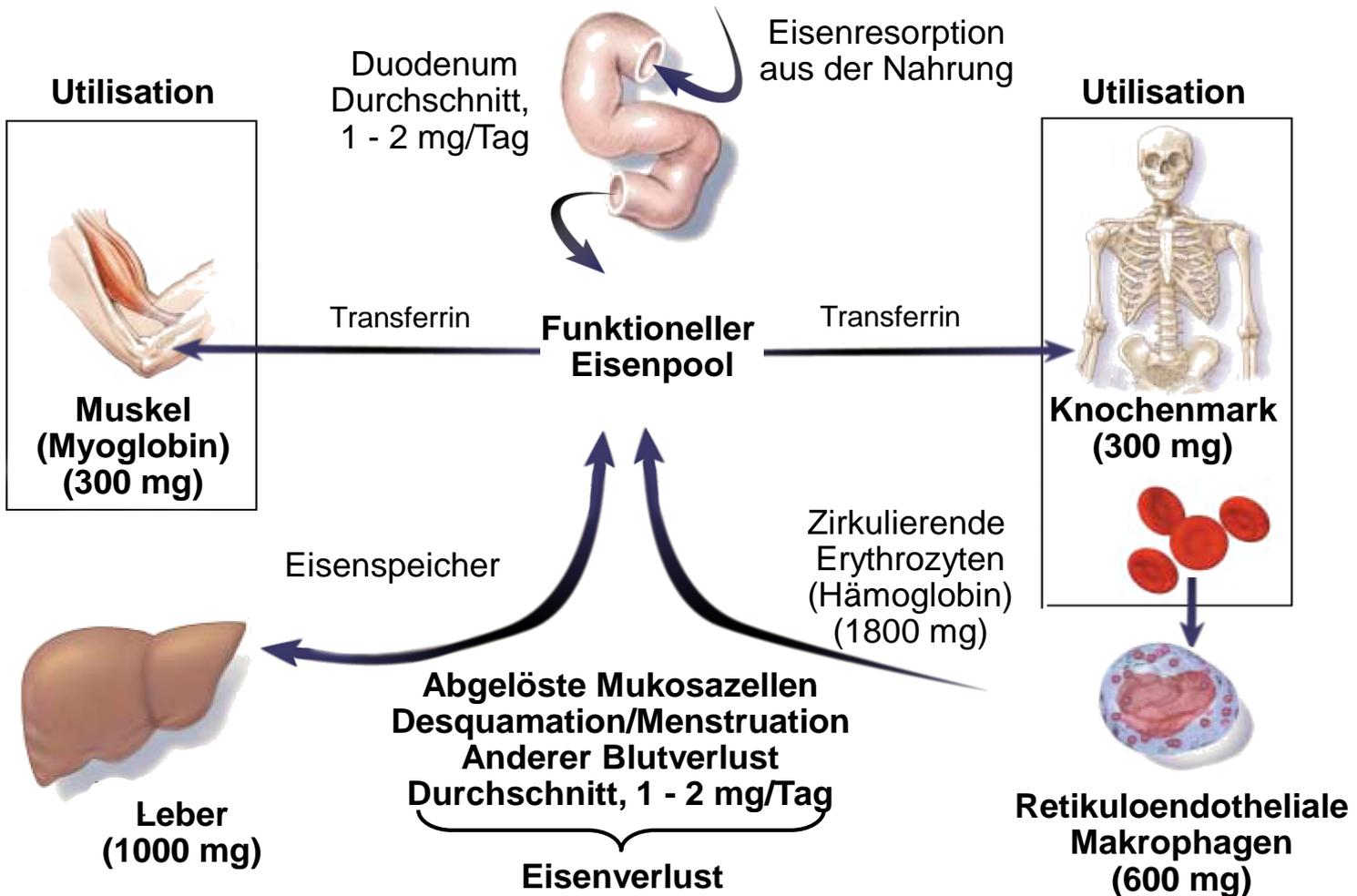


Eisenüberladung und zeitgemäße Therapie

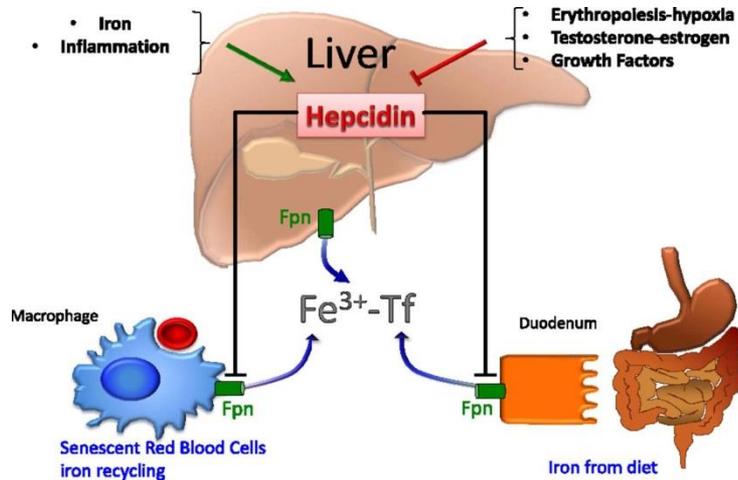
Stefan Balzer
Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie
und klinische Immunologie



