

# Therapie von Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf

---

H. Schrezenmeier, B. Höchsmann, M. Wiesneth



Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm  
gemeinnützige GmbH

Institut für Transfusionsmedizin, Universität Ulm



# Therapie von Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf

## - *Definition (?)* - (EK, TK)

- Chronische Erkrankung (*hereditär / erworben*)  
(*nicht kurativ behandelbar*)  
oder  
Erkrankung mit langdauernder Therapie
- Langzeitige Substitution  
oder  
rezidivierende, interkurrente Substitution

# Chronische Transfusionsbedürftigkeit

---

- Indikation
- Spezielle Probleme
  - Transfusionsassoziierte Hämosiderose
  - Alloimmunisierung

# Therapie von Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf

- *Erythrozytensubstitution* -

## **Patienten mit langzeitiger Substitution (Jahre) (Gruppe I):**

- MDS (low risk; intermediate I)
- Aplastische Anämie
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- Isoliert aplastische Anämie (PRCA; pure red cell aplasia)
- Thalassaemia major und intermedia
- Hämoglobinopathie, z. B. Sichelzellanämie
- Pyruvatkinase-Mangel o. a. enzymopenische hämolytische Anämie
- Solider / hämatopoetischer Tumor

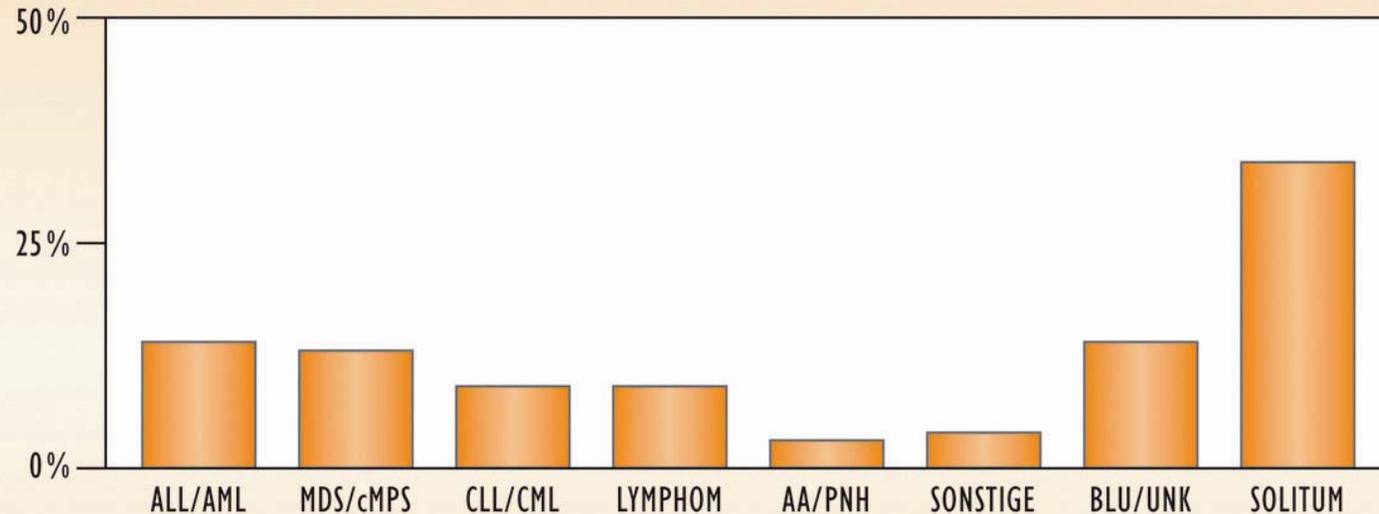
# Therapie von Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf - *Erythrozytensubstitution* -

## Patienten mit interkurrenter Substitution (Gruppe II):

- Hämolytische Anämien:
  - (Chronisch) rezidivierende AIHA
  - PNH-Krise
  - Aplastische Krise bei ansonsten kompensierter Hämolyse
  - G6PD-Mangel (oxidativer Stress)
  - Infektionen / Schwangerschaft bei korpuskulärer Hämolyse
- Schwere aplastische Anämien / renale Anämie
- Gruppe I ohne ständigen Transfusionsbedarf

# Therapie von Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf

## Diagnosehäufigkeit der Patienten in der Transfusionsmedizinischen Ambulanz des Ulmer Instituts im Jahr 2005



ALL/AML: Akute lymphatische/myeloische Leukämie

MDS/cMPS: Myelodysplastisches/chronisch-myeloproliferatives Syndrom

CLL/CML: Chronisch-lymphatische/myeloische Leukämie

LYMPHOM: Morbus Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphom/Multiples Myelom

AA/PNH: Aplastische Anämie/Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

SONSTIGE: Sonstige (z. B. Leberzirrhose, Niereninsuffizienz)

BLU/UNK: Blutung (z. B. GI-Blutung, M. Osler) und Anämie unklarer Genese

SOLITUM: Solide Tumore (GI, Mamma, Prostata)

# Parameter mit Bedeutung für die Indikation zur EK-Transfusion bei chronischer Anämie

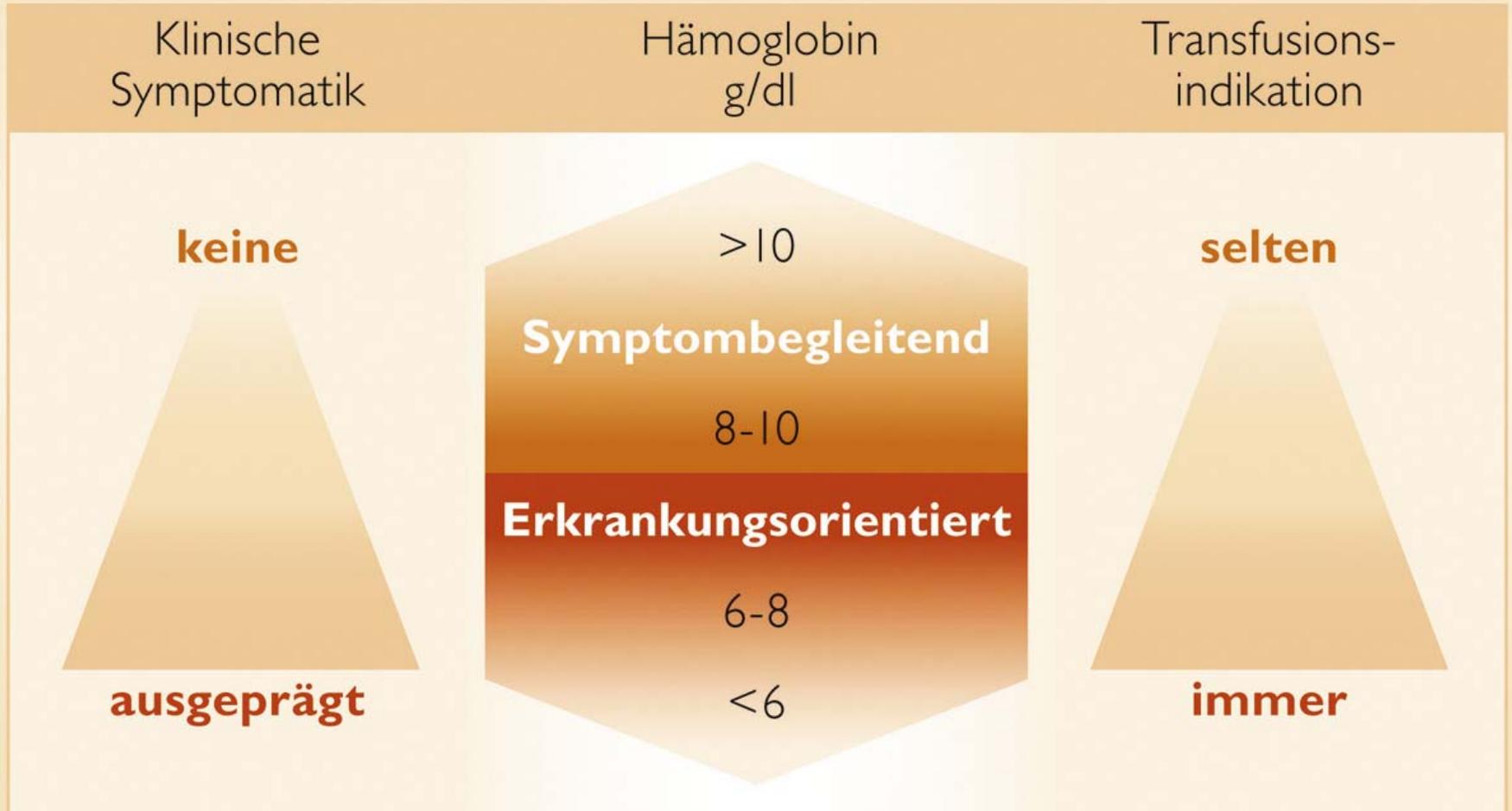
---

- Klinische Symptomatik, Schweregrad
- Komorbidität
- Geschwindigkeit der Anämie-Entstehung / Dauer
- Ursache der Anämie  
(Bildungsstörung, Verlust, immunologische Hämolyse, nicht-immunologische Hämolyse)
- Kausale Behandlung möglich
- Ansprechen auf Erythropoese-stimulierende Faktoren
- Prognose und Verlauf der Grunderkrankung
- Leistungserwartung des Patienten

