



# 2018'de DEMİR ŞELASYONU

---

Prof. Dr. Yesim AYDINOK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD

# Sunum Planı

---

- Farklı klinik durumlarda demir birikim mekanizmaları ve demir birikim hızını belirleyen unsurlar
  - Demir yükünün yaşam süresi üzerine etkileri
- Demir şelasyon yönetiminde demir yükünün saptanması/izlemi
  - Neden gereklidir ve nasıl taranmalıdır?
- Demir şelasyon tedavisinin optimizasyonu

# Demir yüklü hastalıklarda demir birikim hız ve şiddeti farklı olabilmektedir

## Kalıtsal anemi

- TDT  $\beta$ -TM, HbH, HbE/ $\beta$
- NTDT  $\beta$ -TI, HbH, HbE/ $\beta$
- SCA
- Nadir anemiler DBA, FAA, SA, PKD, CDA

## Kazanılmış anemi

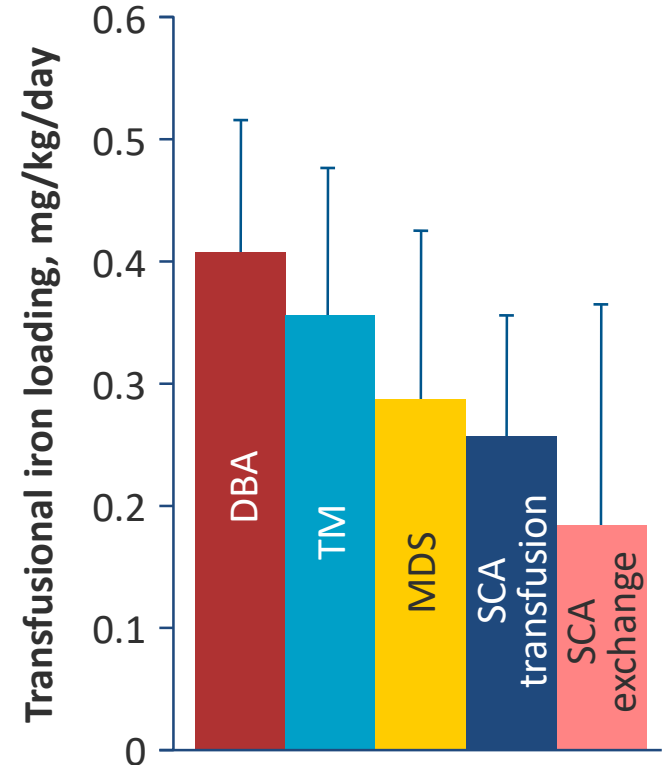
- AAA
- MDS
- Neoplastik hastalıklar
- BMT

NDD AC, FA

HH HFE ve non-HFE

## Demir birikimindeki farklılıkları belirleyen unsurlar:

- Demir birikim yolu ve birikim hızı
- Demir birikim mekanizması
  - inefektif eritropoez ( $\beta$ -Talasemi, HbE/ $\beta$ , PKD, CDA, MDS)
  - kemik iliği aplazisi
- NTBI düzeyi, oksidatif stres ve enflamasyon
- Şelasyon öyküsü
- Genetik yatkınlık



