

Chelattherapie bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen

Ulrich Germing

Universitätsklinik Düsseldorf

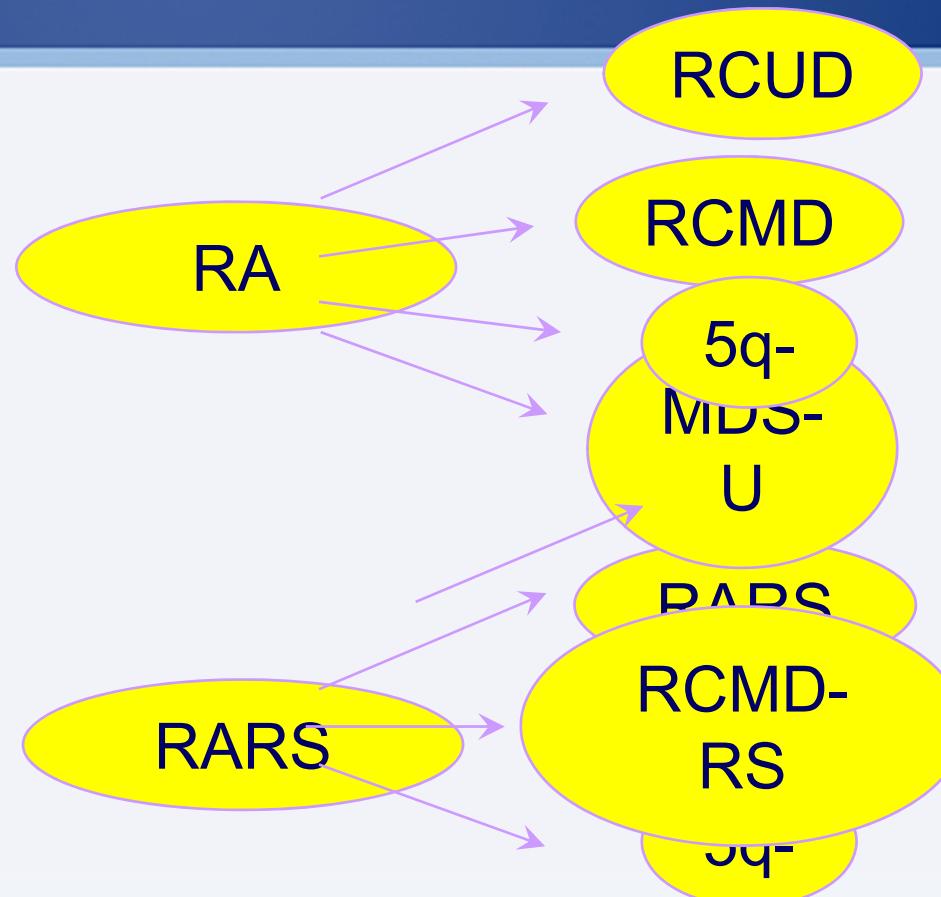
Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie

Goasguen

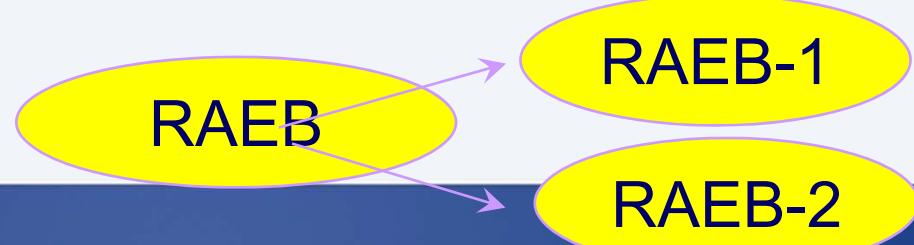
FAB

WHO classification

MDS
without
blasts



MDS
with
blasts



unilineage MDS

multilineage MDS

del (5q)

unclassifiable MDS

unilineage MDS

multilineage MDS

del (5q)
RARS-T

BM blasts 5-9%

BM blasts 10-19%

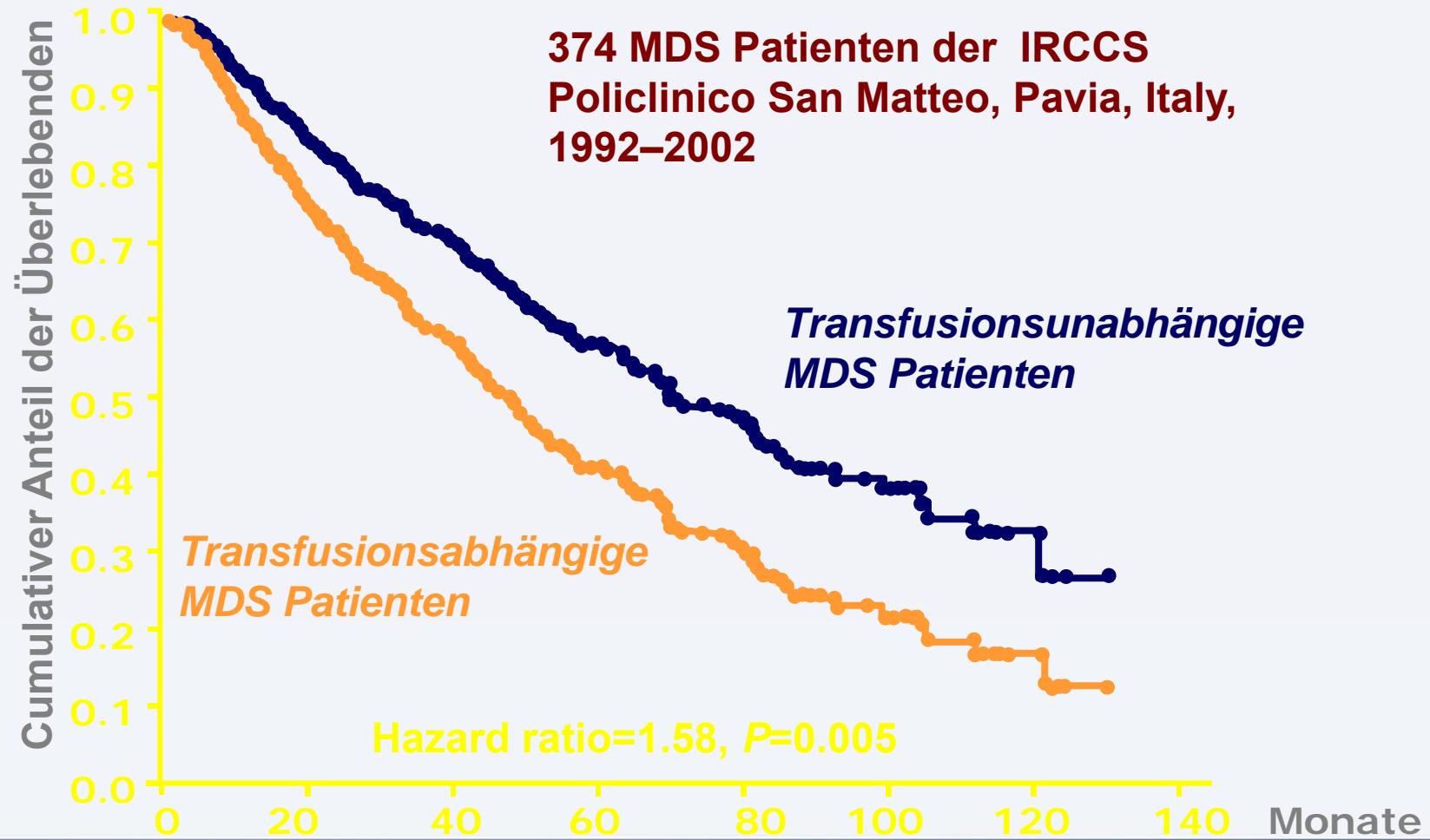
International Prognostic Scoring System (IPSS)

	0	0,5	1	1,5	2
Marrow Blasts <5		5-10		10-20	>20
Karyotype low		interm.	high		
Cytopenia 0/1	2/3				

