

Therapie mit Eisenchelatoren bei chronischen Anämien

4

Ausgabe 12
2009
hämotherapie

Prof. Dr. med. Norbert Gattermann

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie

Zusammenfassung

Eisenüberladung bei chronischen Anämien kann zwei Gründe haben. Erstens liegt möglicherweise eine ineffiziente Erythropoese vor, die zu chronisch gesteigerter Eisenresorption im Duodenum führt. Zweitens kann der Patient transfusionsbedürftig sein. In diesem Fall wird ihm mit jeder Erythrozytenkonserve 200 – 250 mg Eisen zugeführt, das der Körper nicht aktiv ausscheiden kann. Eisenüberladung führt auf Dauer zu Organschäden. In Deutschland betrifft das Problem der Eisenüberladung vor allem transfusionsbedürftige ältere Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS). Die bisherige parenterale Standardtherapie mit Deferoxamin verursacht erhebliche Compliance-Probleme. Im September 2006 wurde Deferasirox als wirksamer oraler Eisenchelator zugelassen. Soweit bis jetzt bekannt, ist das Medikament bis auf seltene Fälle von Nieren- oder Leberversagen sicher.

Summary

Iron overload in patients with chronic anemia can have two causes. On the one hand, the anemia may be attributable to ineffective erythropoiesis which also stimulates iron uptake in the duodenum. On the other hand, the patient may be transfusion-dependent, receiving 200 – 250 mg iron with every unit of packed red cells. Since surplus iron cannot be actively eliminated, iron-related organ damage may ensue. In non-mediterranean countries like Germany, the problem mainly affects elderly patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Standard iron chelation therapy with parenteral deferoxamine has been associated with substantial compliance problems. In September, 2006, the oral iron chelator deferasirox was licenced. Apart from rare cases of renal or hepatic failure, the drug is generally safe and effective.

Einleitung

Chronische Anämien können auf zwei verschiedenen Wegen zur Eisenüberladung führen. Einerseits kann sich eine sekundäre Hämochromatose als Folge ausgiebiger Transfusionsbehandlung entwickeln, da dem Patienten mit jeder Erythrozytenkonserve viel Eisen verabreicht wird. Andererseits können Patienten mit chronischer Anämie schon mit Eisen überladen sein, bevor sie ihre erste Bluttransfusion erhalten. Solche Patienten leiden unter Erkrankungen, die in englischsprachigen Lehrbüchern als „iron loading anemias“ bezeichnet werden. Hierfür gibt es keinen äquivalenten deutschen Begriff. In freier Übersetzung könnte man von „Anämien mit Eisenüberladung“ und in der Folge von „erythropoetischer Hämochromatose“ sprechen.

Die **iron loading anemias** sind durch ineffektive Erythropoese gekennzeichnet, d. h. durch einen hohen Anteil erythropoetischer Vorläuferzellen, die während der Ausreifung im Knochenmark zugrunde gehen. Dies führt zu kompensatorischer Steigerung der Erythropoese und gleichzeitig zu einer chronischen Steigerung der Eisenaufnahme im Duodenum. Wenn sich eine behandlungsbedürftige Eisenüberladung entwickelt, ist allerdings neben der

gesteigerten intestinalen Eisenresorption in den meisten Fällen auch eine Transfusionsbehandlung maßgeblich beteiligt.

In **Tabelle 1** findet sich eine Zusammenstellung der häufigsten chronischen Anämien, die zur sekundären Hämochromatose führen. Unter diesen Erkrankungen nimmt die therapierefraktäre asplastische Anämie eine gewisse Sonderstellung ein, da sie nicht durch eine hyperplastische ineffektive Erythropoese, sondern

A Hereditäre Erkrankungen

- 1 Thalassämien
- 2 Sichelzellenanämie
- 3 Pyruvatkinasemangel
- 4 kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA)
- 5 Diamond-Blackfan-Anämie
- 6 hereditäre Sphärozytose
- 7 X-chromosomal vererbte sideroblastische Anämie (ALAS2-Mangel)

B Erworbene Erkrankungen

- 1 erworbene idiopathische sideroblastische Anämie (AISA)
- 2 andere myelodysplastische Syndrome (MDS)
- 3 Osteomyelofibrose
- 4 therapierefraktäre aplastische Anämie

C Übermäßige orale oder parenterale Eisenzufuhr (sehr selten)

