

Medikamentöse Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit angeborenen Anämien

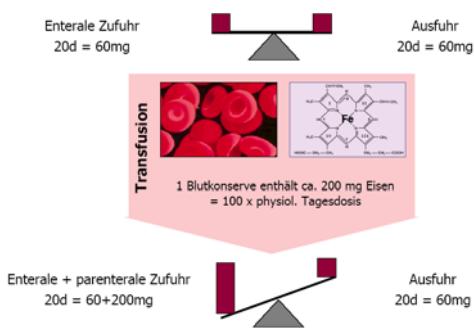
Holger Cario

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Ulm

holger.cario@uniklinik-ulm.de

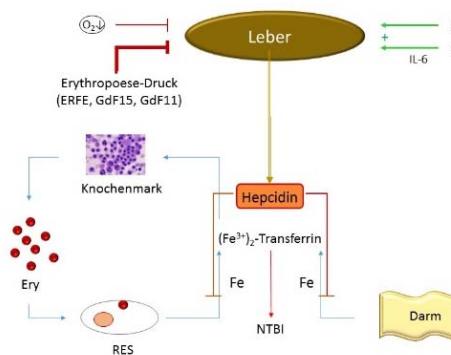


Transfusions-bedingte Eisenüberladung



- Thalassaemia major
- Diamond-Blackfan-Anämie
- Sichelzellarkrankheit
- Transfundierte Patienten mit kongenitaler dyserythropoet. A. (CDA)
Pyruvatkinase-Mangel
- Sphärozytose
- sideroblastischer Anämie etc.

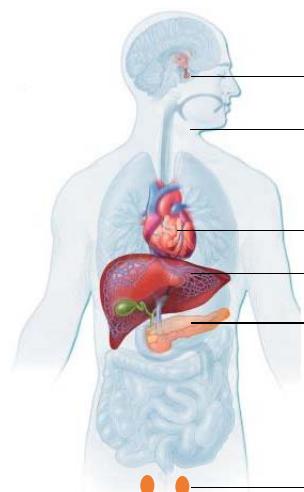
Resorptions-bedingte Eisenüberladung



- Thalassaemia intermedia
- Kongenitale dyserythropoet. A. (CDA I, II, III)
- Pyruvakinase-Mangel
- Patienten mit anderen Anämien (z.B. Sichelzellkrankheit, Sphärozytose) ohne Transfusionsabhängigkeit

„iron-loading anemias“

Siderose-bedingte Organschäden - Übersicht



Hypophyse → Wachstumsretardierung, Hypogonadismus

Schilddrüse → Hypothyreose

Nebenschilddrüse → Hypoparathyreoidismus

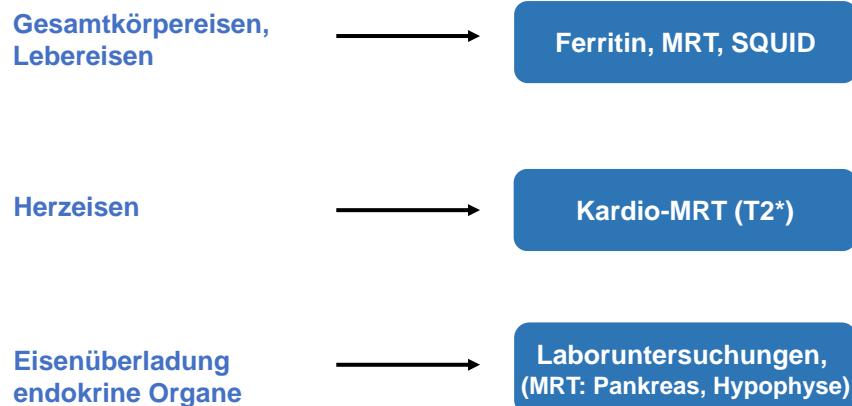
Herz → Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Arrhythmie