Eisenstoffwechsel



Sekundäre Siderose



Gesteigerte enterale Eisenresorption

„iron loading anemias“

Nicht transfusionsabhängige Thalassämien

Congenital Dyserythropoetische Anämien

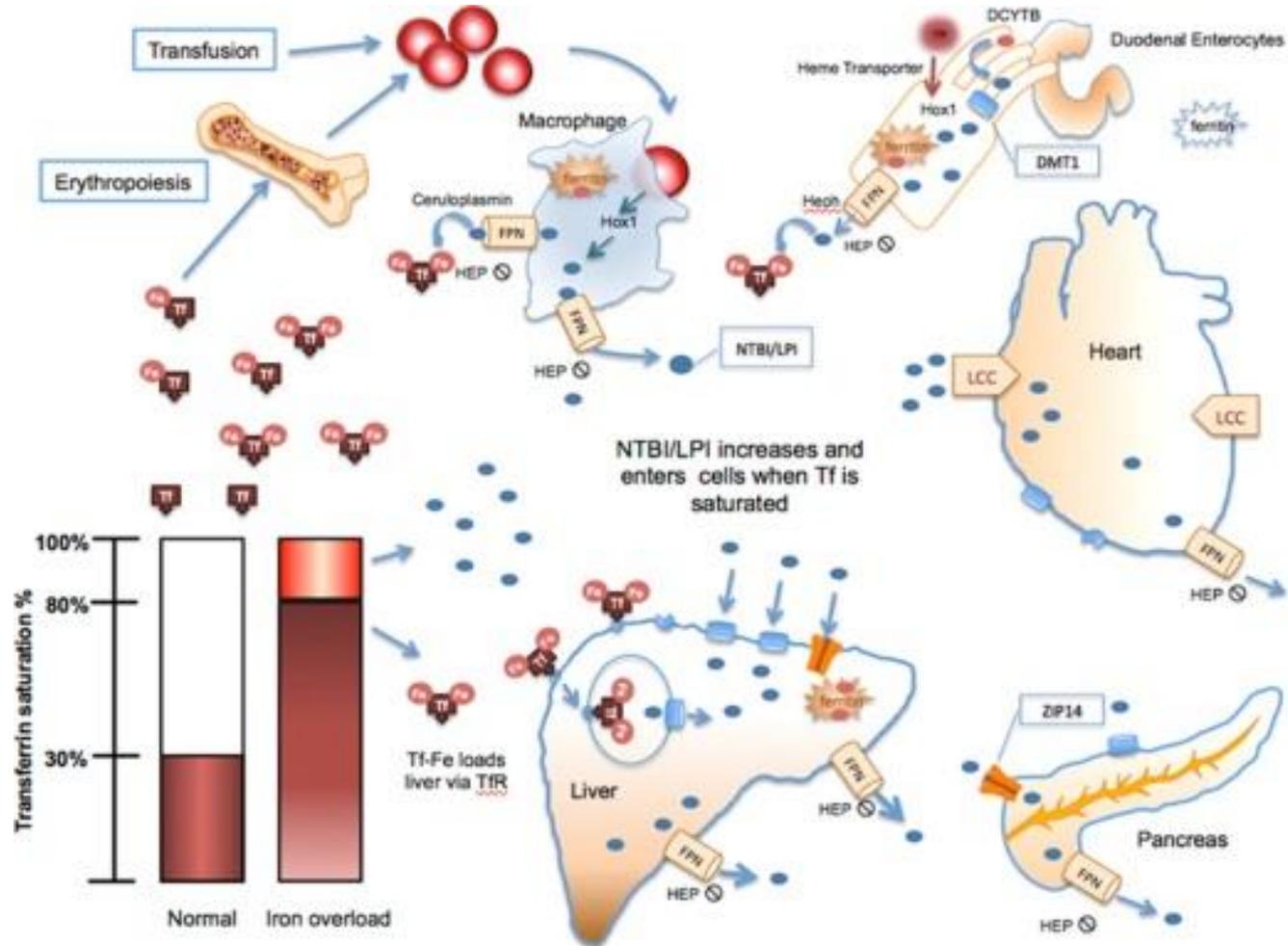
Pyruvatkinasemangel

Bluttransfusionen

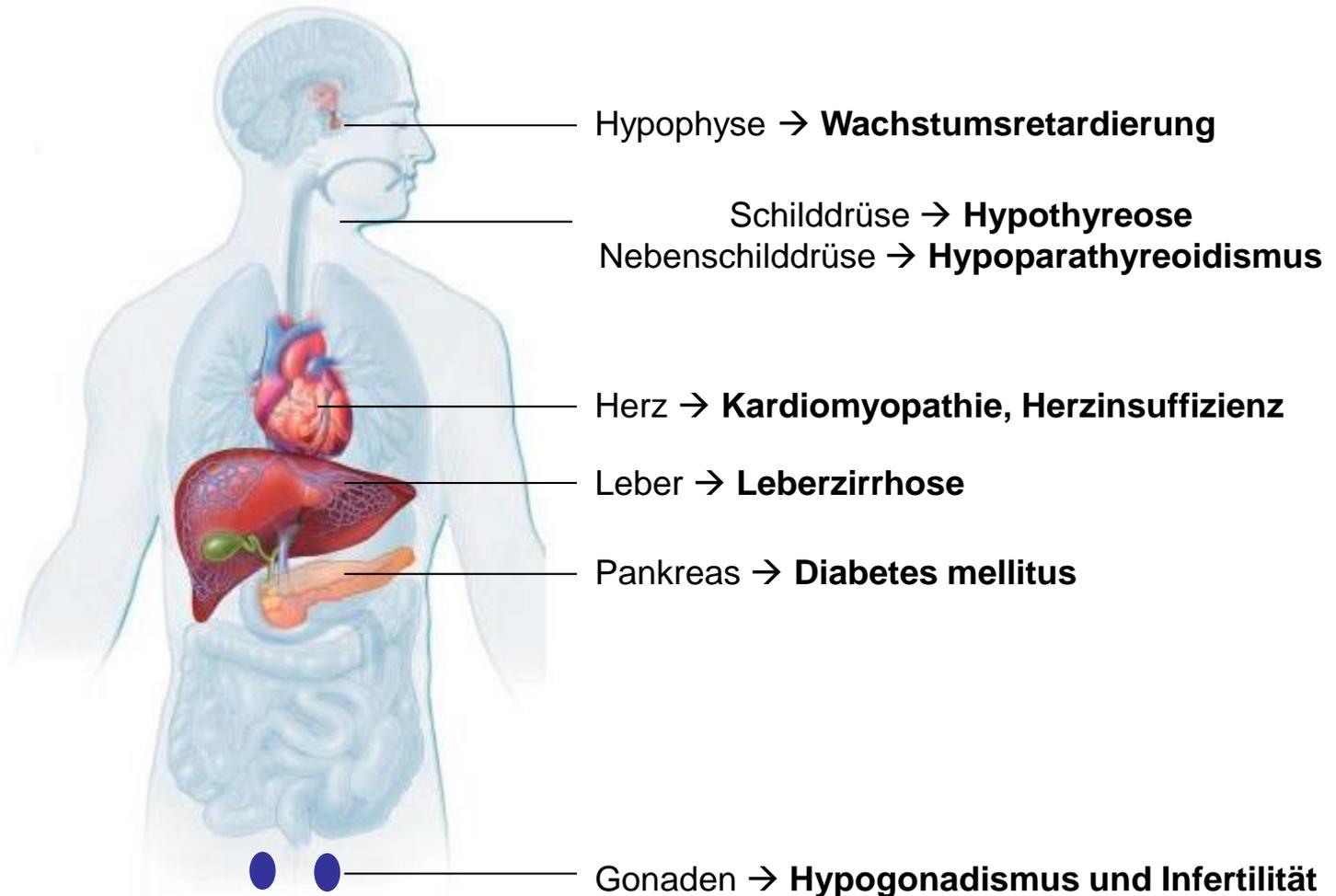
Thalassämia major

Diamond-Blackfan-Anämie

Eisenüberladung



Zielorgane chronischer Eisenüberladung

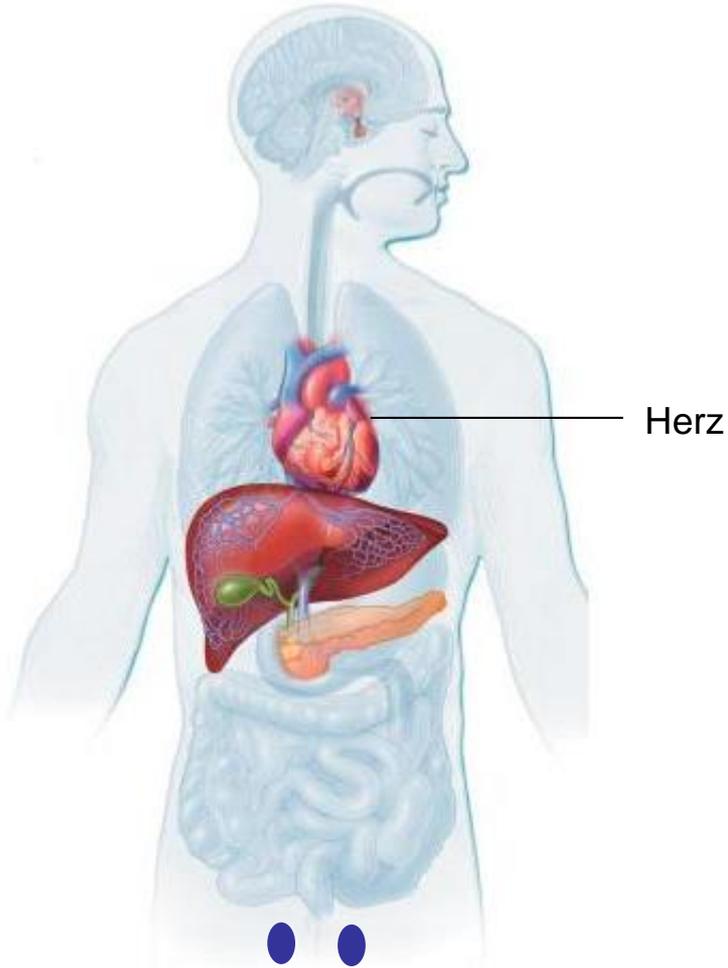


Monitoring der Eisenüberladung im Blut

- Serumferritin (CAVE: auch Akute-Phase-Protein)
- Serumeisen
- Endokrinologische Parameter
- Amylase/Lipase