↑
Tabelle 1

Häufigste Ursachen einer sekundären Hämochromatose

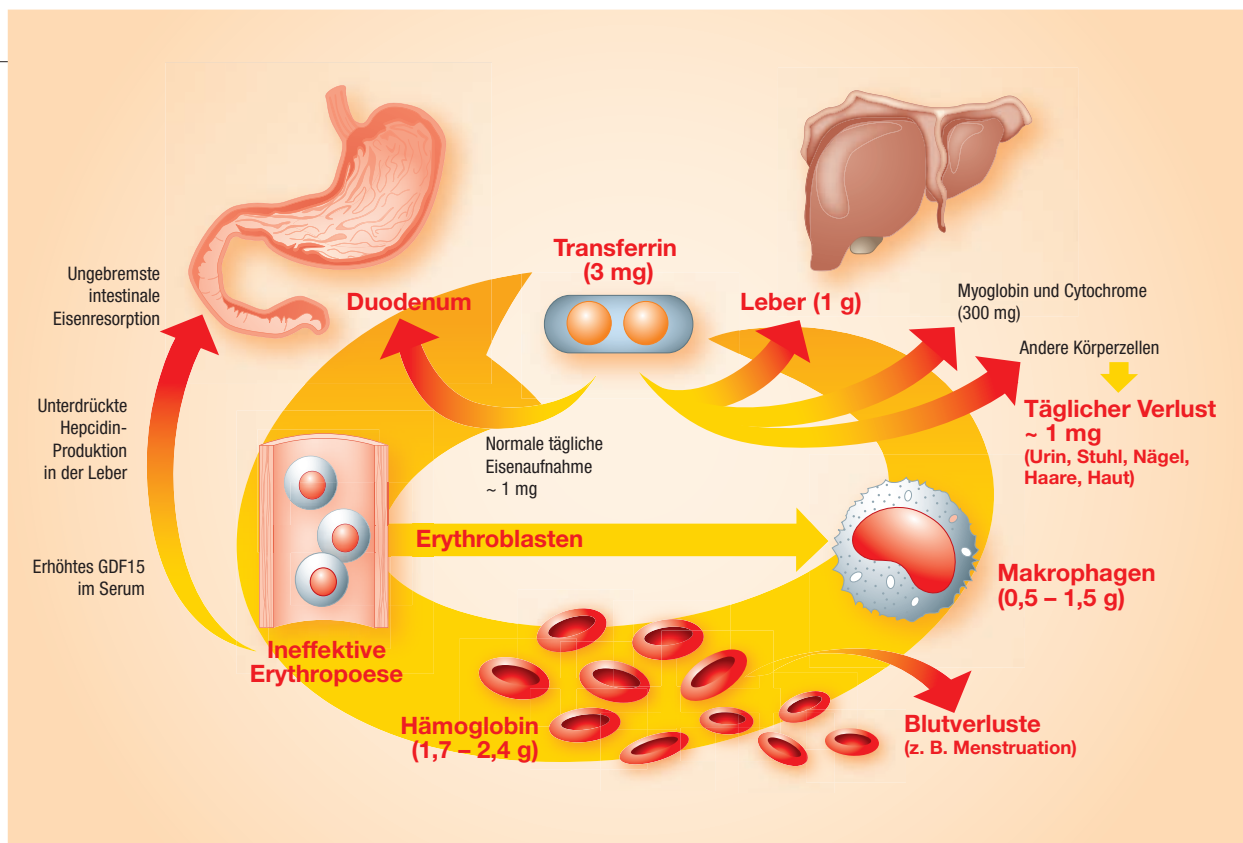


Abbildung 1

durch eine erythropoetische Hypo- bzw. Aplasie gekennzeichnet ist. Hier entwickelt sich eine Eisenüberladung praktisch ausschließlich durch chronische Transfusionsbehandlung.

Gesteigerte Eisenresorption bei ineffektiver Erythropoese

Jahrzehntelang blieb die Suche nach dem Mechanismus der gesteigerten intestinalen Eisenresorption bei ineffektiver Erythropoese erfolglos. Neuere Untersuchungen legen jedoch nahe, dass **Hepcidin und Growth Differentiation Factor 15 (GDF15)** eine wichtige Rolle spielen. Hepcidin ist ein zentraler Regulator

des Eisenstoffwechsels, der die Eisenaufnahme im Duodenum und die Eisenfreisetzung aus den Makrophagen unterdrückt. GDF15 gehört zur Familie der „transforming growth factor beta“-Zytokine und wird von heranreifenden Erythroblasten stark exprimiert und sezerniert. In der Zellkultur unterdrückt GDF15 die Produktion von Hepcidin in Hepatoma-Zellen. Da bei Thalassämie-Patienten die GDF15-Spiegel im Serum extrem erhöht sind, wird eine Suppression der hepatischen Hepcidin-Produktion als wahrscheinliche Ursache der gesteigerten intestinalen Eisenaufnahme angesehen (1). Obwohl die GDF15-Spiegel bei MDS-Patienten bei weitem nicht so stark erhöht sind, findet sich auch hier trotz Eisenüberladung keine adäquate Stei-

gerung der Hepcidin-Produktion (2). Insgesamt beruht das Übermaß an intestinaler Eisenaufnahme bei gesteigerter, ineffektiver Erythropoese offenbar auf fehlender Hepcidin-vermittelter Suppression (siehe Abbildung 1).

Iron loading anemias

Thalassämien und myelodysplastische Syndrome (MDS) einschließlich der erworbenen sideroblastischen Anämie sind die häufigsten Erkrankungen, die zu erythropoetischer Hämochromatose führen. Sie werden daher im Folgenden etwas ausführlicher kommentiert.