## Klassifikation der Anämiesymptome

Hyperzirkulation	>	Herzzeitvolumen	↑
	>	Schlagvolumen	↑
	>	Herzfrequenz	(↑)
	>	Arterieller Widerstand	↓
Gewebehypoxie	>	Schwindel	↑
	>	Sehstörung	↑
	>	Schlafstörung	↑
	>	Muskelschwäche	↑
	>	Atemfrequenz	↑
Subjektives Empfinden	>	Müdigkeit	↑
	>	Körperliche Belastbarkeit	↓
	>	Zerebrale Leistungsfähigkeit	↓

# Indikation zur Erythrozytentransfusion bei chronischer Anämie



# Chronische Transfusionsbedürftigkeit

---

- Indikation
- Spezielle Probleme
  - Transfusionsassoziierte Hämosiderose
  - Alloimmunisierung

# Measurement of transfusional iron intake

$$\text{Transfusional iron intake (mg)} = \text{Volume of red blood cells (RBC) (mL)} \times 1.08$$

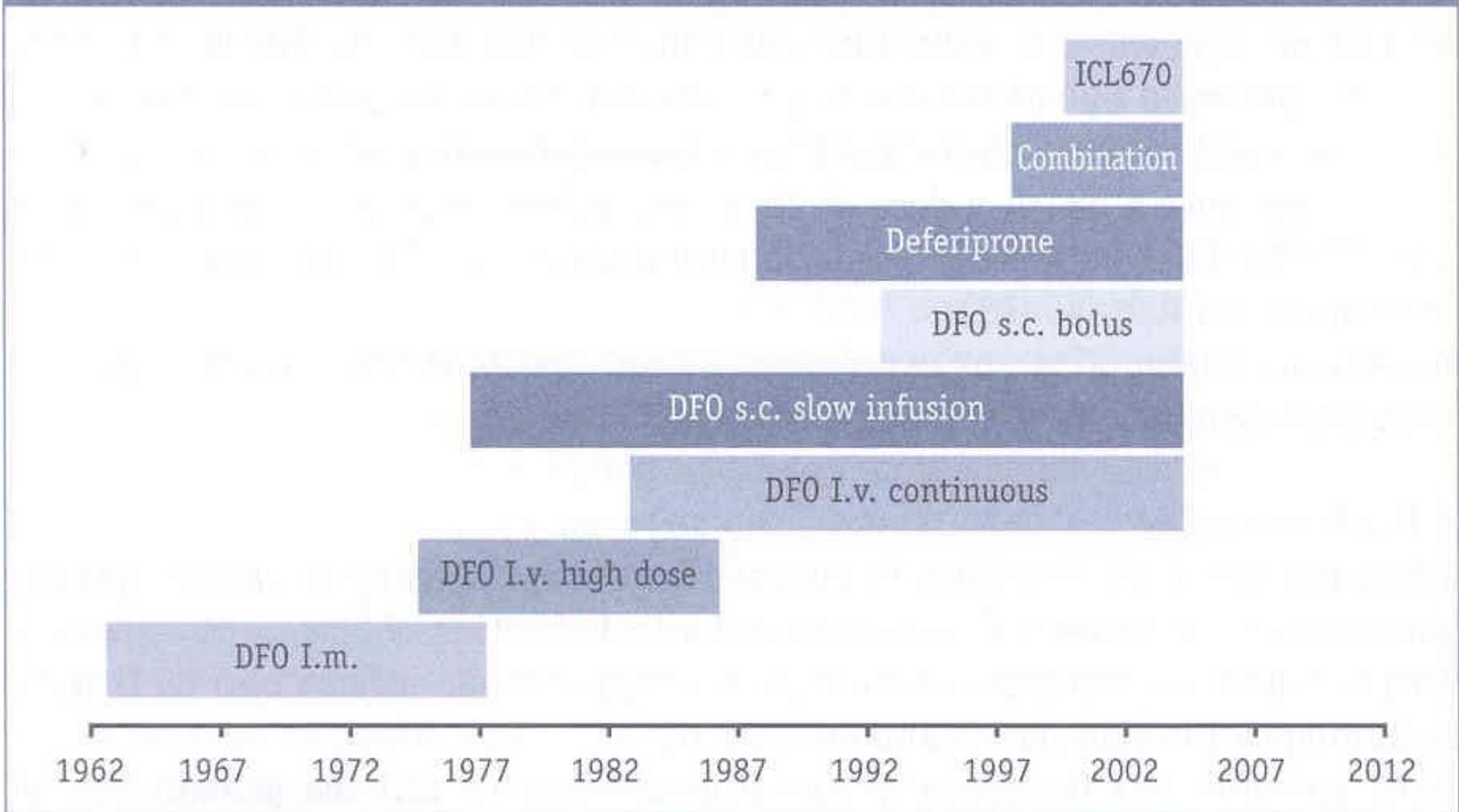
$$\text{Amount of RBC transfused} = \text{Volume of transfused blood (mL)} \times \text{hematocrit (\%)}$$

**Example:**

$$285 \text{ mL blood transfused} \times 65\% \text{ hematocrit} = 185 \text{ mL RBC}$$

$$185 \text{ mL RBC} \times 1.08 \text{ mg Fe/ml RBC} = 200 \text{ mg Fe}$$

Figure 1: Major steps in the evolution of iron chelation treatment



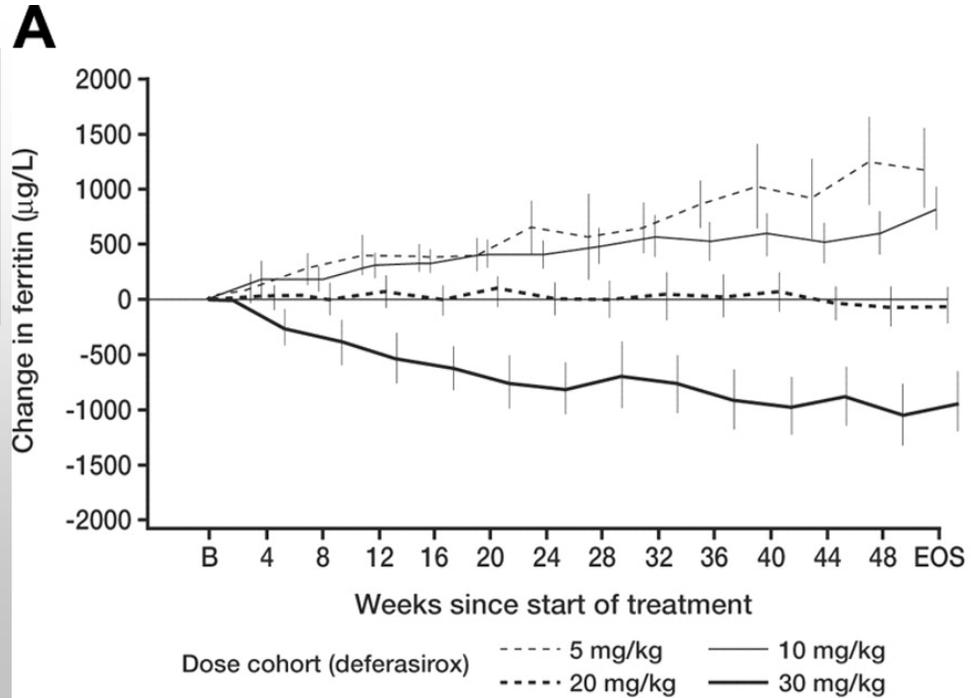
*Piga et al. in The ESH Handbook "Disorders of Iron Homeostasis, Erythrocyts, Erythropoiesis", 2006, pp. 478-493*