Leber → Hepatopathie, Insulinresistenz, Leberfibrose, -zirrhose, HCC

Pankreas → Diabetes mellitus, exokrine Dysfunktion

Gonaden → Hypogonadismus und Infertilität

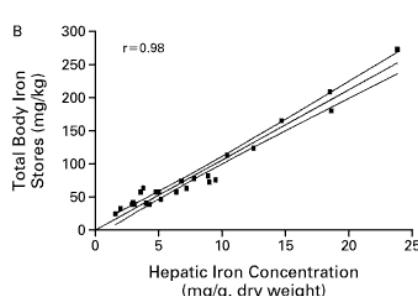
Sekundäre Eisenüberladung - Monitoring



Eisenelimination durch Aderlasstherapie

Phlebotomie

Dauer: 26±16 Mo. (9-66)
Intensität: 6ml/kgKG 14-tägig

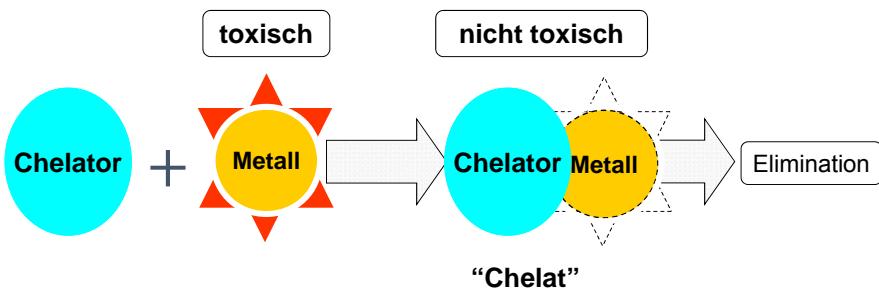


VARIABLE	TOTAL (N=48)
Age (yr)	17±4
Female sex (no. of patients)	17
Spleen present (no. of patients)	37
Hepatic iron (mg/g, dry weight)†	
Before phlebotomy	10.8±6.3
After phlebotomy	1.1±0.4
Serum ferritin (ng/ml)‡	
Before phlebotomy	1498
Median	842-2344
Interquartile range	
After phlebotomy	110
Median	59-147
Interquartile range	

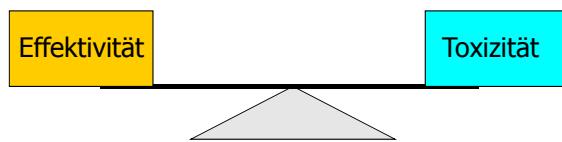
Angelucci E et al. NEJM 2000

Medikamentöse Eiseneliminationstherapie

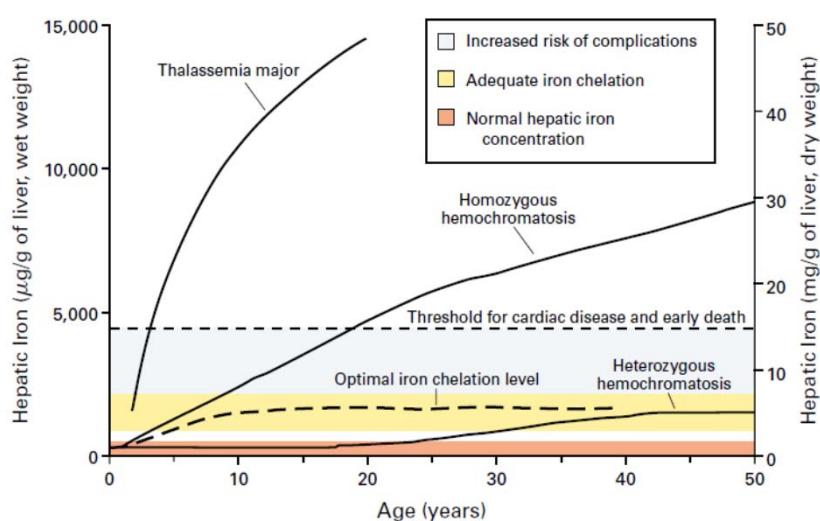
Prinzip



Toxizität – eine Frage der Balance



Eiseneliminationstherapie – Indikation, Beginn, Ziel



Olivieri NF. *NEJM* 1999

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 regelmäßigm Transfusionsbedarf i.d.R. im Alter von 2-4 Jahren
- Immer dauerhafte (lebenslange) Therapie

Anämien mit regelmäßigen Transfusionsbedarf

Anhang

AWMF-Leitlinie 025/029

I. Zu Kapitel 2

I.1. Empfohlene Grenzwerte zur Steuerung der Eiseneliminationstherapie anhand der Lebereisenkonzentration (LIC) (nach Fischer et al.⁴)