Low risk	0
Intermediate Risk I	0,5-1
Intermediate Risk II	1,5-2
High risk	>2,5

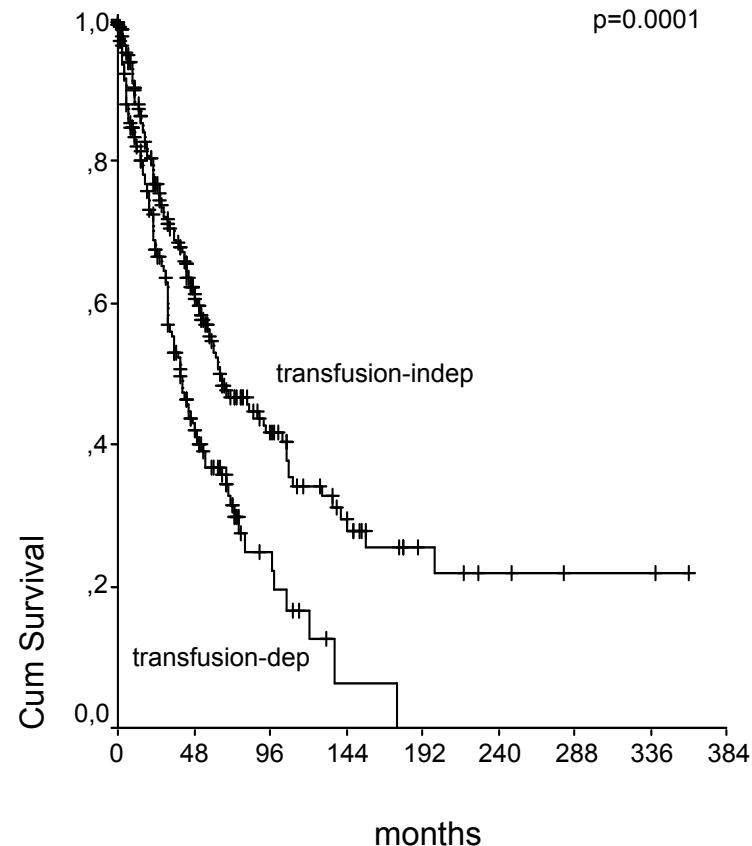
Low: normal, 5q-, 20q-, -Y; interm.: others; high: komplexe, Aberr. 7
Hb <10g/dl, Thr <100000/ μ l, ANC <1800/ μ l

Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Transfusionsbedarf

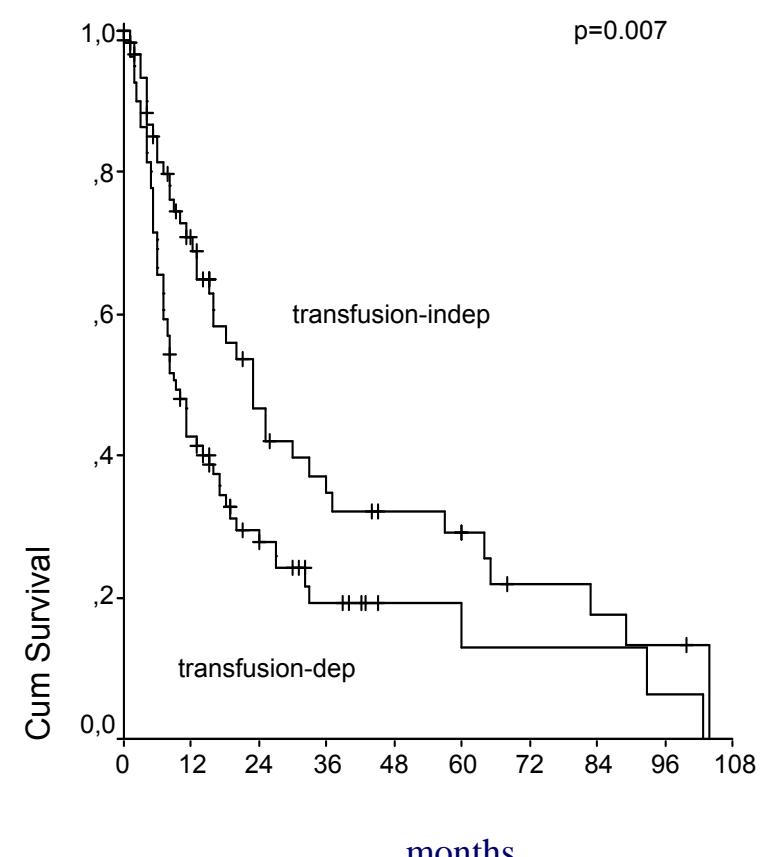


Cazzola & Malcovati. N Engl J Med 2005;352:536-8.

*Overall Survival of Patients Grouped According to
IPSS Risk Groups and Transfusion Requirement, Düsseldorf, n=533*



low and int I



int II and high risk

WHO Classification-based Prognostic Scoring System (WPSS)

Variable	0	1	2	3
WHO category	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotype*	Good	Intermediate	Poor	-
Transfusion Requirement	No	Regular	-	-

* Good: normal, -Y, del(5q), del(20q);

Intermediate: other abnormalities.

Poor: complex, chromosome 7 anomalies;

Risk groups: very low (score 0), low (1), intermediate (2), high (3-4), very high (5-6).

Malcovati, Germing et al; JCO 2007

What's the Problem???

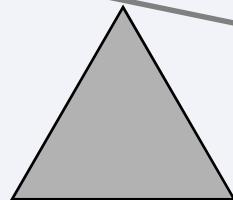
oder: Die Eisenbilanz der Transfusion

tägl.
Eisenverlust

1 mg



1 EK:
200-250 mg
Eisen



Eisenbelastung durch regelmäßige
Transfusion:

2 EK / Monat

24 EK / Jahr

~ 100 EK / 4 Jahre

100 EK: ≥ 20 g Eisen

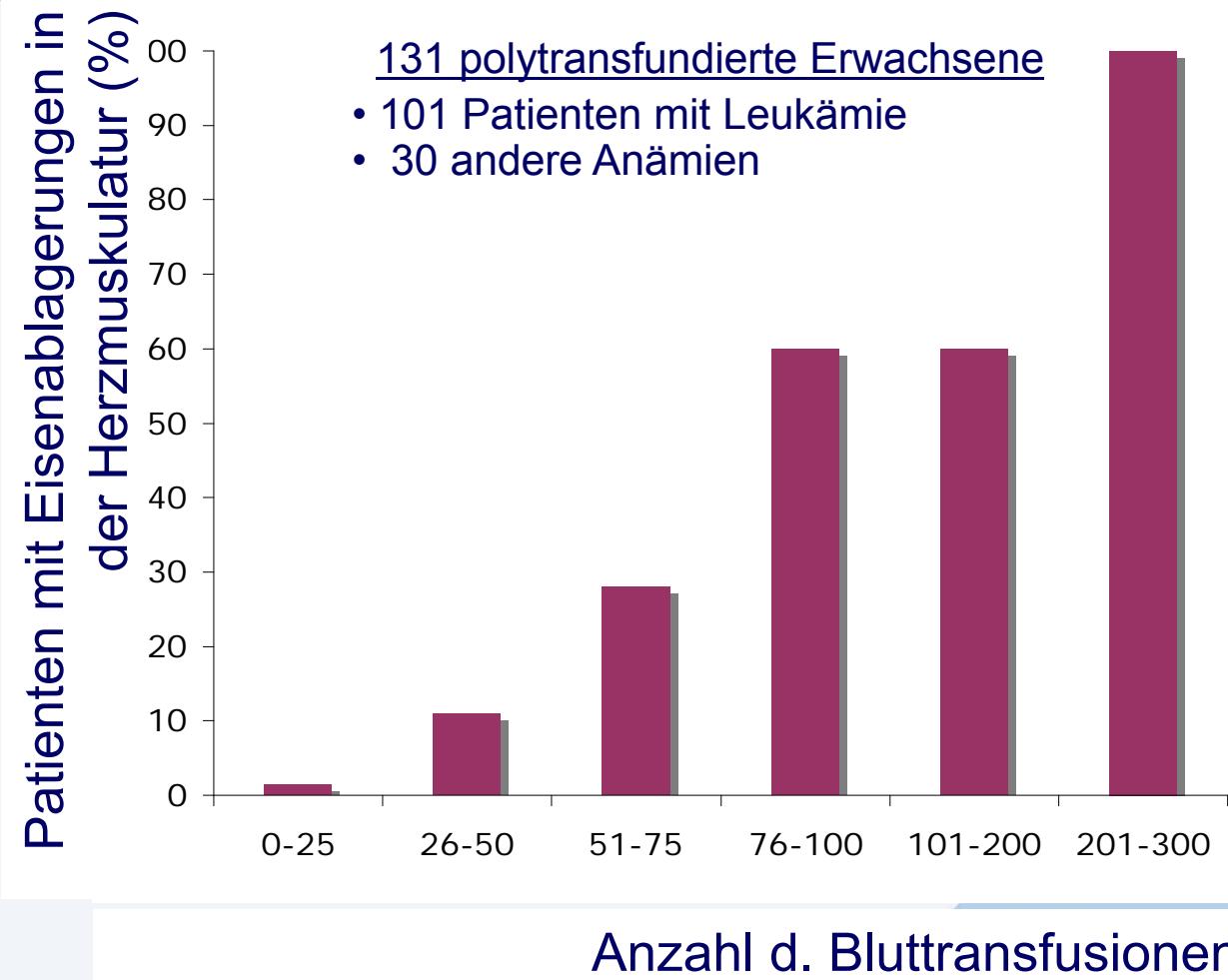
Gesamteisengehalt des Körpers:

Normal: 3-4 g

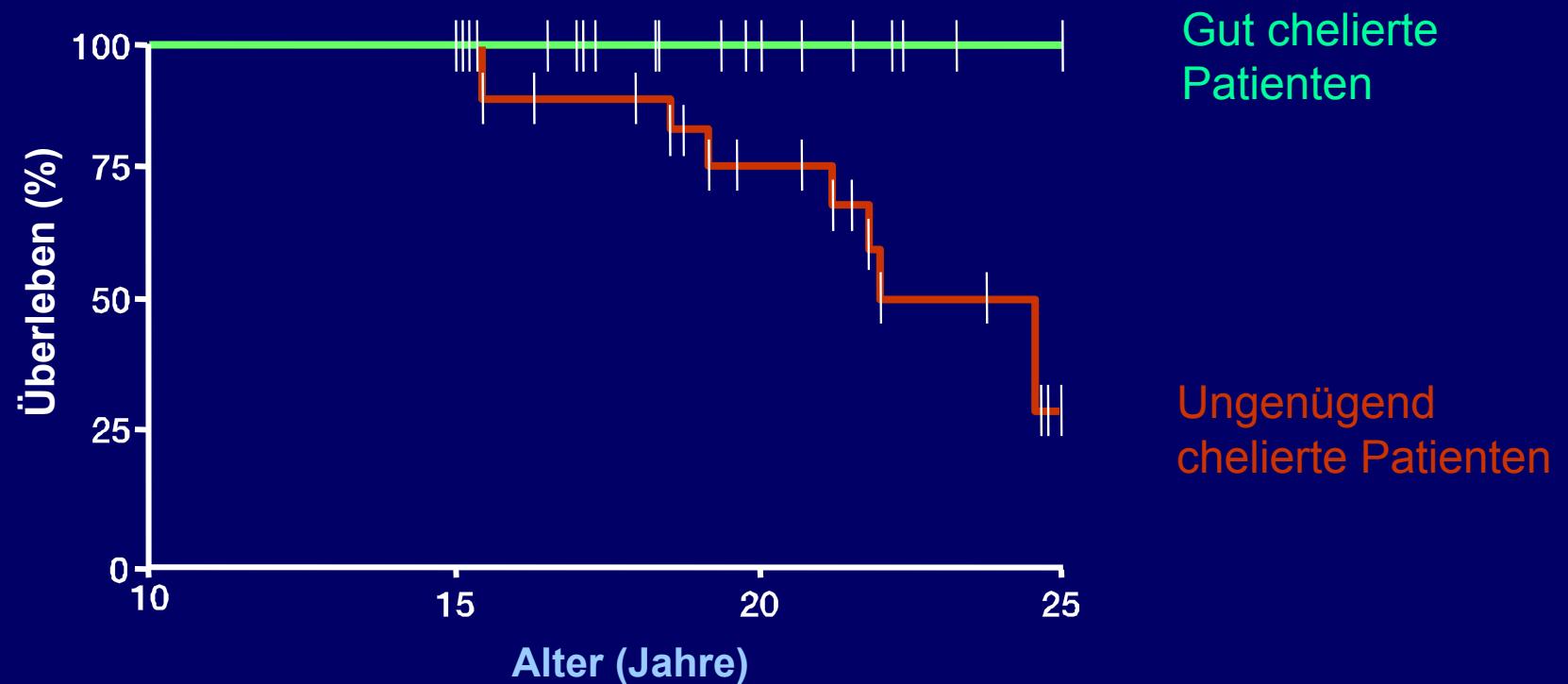
Primäre Hämochromatose: 30-40 g



Relation zwischen Eisenablagerung der Herzmuskulatur und Anzahl verabreichter Transfusionen

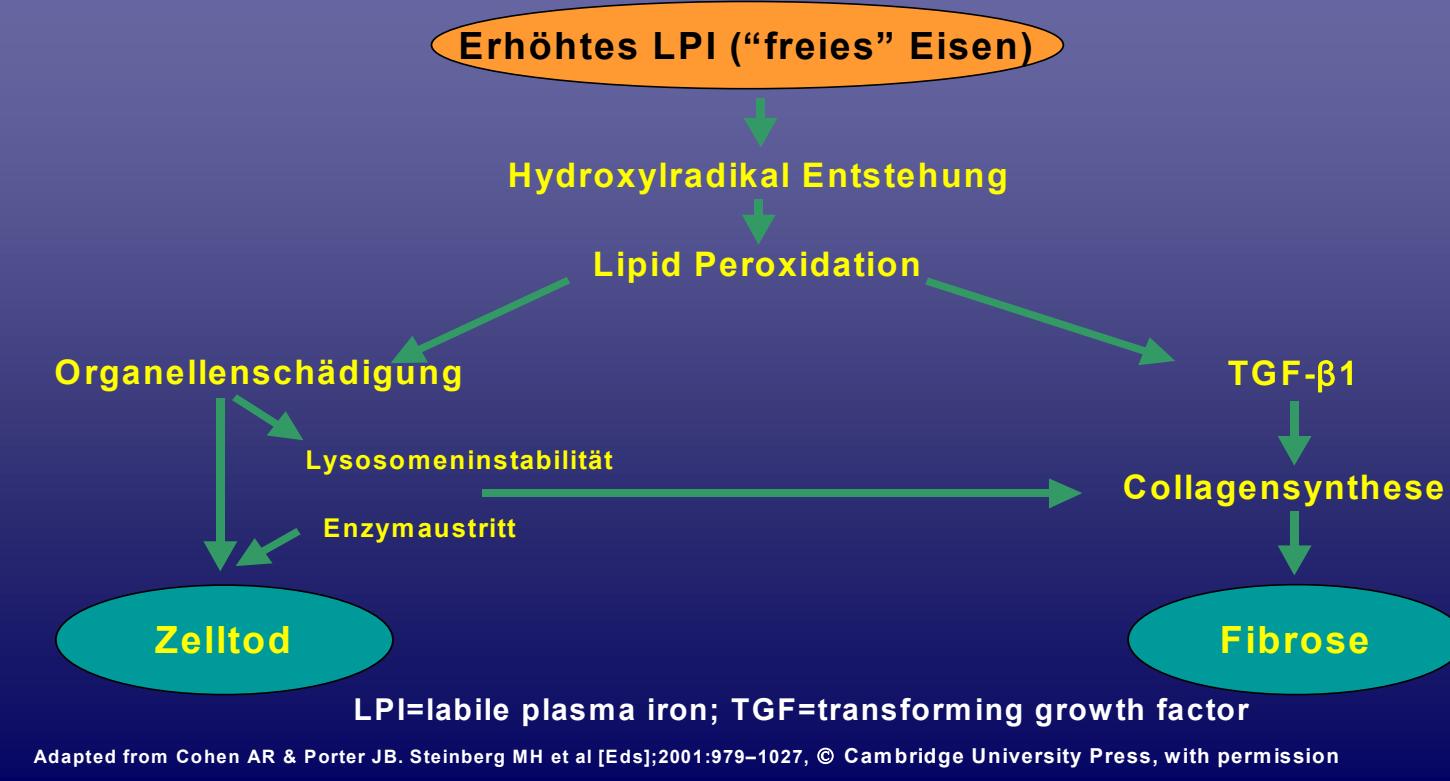


**Die Compliance bei Desferal-Chelationstherapie
zeigt Auswirkungen auf das Überleben bei Thalassemiepatienten**



Brittenham GH et al. *N Engl J Med* 1994;331:567–573

Folgen der Eisentoxizität während der Eisenüberladung



Möglichen Folgen der Eisenüberladung

- Herz
 - Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Herztod
- Leber
 - Fibrose, Zirrhose, Hepatozell. Carcinom
- Endokrinium
 - Wachstumsstörung, Infertilität, Diabetes mellitus
- Andere
 - schmerzhafte Arthropathie, Bronzefärbung Haut

Folgen der chronischen Anämie:



Standardtherapie früher: Desferal

- Ausscheidung biliär und via Urin
- nachweislich effektive Chelation
- 35 Jahre klinische Erfahrung

geringe orale Bioverfügbarkeit, kurze
Plasmahalbwertszeit (20-30 min.)

langsame subcutane Infusion
3–7 mal / Woche



Lokale Reaktionen und
Schmerzen



Hardware nicht überall
verfügbar

unkomfortable
Anwendung

Schlechte Compliance mit
erhöhter Morbidität

Limitierte Zweitlinientherapie: Ferriprox® (Desferripron, Deferipron, L1)

- gastrointestinale Absorption
 - variable Bioverfügbarkeit, relativ kurze Plasmahalbwertszeit (3-4 Std.)
 - Einnahme 3 x tgl. erforderlich
 - Ausscheidung via Urin
 - gravierende mögliche NW: schwere Agranulozytose (~ 1%)
(Neutropenie ~ 8.5%)
→ häufige BB-Kontrollen obligat
- Weitere Nebenwirkungen: Zinkmangel
- fraglich:
 - Langzeit-Effektivität?
 - Progression Leberfibrose?
 - Zugelassen nur als second-line Therapie bei Thalassämie durch EMEA
keine Zulassung durch FDA