Zielorgane chronischer Eisenüberladung



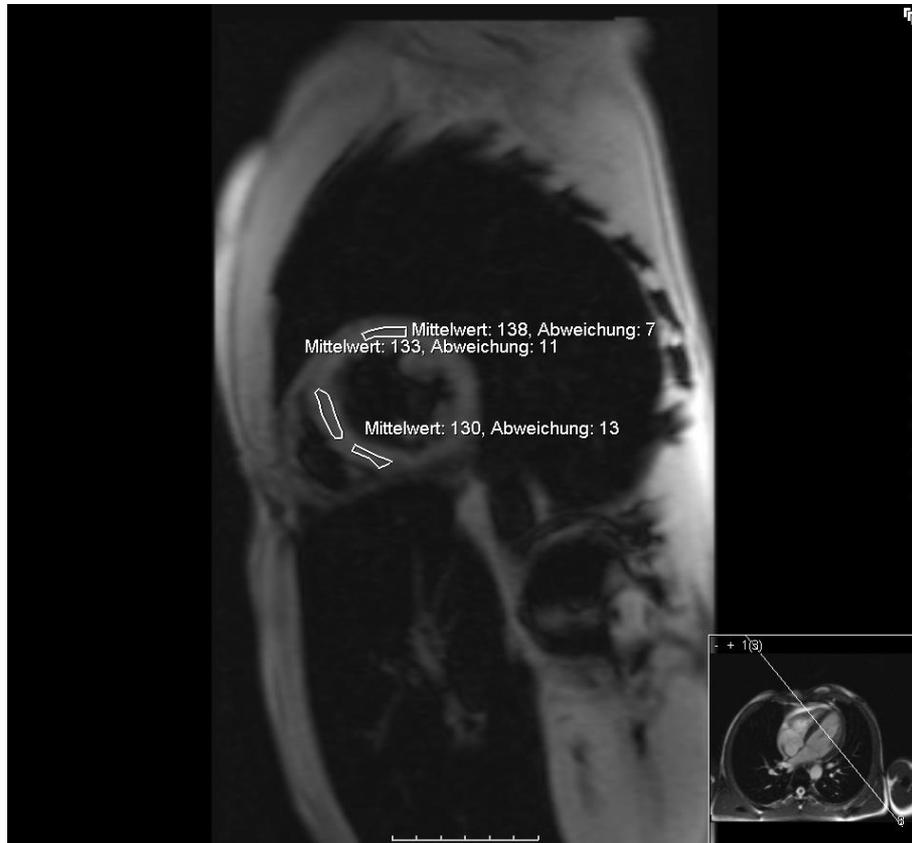
Folgen kardialer Siderose
-Rhythmusstörungen
-Herzinsuffizienz

Kardiale Siderose korreliert nicht
immer mit Gesamtkörpereisen

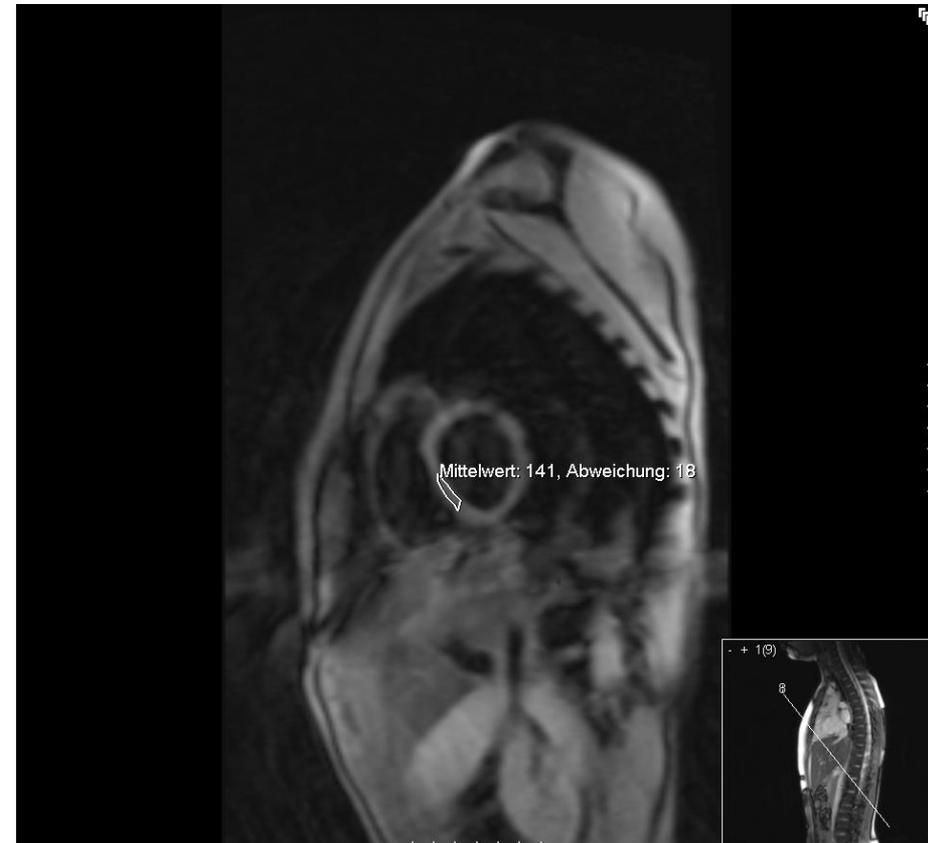
Messung der kardialen Siderose im MRT

- Messung des Herzeisens mithilfe der Gradienten-Echo-Methode
T2* bzw. R2* ($1/T2^*$)
 - Relaxationszeit T2* bzw. die transversale Relaxationsrate R2* im Septum
 - Gleichzeitige Erfassung der Funktionsparameter des linken und insbesondere des rechten Ventrikels dreidimensional
-

Messung der kardialen Siderose mittels MRT (T2*)