# Transfüzyonla demir birikimi ve toksisitesi



~ 200 mg Fe



+



= 400 mg Fe



+



+

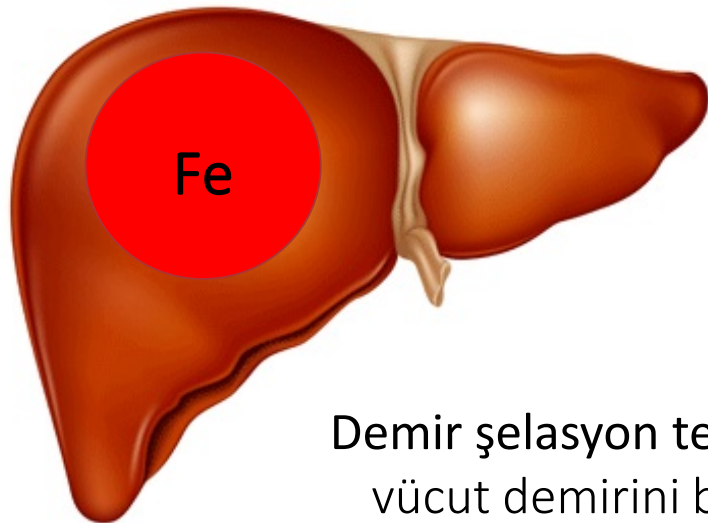


+



= 800 mg Fe

5000-10000 mg Fe / yıl



Demir şelasyon tedavisi ikincil amacı;  
aşırı demiri uzaklaştırmak

- kalıcı organ hasarını önlemek
- güvenli demir seviyelerine dönmek

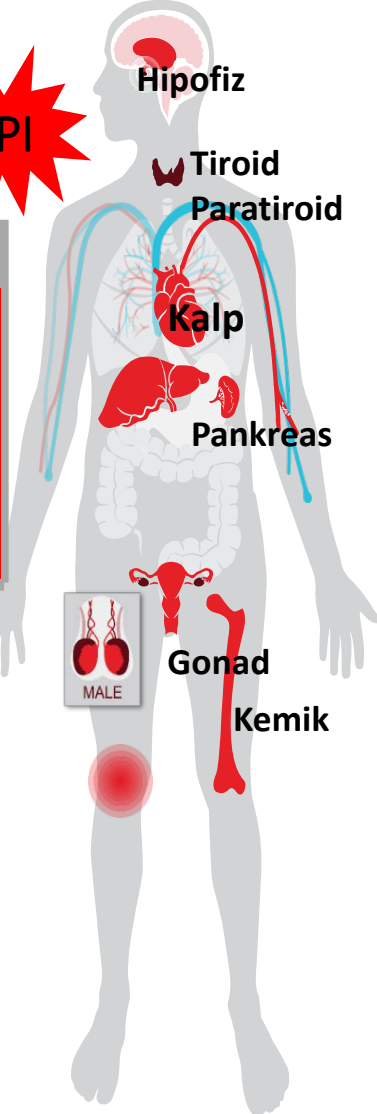


Transferrin  
satürasyon > 75%

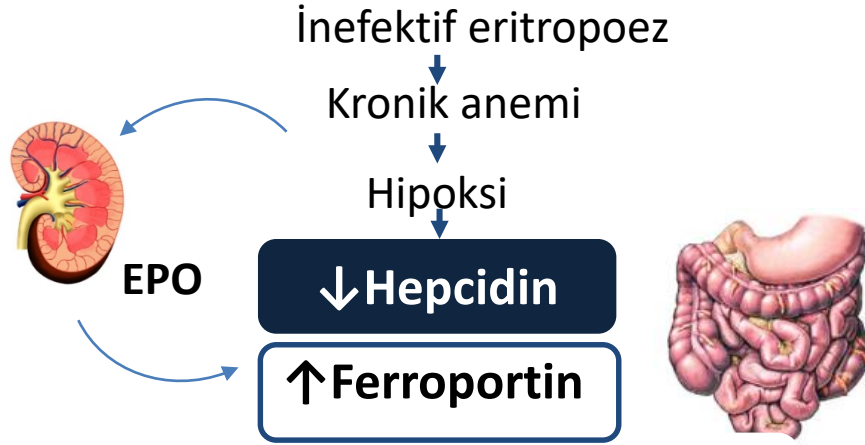


Transferrin  
satürasyon > 45%

Demir şelasyon tedavisi birincil amacı;  
vücut demirini bu seviyede tutmak



# Transfüzyona bağımlı olmayan demir birikiminin mekanizması



**(demirin birincil kaynağı)**

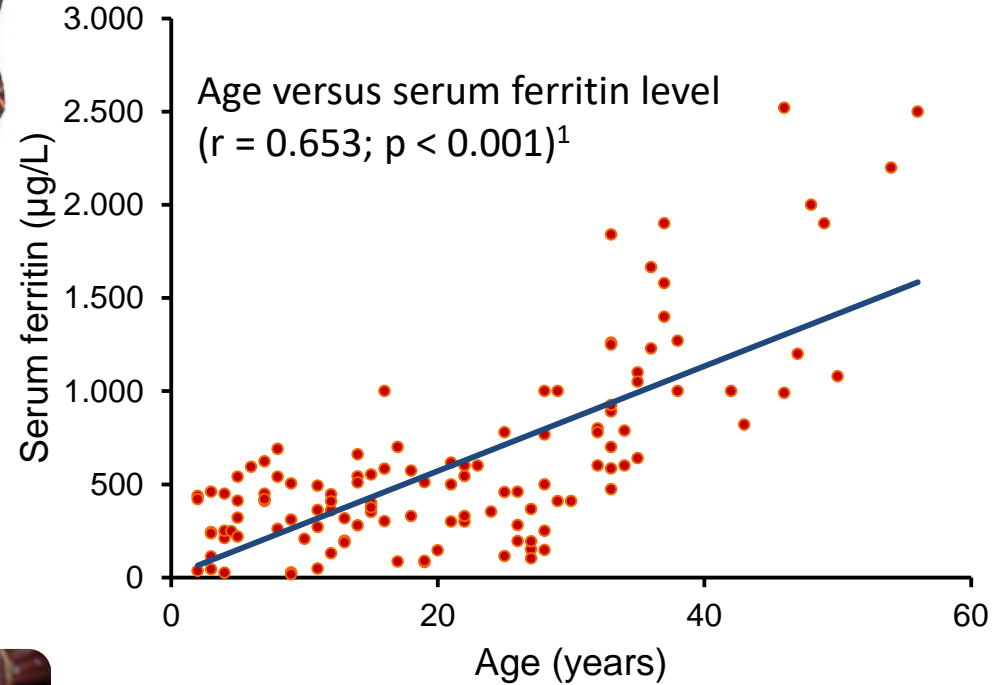
Azalmış hepcidin üretimi  
nedeniyle artan GI demir emilimi

+

**(demirin ikincil kaynağı)**

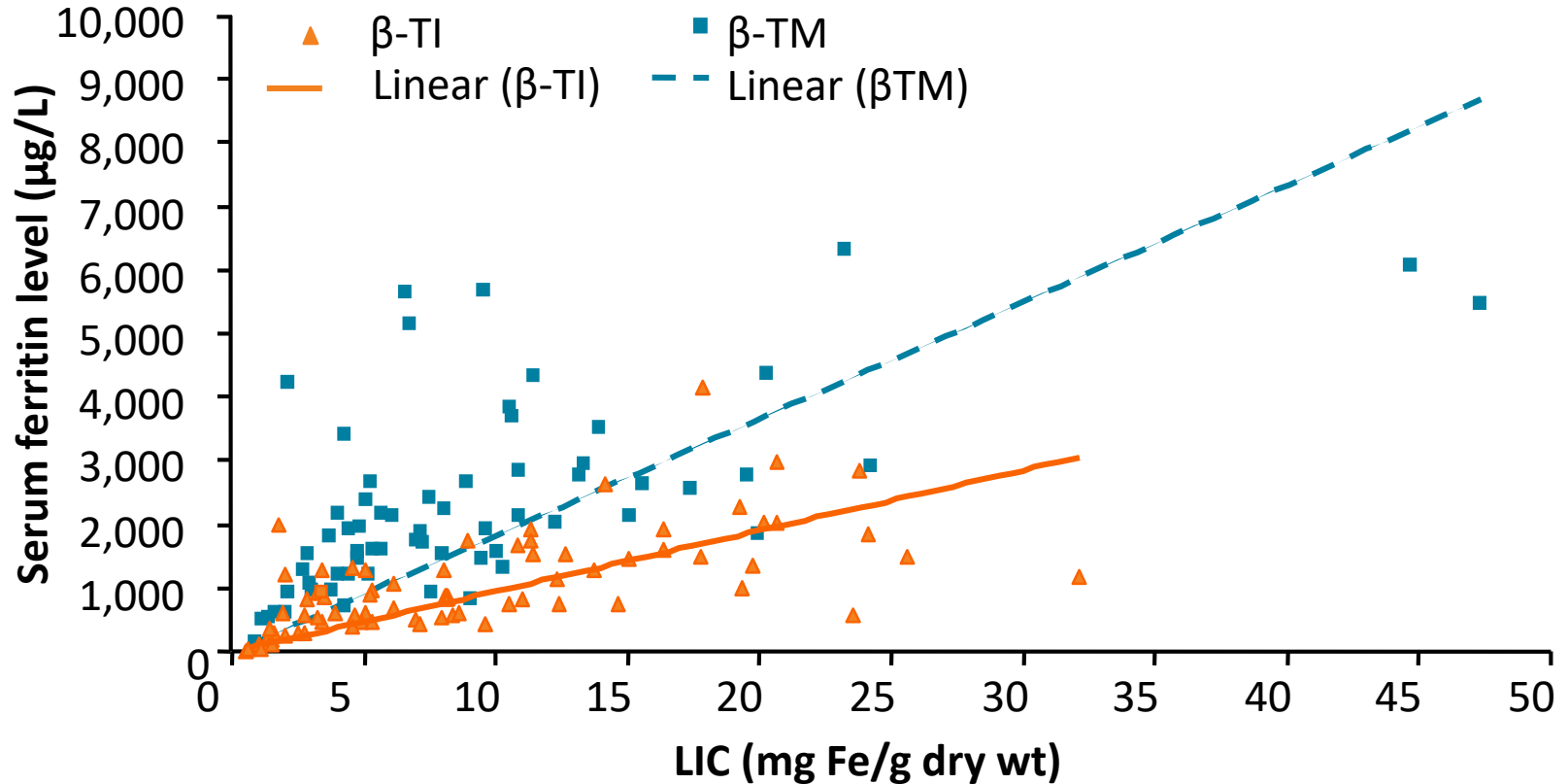
Özel durumlarda transfüzyon

- cerrahi
- gebelik
- enfeksiyon

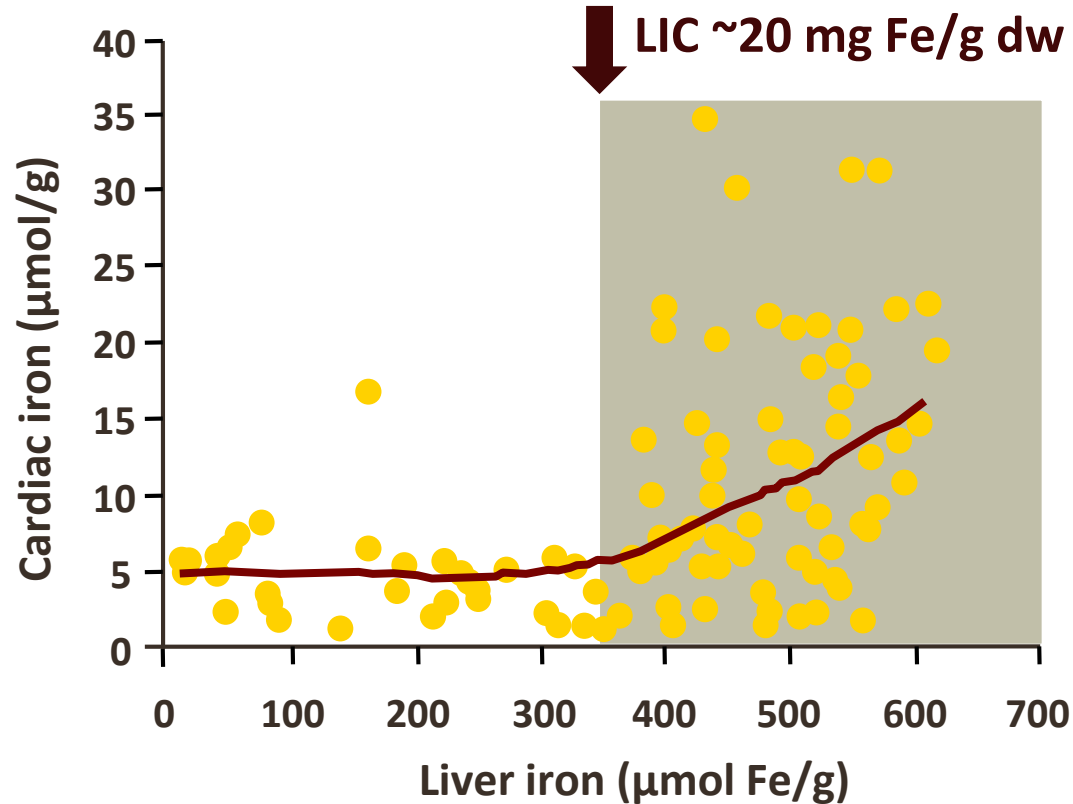


Demir birikimi yaşla artar ve ilerleyen yaşlarda hastayı demir ile ilişkili morbiditeler bakımından risk altına alır.