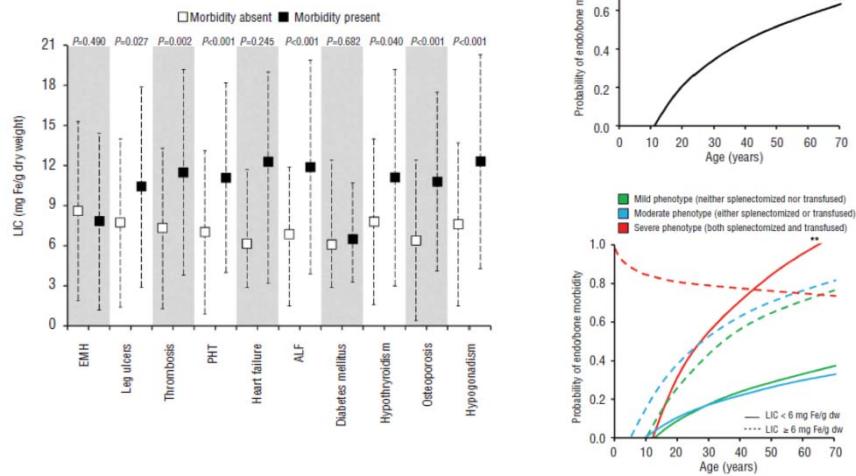
LIC <i>in vivo</i> ^a (mg/g _{livet})	LIC <i>tib</i> ^b (μmol/g _{w.w.})	LIC <i>frisch</i> ^c (mg/g _{d.w.})	Ferriscan LIC <i>paraffin</i> ^d (mg/g _{d.w.})	Gandon et al. Kommentar
1	18	3,33	4,5 ± 0,8	5,5 ± 1,0 Untergrenze des akzeptablen Bereiches
2,1	38	7,0	9,6 ± 1,7	11,7 ± 2,1 Obergrenze des akzeptablen Bereiches
4,5	80	15	20,1 ± 3,6	24,6 ± 4,5 Risikoschwellenwert für schwere Organsiderose*

^a LIC *in vivo* aus direkter *in vivo* Bestimmung durch SQUID oder Feuchtgewichtsanalyse aus Biopsat. ^b LIC *tib* kalkuliert mit Konversionsfaktoren basierend auf 70% Wassergehalt, definiert 1977 in Ciba-Geigy, *Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Ltd. Basel*, ^c LIC *frisch* Bestimmung aus frischem Lebergewebe, ^d LIC *paraffin* Bestimmung aus in Paraffin eingebetteten Proben. d.w. = Trockengewicht, w.w. = Feuchtgewicht

* Patienten mit Lebereisenkonzentrationen oberhalb dieses Schwellenwertes haben ein deutlich erhöhtes Risiko insbesondere kardialer Siderosekomplikationen¹⁷

Eiseneliminationstherapie – Indikation, Beginn, Ziel ?

Musallam KM et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with β thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011



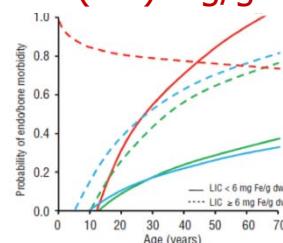
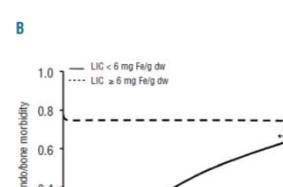
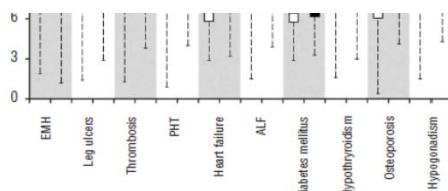
Eiseneliminationstherapie – Indikation, Beginn, Ziel ?

Musallam KM et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with β thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011

□ Morbidity absent ■ Morbidity present
 $P=0.490$ $P=0.027$ $P=0.002$ $P=0.001$ $P=0.245$ $P=0.001$ $P=0.682$ $P=0.040$ $P=0.001$ $P<0.001$

Ziel der Eiseneliminationstherapie:

- Ferritin < 1000ng/ml
- Lebereisenkonzentration ≤ 4.5 (3.2) mg/g d.w.



Eiseneliminationstherapie – Indikation, Beginn, Ziel ?