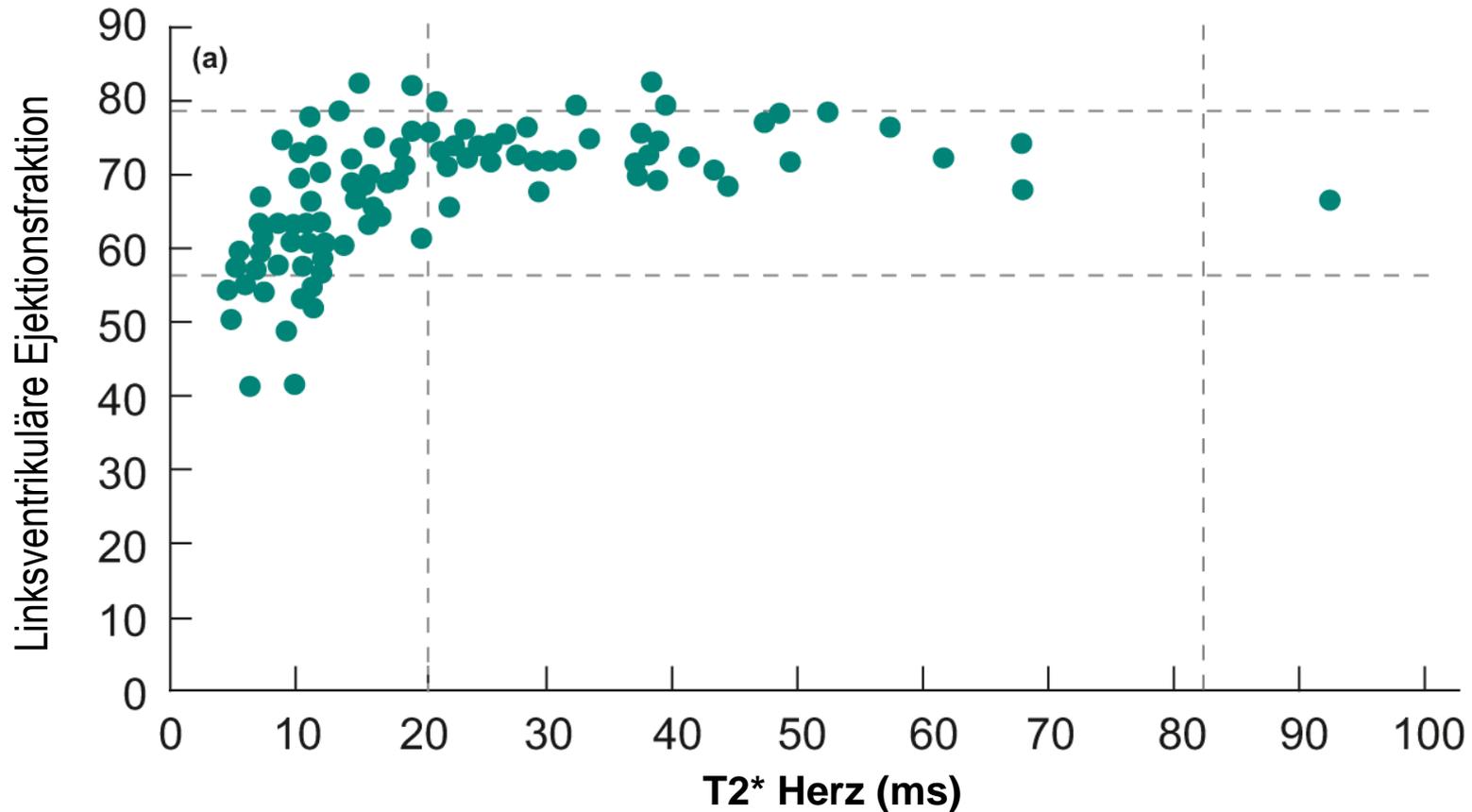


T2* = 13,5 ms
Leichte Eisenüberladung



T2* = 35 ms
Normalwert

Kardiales T2*- MRT und Herzschwäche



Bei T2* Werten < 20 ms kommt es zum deutlichen Abfall der LVEF.

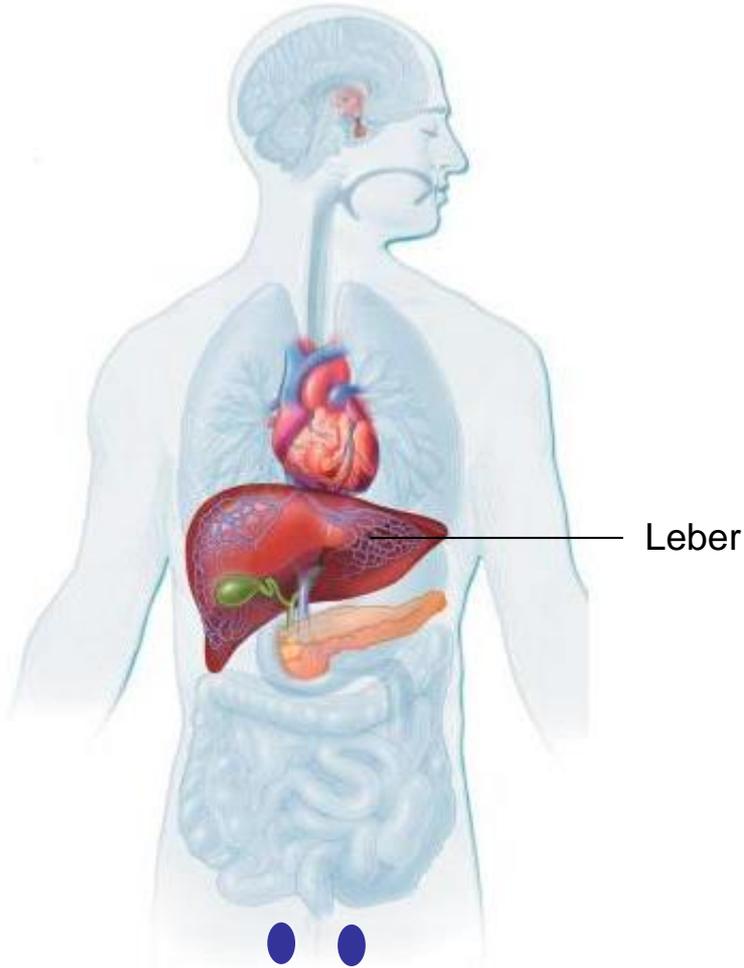
Messung der kardialen Siderose mittels MRT (T2*)

- T2* > 20 ms => Normalwert
- T2* < 20 ms => Eisenüberladung
- T2* < 10 ms => schwere Herzschwäche
wahrscheinlich

Anderson et al., Eur Heart J., 2001; 22 (23): 2171-2179

Kirk et al., Circulation, 2009; 120(20): 1961-1968

Zielorgane chronischer Eisenüberladung



Folgen hepatischer Siderose
-Leberfibrose/Leberzirrhose
-eingeschränkte Leberfunktion

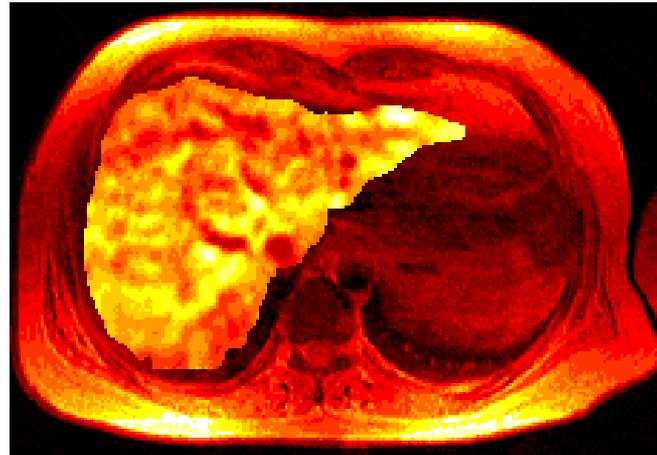
Gute Korrelation der
Lebereisenkonzentration mit
Gesamtkörpereisen

Messung der Lebereisenkonzentration

MRT (Gandon, Ferriscan)

SQUID

Biopsie



Messung der Lebereisenkonzentration im MRT

SIR-Verfahren nach Gandon/Ernst

Signal intensity ratio

Auswertungsalgorithmus im Internet verfügbar

Ergebnisse abhängig von MR-Scanner

Messung der LIC nur bis 20,9 mg/g möglich

R2* (T2*)