# Medikamentöse Therapie der Hämochromatose / Häm siderose

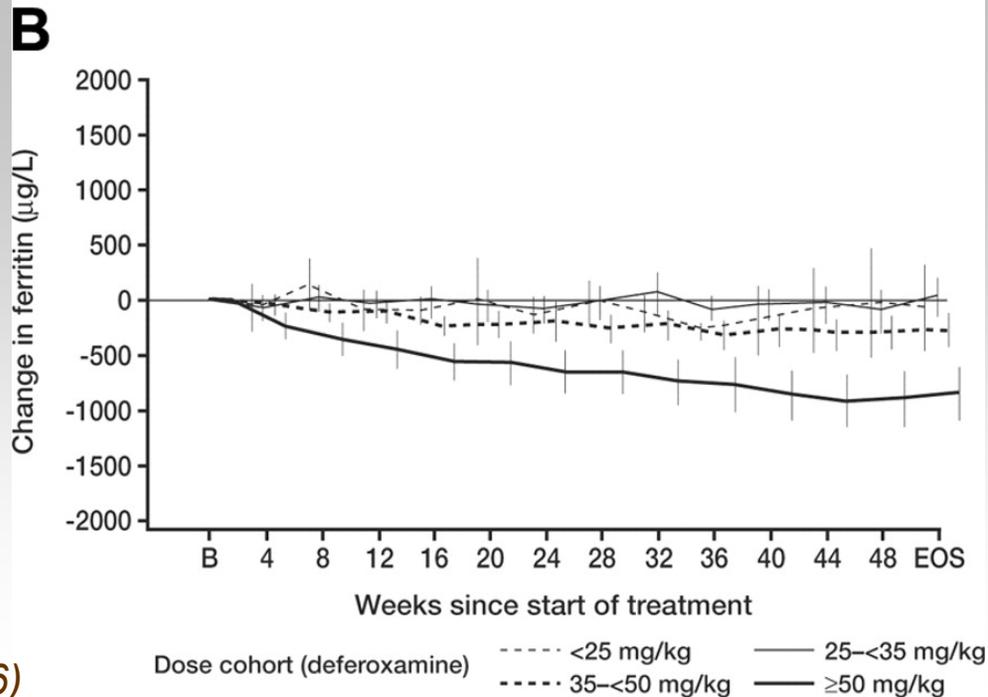
	<b>Deferoxamin</b>	<b>Deferipron</b>	<b>Deferasirox</b>
<b>Applikation</b>	parenteral (s.c. Dauerinfusion; i. v.)	oral (3 x / Tag)	oral (1 x / Tag)
<b>Halbwertszeit</b>	kurz (Minuten)	intermedian (< 2 Std.)	lang (8 – 16 Std.)
<b>Ausscheidung</b>	Urin / Stuhl	Urin	Stuhl
<b>Molare Bindungskapazität</b>	hoch (Hexadentat)	Niedrig (Bidentat)	intermediär (Tridentat)
<b>Ladung</b>	geladen	ungeladen	ungeladen
<b>UAW</b>	Hypotonie Anaphylaxie-artige Reaktionen Retina-Degeneration Linsentrübung Hochton-Schwerhörigkeit lokale Reaktionen	Neutropenie Agranulozytose GI-Symptome	GI-Beschwerden Exanthem nicht-progredienter Kreatininanstieg
<b>Chelatbildung mit intrazellulärem Eisen</b>	geringer als Deferipron und Deferasirox	hoch	?