Bei den sekundären Hämochromatosen ist zuerst das retikuloendotheliale System von der Eisenüberladung betroffen, später kommt es wahrscheinlich durch Umverteilung auch zur Eisenakkumulation in parenchymatösen Organen. Die klinischen und pathologischen Befunde sind ganz ähnlich wie bei der hereditären Hämochromatose (3). Es findet sich häufig eine Hepatosplenomegalie, die Leberfunktion ist bei Diagnosestellung aber meistens normal oder nur gering beeinträchtigt. Die Leberbiopsie zeigt Eisenablagerungen, die von denen bei hereditärer Hämochromatose nicht zu unterscheiden sind. Nach einem Krankheitsverlauf von drei oder vier Jahrzehnten hat sich häufig eine feinknotige Leberzirrhose entwickelt. Die

Eisenüberladung kann zu einem manifesten Diabetes mellitus oder einer pathologisch verminderten Glukosetoleranz führen. Verstärkte Hautpigmentation findet sich nur selten. Im weiteren Krankheitsverlauf können Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz sowie endokrinologische Probleme auftreten.

Thalassämien

Unter den hereditären Ursachen einer erythropoetischen Hämochromatose stellen die Thalassämien mit Abstand das größte Kontingent.

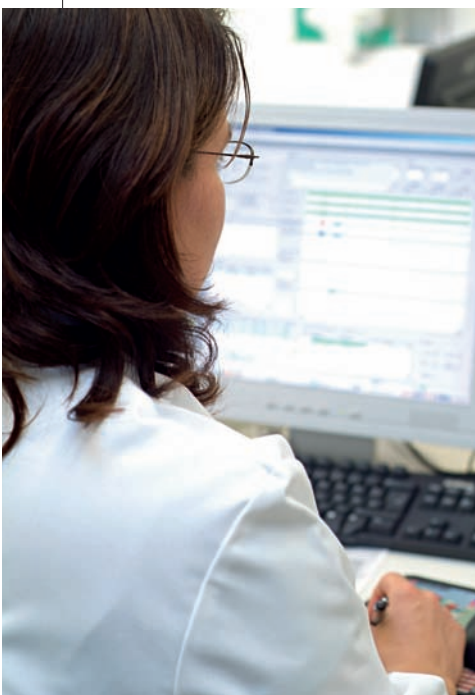
Die *Thalassaemia minor* führt, entweder aufgrund eines heterozygoten α -Globinkettendefektes oder aufgrund eines Defektes in ein oder zwei α -Globinketten-Genen, nur zu leichter Anämie und geringfügiger Ineffizienz der Erythropoese. Deshalb entwickeln solche Patienten keine Eisenüberladung. Falls dies doch der Fall ist, liegt möglicherweise gleichzeitig eine homozygote Anlage für hereditäre Hämochromatose vor (4). Die *Hämoglobin-H-Krankheit*, eine α -Thalassämie mit Deletion von drei der vier α -Globinketten-Gene, kann im höheren Lebensalter mit Eisenüberladung einhergehen (5).

Patienten mit homozygoter β -Thalassämie (*Thalassaemia major*) oder

Thalassaemia intermedia oder der Kombination einer β -Thalassämie mit der HbE-Anlage leiden unter ausgeprägter Ineffizienz der Erythropoese. Kompensatorisch kommt es zur massiven Ausweitung der Markräume mit Verdickung der Schädelkalotte und Hervortreten der Backenknochen sowie allgemeiner Osteoporose. Das Körperwachstum ist verzögert. Die Ineffizienz der Erythropoese verursacht durch Steigerung der enteralen Eisenresorption schon früh eine retikuloendotheliale und parenchymatöse Eisenüberladung. Diese wird durch das gleichzeitige Vorliegen von Mutationen im HFE-Gen nicht nennenswert beeinflusst (6).

Um die nachteiligen Auswirkungen der Anämie und der massiven Ausweitung der Markräume bei Kindern mit *Thalassaemia major* zu mildern, wird seit mehr als zwei Jahrzehnten die Therapiestrategie einer intensiven Transfusionsbehandlung verfolgt (7). Diese verschlimmert jedoch die ohnehin vorhandene Eisenüberladung, wenn nicht gleichzeitig eine intensive Behandlung mit Chelatbildnern erfolgt.

Wann sollte die Chelationsbehandlung begonnen werden? Einerseits kann ein verzögerter Beginn zu Organschäden durch Eisenüberladung führen, andererseits ist bei frühzeitigem Beginn die Gefahr von





Therapeutischer Index

Tägliche Desferrioxamin-Dosis (mg/kg)
Serum-Ferritin (µg/l)

< 0,025

Desferrioxamin-Nebenwirkungen am höchsten. Diese Nebenwirkungen können sich in Form von Wachstumsstörungen und Hörschäden manifestieren (8–10). Sie hängen davon ab, wie stark Desferrioxamin im Verhältnis zur Eisenüberladung dosiert wird. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung bei Kindern unter drei Jahren begonnen wird. Um Überdosierungen zu vermeiden, ist es hilfreich, den therapeutischen Index zu beachten. Wenn der Quotient aus täglicher Desferrioxamin-Dosis (mg/kg) und Serum-Ferritin (µg/l) den Wert 0.025 überschreitet, sollte die Dosis vermindert werden.

Im Allgemeinen wird mit der Eisenchelation begonnen, wenn das Ferritin auf über 1000 ng/ml angestiegen ist oder wenn 10 bis 20 Transfusionen verabreicht worden sind (11).

