

# Fallvorstellung Thalassämie

Hämatologie Heute - Berlin, 23. April 2016



Dr. med. Leila Koscher

J.-W.-Goethe-Universität Frankfurt am Main  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin



# Erstvorstellung: November 2010

4 Monate alter männlicher Säugling: Domenico

Gedeihstörung und Anämie

Familie aus Sizilien / Calabrien

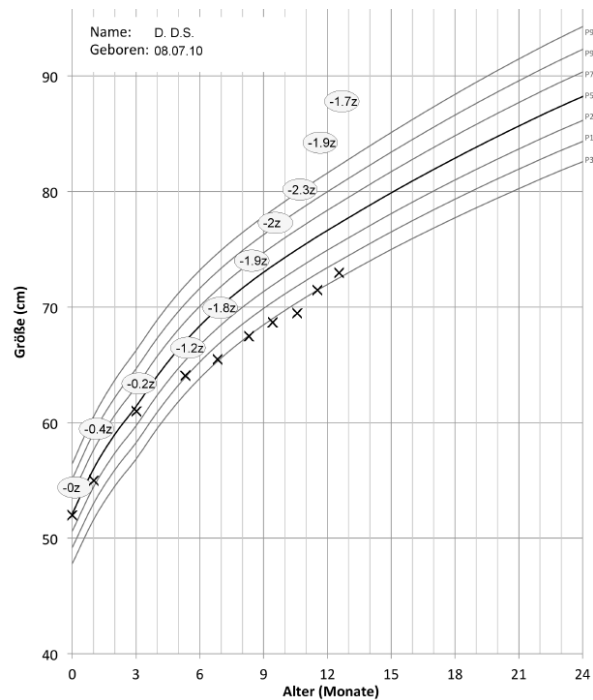
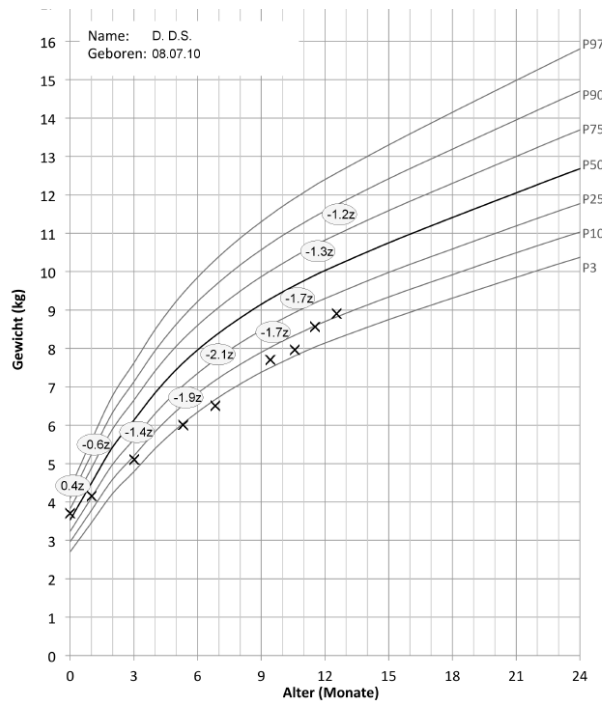
Diagnose: Thalassämia major

# Erster Verlauf

Regelmäßige Transfusionen

Port-Implantation August 2011

Februar 2012: 14 EKs erhalten, Ferritin 880 ng/ml



# Therapie

Was sagt die Leitlinie?

→ Eisenchelierung: 15 EKs ( $>200\text{ml/kg}$ ) / Ferritin  $>1000$

Beginn Chelierung Juli 2012 (24 Monate)

Deferasirox: Start  $10\text{mg/kg}$ , Dosissteigerung bis  $28\text{mg/kg}$



# Stammzelltransplantation

Indikation durch Grunderkrankung, keine Geschwister

- Februar 2011 Einleitung Fremdspendersuche  
Anfang 2012: 3 passende Fremdspender