# Deferasirox und Deferioxamin bei $\beta$ -Thalassämie-Patienten mit chronischen EK-Transfusionen

Deferasirox

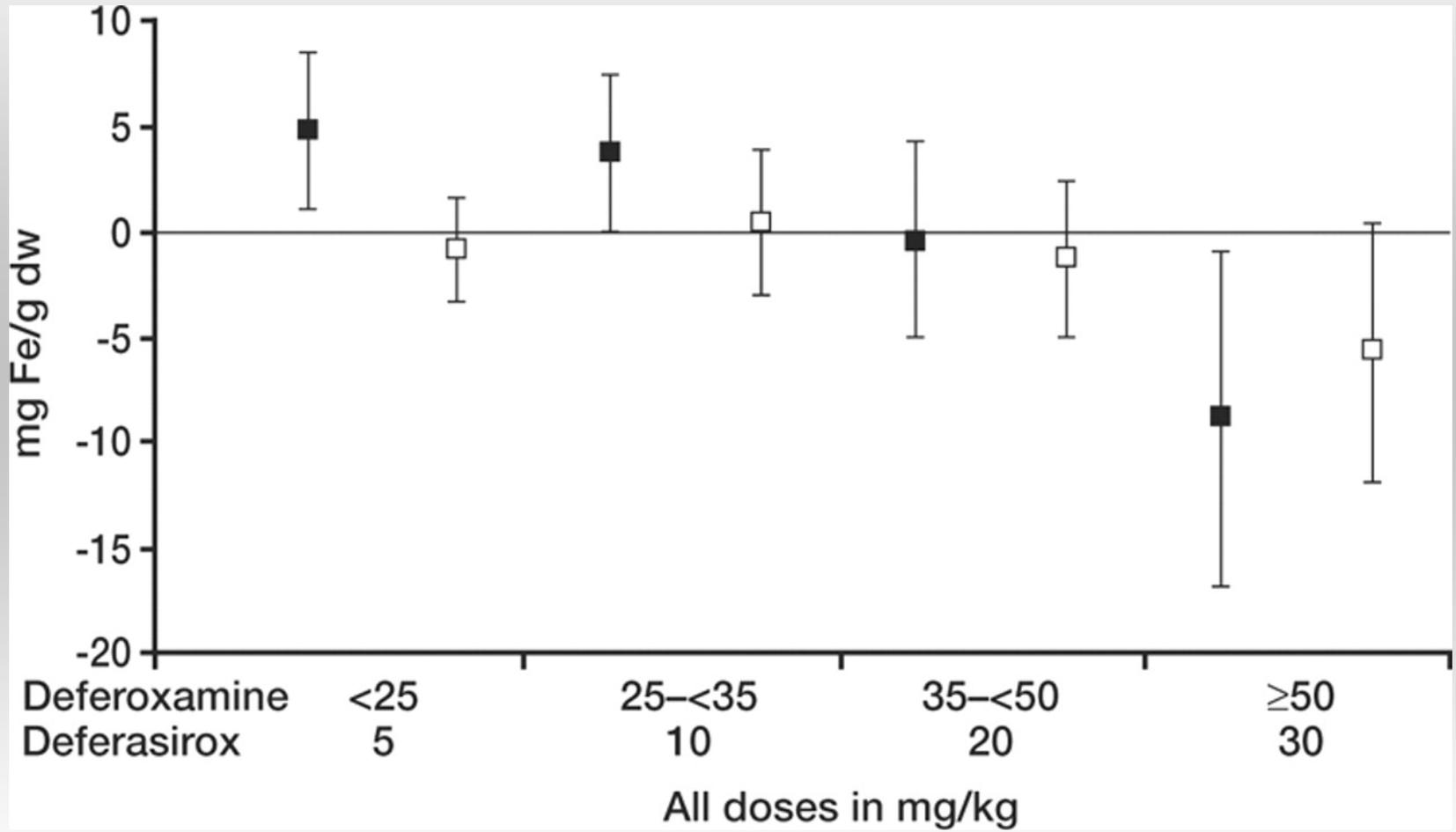


Deferoxamin



# Deferasirox und Deferoxamin für $\beta$ -Thalassämie-Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf

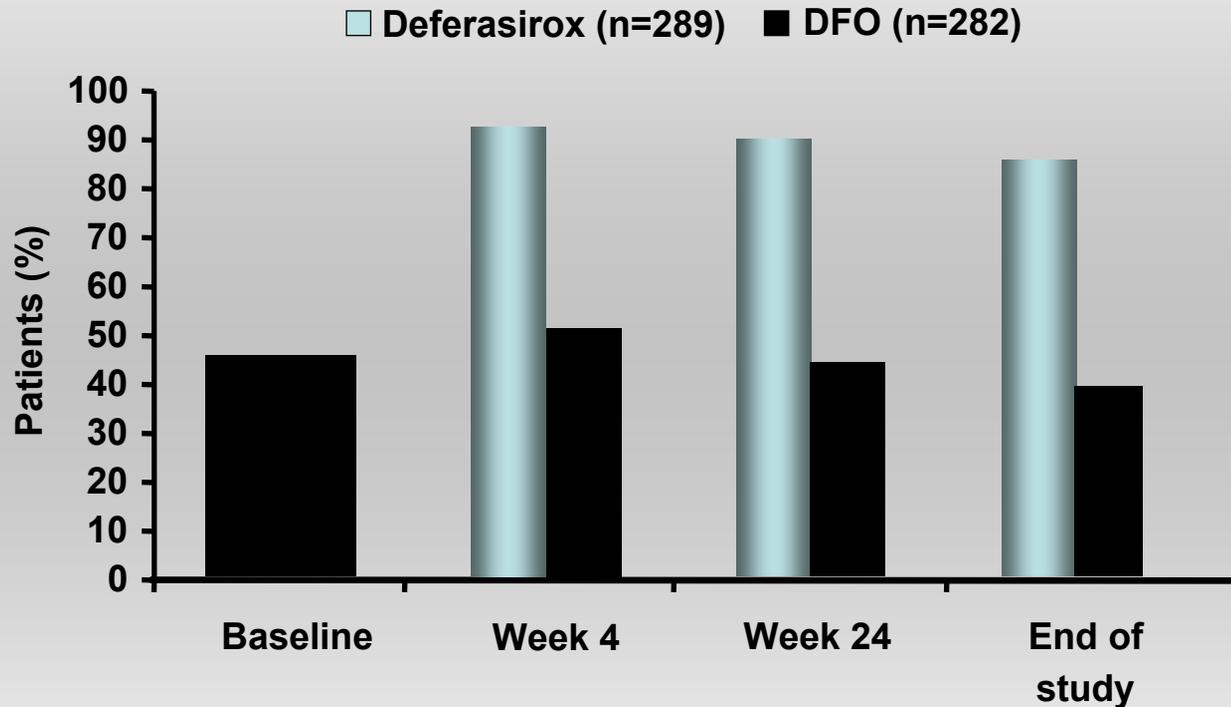
## Lebereisen-Konzentration



- = Deferasirox
- = Deferoxamin

*Cappellini et al., Blood 107: 3455-3462 (2006)*

# $\beta$ -thalassemia patients who were 'satisfied' or 'very satisfied' with chelation therapy

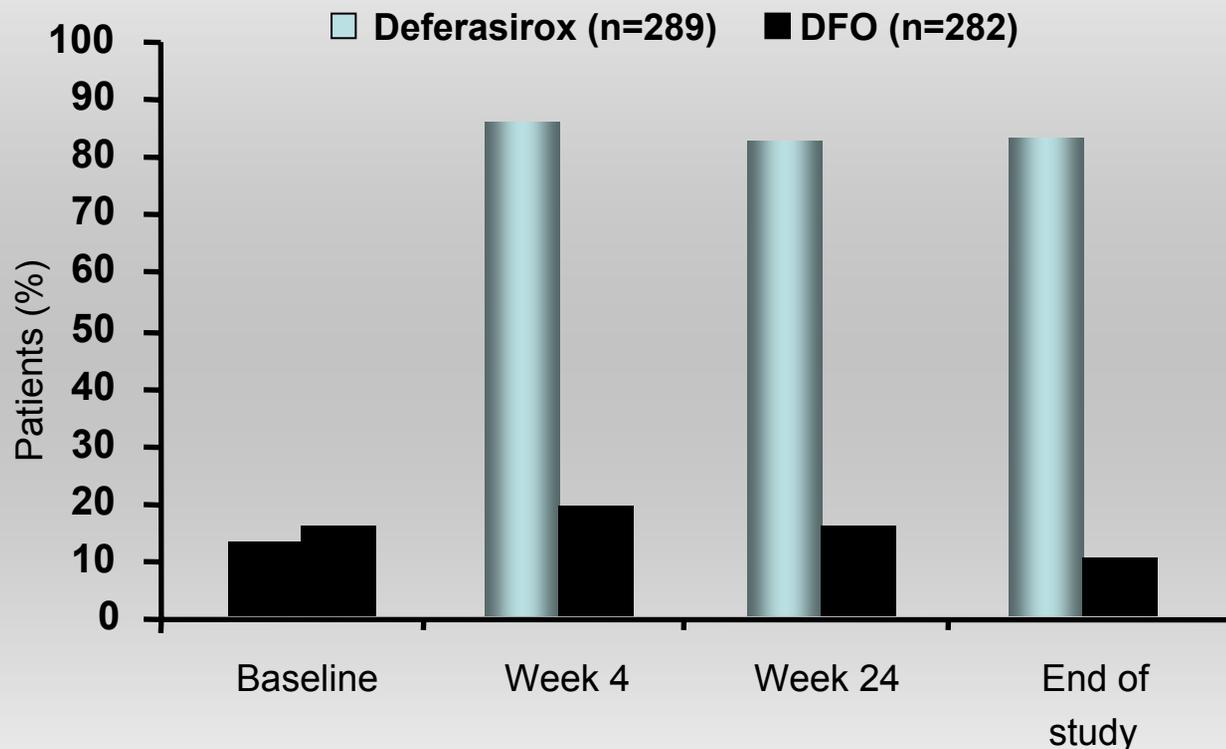


All patients had been previously treated with DFO

†Patients randomized to deferasirox, but who had received DFO therapy in the previous month

\* $P < 0.0001$  vs DFO

# $\beta$ -thalassemia patients who found therapy to be 'convenient' or 'very convenient'

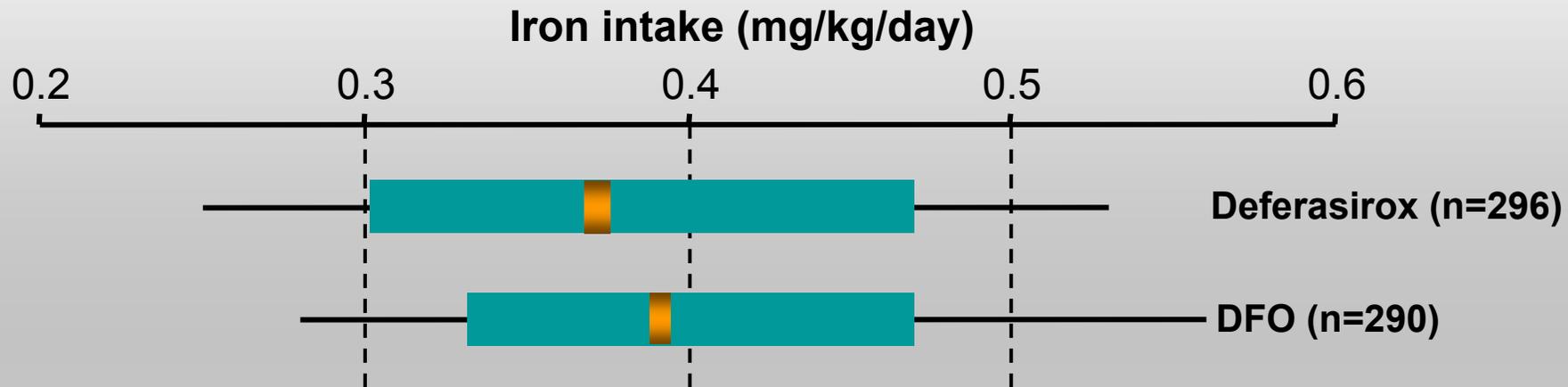


All patients had been previously treated with DFO

† Patients randomized to deferasirox, but who had received DFO therapy in the previous month

\* $P < 0.0001$  vs DFO

# Iron intake rates

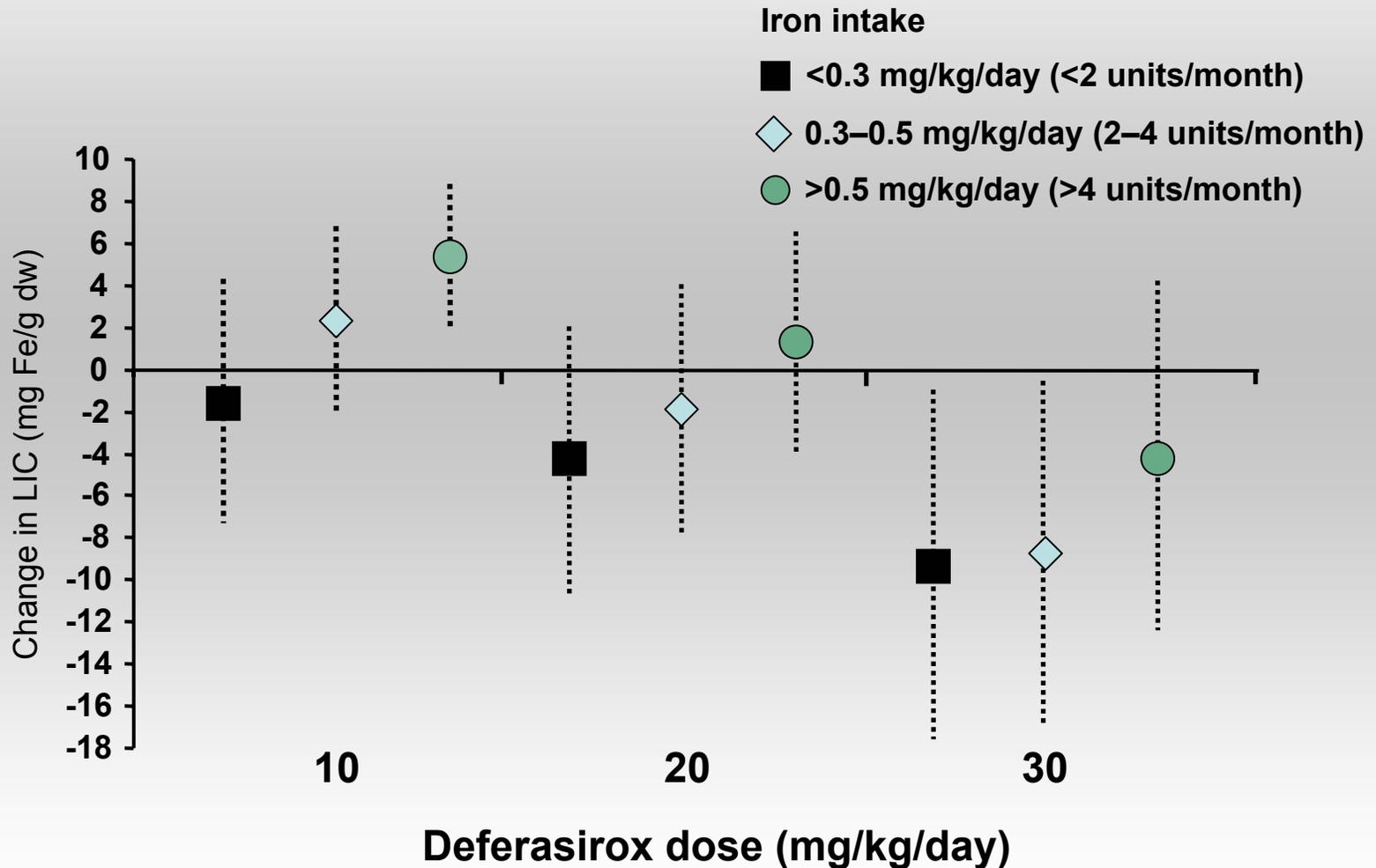


 Range between 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentile of daily iron intake