Ziel der Eiseneliminationstherapie:

- Ferritin < 1000ng/ml
- Lebereisenkonzentration ≤ 4.5 (3.2) mg/g d.w.

Sicherheit ?

Eiseneliminationstherapie – Indikation, Beginn, Ziel ?

Taher AT et al. Approaching low liver iron burden in chelated patients with non-transfusion-dependent thalassemia: the safety profile of Deferasirox. *Eur J Haematol* 2014

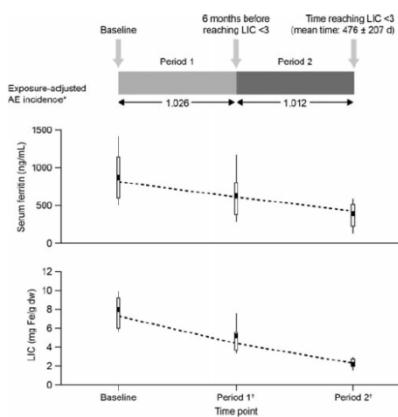
N = 24 / 166

Table 1 Laboratory parameters at baseline and prior to reaching LIC <3

Parameter, mean \pm SD	Baseline	End of period 1 ¹	End of period 2 ¹
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	51.8 \pm 14.6	62.0 \pm 21.9	61.0 \pm 19.9
Creatinine clearance, mL/min	144.8 \pm 42.3	129.8 \pm 53.9	129.5 \pm 52.3
Alanine aminotransferase, U/L	31.4 \pm 20.4	16.9 \pm 7.4	16.4 \pm 6.8
Urinary protein/ creatinine ratio, mg/mg	0.2 \pm 0.1	0.3 \pm 0.2	0.2 \pm 0.1

¹Last available assessment.

Sicherheit ?

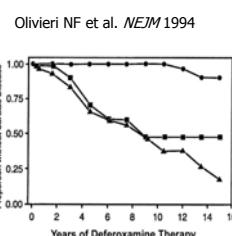


Eiseneliminationstherapie - Medikamente

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 (12 h, 7 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 Kreatinin ↑, renales Fanconi-S., ALT ↑; Katarakt?, Ototoxizität?
Anwendung bei	Thal. major, intermedia, SCA, DBA, CDA, ...	Thal. major	Thal. major, SCA, DBA, CDA*, ..., Thal. Intermedia

Eiseneliminationstherapie - Medikamente

DFO



DFP

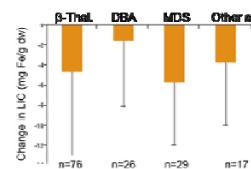
Maggio A et al. *BCMD* 2002

DFO 50mg/kg ≥ 5d ⇄ DFP 75mg/kg/d; t=1 L.

	DFP (n=71)	DFO (n=73)
Ferritin (ng/ml)	-222	-232
LIC (mg/g dw)	-1.02 (n=20)	-0.35 (n=15)
Leber MRT	-0,06	-0,14
Kardio-MRT	-0,19	-0,14
LVEF (%)	0	1