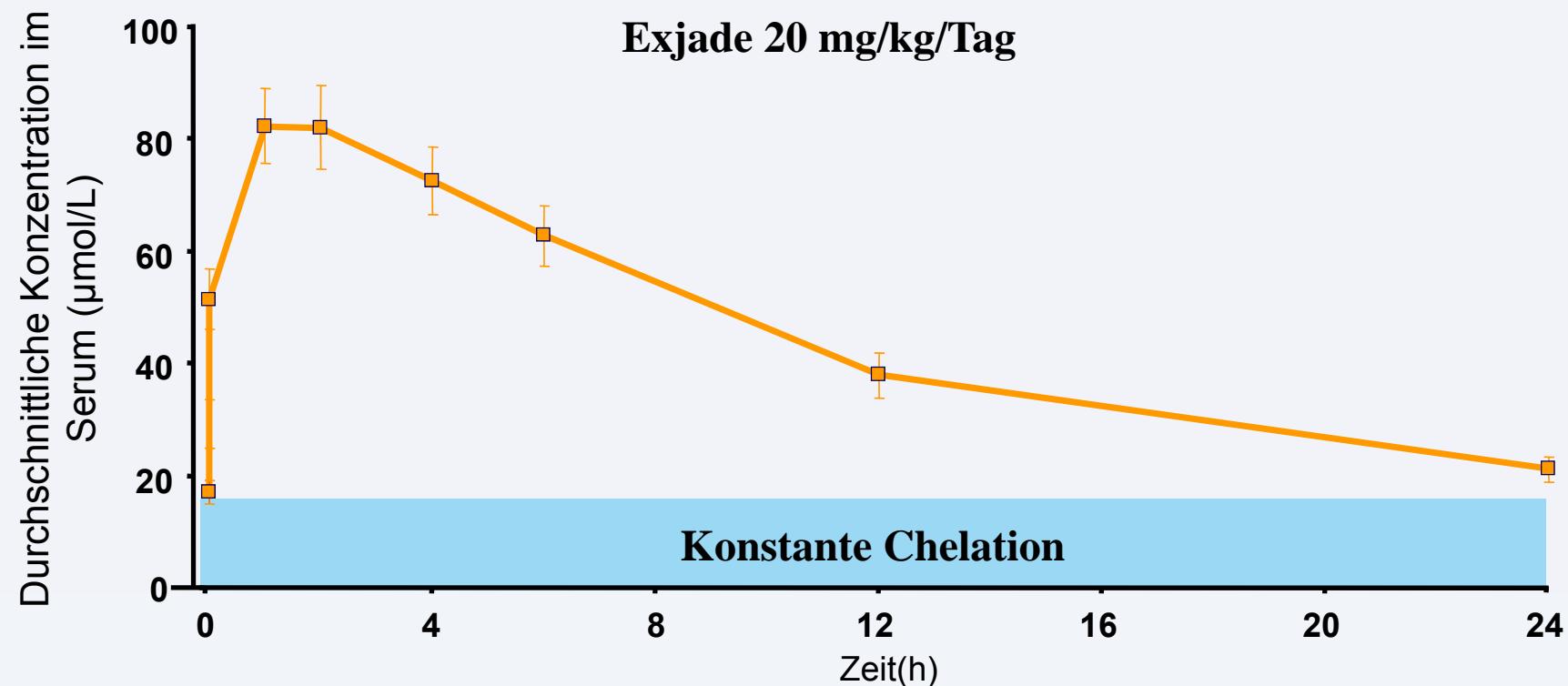
Neuer Standard der Chelationstherapie: ExJade®



Eigenschaften:

- gute orale Bioverfügbarkeit
- lange Plasmahalbwertszeit (14-16 Std.)
- Ausscheidung überwiegend biliär (90%, 10% via Urin)
- Einnahme nur 1 x täglich
- Chelation hochspezifisch
- Keine Agranulozytose !
- Gute Sicherheit und akzeptable bis gute Verträglichkeit, Nebenwirkungen:
 - gastrointestinal: häufiger: Diarrhoe, Opstipation, Dyspepsie, reversibl. Anstieg der Leberenzyme selten: Ulcera, Ösophagitis, GI-Blutungen
 - Niere: häufiger: reversibl. Anstieg des Serum-kreatinins, Proteinurie vereinzelt: reversibl. ANV, Tubulopathie (Fanconi)
 - Haut: flüchtiges Exanthem
 - sonstiges: häufiger: Kopfschmerzen

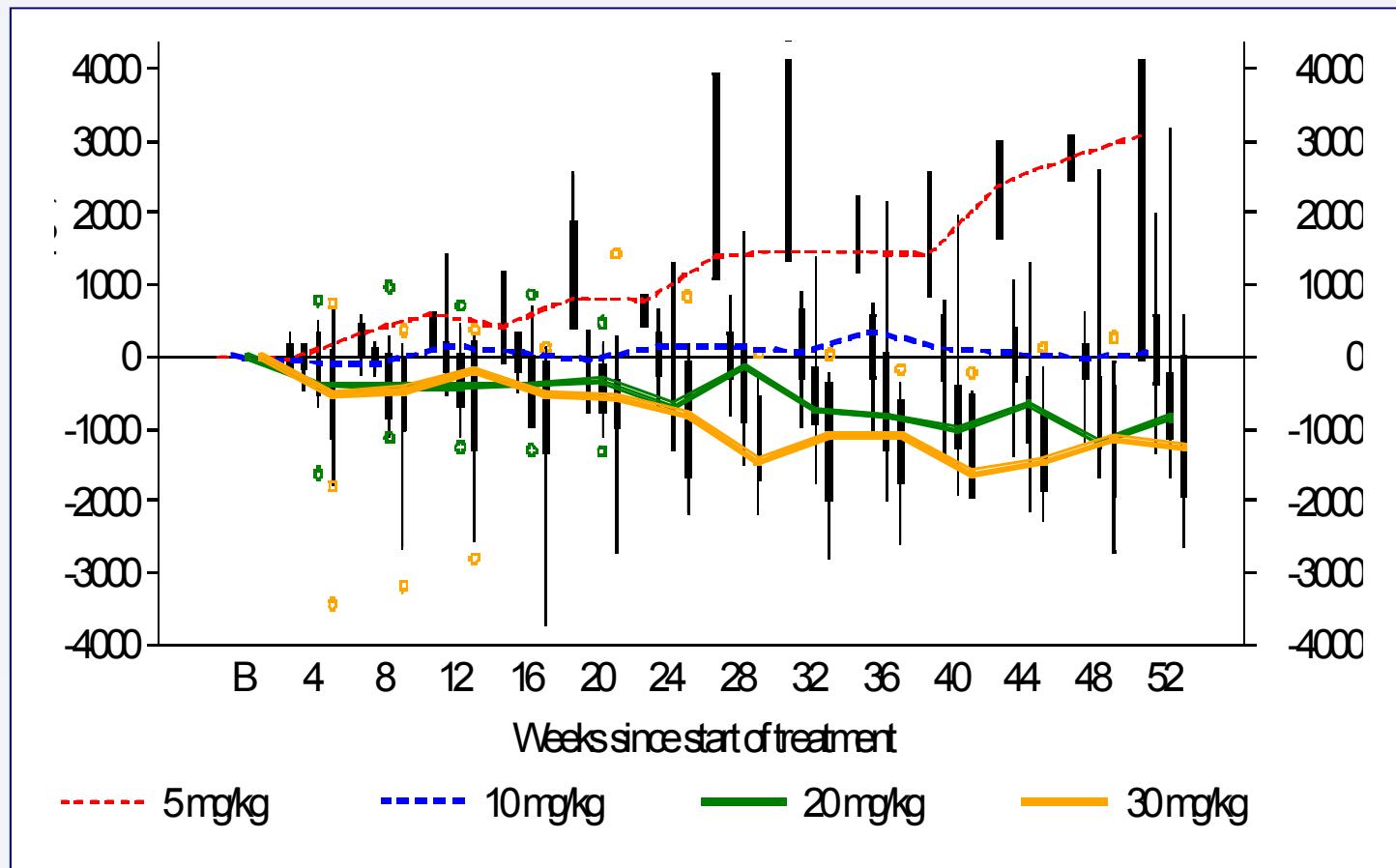
24-Std. Chelationseffekt durch Exjade



Tag 1 (n=5) und in den Wochen 2, 4, 8 und 12 (Core –Studie 105)