 Mean daily iron intake

Iron loading (mg/kg/day)	Subjects (%)	Mean rate (mg/kg/day)	Annual transfusion (ml/kg)
<0.3	24	0.25	129
0.3–0.5	59	0.39	203
>0.5	17	0.55	286

# Deferasirox dose-related reductions in LIC support tailored therapy



# Deferasirox bei verschiedenen Anämien mit chronischem Transfusionsbedarf

	$\beta$ - Thalassämie (n = 85)	DB* (n = 30)	MDS (n = 47)	Andere Anämien (n = 22)
<b>Age</b>	24.7	16.1	65.1	35.8
<b>Deferasirox-Dosis (mg / kg / Tag)</b>	23.8 $\pm$ 2.2	23.6 $\pm$ 7.4	20.0 $\pm$ 8.3	21.9 $\pm$ 6.5
<b>Serum-Ferritin</b>	4321 $\pm$ 2881	3245 $\pm$ 2439	3343 $\pm$ 1978	3144 $\pm$ 1850
<b>Absolute Abnahme</b>	-386 $\pm$ 1626	-118 $\pm$ 1373	-268 $\pm$ 2053	-756 $\pm$ 1517
<b>Eisen-Aufnahme (mg / kg / Tag)</b>	0.35 $\pm$ 0.12	0.40 $\pm$ 0.11	0.28 $\pm$ 0.14	0.31 $\pm$ 0.19
<b>Eisen- Ausscheidungs- / Aufnahme-Rate</b>	1.5 $\pm$ 0.9	1.1 $\pm$ 0.46	1.7 $\pm$ 0.93	1.6 $\pm$ 1.48

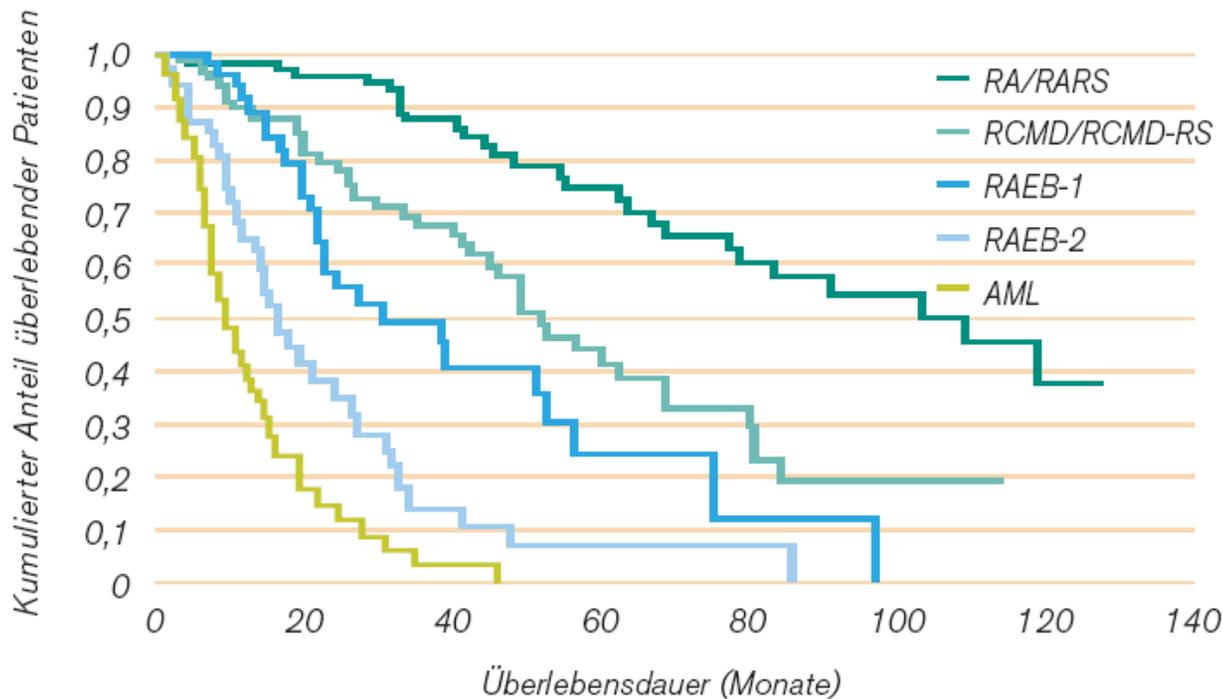
# Therapie der transfusionsassoziierten Eisenüberladung bei MDS

- Serum-Ferritin: 1000 ng/ml  
ca. 21 EK-Transfusionen; nach 1 Jahr erreicht.
- Überlebenswahrscheinlichkeit
  - medianes Überleben > 5 Jahre bei low risk
  - targetspezifische Therapie⇒ kein Anlass für therapeutischen Nihilismus
- Chelator-Alternativen zur Überwindung der bisherigen Probleme
  - parenterale Applikation
  - Hämatotoxizität

# Gesamtüberleben bei Patienten mit MDS

## - Stratifiziert nach WHO-Subgruppen -

### Gesamtüberleben nach WHO-Subgruppen\*



\*WHO-Klassifizierung der MDS:

**RA/RARS:**

Refractory Anaemia / Refractory Anaemia with Ringed Sideroblasts

**RCMC/RCMD-RS:**

Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia, RCMD with Ringed Sideroblasts

**RAEB-1, RAEB-2:**

Refractory Anaemia with Excess Blasts (Blasten 5-10 % bzw. 10-20 %)

**AML:**

20-30 % Knochenmarkblasten (ehemals „RAEB in Transformation“ nach den Kriterien der French-American-British [FAB] Cooperative Group)

**MDS del (5q):**

MDS mit Karyotyp del (5q)