DSX

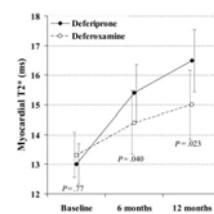
Greenberg P et al. *ASH* 2005



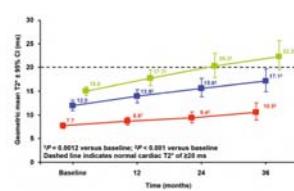
Serielle Ferritinmessungen >2.500 µg/l

- < 33%
- 33%-67%
- ▲ > 67%

Pennell D et al. *Blood* 2006



Pennell D et al. *Haematologica* 2012



Eiseneliminationstherapie FBS0701

Effektivität

1960

1970

1980

1990

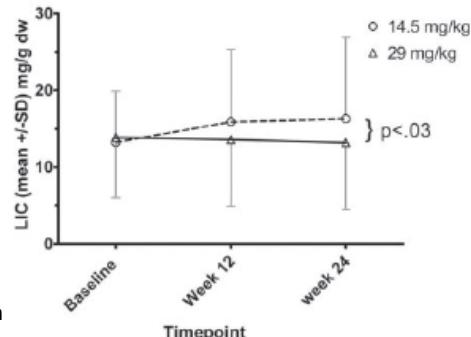
2000

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



51 Patienten

Eiseneliminationstherapie – Monitoring zur Chelatortoxizität

Anämien mit regelmäßigen Transfusionsbedarf

AWMF-Leitlinie 025/029

Konsensusempfehlung 1

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

Chelatbildner-toxizität					
Deferipron	Diff.-Blutbild wöchentlich*	N	Deferasirox	Krea mtl.	N
	Zink i.S. (nächtlem.) jährl.	N		im 1. Monat u. bei Dosissteigerung wöchentl. Kontrolle	
Deferoxamin	Ophthalm. Untersuchung jährl.	N	Cystatin C mtl.		N
	Audiometrie jährl.	N	Kreatinin-Clearance jährl. (ab 6 Jahre.)		N
	Kreatinin-Clearance jährl. (ab 6 Jahre.)	N	ALT, AST, GGT, AP, Bili mtl.		N
	Cystatin C 3- mtl.	N	im 1. Monat u. bei Dosissteigerung 2-wöchentl. Kontrolle		
*Empfehlung des Herstellers					

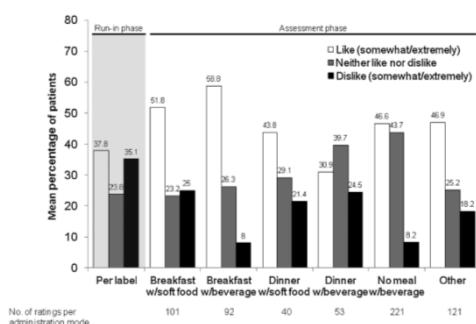
Eiseneliminationstherapie Deferasirox Nebenwirkungen

	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
GIT 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

GIT

Eiseneliminationstherapie Deferasirox

Goldberg SL et al. The Palatability and Tolerability of Deferasirox Taken With Different Beverages or Foods. *Pediatr Blood Cancer* 2013



Ferritin:
Stabil bei 18 – 60 jährigen
Rückl. Trend in anderen Altersgruppen

Pharmakokinetik:
Dosis 20/kg/d: Anstieg um 84% (41-239)
Dosis 30/kg/d: Anstieg um 19% (-30 - 80)

TABLE II. Gastrointestinal Adverse Events (AEs) During the Run-In and Assessment Phases*

AE system organ class n (%)	Run-in phase n=62	First 4 weeks of assessment phase n=62	Overall assessment phase n=62
Gastrointestinal disorders	23 (37)	12 (19)	20 (32)
Abdominal pain	6 (10)	2 (3)	5 (8)
Upper abdominal pain	2 (3)	3 (5)	6 (10)
Diarrhea	15 (24)	4 (7)	7 (11)
Nausea	9 (15)	3 (5)	7 (11)

Eiseneliminationstherapie Deferasirox

Chang HH et al. Improved Efficacy and Tolerability of Oral Deferasirox by Twice-Daily Dosing for Patients With Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *Pediatr. Blood Cancer* 2011

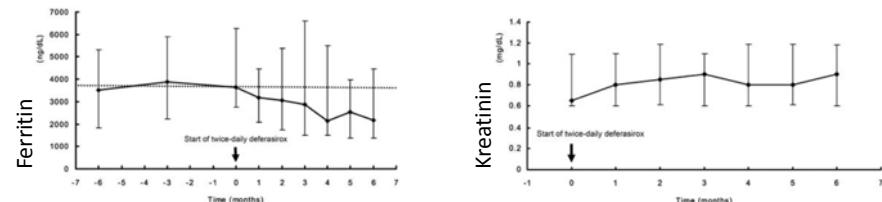
Bessere Verträglichkeit

TABLE II. Demographic Data and Outcomes for the Seven Patients Who Received Twice-Daily Deferasirox Due To Intolerance to Previous Once-Daily Deferasirox