Auswertung über kostenloses Excel-Arbeitsblatt

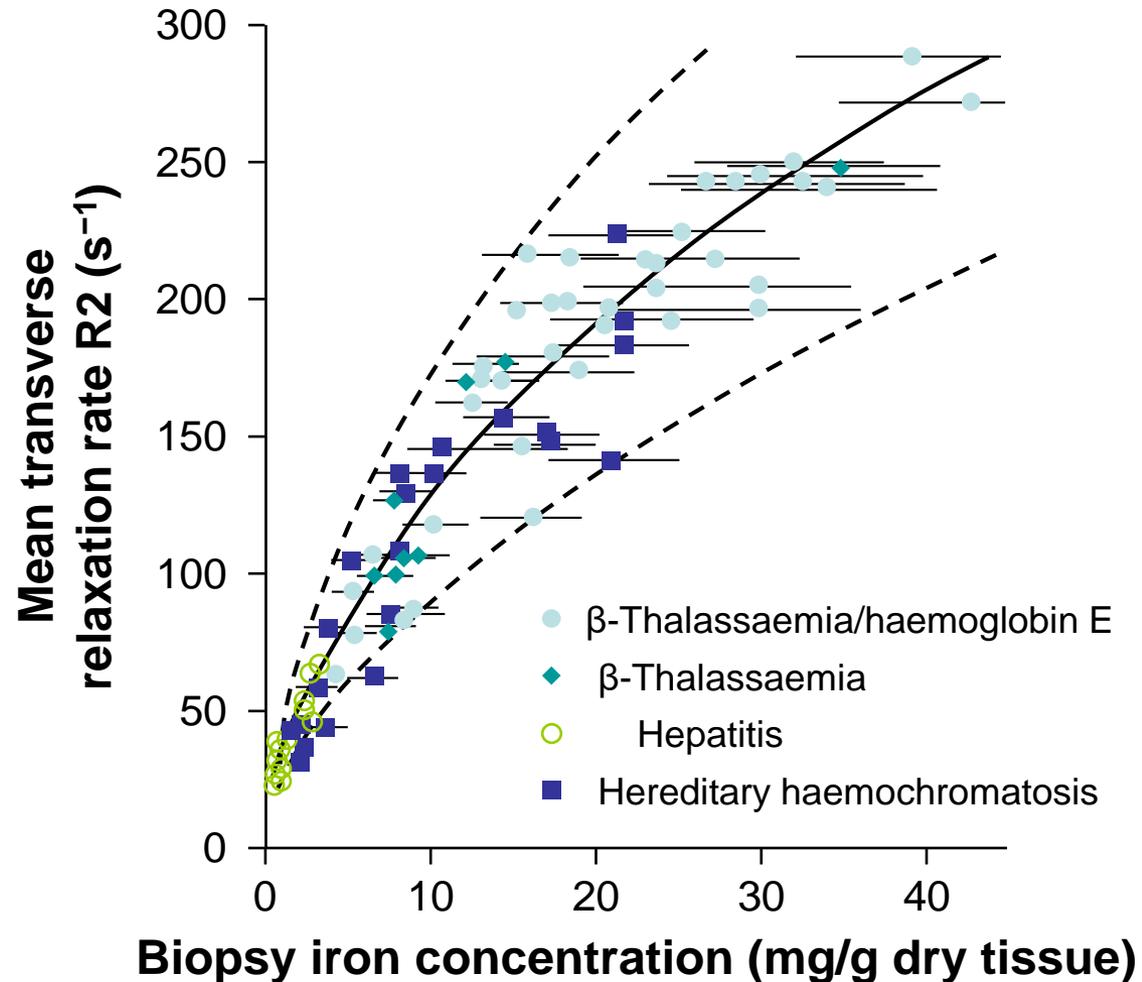
Auswertung mittels spezieller Software (z.B. CMRtools)

Sehr anfällig für Artefakte

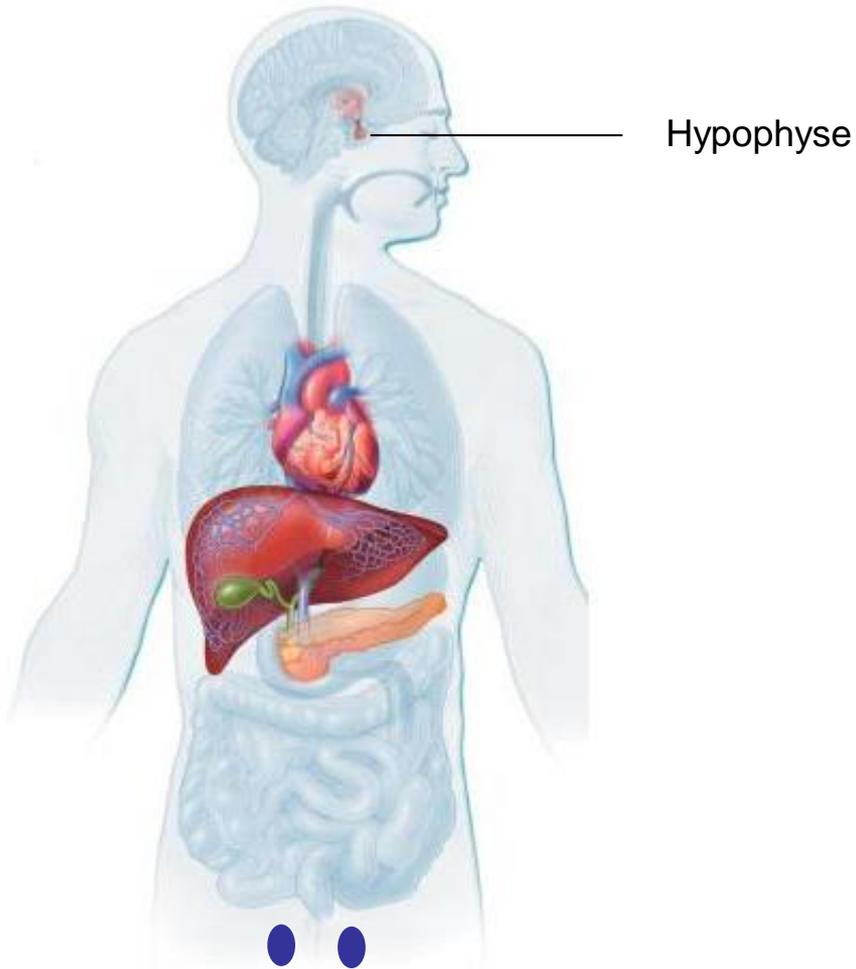
Schulung erforderlich

Messung der Lebereisenkonzentration im MRT R2 (T2) FerriScan

- Pro:
- Standardisierte Methode
- Gute Korrelation mit LIC
- FDA-Zulassung
- Unabhängig von Gerätetyp
- Contra:
- Zentrale kostenpflichtige Auswertung in Australien
- Keine Kassenleistung
- Ziel: 3-7 mg/g Trockengewicht



Erfassung endokriner Folgeschäden



Perzentilen

Skelettalter

Pubertätsstadien

LH,FSH

IGF1, IGFBP3

Cortisol basal

Indikation für medikamentöse Chelattherapie

Serumferritin mehrfach über 1000 ng/L

In der Regel nach 10 Transfusionen

Chelatoren ab dem 2. Lebensjahr zugelassen

(Deferiprone ab 6. Lebensjahr)