# $\beta$ -TI hastaları, $\beta$ -TM hastalarına göre aynı LIC için çok daha düşük SF değerleri gösterebilirler



**Şelasyonsuz izlenen hastalarda demir önce karaciğerde birikir ancak depolama kapasitesi aşılnca kalpte belirir**



# Myelodisplastik sendromda kardiyak demir birikimi

- 290 mL/kg ERT (%100 Hct) ~ (101 Ünite ERT) = kalp demir birikimi  
57 mL/kg ERT (%100 Hct) ~ (24 Ünite ERT) = karaciğer demir birikimi

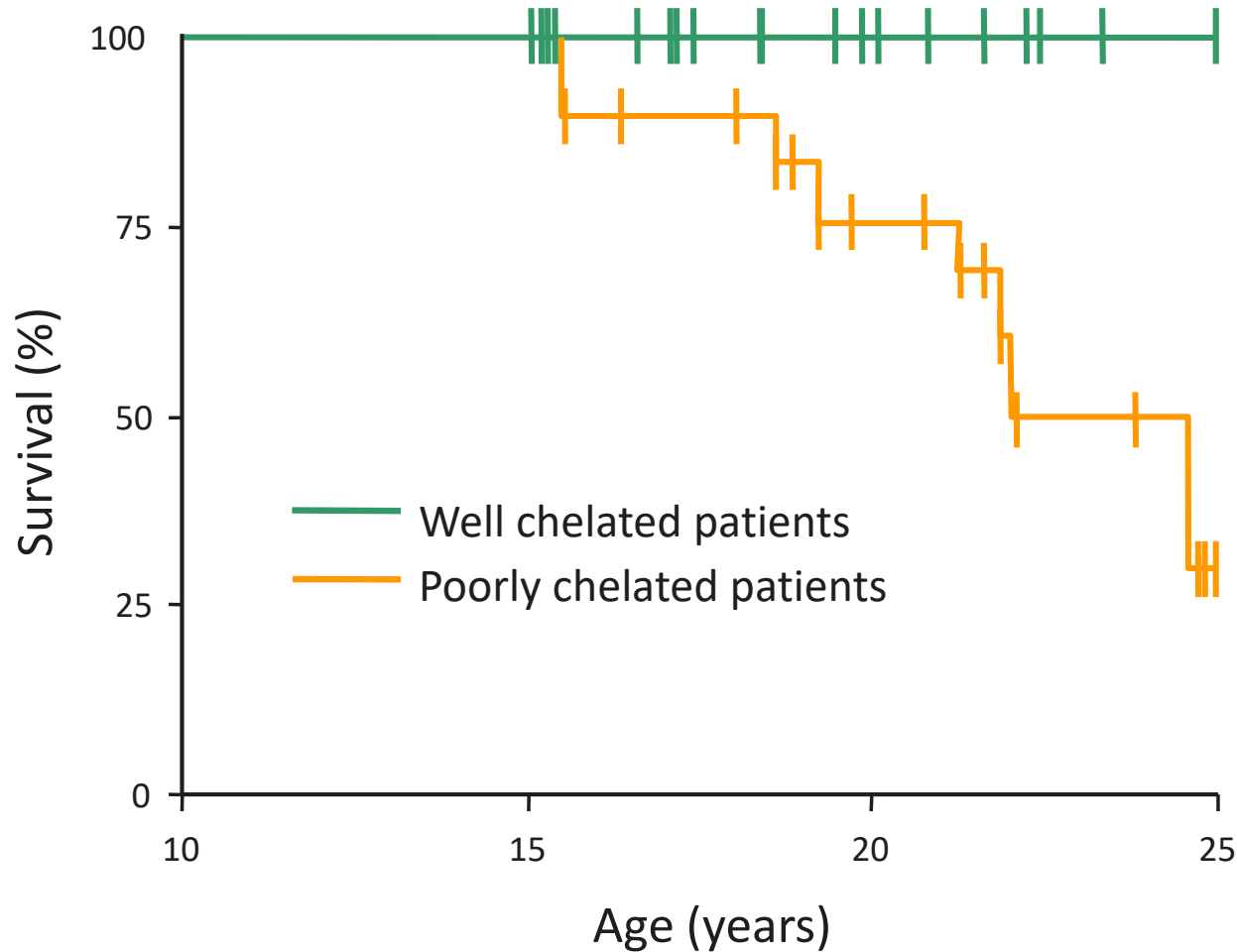
Çalışma	n	Kalp IOL (n)	Tx ERT (U)	SF (µg/L)
Jensen et al. 2003 <sup>1</sup>	12	9	44–254 (mean 115)	1,740–8,715
Glanville 2006 <sup>2</sup>	7	3	100–364 (mean 188)	1,245–16,500 Mean 5,865
Chacko et al. 2007 <sup>3</sup>	11	1	23–257 (median 112)	1,109–6,651
Konen et al. 2007 <sup>4</sup>		1	50–140 (mean 89)	1,260–4,450
Di Tucci et al. 2008 <sup>5</sup>	24	3	16–225 (median 64)	1,300–6,241

1 mL saf RBC =1.08 mg Fe; 1 unite ERT=200–220 mg Fe

Kalp yetmezliği gelişimine diğer morbiditelere eşlik eden demir toksisitesi katkıda bulunabilir



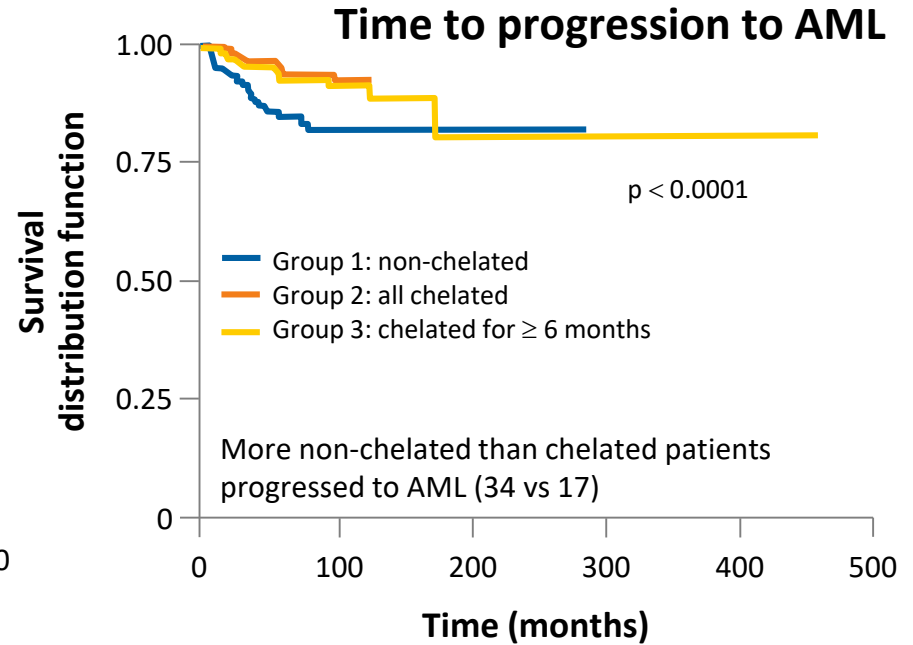
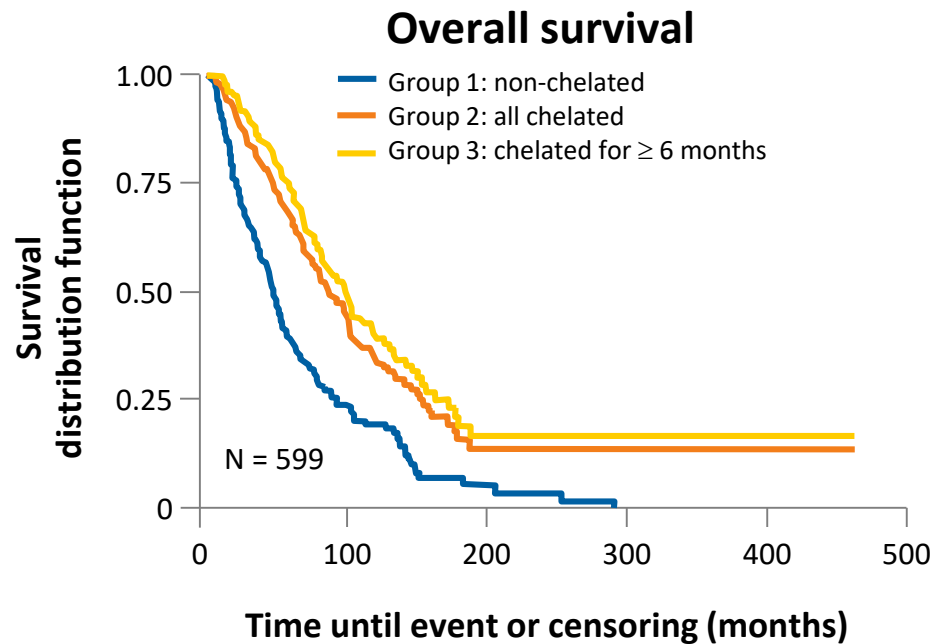
# Yetersiz DFO şelasyonu alan TM hastalarının sadece 1/3'ü 25 yaşına ulaşabilmiştir