Subject no.	Gender	Age (years)	Hepatitis B	Hepatitis C	DM	Adverse events (AEs)	Severity of AEs	Dosage (mg/kg/day)	Outcomes	Total duration (months) ^a	Serum ferritin levels (ng/dl) ^b
1	Male	24	No	No	No	Arthralgia	Grade 2	15	Disappeared after twice-daily deferasirox for 1 month	8	1,357–1,769
2	Female	28	No	Yes	Yes	Arthralgia	Grade 2	30	Improved to Grade 1 after twice-daily deferasirox for 2 months	3	566–488
3	Male	24	No	No	No	Elevated liver enzyme levels	Grade 1	25	Returned to normal after twice-daily deferasirox for 1 month	3	1,104–575
4	Male	25	No	Yes	No	Elevated liver enzyme levels	Grade 1	40	Returned to normal after twice-daily deferasirox for 3 months	3	6,246–3,988
5	Female	32	No	Yes	No	Gastrointestinal pain (GI upset)	Grade 2	30	Disappeared after twice-daily deferasirox for 1 month	5	5,860–6,016
6	Male	28	Yes	No	No	Elevated liver enzyme levels	Grade 2	40	Not improved	3	4,318–2,766
7	Female	18	No	No	No	Pancreatitis (only elevated serum amylase levels)	Grade 2	20	Not improved	5	864–816

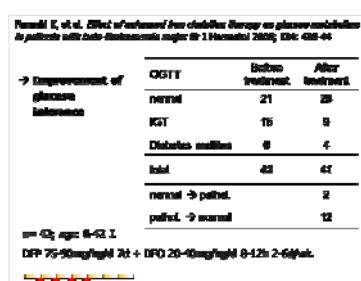
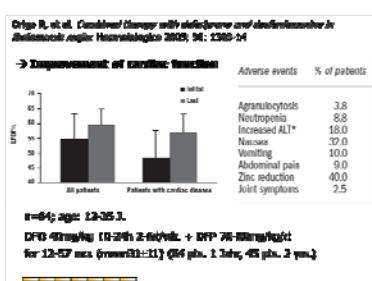
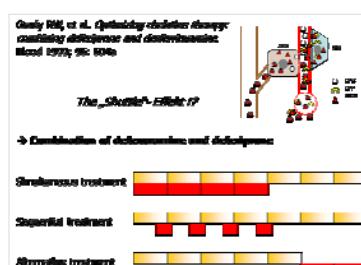
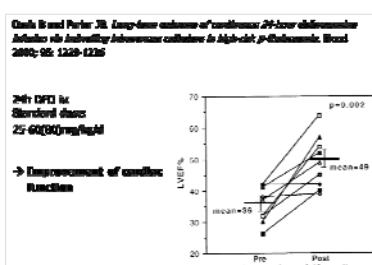
DM, diabetes mellitus. ^aTotal duration of twice-daily deferasirox at the time of analysis; ^bSerum ferritin levels at baseline and the time of analysis.

Bessere Wirksamkeit



Intensivierte Chelatherapie

iv.± HD - DFO & Kombi-Therapie



Intensivierte Chelattherapie

Kombinationstherapien

Vlachodimitropoulou E, et al. ASH 2013

Modeling Combination Chelation Regimes To Optimize Cellular Iron Removal and Explore Mechanisms Of Enhanced Chelation (HuH-7 cells).

Chelator	(%) Eisen-entfernung	Chelator	(%) Eisen-entfernung	Chelator	(%) Eisen-entfernung
DFO 10µM	30,7	DFX 10µM	25,6	DFP 10µM	27,5
DFO 10µM+ DFX 5µM	38,2	DFX 10µM+ DFO 5µM	36,9	DFP 10µM+ DFO 5µM	38,3
DFO 10µM+ DFP 5µM	39,3	DFX 10 µM+ DFP 5µM	41,7	DFP 10µM+ DFX 5µM	43,2

Eisenentfernung in % nach 8 Stunden.

bei Kombi DFP/DFO 49% des Effekts = Synergie, 51% additiv

bei Kombi DFP/DFX 59% des Effekts = Synergie, 41% additiv

Intensivierte Chelattherapie

Kombinationstherapien

Elalfy MS et al. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/ deferiprone over deferoxamine/ deferiprone in severely iron-overloaded young beta thalassemia major patients. Eur J Haematol 2015