Eltern wünschen allogene SZT



# Und dann...

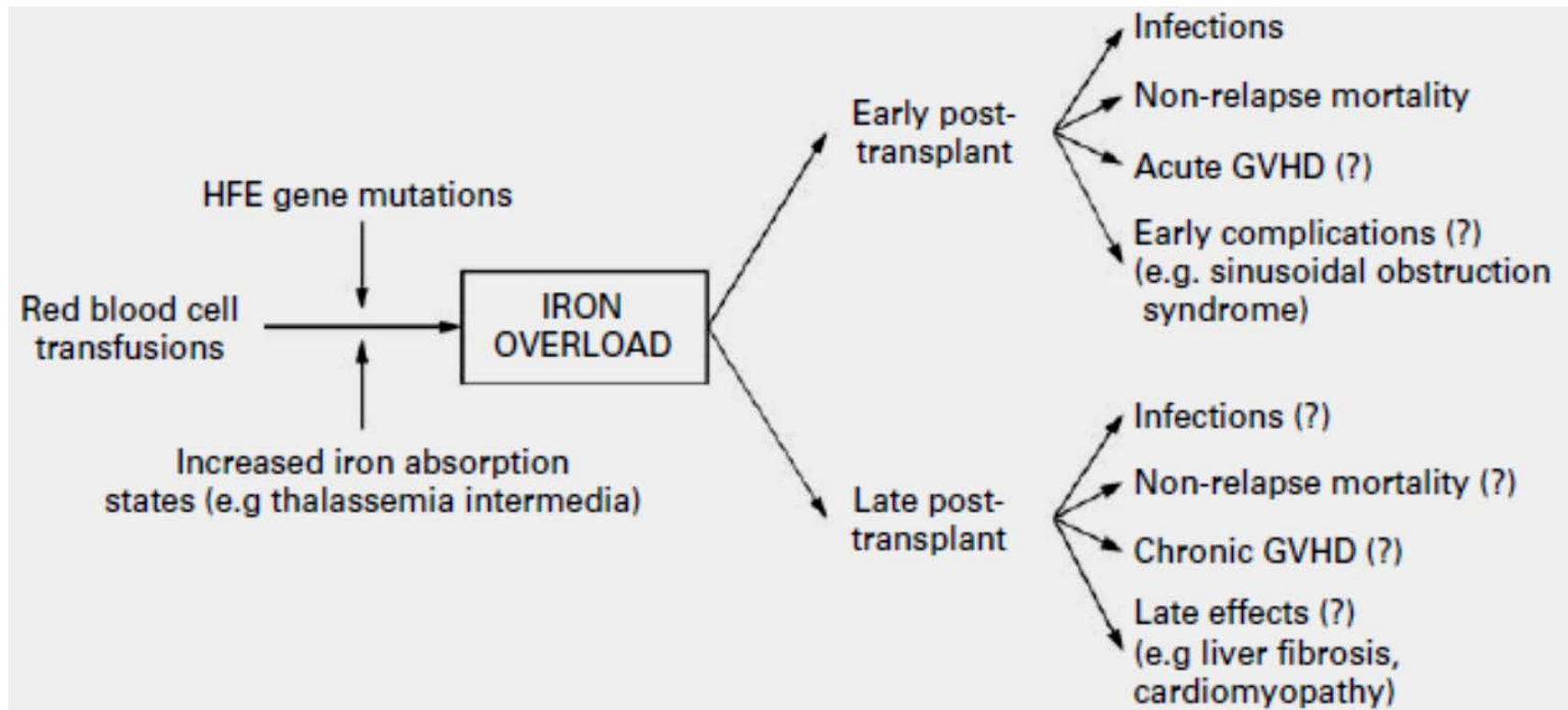
Mai 2012: Mutter schwanger

→ SZT von MUD verschoben

6.12.2012 Schwester Giuliana geboren

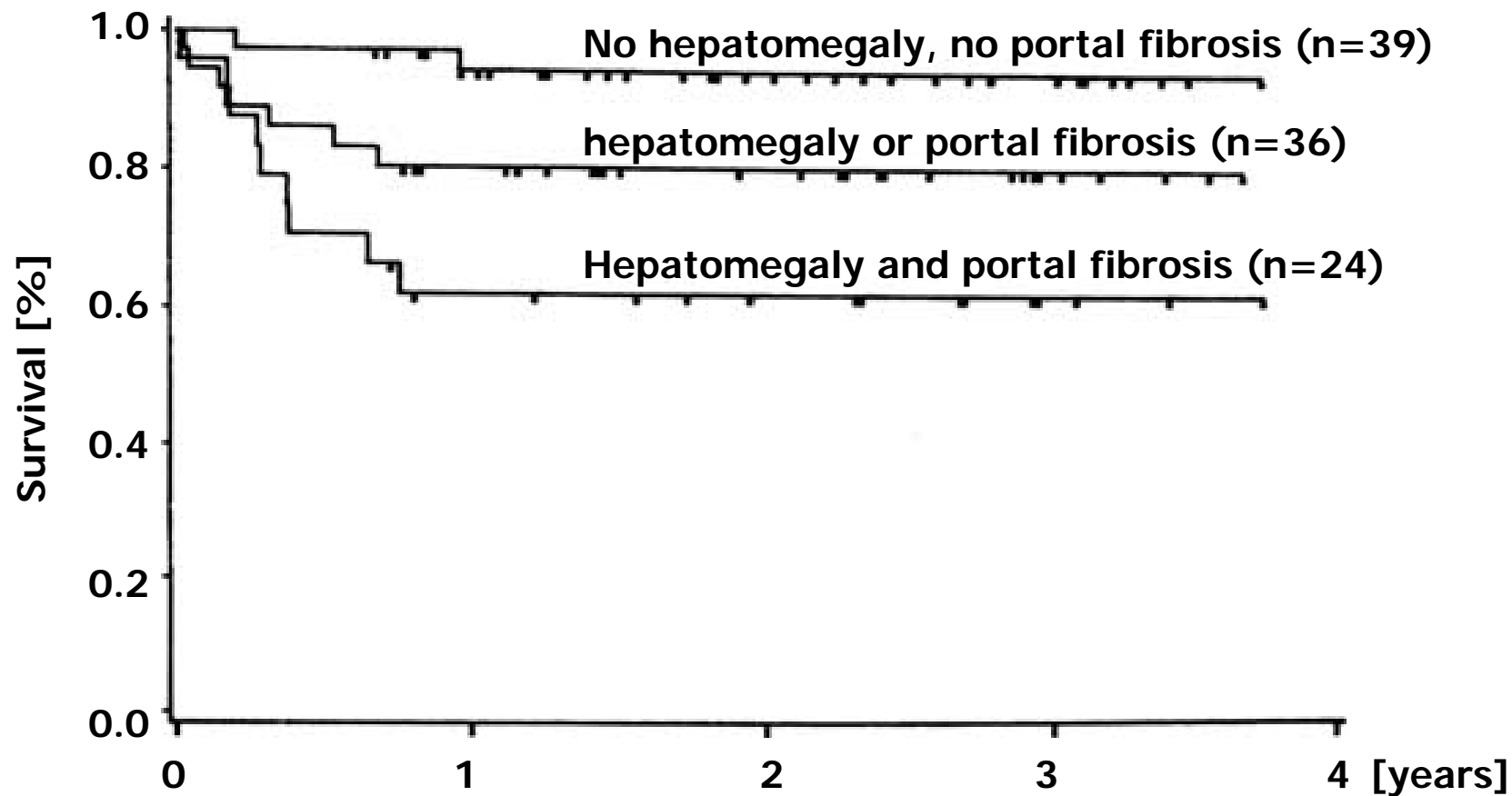
genotypisch HLA-ident

# Risiko Eisenüberladung bei SZT



Majhail, Lazarus and Burns, BMT (2008) 41, 997-1003

# Einfluss Eisenüberladung auf Überleben





# Outcome nach Pesaro Risiko Klassifizierung

| Risiko Faktor                             | Klasse 1 | Klasse 2 | Klasse 3 |
|---|----------|----------|----------|
| Überleben (%)                             | 94       | 84       | 80       |
| Thalassämie-freies Überleben (%)          | 87       | 81       | 56       |
| Transplantations-abhängige Mortalität (%) | 6        | 15       | 18       |
| Transplantat Abstoßung (%)                | 7        | 4        | 33       |

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

Pesaro Risiko Klassifizierung:  
Hepatosplenomegalie, irreguläre Chelierung, Leberfibrose



# Risiko Eisenüberladung bei SZT

## Clinical Cancer Research



### 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.

*Pediatr Transplantation* 2009; 13: 348-352

© 2008 John Wiley & Sons A/S.