Bei *Thalassaemia intermedia* ist das Ausmaß der Eisenüberladung sehr variabel, aber meistens geringer als bei *Thalassaemia major*. Dementsprechend kann die Behandlung später begonnen werden.

Das Serum-Ferritin ist nur eingeschränkt geeignet, den Zeitpunkt des Therapiebeginns festzulegen, da es die parenchymatöse Eisenüberladung bei *Thalassaemia intermedia* häufig unterschätzt (12). Eine Leberbiopsie liefert dagegen eine eindeutige Therapieindikation, wenn der Eisengehalt mehr als 7 mg pro Gramm Lebertrockengewicht beträgt.

Bei den meisten Patienten mit *Thalassaemia intermedia* wird im Verlauf der Erkrankung eine intensive Transfusionsbehandlung erforderlich, sodass spätestens ab diesem Zeitpunkt die Therapie mit einem Chelatbildner zum Einsatz kommen sollte.

Eine konsequente Chelatorbehandlung hat große prognostische Bedeutung. Die Wahrscheinlichkeit, über 25 Jahre alt zu werden, betrug bei Patienten mit adäquater Chelatortherapie 100 %, bei unzureichend behandelten Patienten dagegen nur etwa 30 % (13). Patienten, bei denen zwei Drittel aller Ferritinbestimmungen unter 2500 ng/ml lagen, hatten signifikant weniger kardiale Komplikation als Patienten, deren Ferritinwerte

eine stärkere Eisenüberladung anzeigten (14).

Sichelzellenanämie

Die Symptomatik der Sichelzellenanämie ist äußerst variabel. Eine Transfusionsbehandlung wird im Allgemeinen erst relativ spät erforderlich und erfolgt sporadisch, um akute Krisen zu behandeln oder zu verhindern. Mit der Transfusionsbehandlung soll das Gesamt-Hämoglobin angehoben und der Anteil des HbS auf unter 30 % gesenkt werden. Durch den erhöhten Anteil von HbA verbessert sich die Sauerstofftransportkapazität des Blutes, durch den verdünnten Anteil an HbS-haltigen Erythrozyten vermindert sich die Tendenz zum „Sicheln“ und durch den Ausgleich der Anämie verringert sich die Stimulation der Erythropoese, die das pathologische HbS hervorbringt. Eine frühzeitige und regelmäßige Transfusionsbehandlung kann bei Patienten indiziert sein, die rezidivierend manifeste oder klinisch stumme, nur durch Kernspintomographie nachweisbare, Schlaganfälle erleiden (15, 16). Diese Patienten scheinen von regelmäßigen Transfusionen (mind. einmal pro Monat) zu profitieren (17).



Früher wurde einer möglichen Eisenüberladung bei Sichelzellenanämie wegen der stark eingeschränkten Überlebenszeit der Patienten wenig Aufmerksamkeit geschenkt. In den letzten Jahrzehnten hat sich jedoch die Lebenserwartung der Patienten deutlich verbessert (42 Jahre bei Männern und 48 Jahre bei Frauen), sodass die Eisenüberladung klinisch relevant werden kann (18). Transfusionsbehandlung, gesteigerte intestinale Eisenresorption bei ineffizienter Erythropoese sowie Eisenablagerungen durch die chronische Hämolyse tragen zur Eisenüberladung bei Sichelzellenanämie bei (19).

Im Vergleich zur üblichen Transfusionsbehandlung können Austauschtransfusionen die Gefahr der Eisenüberladung deutlich vermindern oder sogar zur Rückbildung der Eisenüberladung beitragen (20). Eine solche Behandlung ist jedoch wegen schlechter Venenverhältnisse oder organisatorischer Schwierigkeiten nicht immer möglich.

Die Indikation zur Behandlung mit Chelatbildnern wird analog zu Patienten mit Thalassämien oder anderen „iron loading anemias“ gestellt. Bei Patienten mit Sichelzellenanämie, die häufig vasookklusive Krisen erleiden, ist allerdings die Abschätzung der Eisenüberladung schwierig, da das Ferritin im Serum im An-



schluss an solche Krisen über Wochen stark erhöht ist (20,21). Deshalb ist eine bioptische Bestimmung des Lebereisengehaltes und idealerweise auch eine kernspintomographische Messung der kardialen Eisenakkumulation vor Therapiebeginn und als Verlaufskontrolle sinnvoll.

Pyruvatkinasemangel

Bei PK-Mangel kommt es aufgrund der verminderten ATP-Bildung zu beeinträchtigter Verformbarkeit der Erythrozyten. Eine hämolytische Anämie kann sich schon beim Neugeborenen mit einem schweren Ikterus manifestieren. Später besteht eine chronische hämolytische Anämie variablen Schweregrades (Hb 4–10 g/dl), die häufig zur Bildung von Pigmentgallensteinen führt. Patienten mit Pyruvatkinasemangel können eine Eisenüberladung entwickeln, ohne Transfusionen erhalten zu haben (22–26). Gleichzeitig vorliegende HFE-Mutationen scheinen darauf keinen wesentlichen Einfluss zu haben

(27). Dagegen ist, ähnlich wie bei Thalassämie (28) oder Kugelzellenanämie (29), im Anschluss an eine Splenektomie mit beschleunigter Eisenüberladung zu rechnen (26); der zugrundeliegende Mechanismus ist allerdings nicht bekannt. Um eine progrediente Eisenakkumulation bei Pyruvatkinasemangel zu erkennen, reicht es wahrscheinlich, regelmäßige Kontrollen des Serumferritins vorzunehmen. Bei deutlich erhöhten Werten sollten bildgebende Verfahren (MRI) zum Einsatz kommen, um das Ausmaß der Eisenüberladung und damit die Behandlungsbedürftigkeit einschätzen zu können.

Kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA)

Kongenitale dyserythropoetische Anämien sind seltene Erkrankungen, die durch leichte bis mäßiggradige normozytäre oder makrozytäre Anämie, vielfältige morphologische Anomalien der erythropoetischen Vorläuferzellen und der Erythrozyten



sowie eine ausgeprägte Ineffektivität der Erythropoese gekennzeichnet sind (30,31). Die CDA können in drei Typen eingeteilt werden, die sich durch Erbgang, licht- und elektronenmikroskopische Befunde der erythropoetischen Zellen und gewisse serologische Befunde unterscheiden. Der häufigste Typ, CDA II, wird auf abnorme Prozessierung von N-Glykanen zurückgeführt, die in erythropoetischen Zellen aberrante Glykosylierung von Membranproteinen, Störungen des Zytoskeletts (30,32,33) und vermutlich weitere funktionelle Auswirkungen unvollständig prozessierter Glykoproteine hervorruft (34). Genetische Kopp-

lungsanalysen ergaben Hinweise auf einen mutierten Genlocus auf dem langen Arm von Chromosom 20 (q11.2). Bislang konnte für CDA II jedoch kein einheitlicher Enzym- bzw. Gendefekt identifiziert werden (31).

Auch wenn es nur wenige Veröffentlichungen hierzu gibt, scheint die sekundäre Hämochromatose bei CDA eine regelmäßige, manchmal schwerwiegende Komplikation zu sein (35). Sie entwickelt sich auch ohne Transfusionstherapie und ist wohl davon abhängig, wie stark die Ineffektivität der Erythropoese ausgeprägt ist. Die Eisenüberladung bei CDA nimmt altersabhängig zu, mit ähnlicher Kinetik wie bei hereditärer Hämochromatose. Zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr überschreitet das Ferritin im Serum meistens die obere Normgrenze (35). Gelegentlich wird durch die Manifestationen der Eisenüberladung erst in höherem Lebensalter die Diagnose einer CDA gestellt (36,37). Der zugrundeliegende Protein-Glykosylierungsdefekt begünstigt möglicherweise die Entwicklung einer Leberzirrhose (34) und anderer Auswirkungen der Eisentoxizität. Das Vorliegen heterozygoter HFE-Mutationen scheint die Eisenüberladung bei CDA nicht zu verstärken (38,39). Auch ohne den Einfluss von HFE-Mutationen ist das Ausmaß der Eisenakkumulation sehr variabel. Be-

richte über schwere siderotische Organschäden mit Todesfolge stammen bei Patienten mit CDA aus einer Zeit, als noch keine regelmäßigen Bestimmungen des Ferritins durchgeführt wurden. Da die Anämie bei CDA häufig nicht sehr ausgeprägt ist, sollte an die Möglichkeit gedacht werden, durch Aderlässe eine wirksame Eisenentleerung zu erreichen (40).

Hereditäre Sphärozytose (Kugelzellenanämie)

Nach den Untersuchungen von Pootrakul et al. (41) ist bei hereditärer Sphärozytose (HS) die Steigerung der intestinalen Eisenaufnahme viel geringer ausgeprägt als bei den Thalassämien, trotz ähnlicher Expansion der Erythropoese. Der Grund hierfür ist noch nicht geklärt. Bislang wurden jedoch mindestens 17 Patienten mit hereditärer Sphärozytose beschrieben, die ohne Transfusionsbehandlung eine Eisenüberladung entwickelt haben (42–44). Da diese Patienten gleichzeitig ein Hämochromatose-Gen geerbt hatten, ist es schwer zu beurteilen, wie groß der Einfluss der hämolytischen Anämie auf die Entwicklung der Eisenüberladung war. Es wurde jedoch beobachtet, dass sich die Eisenakkumulation fortsetzte, nachdem die Hämolysen durch Splenektomie ge-





bessert war. Wenn die Diagnose einer hereditären Sphärozytose sehr spät gestellt wird, kann es zum Leberversagen und zu Hepatomen kommen (43,45,46). In zwei Veröffentlichungen wird darüber berichtet, dass die Kombination von hereditärer Sphärozytose und hereditärer Hämochromatose auch dann zur Eisenüberladung führen kann, wenn beide Anlagen nur heterozygot vorliegen (43,47).