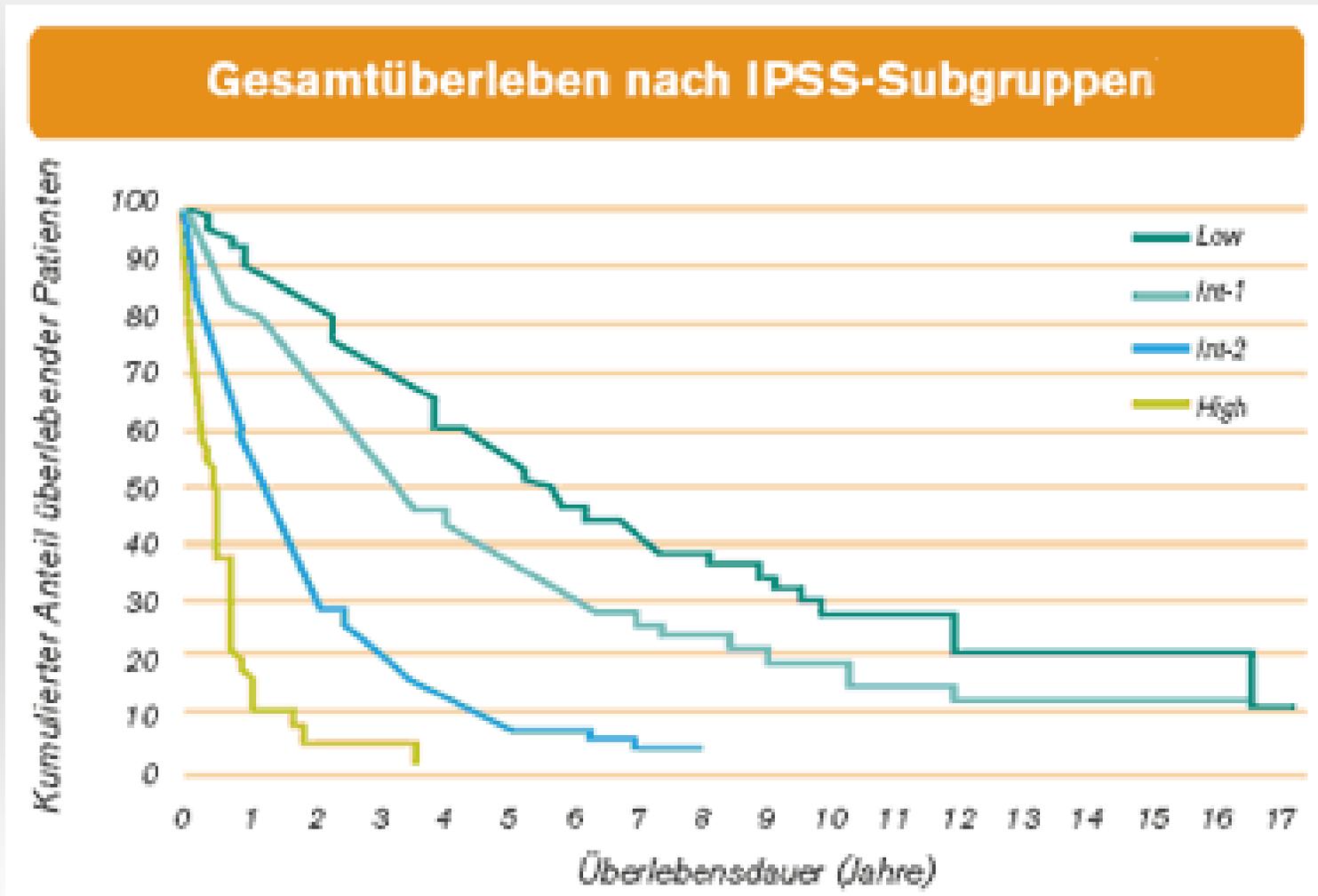
**MDS-U:**

Unklassifiziertes MDS

Malcovati L et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol 2005;23(30):1-10

# Gesamtüberleben bei Patienten mit MDS

## - *Stratifiziert nach IPSS* -



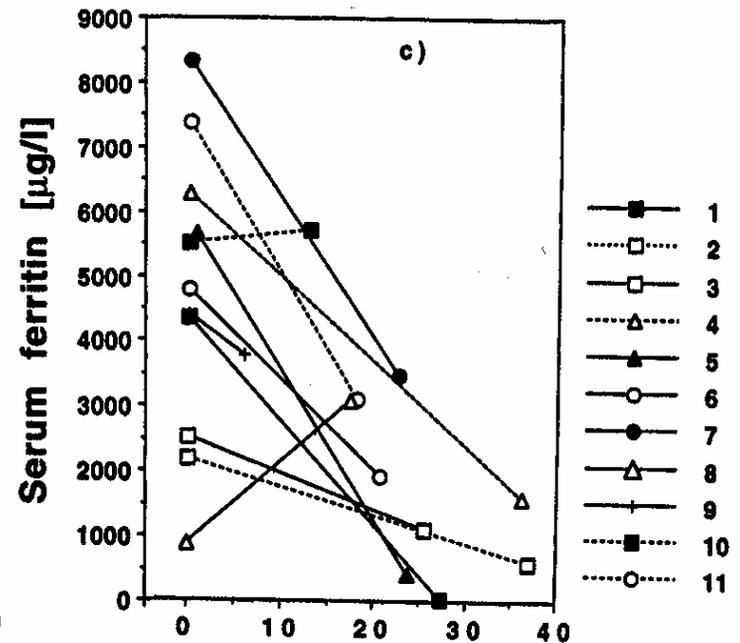
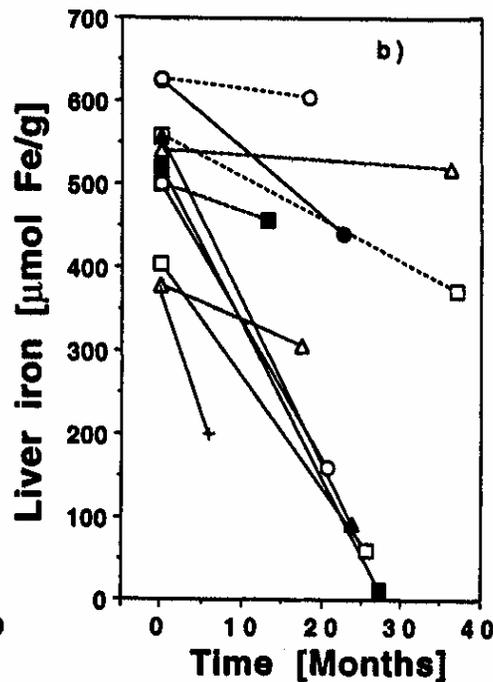
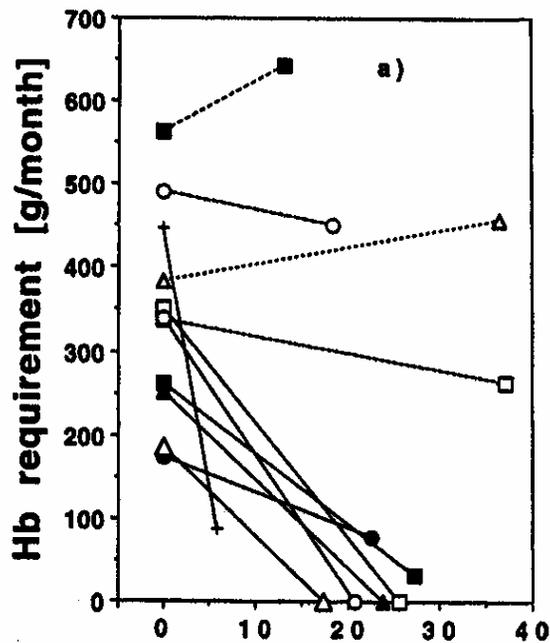
# Chelattherapie bei MDS

- *Auswirkung auf Transfusionsbedarf ?* -

Hb-Bedarf

Leber-Eisen

Serum-Ferritin



Verlauf während Deferoxamin-Therapie

# MDS: Studiendesign CICAL670ADE03

Screeningphase

Behandlungsphase



# CICL670ADE03

Multizentrische offene Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von oral verabreichtem ICL670 bei Patienten, die an einem myelodysplastischen Syndrom mit niedrigem oder INT-1-Risiko erkrankt sind und eine transfusionsbedingte Eisenüberladung aufweisen

## **Studiendesign:**

Einarmige, offene multizentrische Phase-IV-Studie

## **Einschlusskriterien:**

MDS (low risk; INT-1) mit transfusionsbedingter Eisenüberladung (Serum-Ferritin > 1000 ng/ml)

Alter  $\geq$  18 Jahre

Lebenserwartung > 12 Monate

$\geq$  20 EK (= 100 ml/kg EK)

## **Primäres Studienziel:**

Wirksamkeit von Deferasirox in der Therapie der transfusionsassoziierten Eisenüberladung bei Patienten mit low-risk/INT-1 MDS

## **CICL670ADE03**

Multizentrische offene Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von oral verabreichtem ICL670 bei Patienten, die an einem myelodysplastischen Syndrom mit niedrigem oder INT-1-Risiko erkrankt sind und eine transfusionsbedingte Eisenüberladung aufweisen