# US22 prospektif kayıt çalışması: OS and AML-free survival şelasyon alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek

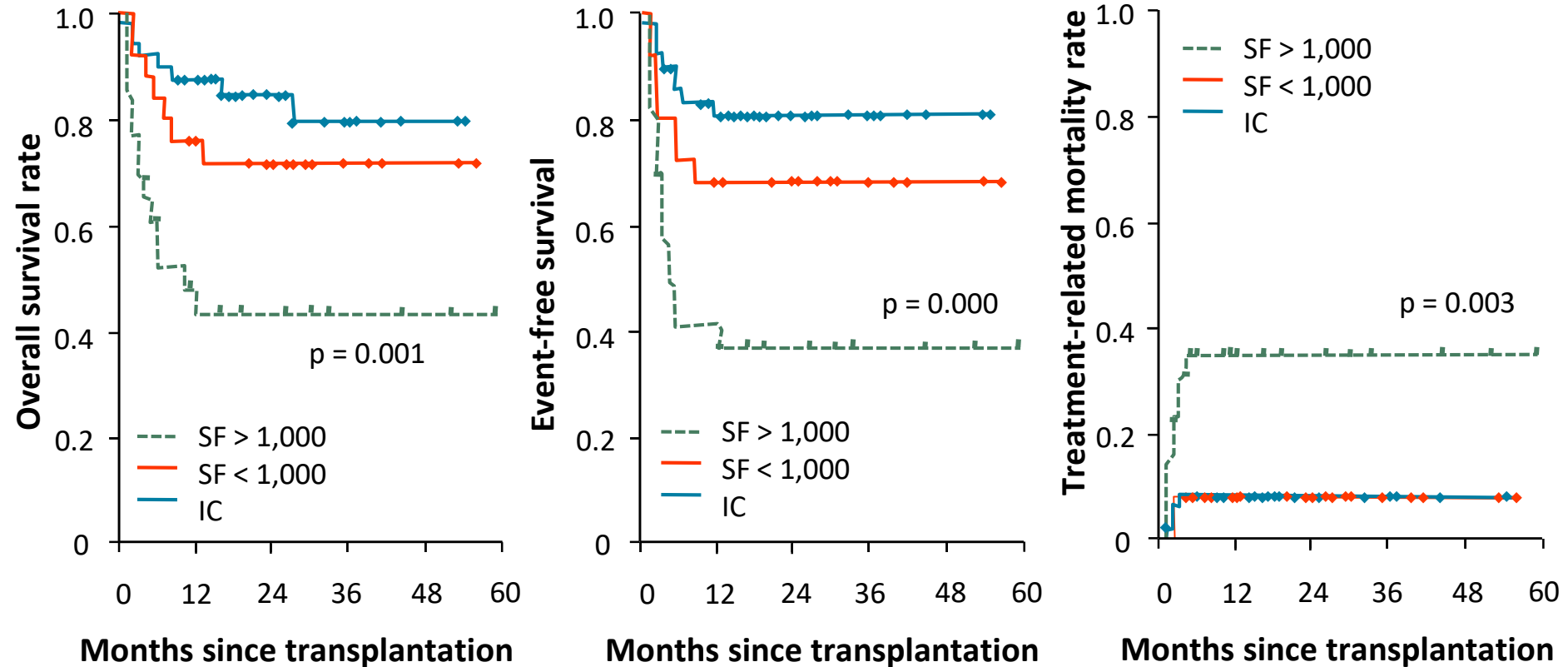
Düşük risk MDS (N = 600, ≥ 18 years of age) ve transfüzyonel demir birikimi

Hastalar şelasyon almayan, ≥ 6 ay şelasyon alan ve , şelasyon alan olarak sınıflanıp 5 yıl izlenmiş



Patient characteristic	Non-chelated (N = 328)	Chelated (N = 271)	Chelated ≥ 6 months (N = 202)
Time to death, median (min, max), months	<b>47.8</b> (43.4, 53.1)	<b>88.0</b> (78.4, 103.0) <sup>a,*</sup>	<b>100.0</b> (83.4, 118.2) *
Deaths, n (%)	239 (72.9)	161 (59.4) <sup>a,***</sup>	115 (56.9) <sup>a,**</sup>
Cause of death, n (%)			
MDS/AML	103 (31.4)	73 (26.9)	53 (26.2)
Cardiac	36 (11.0)	21 (7.7)	15 (7.4)

# HSCT öncesi demir şelasyon tedavisi transplant başarısını arttırır



SF > 1,000 = patients with serum ferritin  $\geq 1,000$   $\mu\text{g/L}$  at the time of HSCT;  
SF < 1,000 = patients with serum ferritin < 1,000  $\mu\text{g/L}$  at the time of HSCT, without ICT;  
IC = patients with serum ferritin decreased to < 1,000  $\mu\text{g/L}$  with ICT before HSCT.

ICT, iron chelation therapy.

# Sonuçlar-1

---

- Demir birikimi transfüzyonlar ve artmış GI demir absorpsiyonu sonucu gelişebilir
- Hepatositlerde demir birikimi siroza kadar ilerleyen fibrozis ve karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir
- Şelasyonsuz izlenen olgularda transfüzyonel demir önce karaciğerde depolanır ve sonra diğer dokulara dağılır
- Demirin ekstrahepatik dağılımı ile kalp ve endokrin dokularda organ toksisitesinin gelişimi kaçınılmazdır
- Transfüzyonel demir birikiminin şiddeti, hastalıklar arasında farklılıklar gösterse de, hepsinde anlamlı demir birikimi ile hastalık morbidite ve mortalitesi doğrudan ilişkilidir.

# Demir şelasyon yönetimi pediatrik ve erişkin hastalarda benzerdir

- Hastaya özel şelasyon
  - Şelasyon tedavisinin amacını belirlemek
    - mevcut demir dengesini sürdürmek
    - negatif demir dengesi sağlamak
  - Hasta için en uygun şelasyon tedavisinin seçimi
  - Demir birikiminin seviye ve eğiliminin monitorizasyonu
    - Yüksek riskli hastayı saptamak (ör; yüksek myokardial demir)
    - Yeterli şelasyon uyumu olmayan hastayı saptamak
    - Şelasyon rejimine yanıtızsız hastaları saptamak
    - Yetersiz/aşırı şelasyondan kaçınmak için zamanında doz ayarlaması yapmak
      - Transfüzyon ile demir birikim hızına göre düşük şelasyon dozunu tanımak
      - Demir düşüşe geçtiğinde şelasyon dozunu ayarlamak
- Yüksek tedavi uyumu, hasta sağlığı üzerinde, spesifik tıbbi tedavilerdeki her türlü gelişmeden çok daha yüksek katkıya sahiptir.