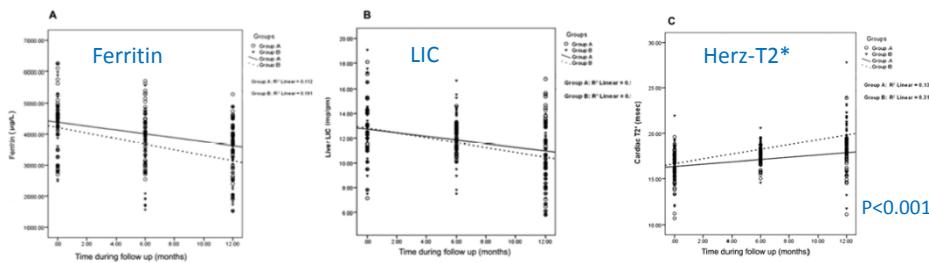
Nebenwirkungen n(%)	DFP + DFO	DFP + DFX
Agranulozytose	-	-
Neutropenie	3 (6.2)	5 (10.4)
Arthralgien	9 (18.7)	8 (16.6)
Gastrointestinale Probleme	10 (20.8)	6 (12.5)
ALT (Anstieg > 3 fach)	3 (6.25)	4 (8.33)
S-Kreatinin (>33%) > Bl	1 (2.08)	3 (6.2)
Hautausschlag	-	2 (4.16)

Gruppe A (n=48):
Add. DFO s.c.
40 mg/kg/d Start 22.00h

Randomisierung
DFP + DFO vs. DFP + DSX

Gruppe B (n=48):
Add. DSX p.o.
20 mg/kg/d um 22.00h

DFP 75 mg/kg/Tag, oral, geteilt in Dosen, Einnahme 8.00 und 15.00



Intensivierte Chelattherapie

Grady RW et al. Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine. *Haematologica* 2013

1 Wo. DSX 30 mg/kg/d p.o. Mono

1 Wo. DFO 40 mg/kg/d s.c. Mono.

1 Wo. DSX + DFO Kombi

- Fixe low-iron Diät (11-15mg/d)
- Je 1 EK d 1, 11,21,31
- Quantitative Eisenbestimmung (AAS) in
 - Nahrung
 - Stuhl
 - Urin

Kombinationstherapien

Table 5. Iron balance (%) related to the frequency of drug administration.

DFO	7 Days	6 Days	5 Days	4 Days	3 Days
Patient 1	125	107	89	71	53
Patient 2	219	188	157	125	94
Patient 3	143	122	102	82	61
Patient 4	125	107	89	71	54
Patient 5	221	189	158	126	95
Patient 6	171	147	122	98	73

DFX	7 Days	6 Days	5 Days	4 Days	3 Days
Patient 1	61	53	44	35	26
Patient 2	129	111	92	74	55
Patient 3	45	39	32	26	19
Patient 4	29	24	20	16	12
Patient 5	66	56	47	38	28
Patient 6	102	87	73	58	44

SUM ^a	7 Days	6 Days	5 Days	4 Days	3 Days	COM / SUM ^a
Patient 1	186	160	133	106	79	
Patient 2	348	299	249	199	149	
Patient 3	188	161	134	108	80	
Patient 4	154	131	109	87	66	
Patient 5	287	245	205	164	123	
Patient 6	273	234	195	156	117	

COM ^b	7 Days	6 Days	5 Days	4 Days	3 Days	COM / SUM ^a
Patient 1	251	215	180	144	108	135
Patient 2	268	229	191	153	115	77
Patient 3	206	177	147	118	88	110
Patient 4	241	207	172	138	103	156
Patient 5	270	232	193	154	116	94
Patient 6	267	229	191	153	115	98

Eiseneliminationstherapie

Fazit

- solide Basis für Patienten-bezogene, effektive und sichere Chelattherapie vorhanden
- dennoch Neuerkrankungen i.R.e. sekundären Hämochromatose
 - ↳ stetige Überprüfung der Ziele, Indikationen und Strategien notwendig
- Fokus auf Compliance- Sicherung
 - ↳ Strategien zur Vermeidung / Reduktion von Nebenwirkungen
- Sorgfältiges Monitoring hinsichtlich Folgen der Eisenüberladung aber auch der Chelattherapie
- Sinnvolle Nutzung aller verfügbaren Medikamente einzeln und kombiniert zur Steigerung von Effektivität und / oder Reduktion von Nebenwirkungen
- Anpassung an subjektive (Verträglichkeit, Einfachheit) und objektive (spezifische Situation der Eisenüberladung) Bedürfnisse des Einzelnen



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