### **Sekundäre Studienziele:**

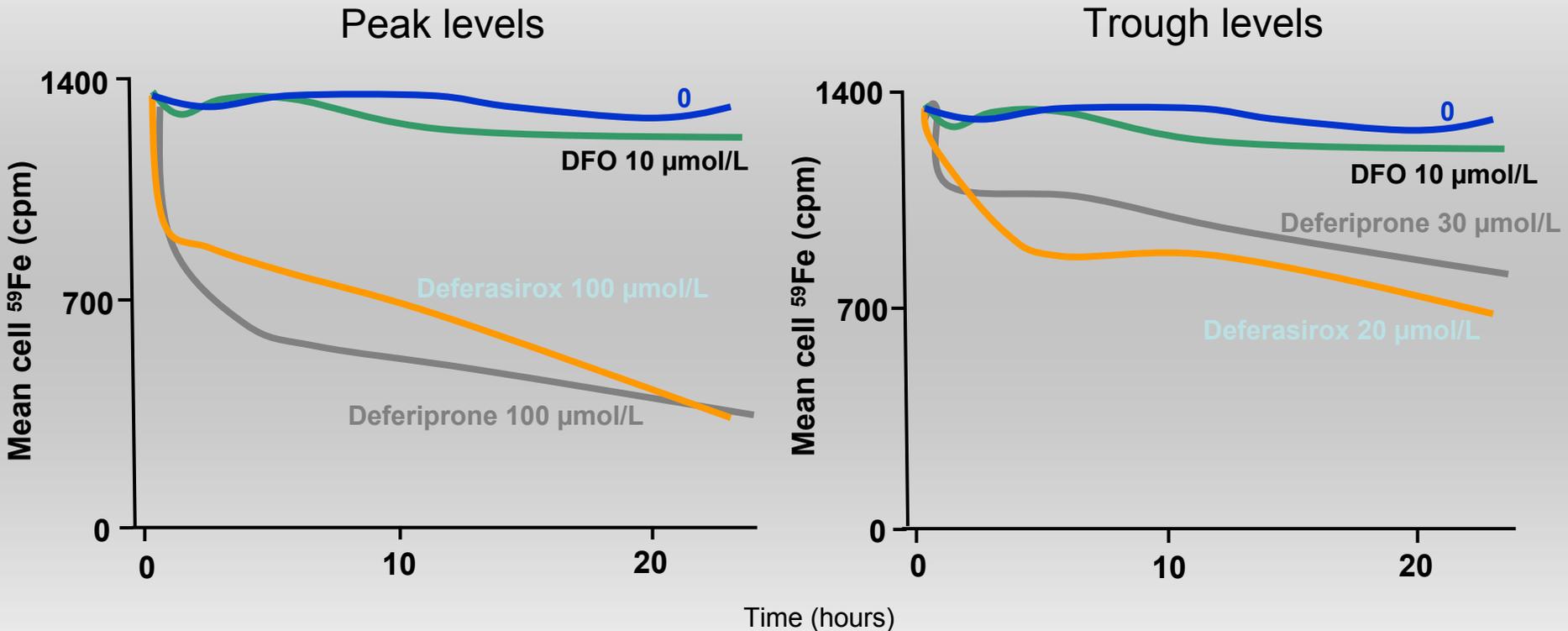
- Sicherheit / Verträglichkeit von Deferasirox bei Langzeittherapie von MDS?
- Lebereisenkonzentration und Korrelation mit Serum-Ferritin.
- Reduktion der Transfusionsfrequenz als Indikator einer Verbesserung der Hämpoese durch Deferasirox.
- Arzneimittelinteraktionen (Supportivtherapie MDS)

# Eisenchelat-Therapie bei MDS

## (Consensus Statement on Iron Overload)

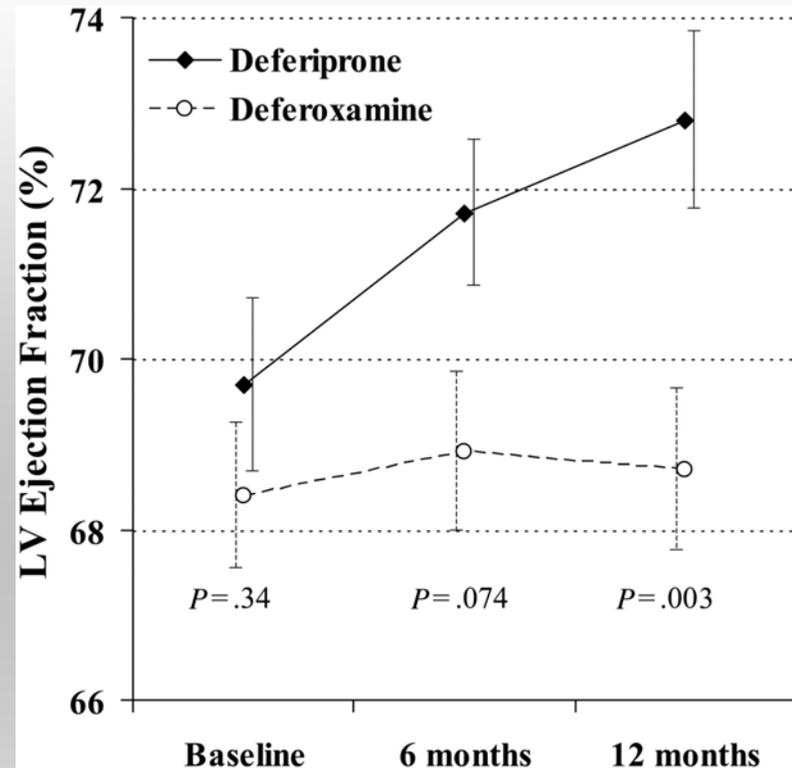
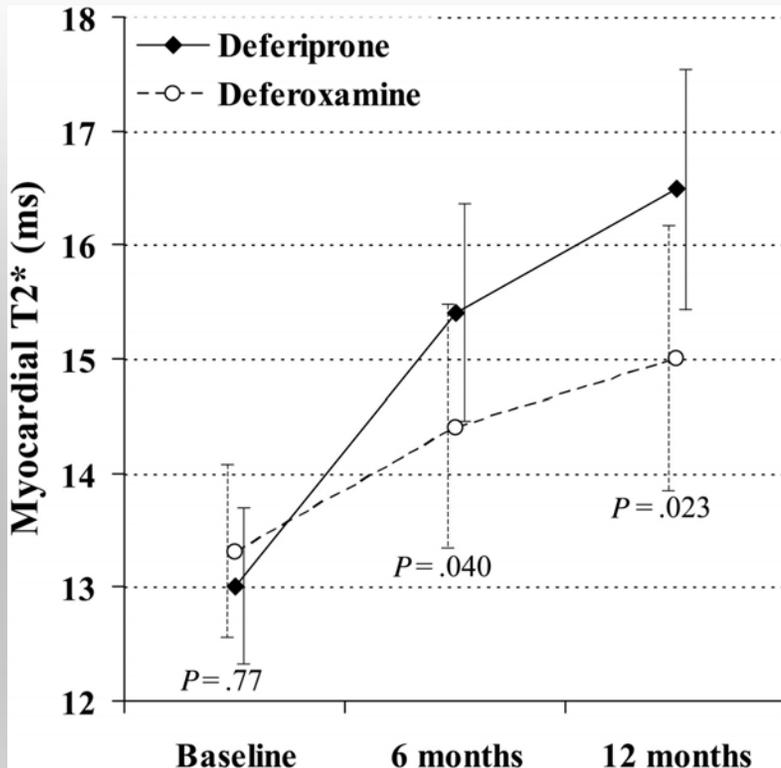
- Transfusionsabhängigkeit der Erkrankung
- Ferritin 1000 – 2000 ng/ml oder andere Zeichen der Eisenüberladung
- IPSS: low oder INT-1  
WHO RA, RARS, 5q<sup>-</sup>-MDS
- stabiles MDS
- keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen

# Deferasirox effectively removes iron from cardiac cells in vitro



- Iron extraction from cardiac cells, following 3-hour loading, by 100 µmol/L deferasirox (equivalent to  $C_{max}$  in patients receiving 20 mg/kg) and 20 µmol/L deferasirox (equivalent to trough levels in patients receiving 20 mg/kg)

# Randomisierte Studie DFO vs. Deferipron bei Patienten mit asymptomatischer myokardischer Siderose



*Pennell et al., Blood 107: 3738-3744 (2006)*

Vergleich DFO alleine (n = 359) vs. DFO → Deferipron (n = 157)

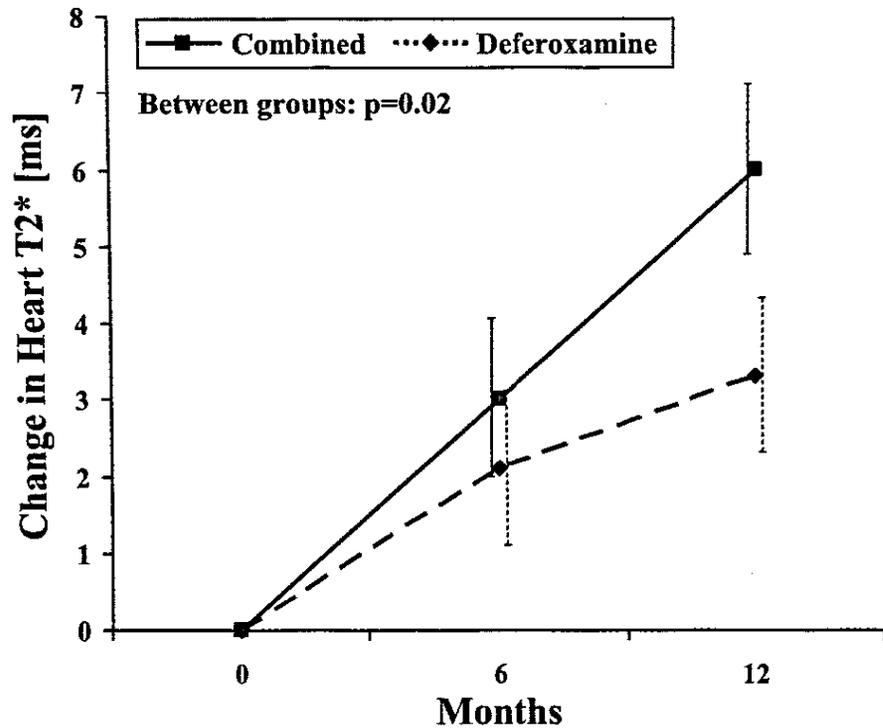
DFO: 52 kardiale Ereignisse (10 Todesfälle)