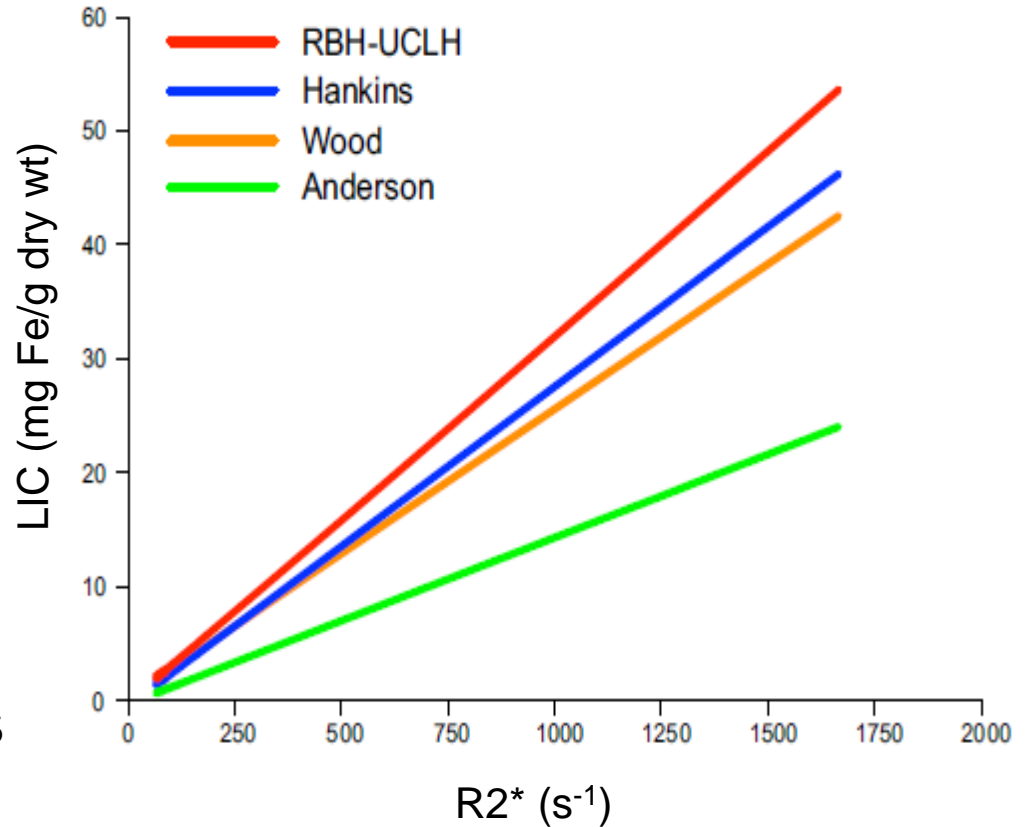
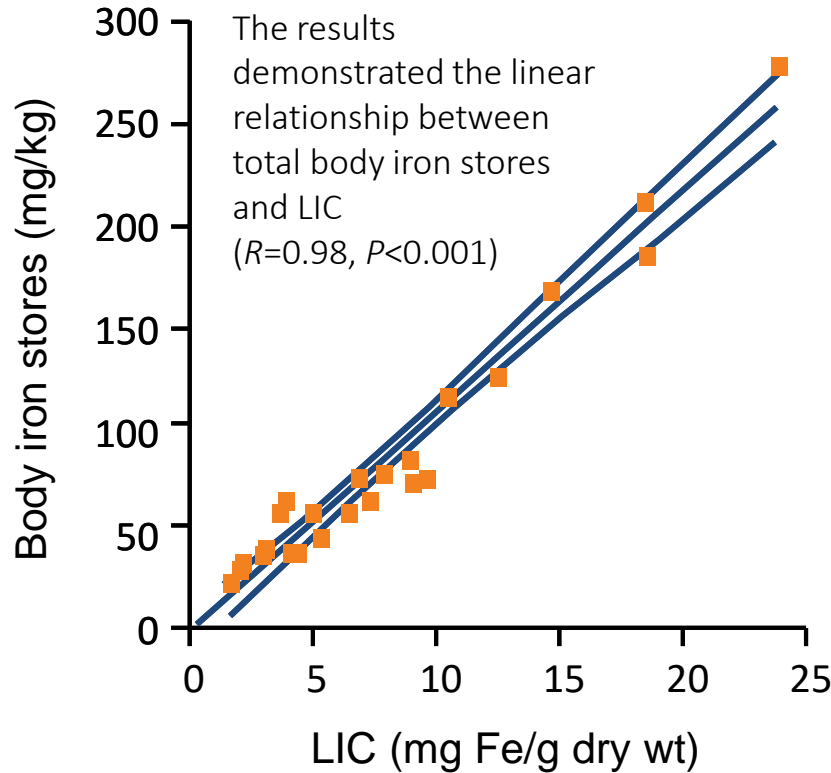
# Demir monitorizasyonu aşırı/yetersiz demir şelasyonundan kaçınmak için esansiyeldir



# MRI ile karaciğer demirinin kantitatif ölçümü (LIC) demir yükünün yönetiminde standart yaklaşımdır.

LIC talasemi major hastalarında vücut demir depolarının güvenilir göstergesidir

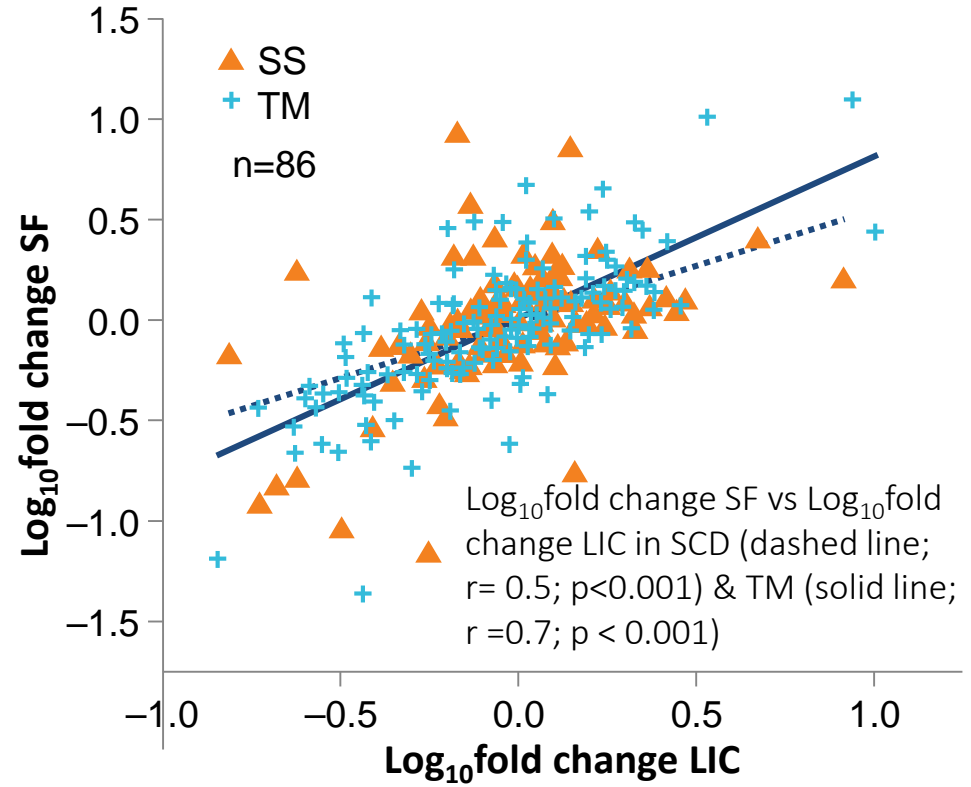
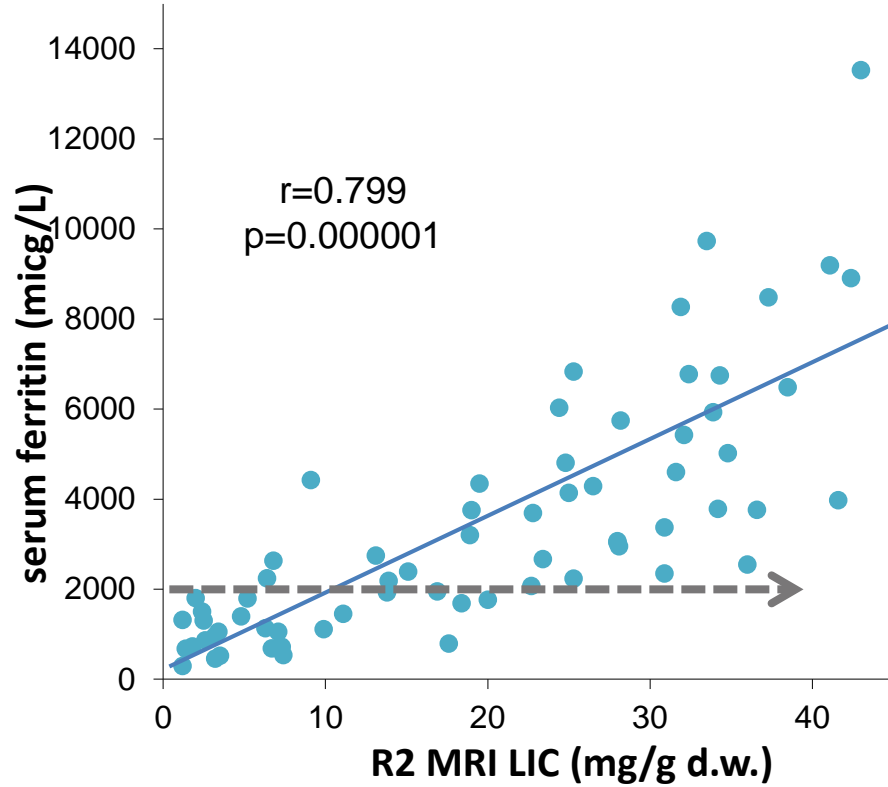
LIC ölçümünde, analiz tekniği ile uygun kalibrasyon eğrisi kullanılmalıdır