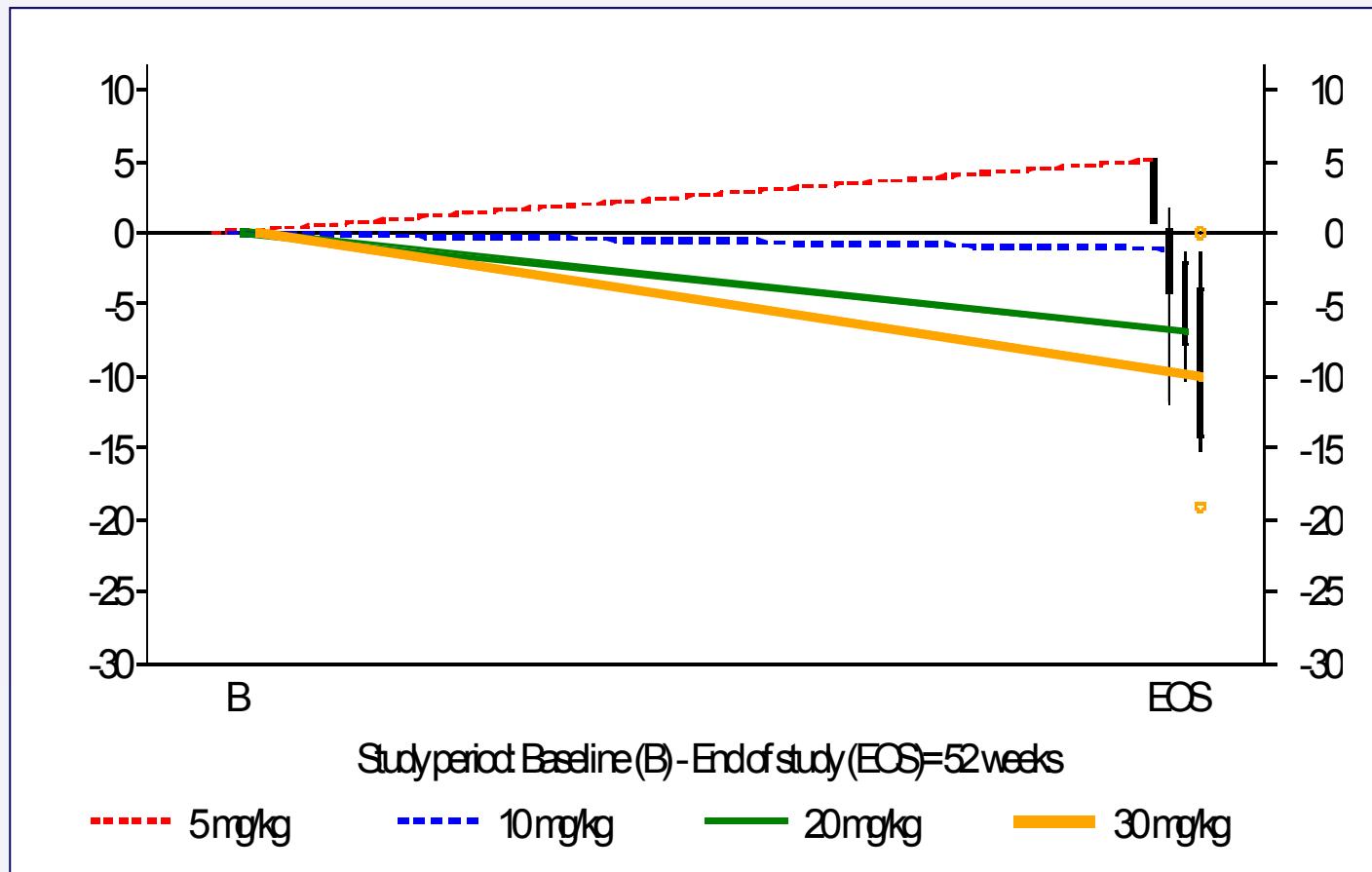
Deferasirox, ExJade® (ICL670) bei MDS

Änderung des Serumferritinlevels bei MDS nach Dosiskohorten

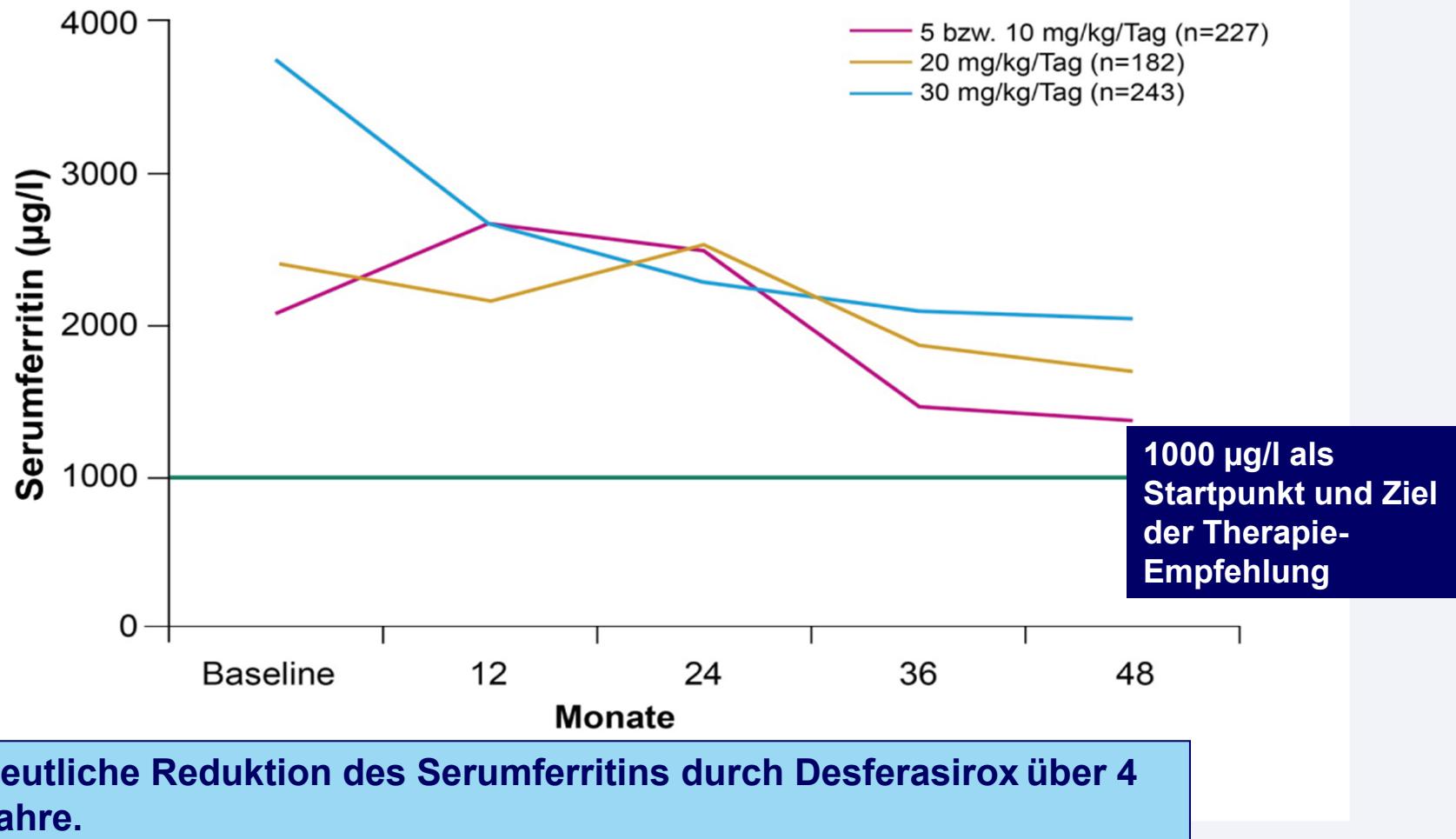


Deferasirox, ExJade® bei MDS

Änderung der Lebereisenkonzentration (LIC) bei MDS nach Dosiskohorten



Desferasirox in der Langzeittherapie



Therapieziel

Therapiebeginn	Therapieziel	
Transfusionsrate	Serumferritin konstant halten (< 1000 ng/ml)	Serumferritin senken (< 1000 ng/ml)
Niedrig < 2 Einheiten/Monat	10 mg/kg KG/Tag	20 mg/kg KG/Tag
Mittel 2 bis 4 Einheiten/Monat	20 mg/kg KG/Tag	20 mg/kg KG/Tag
Hoch > 4 Einheiten/Monat	20 mg/kg KG/Tag	30 mg/kg KG/Tag

Beispiel zur Berechnung der benötigten Gesamtdosis und Tablettenanzahl

Körpergewicht (KG)

75 kg

Dosierung / Gesamtdosis

20 mg/kg KG/Tag 1500 mg

Tablettenanzahl

1 x täglich
3 x 500 mg

Nebenwirkungsmanagement bei Diarrhoe

- Laxantien absetzen!
- Klärung Laktoseintoleranz!
- Verschiebung der Einnahme auf einen späteren Tageszeitpunkt
 - Einnahme mit großem Abstand zu den Mahlzeiten und immer zum selben Zeitpunkt (z. B. 3 h nach Mittag- oder Abendessen)
- Dosisreduktion auf 10 mg/kg KG/Tag
- Therapiepause, sollten die Beschwerden anhalten
- Therapiebeginn mit reduzierter Dosis nach Abklingen der Beschwerden
 - stufenweise Erhöhung um 5 mg/kg KG/Woche
- **Steigerung der Dosis bis auf die Zieldosis!**

Nebenwirkungsmanagement Niere

Bei Anstieg des Serumkreatinins

(formal: kontraindiziert bei GFR<60 ml/min)

Desferasirox Therapiepause - bei einer fortschreitenden Zunahme des Serumkreatinins über die altersentsprechende Obergrenze hinaus.

Therapiewiederaufnahme - mit einer niedrigen Dosis sobald das Serumkreatinin Normwerte erreicht.

Erwachsene: Dosisreduktion um 10 mg/kg, falls Serumkreatinin in 2 aufeinander folgenden Untersuchungen um > 33% über den Werten vor Behandlungsbeginn liegt.