*Pediatric Transplantation*

DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.00983.x

## Iron overload in survivors of childhood leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

EUROPEAN JOURNAL OF  
**Haematology**

ORIGINAL ARTICLE

### Prognostic impact of pretransplant iron overload measured with magnetic resonance imaging on severe infections in allogeneic stem cell transplantation

Johanna M. Virtanen<sup>1</sup>, Maija A. Itälä-Remes<sup>2</sup>, Kari J. Remes<sup>2</sup>, Tero Vahlberg<sup>3</sup>, Jani P. Saunavaara<sup>1</sup>, Marjatta Sinisalo<sup>4</sup>, Riitta K. Parkkola<sup>1</sup>

*Bone Marrow Transplantation* (2004) 34, 505-509  
© 2004 Nature Publishing Group. All rights reserved 0268-3369/04 \$30.00  
www.nature.com/bmt



### Original Article

*Bone Marrow Transplantation* (2008) 42, 461  
doi:10.1038/bmt.2008.193; published online

### Post-Transplant Events

#### The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated?

G T Sucak, Z A Yegin, Z N Özkurt, Z Ak, T Karakan and G Akyol

### Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis

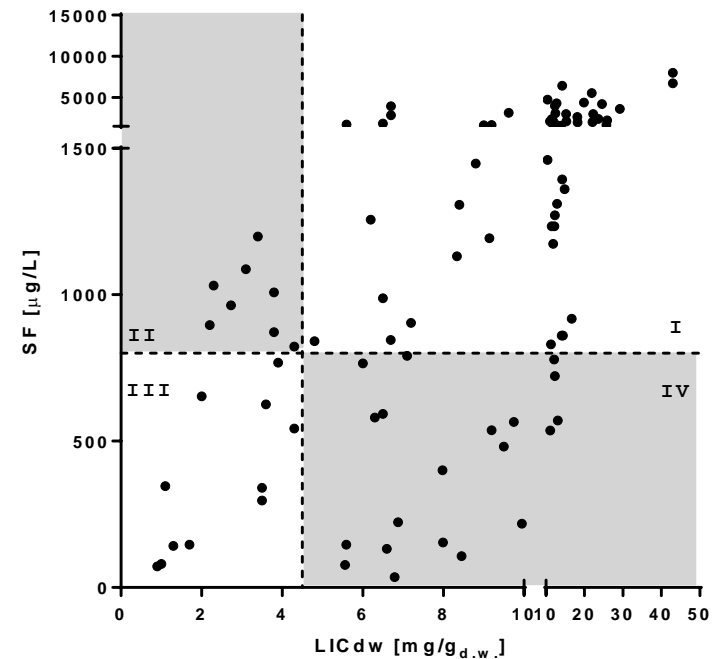
A Altes<sup>1</sup>, AF Remacha<sup>1</sup>, P Sarda<sup>1</sup>, FJ Sancho<sup>2</sup>, A Sureda<sup>1</sup>, R Martino<sup>1</sup>, J Briones<sup>1</sup>, S Brunet<sup>1</sup>, C Canals<sup>1</sup> and J Sierra<sup>1</sup>

# Diagnostik der Eisenüberladung:

## Indirekte Parameter

- Ferritin ungenau!

|       |                            | LICdw                       |                              | Total |
|-------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------|
|       |                            | LIC > 4.5mg/g <sub>wd</sub> | LIC < 4.5 mg/g <sub>wd</sub> |       |
| SF    |                            | therapy = yes               | therapy = no                 |       |
|       | SF > 800µg/L ; therapy=yes | 55 (73%)                    | 9 (45%)                      | 64    |
|       | SF < 800µg/L ; therapy=no  | 20 (27%)                    | 11 (55%)                     | 31    |
| Total |                            | 75 (100%)                   | 20 (100%)                    | 95    |