Aktuell verfügbare Eisenchelatoren im Vergleich

| | Deferoxamin ¹ (Desferal®) | Deferipron ² (Ferriprox®) | Deferasirox ³ (Exjade®) |
|-----------------------------|---|--|---|
| Dosierung (mg/kg KG/Tag) | 25 - 60 | 75 | 20 - 30 |
| Verabreichung | s.c., i.v. 8 - 12 h 5 Tage/Woche | p.o. 2 - 3x täglich | p.o. 1x tägl. |
| HWZ | 20 - 30 min | 3 - 4 h | 12 - 16 h |
| Eliminierung | Urin, Faeces | Urin | Faeces |
| Neben-wirkungen | <ul style="list-style-type: none"> • Lokale Reaktionen • Allergische Reaktionen • Seh- und Hörstörungen | <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit, Erbrechen • Arthropathien • Agranulozytose • Leberfibrose • Wachstumsstörungen bei Kindern | <ul style="list-style-type: none"> • GI-Symptome • Kreatinin-Erhöhung • Hautausschlag • Lebertransaminasen-erhöhung |
| Status der Zulassung | <ul style="list-style-type: none"> • Chronische Eisenüberladung • Akute Eisenvergiftung • USA und Europa | <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Eisenspiegel bei Thalassaemia major • USA und Europa | <ul style="list-style-type: none"> • Chronische Eisenüberladung aufgrund Transfusionen • USA und Europa |

Deferoxamin (Desferal®)



40 – 60 mg/kg/d

Subkutane Infusion über 10-12 h

Intravenöse Infusion über 24 h

Gute Eisenelimination aus der
Leber

Eingeschränkt wirksam bei kardialer
Siderose

Nebenwirkungen:

Ototoxizität

Katarakt

Chelattherapie: Deferasirox (Exjade®)

Verabreichung 1x tägl. per os

14 – 28 mg 1 x tgl. per os

Effektiv bei kardialer Siderose

Nebenwirkungen:

Transaminasen- und Creatininanstieg

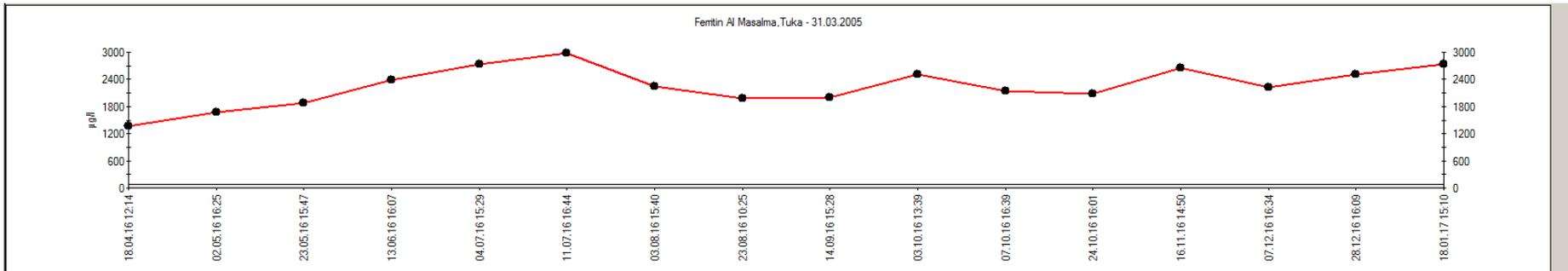
Diarrhoen

Hautausschlag bei Eindosierung

Magenulzera bei Überchelation



Ulcus duodeni unter Deferasirox



- 11 jährige Patientin
- B-Thalassämia major
- 25 kg
- Exjade 1000 mg/d

Hämatochezie
Blutendes Ulcus duodeni

Ferriscan
2.8 mg/g dry tissue
50 mmol/kg dry tissue

Deferasiox – Magenulcera

- 3 Patienten mit blutendem Magenulcus unter Deferasirox
- Serumferritin 1500 – 3000 ng/l
- Lebereisen < 3 mg/g Trockengewicht
- Exjade jeweils 30-40 mg/kg/d



Chelattherapie: Deferipron (Ferriprox®)

75 - 100 mg/kg/d

Einnahme 3 x tgl per os

Sehr effektiv bei kardialer Siderose

Nebenwirkungen:

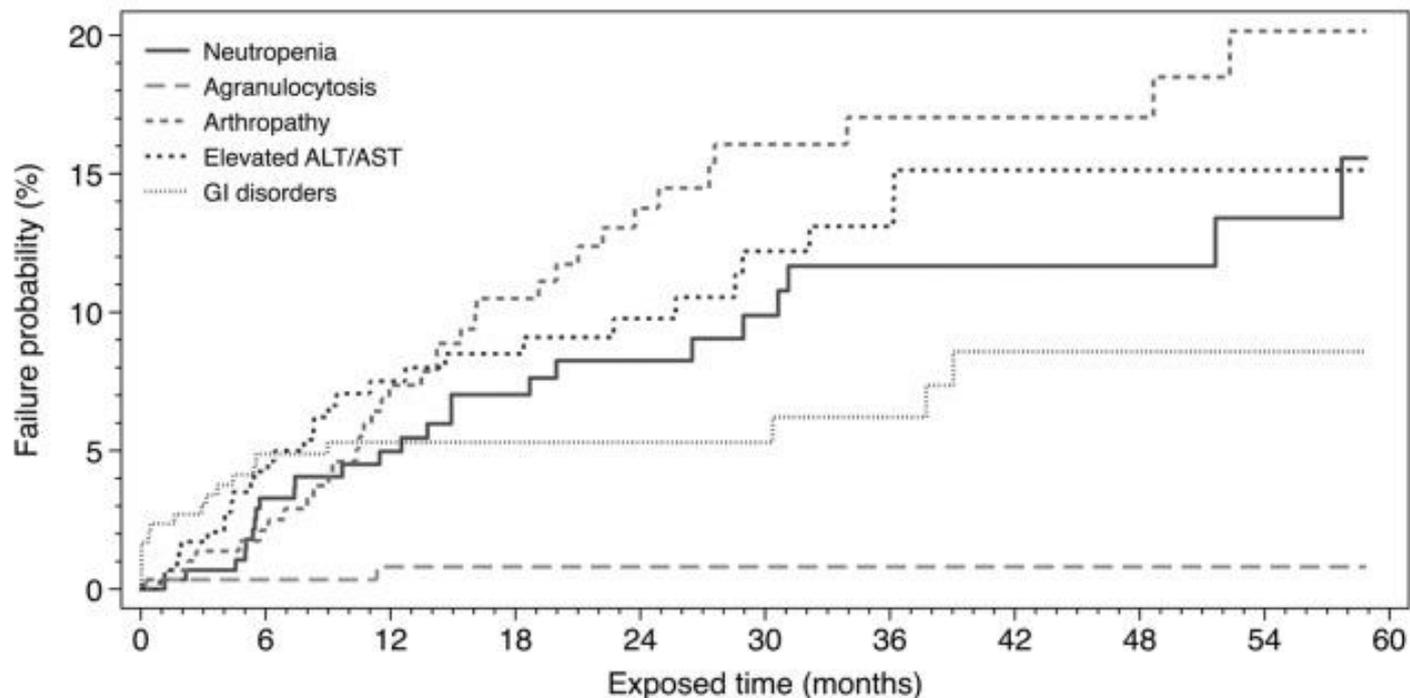
Agranulozytose => wöchentliche Blutbildkontrollen