Kinder: Dosisreduktion um 10 mg/kg, falls Serumkreatinin in 2 aufeinander folgenden Untersuchungen über der altersentsprechenden Obergrenze liegt.

Monitoring der Eisenüberladung und Chelationstherapie

- Herz
 - initial: EKG, evtl 24 Std.-EKG, Echokardiographie, Falls verfügbar bei Risikopatienten: Kardio-MRT mit T*2 im Verlauf: n. 6 bzw. 12 Monaten Echo bzw. MRT
- Leber
 - initial: Sonographie, 2x Transaminasen, Bilirubin, AP
 - 1. Monat: 14-tägig, dann monatlich
- Niere:
 - initial: 2x Serumkreatinin, GFR (Cystatin C), Proteinurie
 - 1. Monat: wöchentlich, dann monatlich
- Endokrinium
 - initial HbA1c, nüchtern-BZ-Tagesprofil

Chelation

- Für wen ?
Wer profitiert?
- Verbesserung der Prognose?

Improving Survival With Iron Chelation Therapy in MDS

- Retrospective review analysed effect of iron chelation therapy on clinical outcome in 178 patients with myelodysplastic syndrome (MDS)
- Patients receiving chelation therapy experienced significantly longer median overall survival (OS) and 4-year OS versus patients not receiving chelation therapy

Outcome	Chelation Tx (n = 18)	No Chelation Tx (n = 160)	P Value
Median OS	Not reached (at 160 mo)	40.1 mo	.03
4-year OS	80%	44%	.02

Leitch HA et al. American Society of Hematology 48th Annual Meeting and Exposition (ASH 2006). Abstract 249.

Improving Clinical Outcomes With Iron Chelation Therapy in MDS

- Factors independently associated with OS according to multivariate analysis
 - Iron chelation therapy ($P < .02$)
 - Low/intermediate-1 IPSS score ($P < .008$)
- Due to small number of patients, the study was not able to show correlation between duration of chelation therapy or degree of ferritin decrease and survival
- First study to demonstrate that iron chelation therapy confers a clinical benefit in this patient population; confirmation from larger, prospective studies needed

IPSS: International Prognostic Scoring System.
Leitch HA et al. ASH 2006. Abstract 249.

GFM-Studie 2005-2007

Einschlußkriterien

- Ambulant behandelbare Pat.
- Transfusionsabhängigkeit bei MDS
- Aus einem der 18 GFM-Center

Prospektive Überlebensanalyse



Mai-Juni 2005



May 15 2007

Parameter

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Hämatologische Daten• Transfusionshäufigkeit• Chelationstherapie• Eisenüberladung (Ferritin) | <ul style="list-style-type: none">• Überleben• Chelationstherapie• Transfusionsbedarf• Eisenüberladung• Todesursachen |
|---|---|

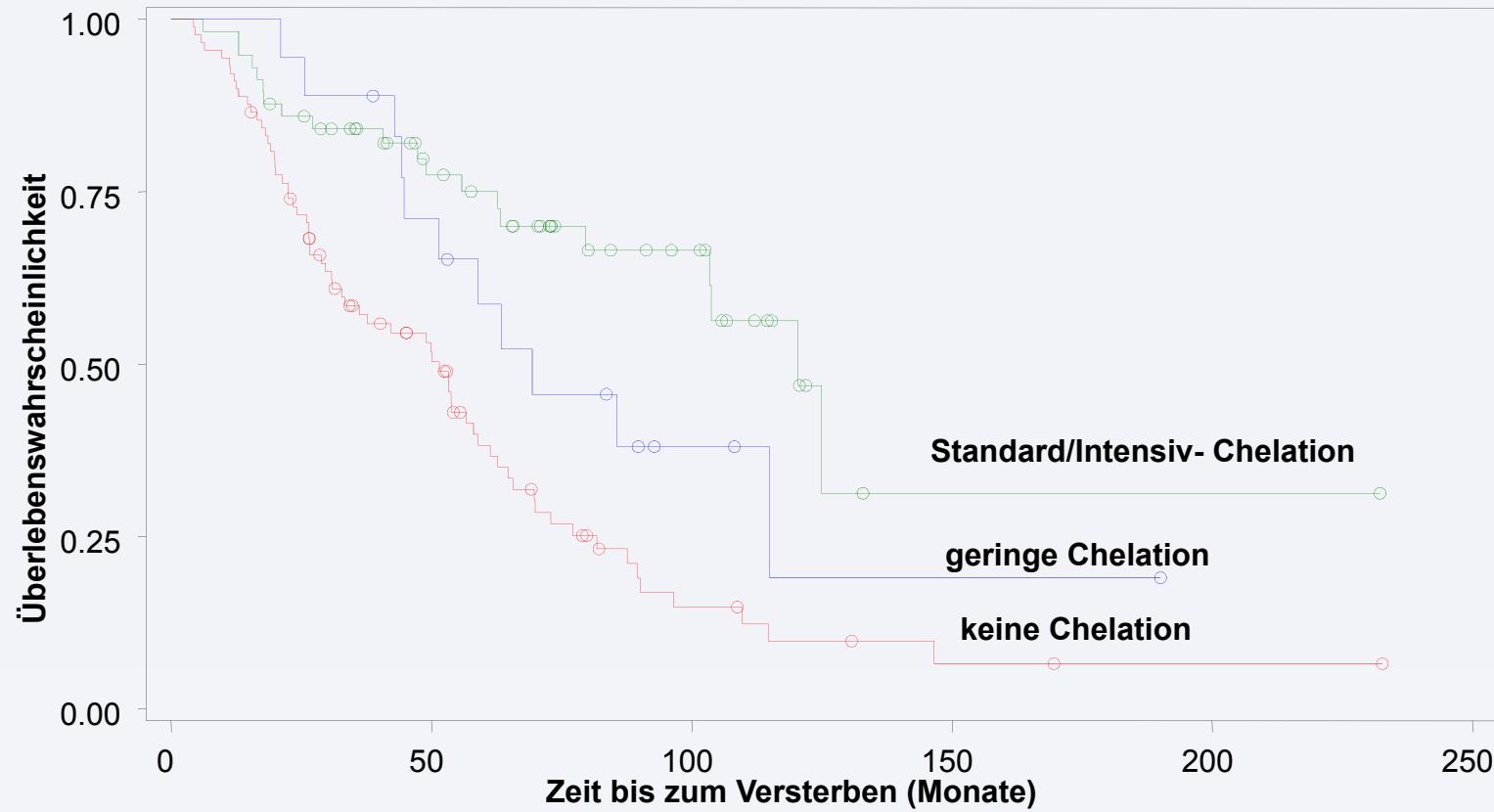
Patientenkollektiv

	IPSS	Karyotyp	
Low	27%	günstig	12%
Int1	32%	intermediär	37%
Int2	10%	ungünstig	22%
High	2%	nicht verfügbar	29%
Nicht verfügbar	29%		

Therapieregime (> 6 Monate)