$^1 \text{body iron stores (mg/kg)} = \text{liver iron (mg/g d.w.)} \times 10.6$

Slope comparison  $R2^*$  derived LIC calibration methods

# SF demir yükünün monitorizasyonu ve demir şelasyon yönetiminde en sık kullanılan yöntemdir<sup>1</sup>

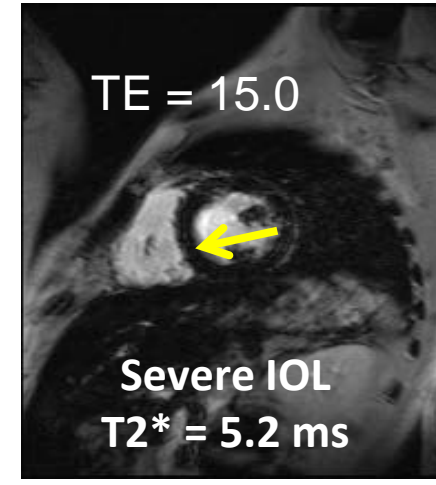
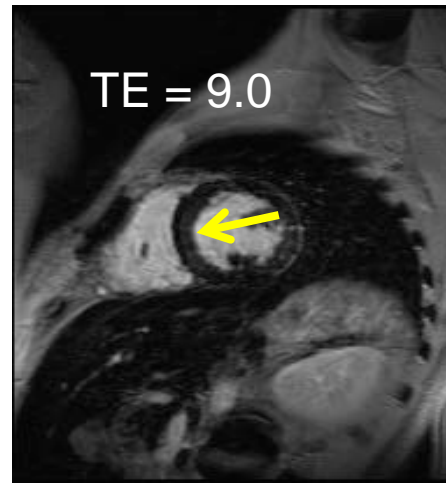
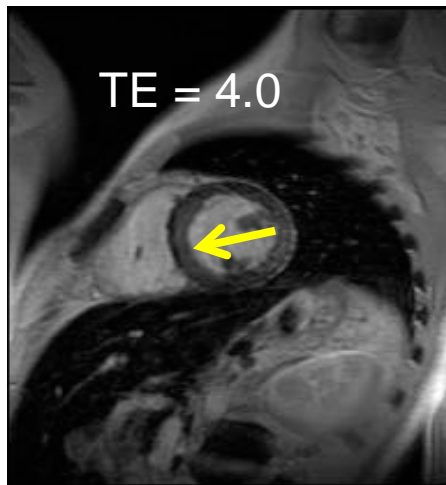
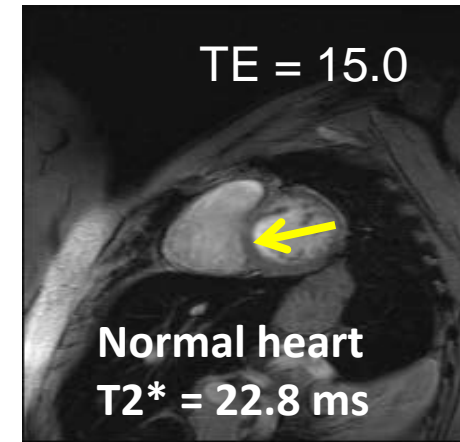
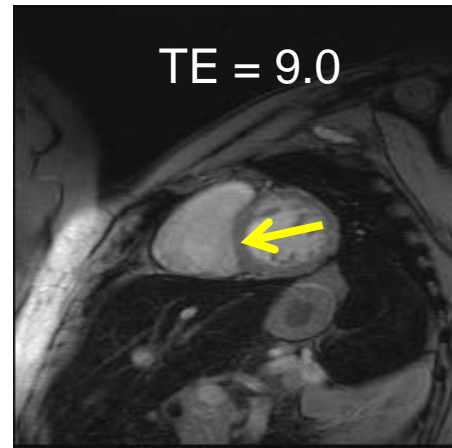
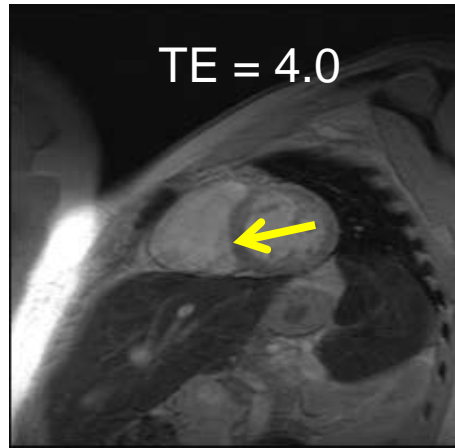


- Genellikle, total vücut demir depolarıyla iyi koreledir ancak belli bir SF değerinin karşılığı olan LIC için prediktif değeri düşüktür<sup>2</sup>
- Benzer SF değerine sahip hastalar çok farklı LIC değerlerine sahip olabilirler<sup>2</sup>

- LIC'daki değişim SF ölçümleriyle yeterince doğrulukla tahmin edilemeyebilir.
- SF eğilimlerine aşırı güven uygunsuz tedavi kararları ve hastanın tedavi uyumuna ilişkin hatalı yorumlara neden olabilir

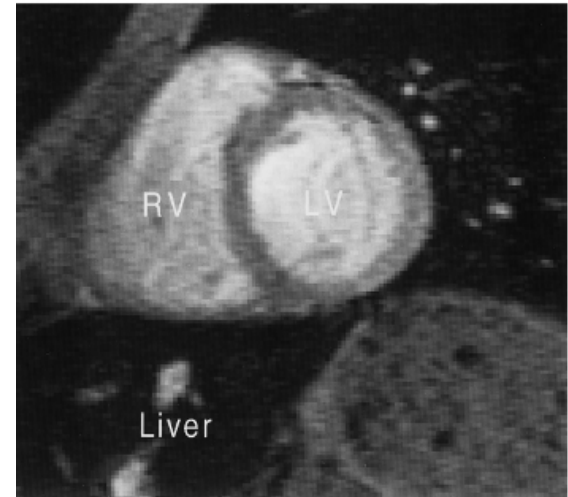
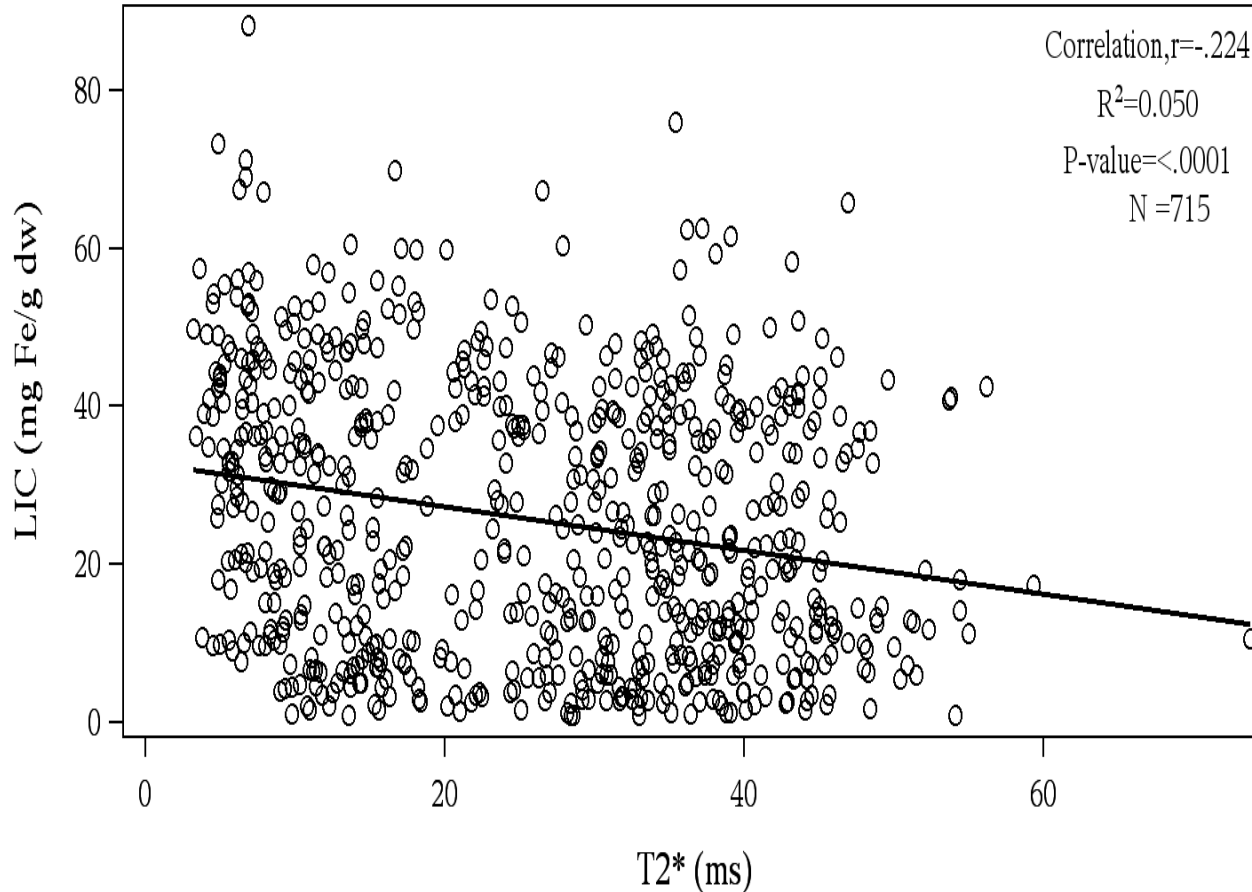