Arthralgien

Übelkeit/Erbrechen

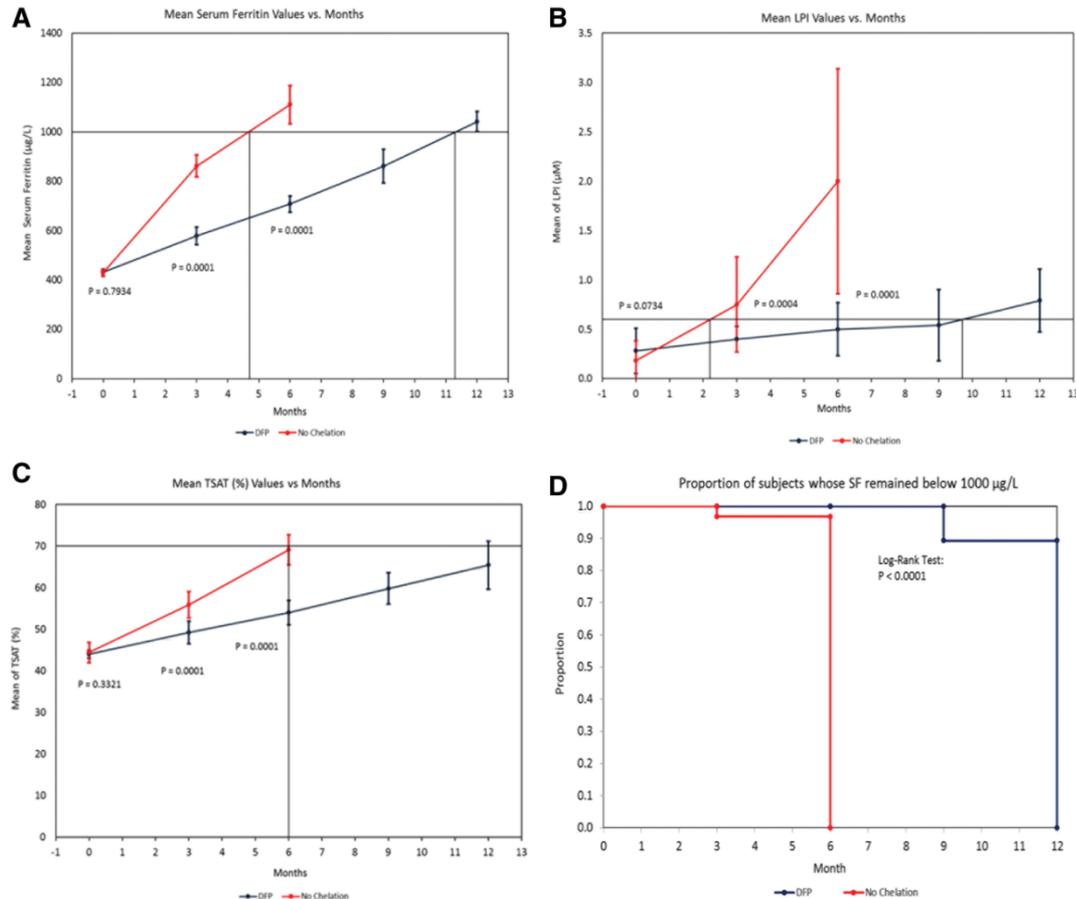
Zulassung ab 6 Jahren, nur second line!

Long-term safety of deferiprone treatment in children from the Mediterranean region with beta-thalassemia major: the DEEP-3 multi-center observational safety study



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|
| Neutropenia | 297 | (9) | 258 | (4) | 197 | (4) | 158 | (2) | 124 | (2) | 103 | (2) | 86 | (0) | 71 | (0) | 58 | (1) | 46 | (1) | 35 |
| Agranulocytosis | 297 | (1) | 262 | (1) | 202 | (0) | 162 | (0) | 129 | (0) | 108 | (0) | 91 | (0) | 75 | (0) | 61 | (0) | 49 | (0) | 38 |
| Arthropathy | 297 | (6) | 257 | (12) | 195 | (6) | 152 | (5) | 121 | (3) | 100 | (1) | 83 | (0) | 70 | (0) | 57 | (2) | 47 | (0) | 37 |
| Elevated ALT/AST | 297 | (12) | 257 | (8) | 196 | (2) | 158 | (2) | 124 | (3) | 102 | (1) | 86 | (2) | 69 | (0) | 55 | (0) | 44 | (0) | 34 |
| GI disorders | 297 | (14) | 253 | (1) | 197 | (0) | 160 | (0) | 127 | (0) | 106 | (1) | 88 | (2) | 70 | (0) | 56 | (0) | 46 | (0) | 36 |

Safety and efficacy of early start of iron chelation therapy with deferiprone in young children newly diagnosed with transfusion-dependent thalassemia: A randomized controlled trial



64 Kinder zwischen 10 und 18 Monaten

< 6 Transfusionen

Ferritin 400 – 1000 ng/l

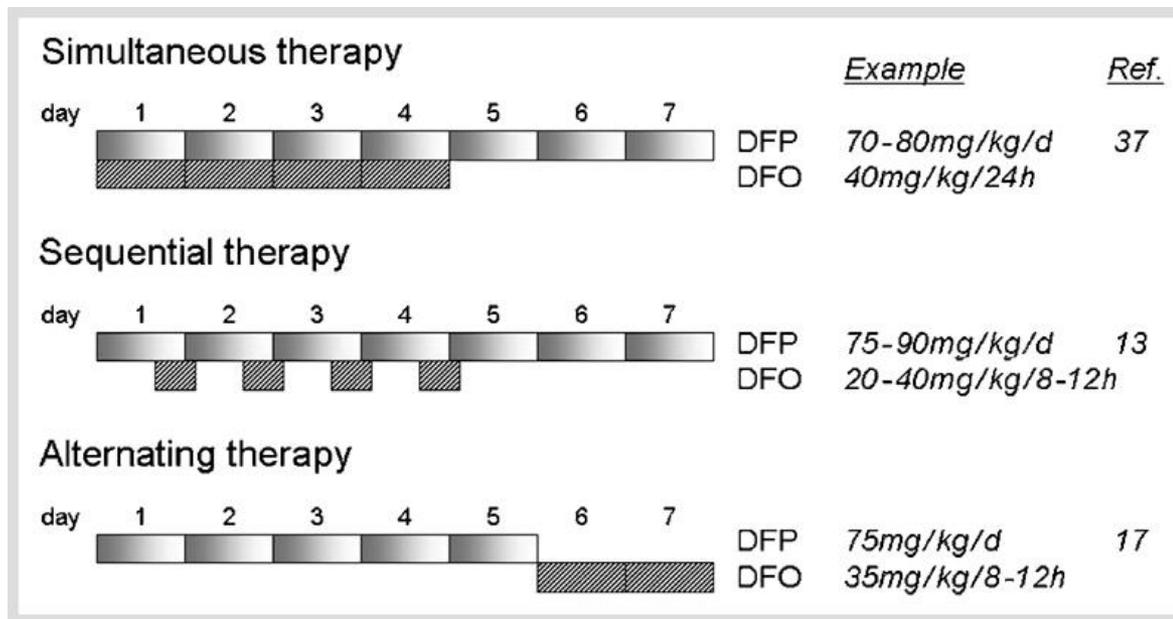
50 mg/kg Ferriprox

Intensivierte Chelattherapie

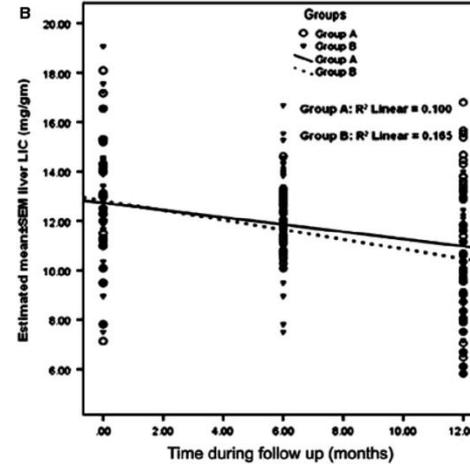
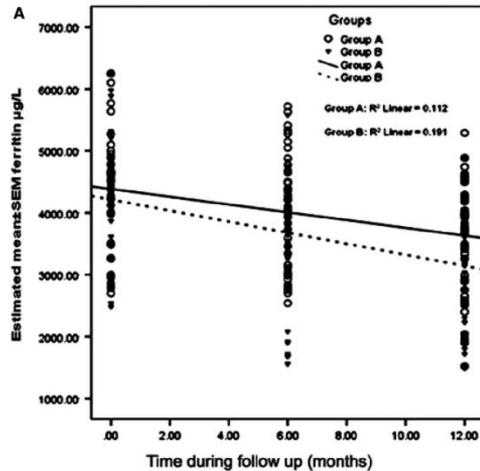
Indikation:

Kardiale Siderose ($T2^* < 10$ ms)

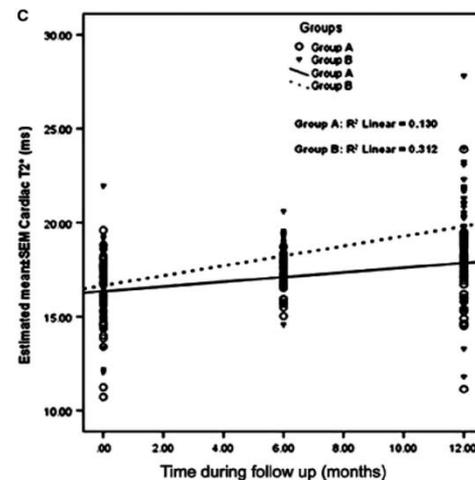
Pathologische orale Glukosetoleranz



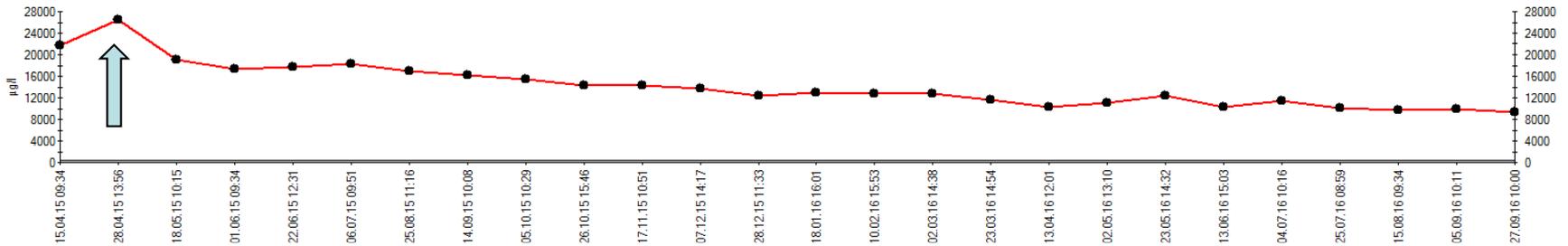
Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassemia major patients



Gruppe A :
Deferoxamin 40 mg/kg
Deferiprone 75 mg/kg

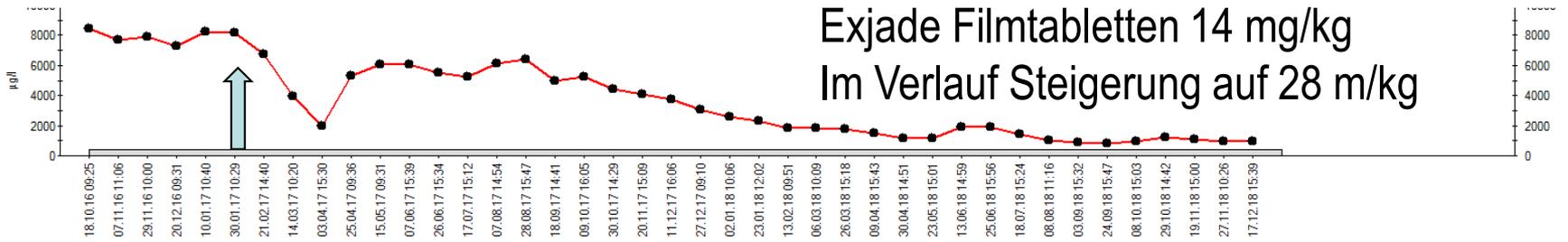


Gruppe B:
Deferiprone 75mg/kg
Deferasirox 30 mg/kg



Exjade 40 mg/kg

+Ferriprox 90 mg/kg



Exjade Filmtabletten 14 mg/kg

Im Verlauf Steigerung auf 28 m/kg

Beta-Thalassämia major

Z.n. Splenektomie

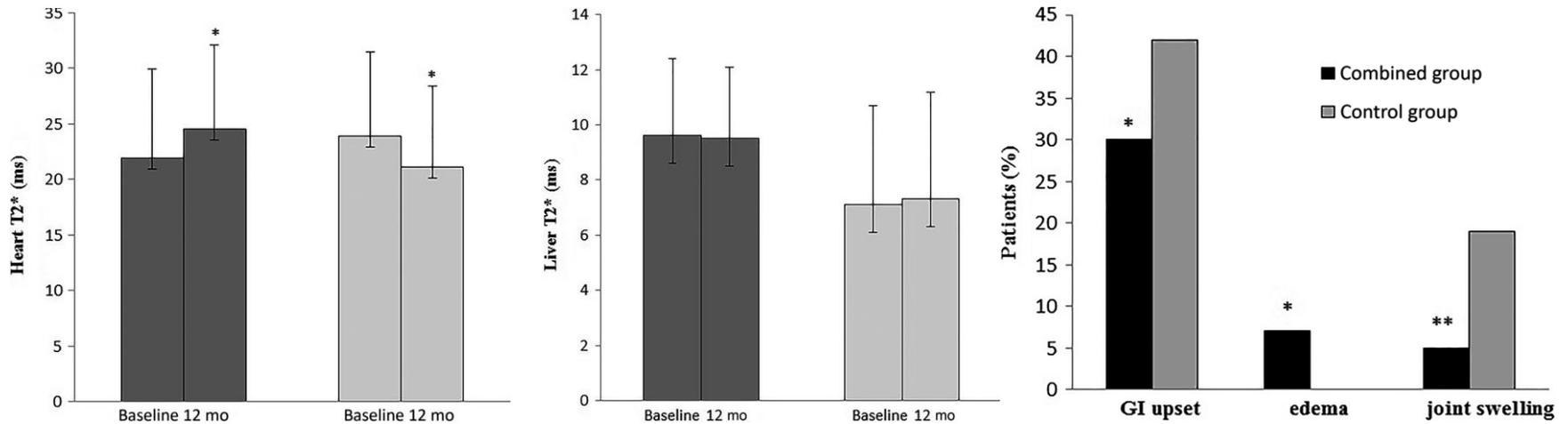
Hepatitis C

Massive Hepatomegalie

Leberzirrhose

Ösophagusvarizen

A randomized, controlled study evaluating effects of amlodipine addition to chelators to reduce iron loading in patients with thalassemia major



Zusammenfassung

- Individuelle Therapieempfehlung unter Berücksichtigung aller drei verfügbarer Chelatoren
- Regelmäßiges Monitoring der Effektivität und möglicher Nebenwirkungen
- Serumferritinwerte störanfällig
- Monitoring kardialer und hepatischer Siderose im MRT
- Intensivierte Chelattherapie bei kardialer Siderose oder Glukoseintoleranz

Zielwerte

- Serumferritin: 500-1000 ng/l
- Lebereisen: 3-5 (-7) mg/g Trockengewicht
- Herz-MRT: T2* > 20 ms

- Deferasirox: 14-28 mg/kg (Filmtabletten)
- Deferiprone: 75-100 mg/kg
- Deferroxamin: 40-60 mg/kg parenteral

Danke für
Ihre Aufmerksamkeit !