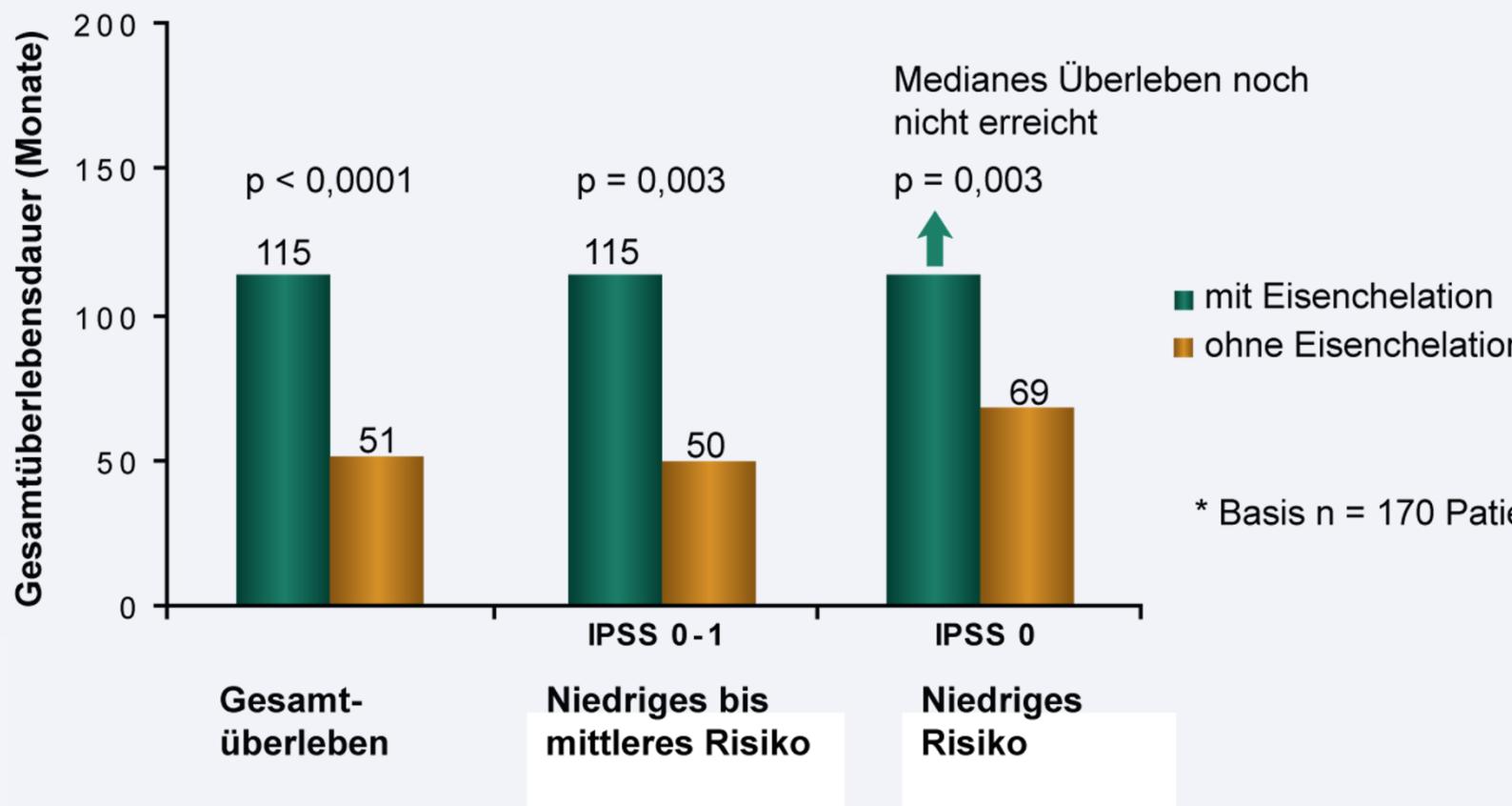
	Nb	%
Ohne Chelationstherapie	89	53.9
Mit Chelationstherapie	76	46.1
1) Standard Chelationstherapie	57	
Desferal s.c. kontinuierlich (<i>8h tgl. 40mg/kg, 3 - 5d/Woche</i>)	41	
Exjade (20 bis 30 mg/kg/d)	6	
Ferriprox (30 to 75 mg/kg/d)	5	
Ferriprox + Desferal s.c.	5	
2) Low –Dose Chelationstherapie	19	
Desferal s.c. bolus (<i>2 bis 3g/Woche</i>)	12	
Desferal i.v. (<i>50 bis 100mg/kg/d nach EK-Gabe</i>)	7	

Überleben in Abhängigkeit von Chelation



Signifikant längeres Überleben durch Eisenchelat-Therapie bei MDS

Gesamtüberleben mit und ohne Eisenchelation* (n=170)



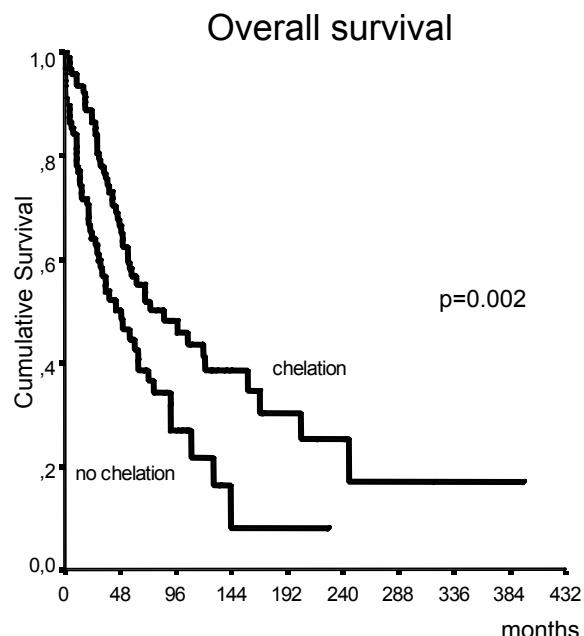
* Rose C, Brechiniac S, Vassilief D et al. Positiv impact of iron chelation therapy (CT) on survival in regularly transfused MDS patients. A prospective analysis by the GFM. Blood 2007;110 (11): Abstract 249

Matched-Pair Analysis of 186 MDS Patients Receiving Iron Chelation Therapy or Transfusion Therapy Only

- Retrospective matched pair analysis
- 94 chelated MDS patients with an unchelated matched partner, both BSC only, all patients with iron overload
- Chelation group: deferoxamine (DFO) only (n=53), deferiprone followed by DFO (n=3), deferasirox (DFX) only (n=47), DFO followed by DFX (n=14)
- mean duration of the iron chelation was 39 months for DFO and 28 months for DFX
- Median survival time in the IC group was 75 months vs. 49 months in the SC group ($p=0.002$)
- no significant difference regarding the risk of evolution into acute myeloid leukemia (AML)

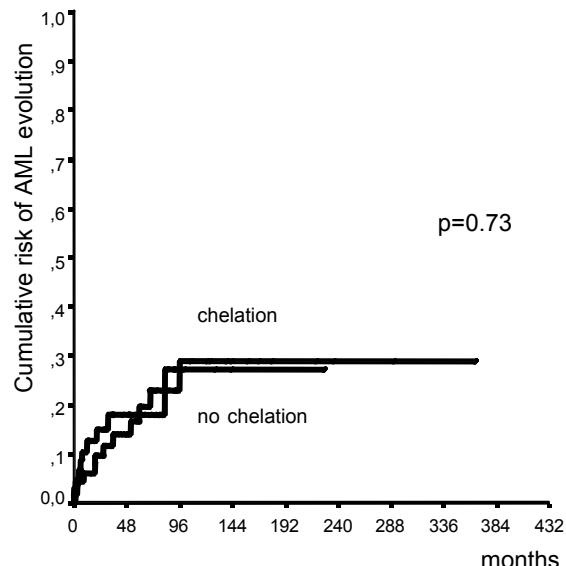
Matched-Pair Analysis of 186 MDS Patients Receiving Iron Chelation Therapy or Transfusion Therapy Only

Impact of chelation therapy on survival and AML transformation



Median cumulative survival
Chelation therapy: 75 months
No chelation: 49 months

AML transformation



Cum. risk of AML: at 2 yrs at 5 yrs
Chelation therapy: 10% 19%
No chelation: 12% 18%

Überleben von RCMD+RSCMD Patienten anhand des IPSS (Düsseldorfer MDS-Register)

	low risk						high risk
MDS Typ:	5q-	RA	RARS	RCMD	RCMD-RS	RAEBI	RAEBII
N	41	131	146	420	247	200	211
IPSS Score		low	int-1		int-2	high	
		36%	50%		13%	1%	
Medianes Überleben (Monate)		62	36		12	7	

Zielgruppe für Eisenchelation bei MDS Patienten in Bezug auf IPSS

- ~ 25% der MDS Patienten (RA+RARS+5q-) MS >= 6 Jahre
- ~ 15% der MDS Patienten (RCMD±RS low risk) MS ~5 Jahre
- ~ 20% der MDS Patienten (RCMD±RS int-1) MS ~3 Jahre

MS = Median Survival

Hematologic Responses in Myelodysplastic Syndromes (MDS) Patients Treated with Deferasirox: An EPIC Post-hoc Analysis using International Working Group (IWG) 2006 Criteria

N Gattermann, C Finelli, M Della Porta, *et al.*

Hematologic factor inclusion criteria and definitions of hematologic responses according to IWG 2006 criteria¹

341 MDS patients with iron overload enrolled in 1-year EPIC study

- Pretreatment (Hb) levels <11 g/dL
- OR RBC transfusion requirements >4 units/8 weeks
- AND not receiving erythropoietin

Erythroid response

- Hb increase ≥ 1.5 g/dL
- OR reduction of ≥ 4 RBC transfusions/8 weeks

- Pretreatment platelet counts of $<100 \times 10^9/L$

Platelet response

- Increase $\geq 30 \times 10^9/L$ for patients with $>20 \times 10^9/L$ platelets
- OR increase from $<20 \times 10^9/L$ to $>20 \times 10^9/L$ and by $\geq 100\%$

- Pretreatment ANC $<1.0 \times 10^9/L$
- AND
- Not receiving G-CSF

Neutrophil response

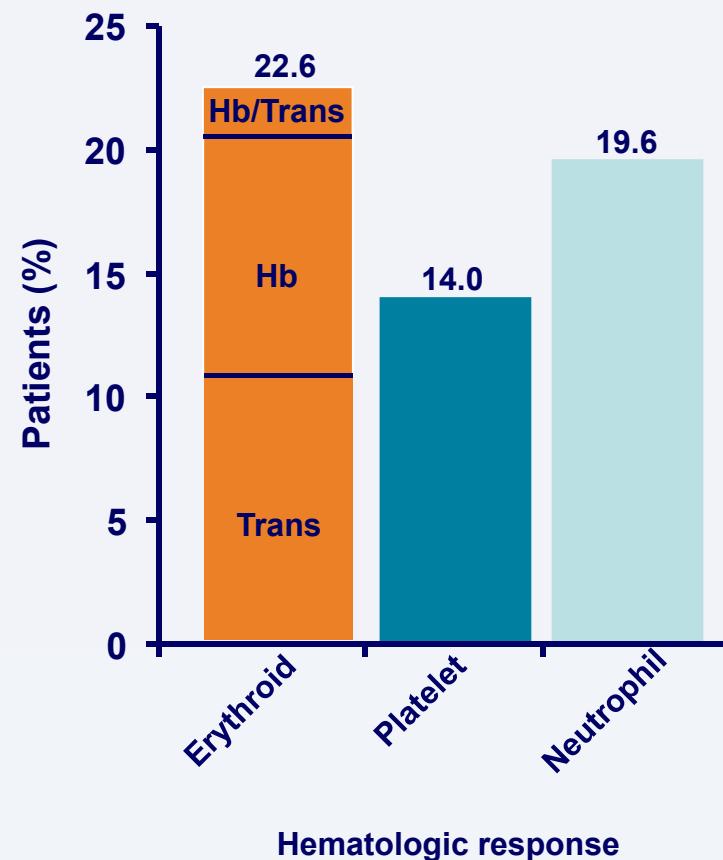
- $\geq 100\%$ increase
- AND an absolute increase $>0.5 \times 10^9/L$