# CMRI kalp demir birikiminin doğru ve tekrarlanabilir ölçümünü sağlar



# Demir şelasyon sağaltımı altında, kalp ve karaciğer demiri arasındaki korelasyon güçlü değildir

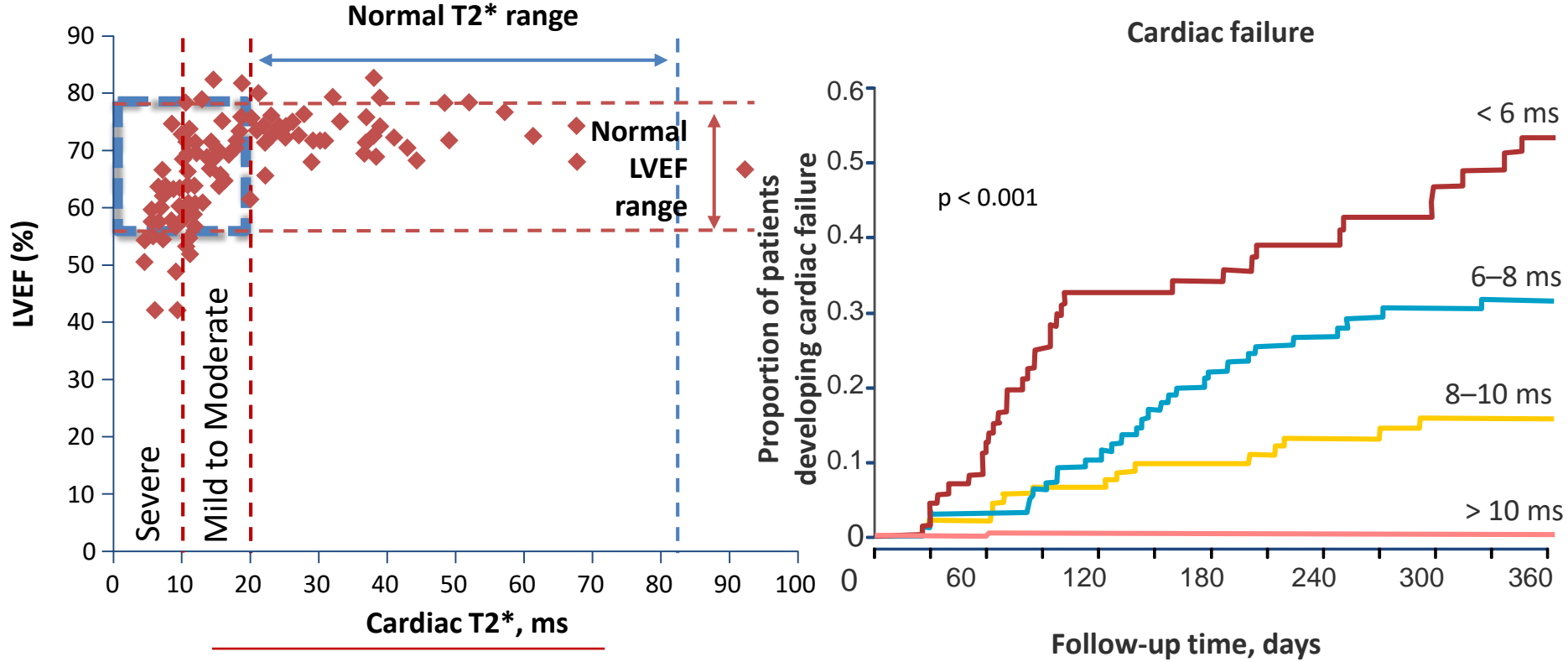
Cross-sectional analysis of LIC and cardiac T2\*: CORDELIA screening data<sup>2</sup>



1. Pennell DJ et al. Haematologica 2012;97(Suppl 1):abst 0928
2. Anderson LJ et al. Eur Heart J 2001;22:2171–2179.

# Kalp MRI prelinik kalp demir birikimini ve kalp yetmezliği için yüksek riskli hastaları saptar

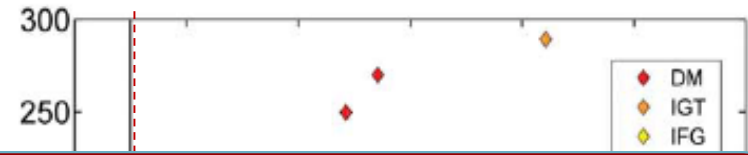
Kalp  $T2^* < 20$  ms LVEF'da anlamlı ve progresif azalma ile ilişkilidir



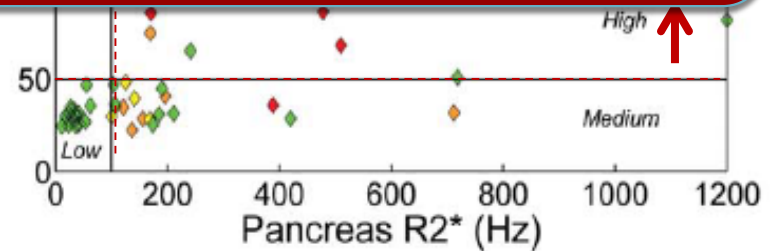
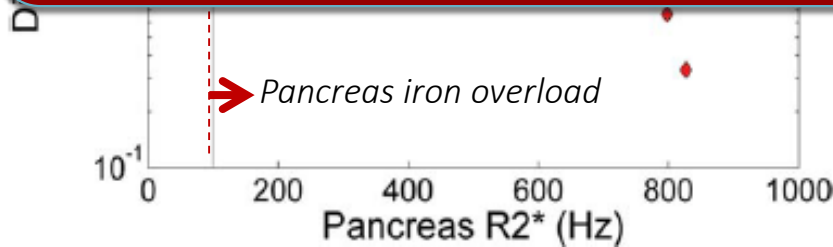
Kalp yetmezlik riski kalp demir birikiminin şiddetindeki artışla paralel olarak anlamlı olarak artmaktadır

# Endokrin dokularda da sessiz demir depozisyonu ile kalıcı doku hasarı arasında bir terapötik dönem var mıdır?

Organ	<10 years of age	>10 years of age
Pituiter <sup>1,2</sup>	Şiddetli demir birikimi 4 yaşta başlayabilir	Büyüme ve gelişme geriliği
Pankreas <sup>2</sup>	Demir depozisyonu yaşamın ilk dekadında başlar	Diabet erişkin yaşama dek manifest hale gelmez



Endokrin organ MRI incelemelerinin standardizasyonuna ve bu ölçümlerin prospektif riskle ilişkisini ortaya koyan çalışmalara gereksinim vardır