43 Patienten, 110 Messungen nach SZT

Jarisch et al. Blood 2015 126:3369, 2015

# Grenzwerte zur Steuerung der Eiseneliminationstherapie

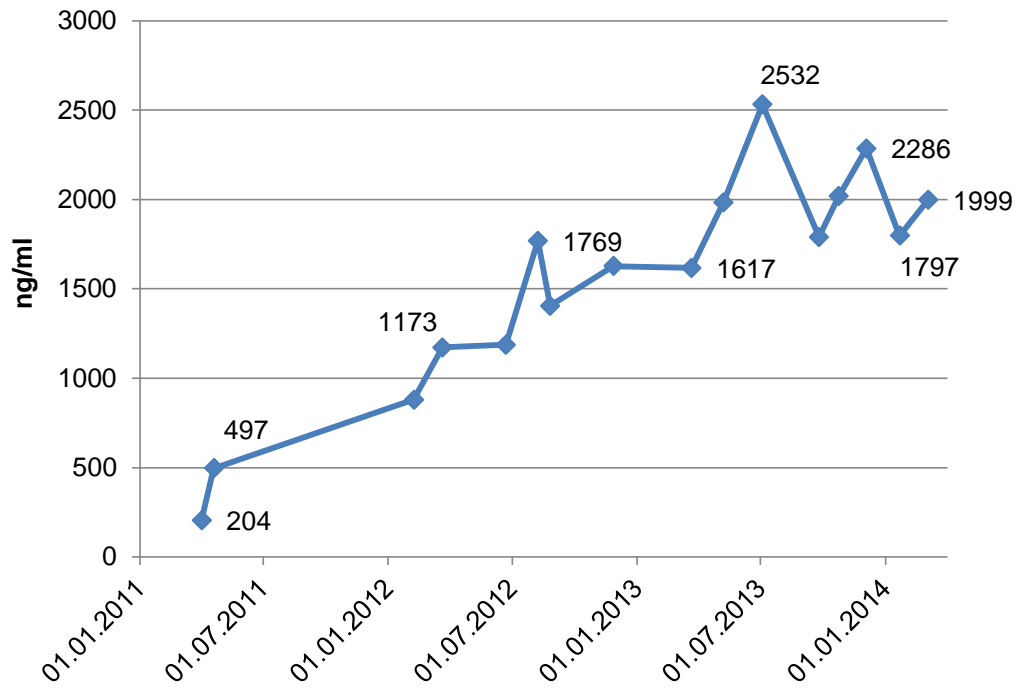
keine Empfehlungen / Studien über Intensivierung der Chelattherapie vor SZT  
allgemeiner Konsens: LIC <4-5 mg/g dw

| Parameter       | Normal | Mild  | Moderate | Severe |
|-----------------|--------|-------|----------|--------|
| LIC, mg Fe/g dw | < 1,2  | 3-7   | >7       | >15    |
| Ferritin, ng/ml | <300   | >1000 | <2500    | >2500  |
| T2*, ms         | >20    | 14-20 | 8-14     | <8     |

# Was machen mit Domenico?

Unzufriedenstellender Ferritin-Verlauf trotz hoher Therapie

**Ferritin**



Ferritin ungenau  
→ Lebereisenmessung

Patient jung  
→ MRT in Narkose?

# Lebereisenmessung

April 2014 – MRT abgebrochen (ohne Sedierung)

Juni 2014 – MRT in Sedierung: Lebereisen 17,2 mg/g dw

Ziel: Lebereisen < 4 mg/g dw !

→ intensiviert Chelattherapie vor SZT

Start Desferal (DFO, Deferoxamin) i.v. 45mg/kg

# Verlauf – Stolpersteine

September 2014: Portinfektion → ex, Hickman

November 2014: Krea-Clearance ↑ → Desferal Pause,  
Start in reduzierter Dosis, langsame Steigerung

März 2015: Hickman disloziert → Explantation,  
Exjade (Deferasirox, DFX) p.o. 40mg/kg, in 2 Dosen