Andere hämolytische Anämien

Bei anderen hämolytischen Anämien, hereditär oder erworben, kommt es im allgemeinen nur dann zur klinisch relevanten Hämosiderose, wenn eine chronische Transfusionsbehandlung erforderlich ist. Dies könnte daran liegen, dass eine Expansion, aber keine wesentliche Ineffizienz der Erythropoese vorliegt. Vermutlich wird der Faktor, der die ungezügelt intestinale Eisenaufnahme bewirkt, vor allem bei der intramedullären Hämolyse erythropoetischer Vorläuferzellen freigesetzt.

X-chromosomal vererbte sideroblastische Anämie

Das typische morphologische Kennzeichen sideroblastischer Anämien sind die sogenannten Ringsideroblasten. Dies sind pathologische erythropoetische Vorläuferzellen, die in der Eisenfärbung (Berliner-Blau-Färbung) zahlreiche grobe Granula aufweisen, die ringförmig um den Zellkern herum angeordnet sind. Elektronenmikroskopisch zeigt sich, dass die blau-grün gefärbten Granula Mitochondrien entsprechen, die stark mit Eisen überladen sind.

Hereditäre sideroblastische Anämien sind genetisch und klinisch heterogen. Die häufigste Form ist X-chromosomal vererbt (XLSA, X-linked sideroblastic anemia) und beruht auf Mutationen im Gen der δ -Aminolaevulinsäure-Synthase (ALAS2) (48). Hierbei handelt es sich um ein Schlüsselenzym der Häm synthese in den Mitochondrien. Bei unzureichender Enzymaktivität ist die Porphyrinsynthese beeinträchtigt. Deshalb kann das in großer Menge in die Mitochondrien importierte Eisen nicht in Protoporphyrin IX (unmittelbare Vorstufe des Häms) eingebaut werden, sondern akkumuliert in der Mitochondrienmatrix. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit XLSA lässt sich durch Gabe von Pyridoxin (Vit B6) die Anämie bes-

sern, da Pyridoxin als Kofaktor die Funktion der ALAS2 unterstützt.

Alle Patienten mit hereditärer sideroblastischer Anämie weisen eine ausgeprägte Ineffektivität der Erythropoese auf und entwickeln deshalb eine Eisenüberladung, die jedoch nicht mit der Ausprägung der Anämie korreliert. Selbst bei Patienten mit geringer Anämie kann sich eine Leberzirrhose entwickeln (3,49). Es ist daher sinnvoll, das Ausmaß der Eisenüberladung durch Leberbiopsie und Kernspintomographie des Herzens abzuschätzen.

Bei Patienten, die gut auf Pyridoxin angesprochen haben oder nur eine schwach ausgeprägte Anämie haben, stellen Aderlässe die wirksamste Methode der Eisendepletion dar, die jedoch bei schwerer Anämie oder gar Transfusionsbedürftigkeit nicht zum Einsatz kommen kann. Wenn die Eisenüberladung konsequent mit Hilfe eines Chelatbildners verringert wird, kann sich dies günstig auf die Anämie auswirken (3,50,51).

Erworbene sideroblastische Anämie (acquired idiopathic sideroblastic anemia, AISA)

Die erworbene idiopathische sideroblastische Anämie ist eine klonale

Knochenmarkerkrankung, die sich meistens als mäßiggradige Anämie mit stabilem, benignem Verlauf präsentiert. Wenn sich die dysplastischen Veränderungen auf die Erythropoese beschränken, kann man auch von „reiner sideroblastischer Anämie“ (pure sideroblastic anemia, PSA) sprechen und braucht eine leukämische Transformation nicht zu befürchten (52,53). Dennoch wird die Erkrankung unter der Bezeichnung RARS (refractory anemia with ringed sideroblasts) von der WHO als myelodysplastisches Syndrom eingeordnet.

Die Pathophysiologie der erworbenen sideroblastischen Anämie ist noch nicht geklärt. Die frühere Annahme einer Störung in der Häm- bzw. Porphyrinsynthese ist nicht haltbar, da Protoporphyrin IX in den erythropoetischen Zellen nicht erniedrigt, sondern erhöht ist. Eine alternative Erklärungsmöglichkeit bietet sich durch Defekte der mitochondrialen Atmungskette. Wenn diese zu vermindertem Sauerstoffverbrauch und damit zu erhöhtem O_2 in der Mitochondrienmatrix führen, kann Eisen, das in zweiwertiger Form (Fe^{2+}) durch die innere Mitochondrienmembran importiert wird, zu Fe^{3+} oxidieren. In dieser Form lässt es sich jedoch von der Ferrochelatase nicht in Protoporphyrin IX einbauen und akkumuliert deshalb

in den Mitochondrien. Im Einklang mit dieser Hypothese finden sich bei einem Teil der Patienten klonale Mutationen in der mitochondrialen DNA, die wichtige Komponenten der mitochondrialen Atmungskette kodiert (53–56).

Bei der erworbenen sideroblastischen Anämie führt eine Behandlung mit Pyridoxin nicht zum Erfolg. Im Falle einer Besserung durch Pyridoxin muss an die Möglichkeit gedacht werden, dass eine XLSA vorliegt, die sich manchmal erst im höheren Lebensalter manifestiert (57). Für die erworbene sideroblastische Anämie gibt es keine kausale Therapie. Eine Eisenchelation ist erforderlich, da die ineffektive Erythropoese eine gesteigerte intes-



tinale Eisenaufnahme verursacht und die meisten Patienten außerdem transfundiert werden müssen. Wegen der chronischen Transfusionsbedürftigkeit ist es empfehlenswert, schon frühzeitig, beispielsweise nach 20 Erythrozytenkonzentraten, mit der Chelationsbehandlung zu beginnen.