All responses to last ≥ 8 weeks

¹Cheson BD et al. *Blood* 2006;108:419–425; Gattermann N et al. *Blood* 2010;116:abst 2912

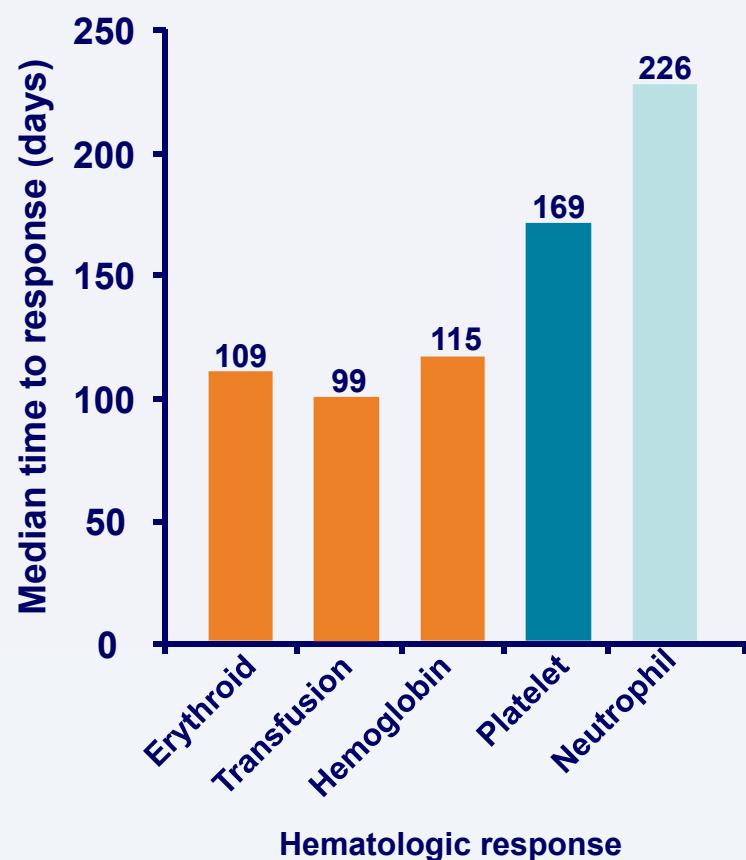
Results: Hematological Responses

Hematologic response

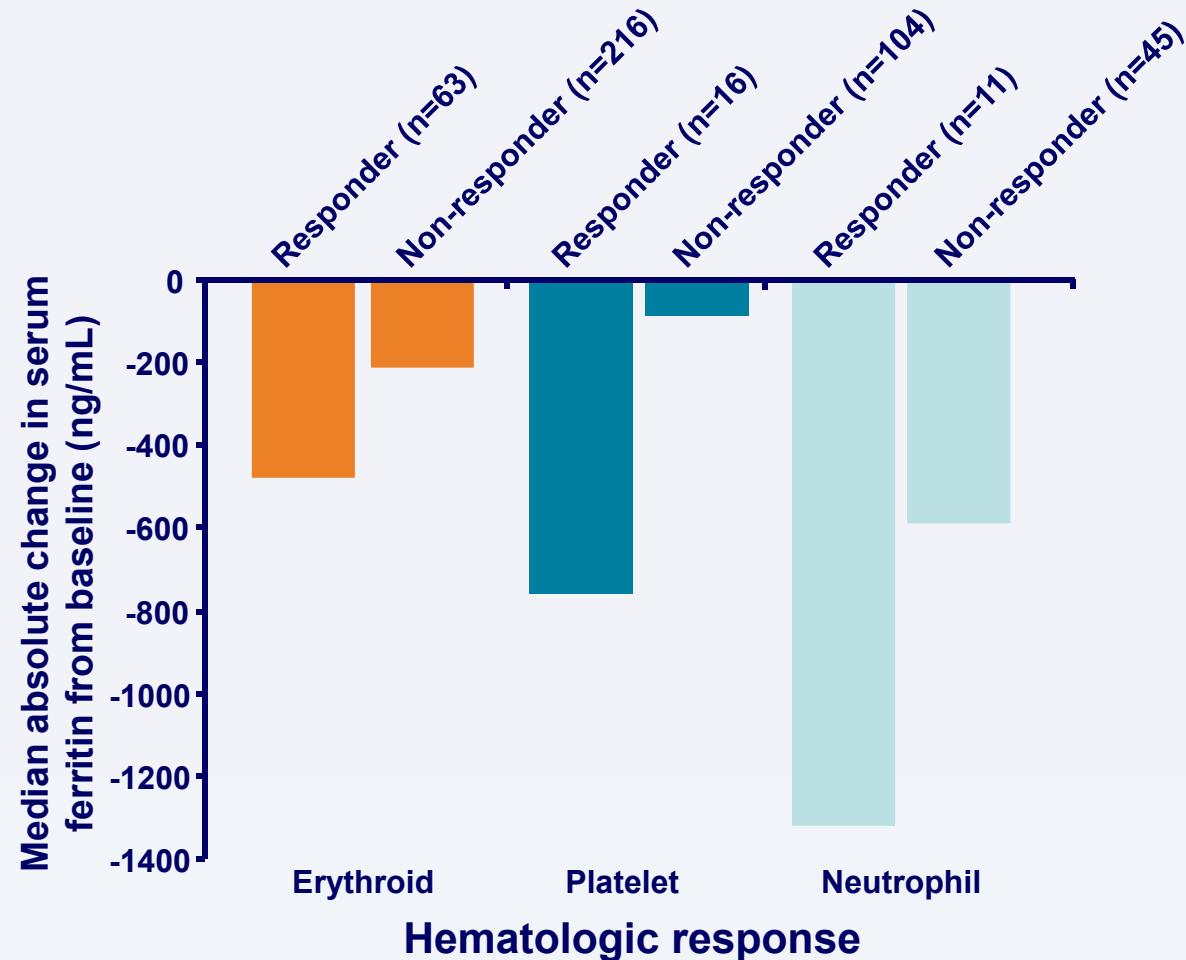


Trans = transfusion

Time to hematologic response



Results: Change in Serum Ferritin



Baseline serum ferritin levels were comparable in responders and non-responders

Discussion and conclusions

- Following appropriate dose adjustment, deferasirox was shown in the EPIC trial to reduce iron overload in patients with MDS (n=341)
- A post-hoc analysis showed treatment with deferasirox also led to an improvement in hematologic parameters
 - Overall erythroid response rate of 22.6%
- Deferasirox treatment over 1 year may improve hematologic parameters in transfusion-dependent patients with MDS
- The exact mechanism remains to be determined
- Further prospective, controlled studies are needed to confirm these findings

Nagasaki Konsensus Eisenchelation bei MDS

- von relevanter klinischer Bedeutung für einen Teil der MDS Patienten
- Ziel:
 - Vermeidung von Eisenüberladung und deren Komplikationen
 - Verlängerung des Überlebens
- Mögliche Komplikationen der Eisenüberladung:
 - kardial: Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen
 - hepatisch: Fibrose, Zirrhose, Leberinsuffizienz
 - endokrin: Diabetes mellitus, Infertilität, Wachstumsstörung (Kinder)

Patienten die einer Eisenchelation zugeführt werden sollten:

- transfusionsbedingte Eisenüberladung
- Ferritin >1000ng/ml oder signifikante klinische Zeichen einer Eisenüberladung
- ohne limitierende Komorbidität
- low risk MDS: IPSS-Typ: low od. Int. 1 , WHO-Typ: RA,RARS,5q-, ggf. RCMD
- potentielle Transplantationskandidate (allogen)
- langjährig stabiles MDS unabhängig vom MDS-Subtyp

Zusammenfassung:

Kann eine konsequente Eisenchelation das Leben von MDS-Patienten verlängern?

Ja, wenn:

- sie bei dem richtigen Patientenkollektiv angewendet wird (vornehmlich bei “low und int.1-risc” sowie bei Transplantationspatienten)
- sie konsequent durchgeführt wird (Dosis und Regelmäßigkeit, Therapiemonitoring)