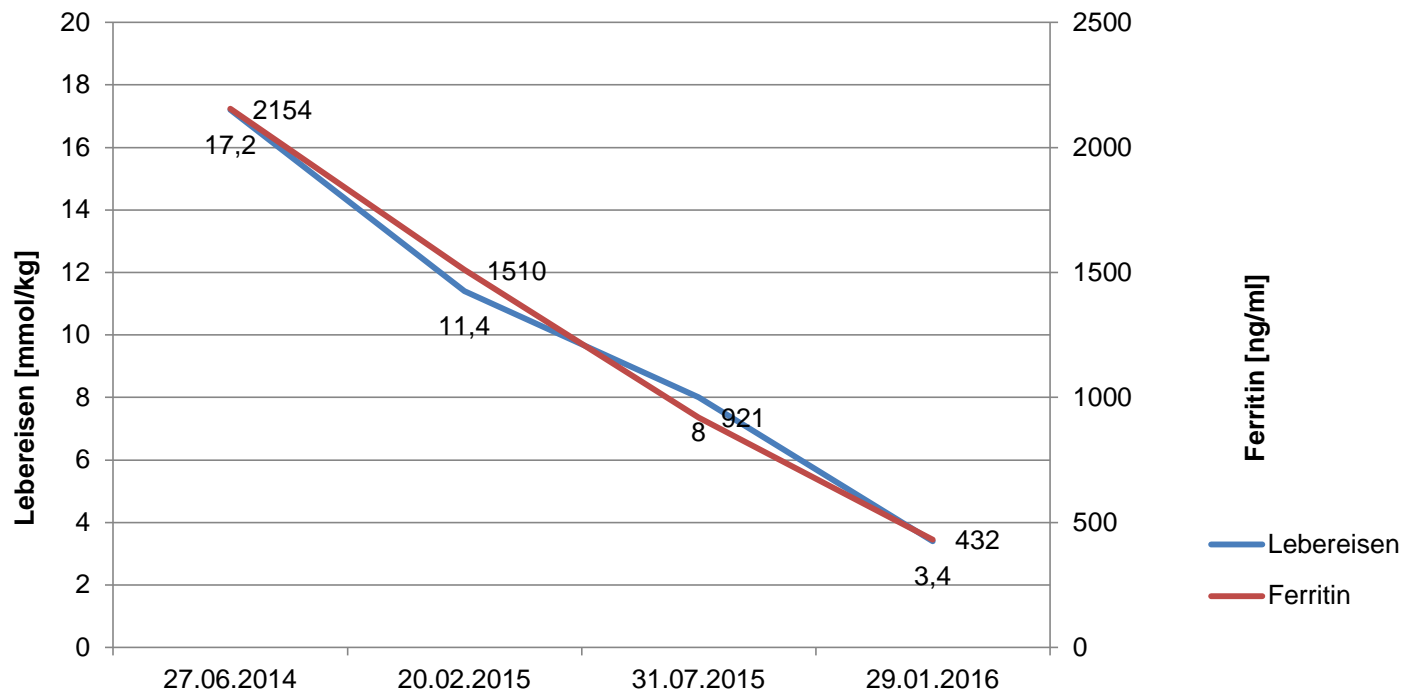
# Lebereisenmessungen im Verlauf

Juni 2014: 17,6 mg/g dw

Februar 2015: 11,4 mg/g dw

Juli 2015: 8,0 mg/g dw

Januar 2016: 3,4 mg/g dw → Start SZT Vorbereitung







# Frankfurter Patienten 2010 - heute

5 Patienten < 5 Jahre, TM

Insgesamt 15 Lebereisen-Messungen

Davon 11 ohne Narkose!