Myelodysplastische Syndrome

In Deutschland und anderen mittel- und nordeuropäischen Ländern sind die myelodysplastischen Syndrome, die eine Inzidenz von $\sim 4/100.000$ pro Jahr aufweisen (58,59), die häufigste Ursache einer sekundären Hämochromatose, da Thalassämien hier selten sind.

Die myelodysplastischen Syndrome sind klonale Stammzellerkrankungen, die mit Reifungsstörungen in verschiedenen hämatopoetischen Zelllinien und einer gesteigerten Apoptoseaktivität einhergehen. Es liegt eine ausgeprägte Ineffektivität der Hämatopoese vor.

Über 95 % der Patienten mit MDS sind anämisch, und die meisten von ihnen werden im Verlauf der Erkrankung transfusionsbedürftig. Wie bei ineffektiver Erythropoese nicht anders zu erwarten, weisen viele Patienten bei Diagnosestellung bereits



erhöhte Ferritinwerte auf. Nach unserer Erfahrung kommt es allerdings nur selten vor, dass das Serum-Ferritin vor Beginn regelmäßiger Transfusionen auf mehr als 1000 ng/ml erhöht ist. Der wichtigste Faktor für die Entstehung einer sekundären Hämochromatose ist auch bei MDS-Patienten die chronische Transfusionsbehandlung.

MDS-Patienten, die chronisch transfusionsbedürftig sind, haben eine deutlich schlechtere Lebenserwartung, was sowohl mit einer sekundären Hämochromatose als auch mit einer ungünstigeren Knochenmarkserkrankung zusammenhängen kann (60). Die spanische MDS-Arbeitsgruppe konnte jedoch kürzlich in einer großen retrospektiven Analyse zeigen, dass die Eisenüberladung ein ungünstiger prognostischer Faktor bleibt, selbst wenn in einer multivariaten Analyse die Transfusionsabhängigkeit bereits berücksichtigt wurde (61).

Die Indikation für eine Eisenchelator-Behandlung muss bei MDS differenziert gestellt werden. Patienten mit „fortgeschrittenem MDS“, d.h. mit erhöhtem Blastenanteil im Knochenmark oder Blut (RAEB-I und RAEB-II gemäß WHO-Klassifikation) haben eine schlechte Prognose

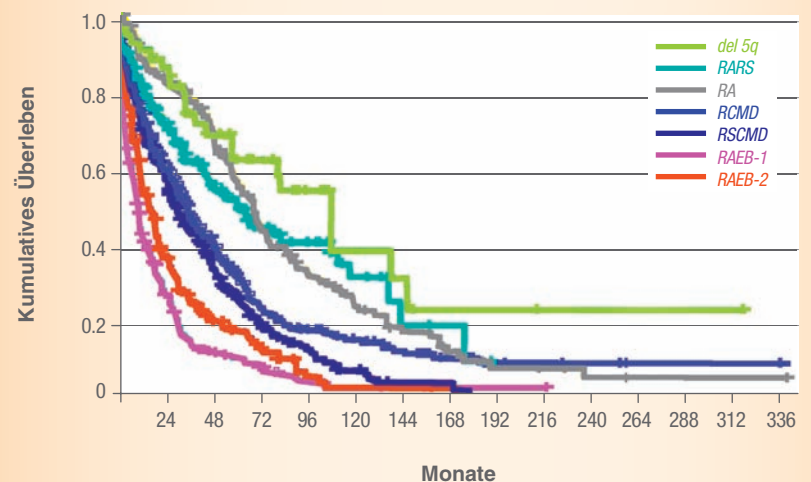
(Abbildung 2). Etwa ein Viertel dieser Patienten entwickelt im weiteren Krankheitsverlauf eine akute Leukämie, die schwer zu behandeln ist. Aber auch ohne leukämische Transformation versterben viele Patienten wegen ausgeprägter hämatopoetischer Insuffizienz an Infektionen und Blutungen. Die meisten Patienten mit RAEB-I und RAEB-II leben daher nicht lange genug, um die Komplikationen einer Eisenüberladung klinisch zu manifestieren. Wenn aber kein klinischer Nutzen zu erwarten ist, sollte die Indikation für Chelatbildner sehr zurückhaltend gestellt werden.

Anders ist die Situation bei Patienten mit Niedrigrisiko-Konstellation.

Dabei handelt es sich um MDS-Formen, die in erster Linie durch eine Ineffizienz der Erythropoese gekennzeichnet sind, also die refraktäre Anämie (RA), die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) und das 5q-Syndrom. Diese Patienten haben eine recht gute Prognose, müssen aber wegen ihrer Anämie oft jahrelang mit Erythrozytenkonzentraten versorgt werden, sodass die Gefahr einer transfusionsbedingten Häm siderose groß ist. Bei diesen Patienten sollte die Indikation zur Eisenchelation großzügig gestellt werden. Viele Hämatologen stellen die Indikation, wenn das Ferritin im Serum auf Werte über 1500 ng/ml ansteigt. Es spricht aber nichts dagegen, schon früher zu beginnen, wenn

Überlebenskurven verschiedener MDS-Typen gemäß § WHO-Klassifikation

Düsseldorfer MDS-Register, n = 1,653, p < 0.00005



Germing U, et al. Leuk Res. 2000; 24:983-92.



