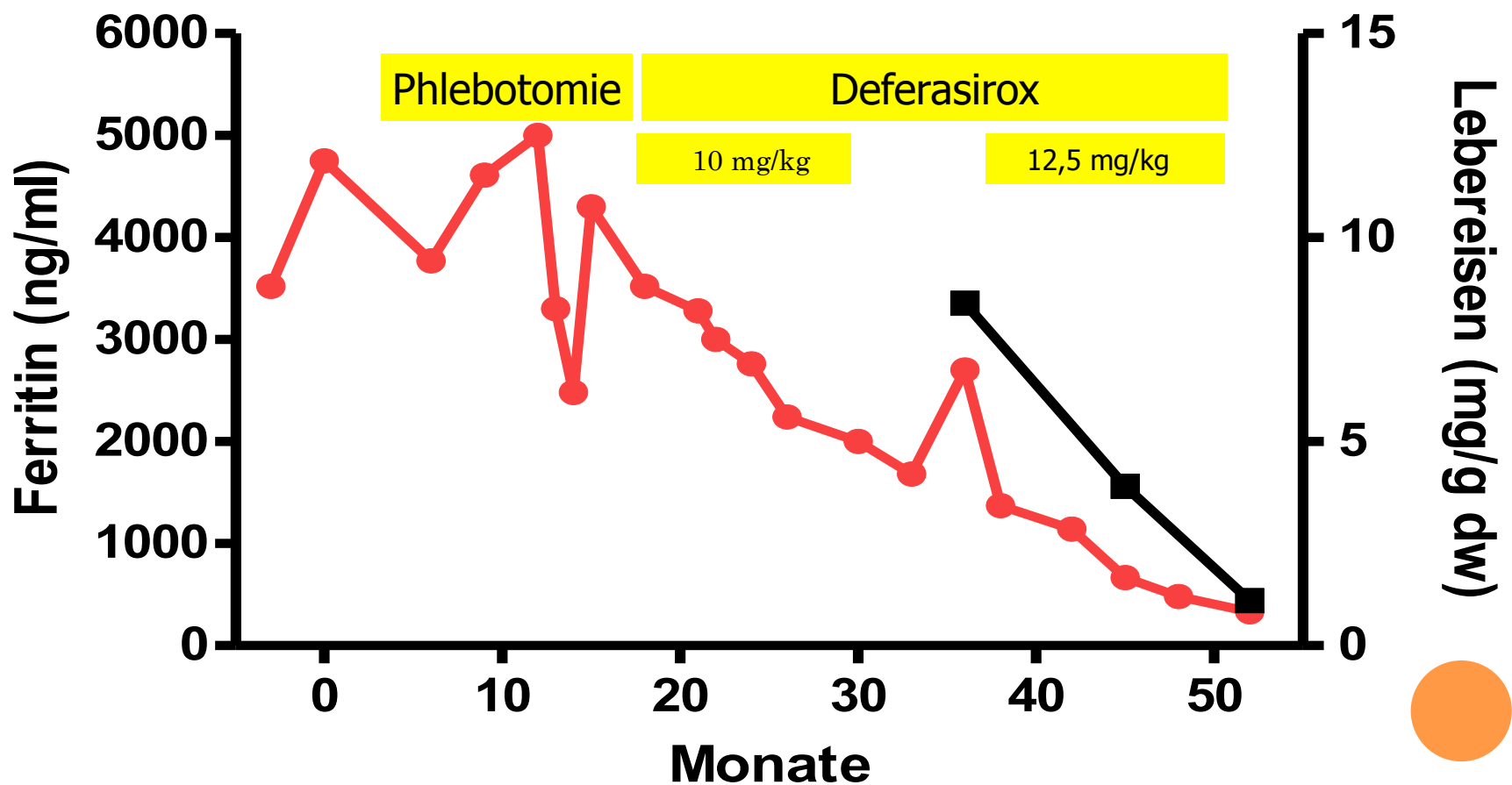
*Je nach Messverfahren;
zur Diskussion



PATIENT MUHAMMED (FRANKFURT)



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



ZUSAMMENFASSUNG

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Diagnostik:

- Ferritin möglicherweise sinnvoll als Surrogatmarker für TRM und als Verlaufsparemeter
- MRT-Leber (T2*) Diagnostik der Wahl zur Beurteilung der Eisenbelastung

Therapie:

- Phlebotomie Standardverfahren
- Orale Chelattherapie mit Deferasirox möglich (niedrige Startdosis, Nephrotoxizität beachten)

→ Größere prospektive Studien bei Kindern erforderlich



DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