Deferipron: 0 kardiale Ereignisse

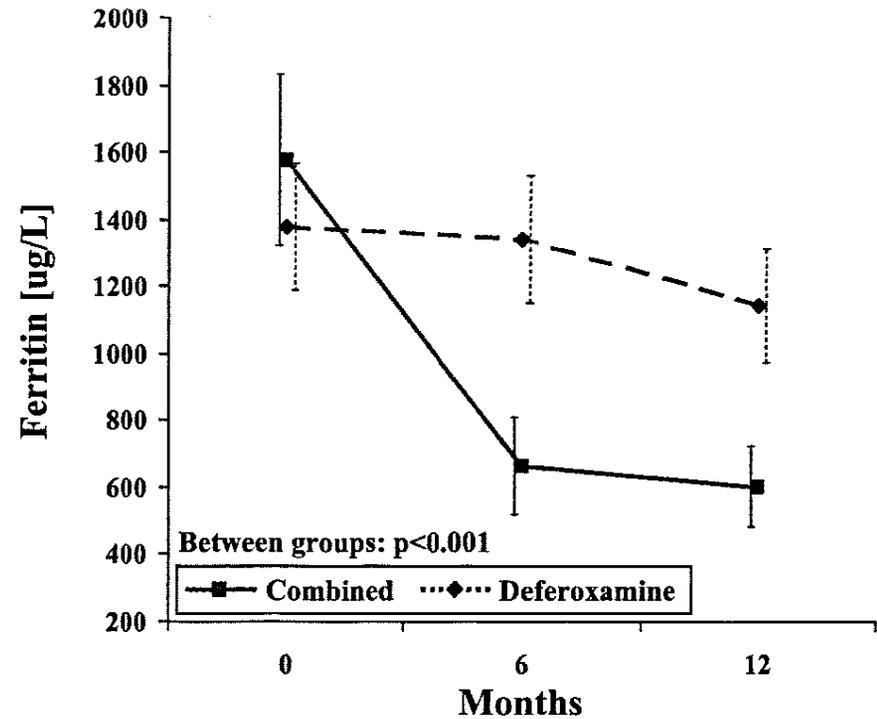
*Borgna-Pignatti et al., Blood 107: 3733-3737 (2006)*

# Kombinationstherapie DFO + Deferipron

## Myokardiales T2\*



## Serum-Ferritin



*Tanner et al., Circulation 115: 1876-1884 (2007)*

# Medikamentöse Therapie der Hämochromatose / Hämosiderose

	Deferoxamin	Deferipron	Deferasirox
<b>Vorteile</b>			
Orale Bioverfügbarkeit		+	+
1 x tägliche Gabe			+
Effektiv mit ausgeglichener / negativer Eisenbilanz	+	(+) 75 mg / kg	+ > 20 mg / kg
Kardiale Symptome reversibel	(+) (hohe Dosis)	+	?
Kombination	+	+	?
Lange Erfahrung	+		
<b>Nachteile</b>			
Häufigkeit / Schwere UAW	--	- (Agranulozytose!)	(-)
Compliance	--		

# Chronische Transfusionsbedürftigkeit

---

- Indikation
- Spezielle Probleme
  - Transfusionsassoziierte Hämosiderose
  - Alloimmunisierung

# Alloimmunisierung bei chronischer Erythrozyten-Transfusionsbedürftigkeit

Anzahl		Diagnose	Anzahl Pat. mit neu entwickelten Allo-AK	Frequenz %	Bemerkungen	Autor
Pat.	EK					
854	9.094	alle Patienten "tertiary care hospital"	34	3,98		Ness, 1990
10.146	54.725	8-Jahres- Auswertung aller Transfusionen	22	0,22		Pinkerton, 1992
2.490	11.218	2-Jahres- Auswertung aller Transfusionen  davon 86 mit Allo-AK	58  7	2,79  8,9	5,2 % hämat. Erkr. 2,5 % chirurg. Ind. kein Geschlechts- unterschied	Heddle, 1995
452	1.002	variabel	38	8,4	14tägige serologische Kontrolle AK-Nachweis 2 – 24 Wo.	Redmann, 1996

# Alloimmunisierung bei Erythrozytentransfusion

## - Bedeutung der universellen Leukozytendepletion -

Anzahl	Diagnose	Anzahl Pat. mit Allo-AK	Frequenz	Bemerkungen	Autor
195	AML	16	8.2 %	nicht leuko-depletiert	Blumberg et al., 2003
215	AML	6	2.5 %	leuko-depletiert	
317	Herzchirurgie		7.1 % 5.4 % 3.4 %	BC-freie EK Bedside-Filtration Inline-Filtration	De Watering et al., 2003
	alle: WBC non-reduced	346	0,13 %	pro EK	Schoenewille und Brand, 2005
	WBC reduced	309	0,13 %	pro EK	

# Therapie von Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf

*- Alloimmunisierung und chronische EK-Transfusion -*

Diagnose	Patienten	Anzahl EK Median (Bereich)	Patienten mit Erythrozyten- antikörper
MDS	42	31 (12 – 311)	9 / 42 (21 %)
Andere hämatologische Erkrankungen	28	43 (12 – 290)	3 / 28 (10,7 %)
Renale Anämie	129	50 (32 – 64)	4 / 128 (3,1 %)

*Stiegler et al., Ann. Hematol. 80: 330-333 (2001)*

# Alloimmunisierung bei Thalassämie-Patienten

	Match-Strategie	Anzahl	Dauer/ Anzahl	Allo- AK	
Gruppe I	AB0-D-kompatibel	29	6,1 Jahre	6	
Gruppe II	AB0-D-kompatibel → C,E,K-Match	26	10,5 Jahre 6,8 Jahre	12	32,7 %
Gruppe III	AB0-D-kompatibel, phänotyp. Match für C,E,K-Merkmale	35	5,4 Jahre	1	2,8 %

p = 0.0005

# Alloimmunisierung bei Patienten mit Autoantikörpern

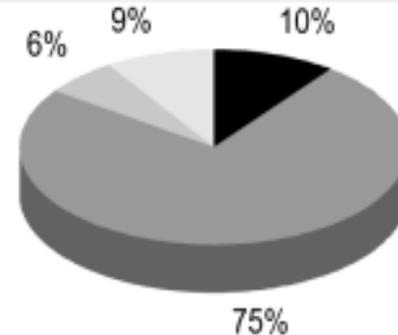
with ALLO (n = 200, 28%)

717 autoimmunized patients

without ALLO (n = 517, 72%)

with ALLO (n = 200, 28%)

- E (n = 34)
- Wra (n = 13)
- C (n = 12)
- C and D (n = 12)
- K (n = 12)
- Jka (n = 9)
- c and E (n = 8)
- S (n = 8)
- Cw (n = 6)
- C, D, and E (n = 5)
- D (n = 5)
- C and e (n = 3)
- Cw and E (n = 3)
- D and E (n = 3)
- E and K (n = 3)
- C and Cw (n = 2)
- c, Cw, and E (n = 2)
- E and Lu<sup>a</sup> (n = 2)
- f (n = 2)
- Kpa (n = 2)
- other (n = 54)



- Autoantibodies and subsequent alloimmunization (10%, n = 10)
- Simultaneous transfusion-induced auto- and alloimmunization (75%, n = 73)
- Simultaneous transplantation-induced auto- and alloimmunization (6%, n = 6)
- Alloimmunization before autoimmunization (9%, n = 9)

→ Mehrheit der Autoantikörper trat zusammen mit Alloantikörpern auf.

# Alloimmunisierung und chronische EK-Transfusion

---

- EK: AB0-identisch,  
Auswahl unter Berücksichtigung  
von Kell-System und Rhesusformel
- Weitere Antigen-Austestung / Matching  
prophylaktisch nicht erforderlich
- Allo-Antikörper-Spezifität:
  - Klärung der Spezifität bei multiplen AK manchmal  
schwierig
  - ausgedehnten Phänotyp berücksichtigen  
→ ausgedehnte Phänotyp-Bestimmung vor Beginn  
der Transfusionsbedürftigkeit  
→ molekulare Typisierung

# Alloimmunisierung nach Erythrozytentransfusion

- Klinisch relevantes Problem, quantitative Ausprägung sehr variabel, abhängig von
  - Diagnose
  - Diagnostik, u. a. Zeitpunkt
  - Antigen-Matching
  - Leukozyten-Reduktion?
- Bestehende Alloimmunisierung Risikofaktor für Auftreten weiterer Allo-Antikörper.
- Allo-Antikörper: häufigste Spezifitäten anti-E, anti-K, Anti-Jk<sup>a</sup>.
- Abhängigkeit von Anzahl transfundierter Präparate?
- Keine Geschlechtsprädisposition.