Therapiestandard: DFX ab 24 Monate

Überraschend hohe Lebereisenwerte

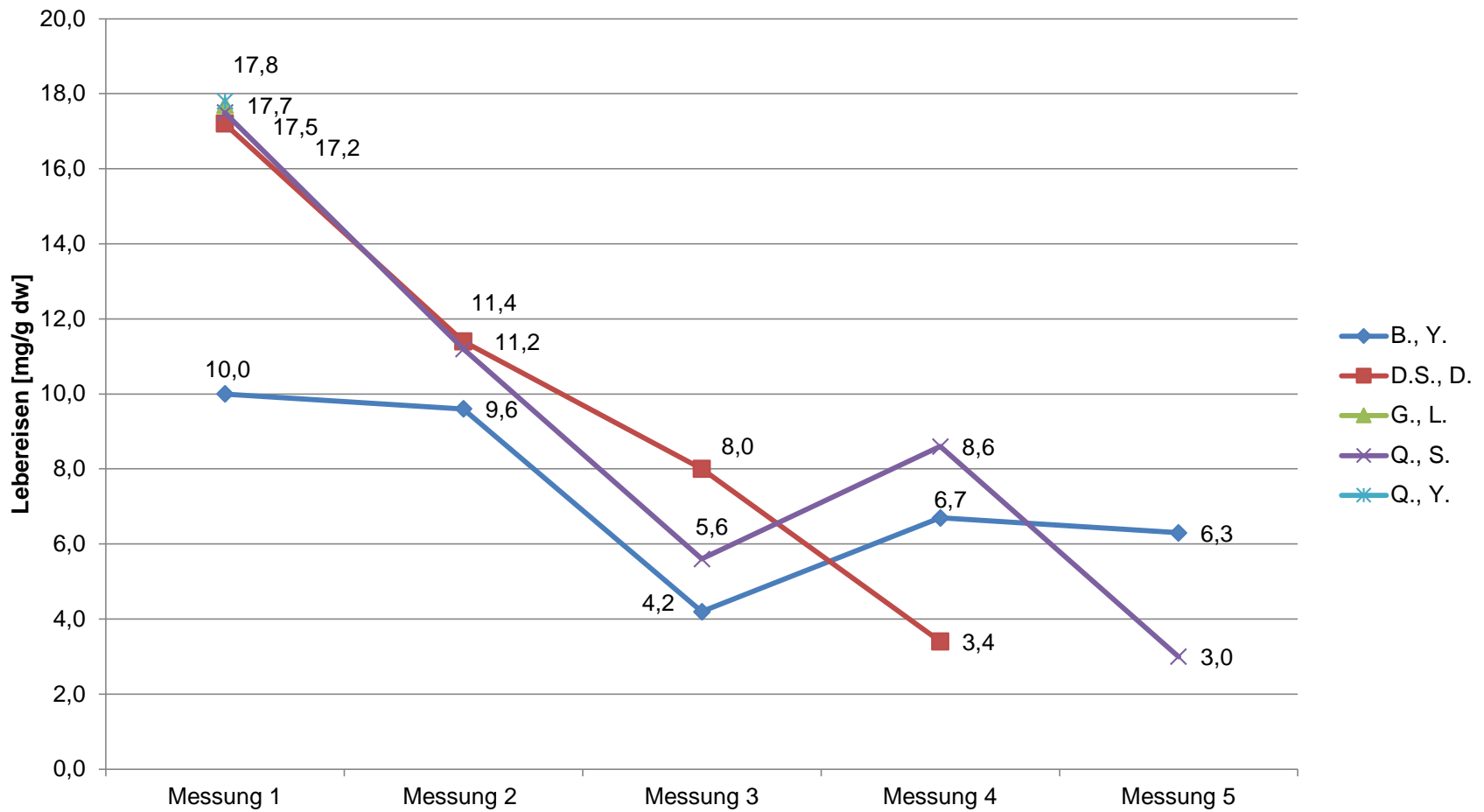
# Erstmessung

Durchschnittsalter: 3 Jahre 7 Monate

LIC Durchschnitt: 16 mg/g dw

| Parameter       | Normal | Mild  | Moderate | Severe |
|-----------------|--------|-------|----------|--------|
| LIC, mg Fe/g dw | < 1,2  | 3-7   | >7       | >15    |
| Ferritin, ng/ml | <300   | >1000 | <2500    | >2500  |
| T2*, ms         | >20    | 14-20 | 8-14     | <8     |

# Verläufe



# Zusammenfassung, Konsequenzen?

Vorschulkinder zeigen trotz adäquater Chelierung eine überraschend hohe LIC

→ Sollte Eisenchelierung vor dem 24. Lebensmonat begonnen werden?

Ferritin als alleiniger Parameter zu ungenau

→ Monitoring der Chelattherapie mittels MRT ggf. auch in Sedierung/Narkose?



# Domenico heute

11.4.2016 Aufnahme zur SZT  
Start Konditionierung

19.4.2016 Tag 0  
 $10 \times 10^6$  CD34+/kg KG



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