# Transfüzyonel demir birikimini nasıl izleyelim?

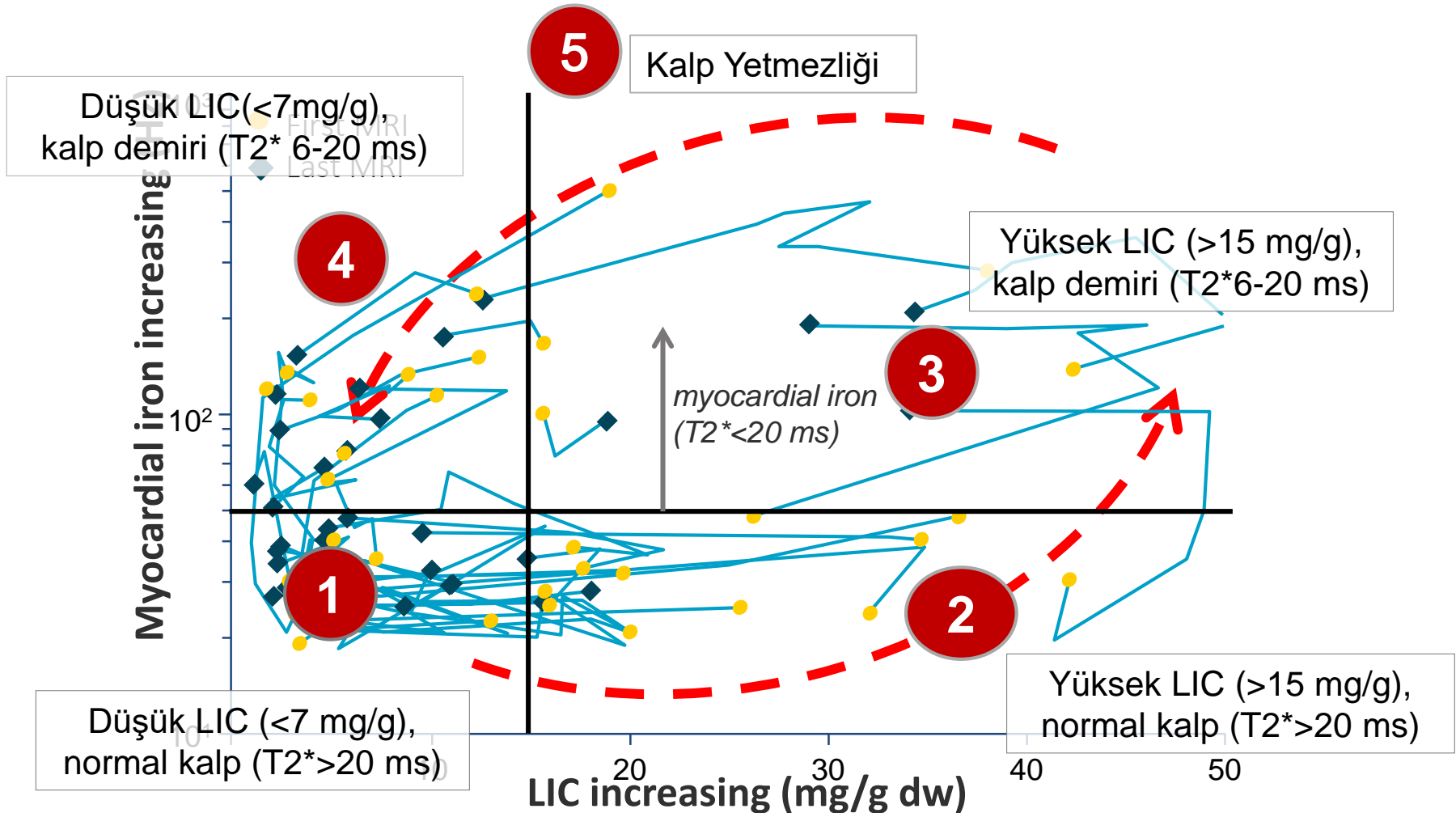
Araç	Optimal aralık	Ne zaman başlanır?	İzlem sıklığı?	Yorumlar	Özet
SF (µg/L)	500–1,000	Transfüzyon başlanınca	Q 3–6 wk - Q 3 mo	Daha sık ölçüm doğruluğunu arttırabilir	<ul style="list-style-type: none"><li>• Optimum seviyeler komplikasyonsuz yaşamla ilişkilidir</li><li>• Kısa dönem etkinlik ve uyumu gösterir</li><li>• Kalp T2* ile zayıf korelasyon</li></ul>
LIC (mg Fe/g dry wt)	3–5	Sedasyonsuz yapılabilen en erken zaman: 5 yaş	Q 1 y	<ul style="list-style-type: none"><li>• Q 2 y; SF &amp; LIC iyi kontrol altında</li><li>• Q 6 ay: LIC&gt;15 mg Fe/g ve SF yanıtı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• TBI, şelasyon etkinliği, ve uzun dönem uyumun daha iyi göstergesi</li><li>• Kalp T2* ile zayıf korelasyon</li></ul>
Cardiac T2* (ms)	> 20	Sedasyonsuz yapılabilen en erken zaman: 8 yaş	Q 1 y	<ul style="list-style-type: none"><li>• Q 2 y; T2*&gt; 20 ms</li><li>• Q 6; T2*&lt; 10 ms</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uzun dönem monitorizasyonun kritik komponenti</li><li>• Kardiyak riskin en doğru göstergesi</li></ul>

## Sonuçlar-2

---

- SF demir şelasyon yönetiminde en sık kullanılan parametredir
- Karaciğer ve kalp demirinin monitorizasyonu günümüzde demir şelasyon yönetiminde standart yaklaşımlardır
  - Kalp ve karaciğer demir 1.5 Tesla MRI cihazlarının çoğunda ölçülebilir ancak doğrulukla sonuç verilmesi, lokal deneyim, özelleşmiş soft-ware ve uygun kalibrasyon eğrisi ile analizine gereksinim gösterir
- MRI ile organ spesifik demir ölçümü ve monitorizasyonu, organ disfonksiyonu nedenli morbidite ve mortaliteleri önleme olanağı sağlamaktadır

# Kalp demirinin birikimi ve uzaklaştırılması karaciğerden sonra gelir



# Lisanslı demir şelatörleri ve özellikleri

	Deferoksamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasiroks (DFX)	
			Suda çözülür	Film-kaplı
Uygulama	SC / IV infüzyon	Oral (tablet and şurup)	Oral tablet	Oral tablet
Doz	20–60 mg/kg/g 8–24 sa	75 -100 mg/kg/g	20-40 mg/kg/g	14-28 mg/kg/g
Sıklığı	5–7 gün/hf	3 doz/gün	Tek doz/gün	
Atılımı	Üriner ve fekal	Başlıca üriner	Başlıca fekal	
En sık yan etkileri	Lokal reax, Yersinia enf., HF işitme kaybı, Retinopati, Büyüme geriliği, Allerji	GI (bulantı, kusma, karın ağrısı), ALT artışı, artralji, nötropeni	GI AEs (diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı), rash, ALT artışı, kreatinin artışı	
Uyarılar		Agranulositoz (1%),	Renal toksisite (6%), GI kanama	
LPI'ı uzaklaştırma	evet (24 sa devamlı inf.)	evet (dozlar arası rebound)	evet	
LIC uzaklaştırma	evet	daha az etkin	evet	
Klinik veri; Kalp LCI havuzunu uzaklaştırma	24h i.v. inf. yararlı	standart DFO'dan daha etkili	Yüksek doz DFO ile karşılaştırılabilir	



# Transfüzyona bağımlı hastaların farklı organ demir yüklerindeki demir şelasyon stratejileri

LIC (mg /g d.w.)	1.5-3.0	3.0-7.0	7.0-15.0	>15.0
SF (µg/L)	500-1000	1000-2500	2500-4000	>4000
Kardiyak T2* MRI >20ms	Mevcut monoterapi rejimini sürdürün	Mevcut monoterapi doz arttırın	DFX 40 mg/kg/d veya DFX (40 mg/kg/d) + DFO (50-60 mg/kg, 5-7 d/w)	
Kalp T2* MRI 10-20 ms (normal LVEF)	DFP 100 mg/kg/d veya DFX doz SF'e göre ayarlanır	DFX 40 mg/kg/d veya DFP 100 mg/kg/d + DFO 50-60 mg / kg, 5-7 d/w DFP 100 mg /kg/d + DFX 40 mg/kg/d		
Kalp T2* MRI 6-10 ms (normal LVEF)				
Kalp T2* MRI <6 ms (normal LVEF)	DFP 100 mg/kg/d + DFO 50-60 mg/kg, 5-7d/w (LIC'e göre doz ayarla) DFP 100 mg/kg/d + DFX 40 mg/kg/d (LIC'e göre doz ayarla)			
KKY	DFP 100 mg/kg/d + DFO 50-60 mg/kg, 7 d/w 24 saat iv infüzyon			

# Sonuçlar

---

- Demir yükü farklı birikim profillerinde karşımıza çıkabilir
- Hastanın ihtiyacına yönelik, uyumunu sağlayacak şelasyon modeli uygun dozda seçilmelidir
- Doz seçimi hastanın vücut ağırlığı temelinde belirlenmelidir
- Demir şelasyon tedavisinde asıl olan monoterapidir ve ancak maksimum tolere edilebilir dozlara yanıtız olgularda kombinasyon tedavisine yönelinir
  - Yanıtız olgularda hasta uyumu sorgulanmalıdır
- Kombinasyon tedavisi temel olarak kalp ve karaciğer şiddetli demir birikimi olan hastalarda her iki alana fokuslanma gereksiniminden doğmaktadır.
- Kombinasyon tedavisinde seçilen şelatörlerin tek başına kullanım ilkelerinde birlikte verilmesi ilave bir risk oluşturmamaktadır