Beispielrechnung

Spenderblut enthält ca. 0,5 mg Eisen pro Erythrozytenkonzentrat.

Eine Erythrozytenspende von 400 ml enthält ca. 200 mg Eisen.

Mit der Transfusion von 100 EK werden etwa 20 g Eisen zugeführt.

Das Gesamtkörpereisen beträgt normalerweise 3 bis 4 g.

Abbildung 3

die Ferritinwerte steigende Tendenz haben und die Risikoabschätzung eine gute Überlebenschance mit langfristiger Transfusionsbedürftigkeit anzeigt. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass eine erfolgreiche Eisenentleerung auch zu einer Besserung der Knochenmarksfunktion führen kann (50,51).

Am schwierigsten ist die Entscheidung bei Patienten mit mittlerer Prognose, also bei Patienten mit refraktärer Anämie und multilineärer Dysplasie (RCMD), mit oder ohne Ringsideroblasten. Hier sollte man zur Risikoabschätzung das „International Prognostic Scoring System,“ (IPSS) heranziehen. Etwa ein Drittel der Patienten mit RCMD±RS gehören in die Niedrigrisiko-Gruppe (IPSS low). Die Prognose dieser Patienten ist gut genug, um die Indikation für eine Chelationsbehandlung zu stellen, nämlich ca. fünf bis sechs Jahre.

Nach Schafer et al. (62) können sich bei erwachsenen Patienten

mit transfusionsbedürftiger Anämie kardiale Schäden, Glukoseintoleranz und eine fokale portale Leberfibrose bei regelmäßiger Transfusionsonstherapie schon in weniger als vier Jahren entwickeln.

Insgesamt erscheint also eine Eisenchelation bei etwa einem Drittel der Patienten mit MDS sinnvoll. Dabei handelt es sich vor allem um Patienten mit RA oder RARS (zusammen ca. 20 %) und Patienten mit „low-risk“-RCMD (ca. 15 % aller MDS-Patienten).

Eine nicht-invasive, zuverlässige und gut verfügbare Methode zur Messung der Eisenüberladung wäre hilfreich, um rechtzeitig die Indikation für eine Chelationsbehandlung bei MDS und anderen erythropoetischen Hämochromatosen zu stellen. Nach intensiver Entwicklungsarbeit ist jetzt offenbar die Kernspintomographie in der Lage, diese Aufgabe zu erfüllen (63).

Transfusionsbedingte Siderose

Auch wenn eine gesteigerte intestinale Eisenresorption zur Entwicklung einer erythropoetischen Hämochromatose beiträgt, spielt die Transfusionsbehandlung die größere Rolle, da mit jeder transfundierten Blutkonserve etwa 200 bis 250 mg Eisen zugeführt werden (siehe Abbildung 3). Der tägliche Eisenverlust über Schweiß und abgeschilferte Haut- und Schleimhautzellen beträgt demgegenüber nur etwa 1 mg. Eine Blutkonserve entspricht somit etwa 200 Tagesrationen Eisen. Da der Körper überflüssiges Eisen nicht ausscheiden kann, gerät die Eisenbilanz unter regelmäßiger Transfusionsbehandlung zwangsläufig aus dem Gleichgewicht.

Therapie der transfusionsbedingten Eisenüberladung mit Chelatbildnern

Die effektivste und nebenwirkungsärmste Methode, Eisen aus dem Körper zu entfernen, ist der Aderlass. Da Patienten mit sekundärer Hämochromatose eine vererbte oder erworbene Anämie haben, ist eine Aderlasstherapie meistens nicht möglich. Eine Ausnahme stellt



die Situation nach erfolgreicher Behandlung der Grunderkrankung durch allogene Stammzelltransplantation dar. Wenn keine transfusionsbedürftige Anämie mehr besteht, kann die persistierende Eisenüberladung mit Aderlässen behandelt werden. Ähnliches gilt für Patienten, die durch immunsuppressive Therapie von einer aplastischen Anämie geheilt wurden. Bei den allermeisten Patienten ist eine Behandlung der erythropoetischen Hämochromatose bzw. transfusionsbedingten Hämosiderose jedoch nur mit Chelatbildnern möglich.

Ob und wann eine Eisenchelation begonnen wird, hängt vom individuellen Risiko ab, durch Eisenüberladung gesundheitliche Schäden zu

erleiden. Dieses Risiko wird nicht nur vom Ausmaß, sondern auch von der Dauer der Eisenüberladung beeinflusst. Außerdem reagieren offenbar nicht alle Gewebe gleich empfindlich. Herzinsuffizienz entwickelt sich eher als Leberzirrhose (64) und ist Haupttodesursache der transfusionsbedingten Siderose. Diese Komplikation sollte daher nicht nur bei Kindern mit Thalassämie, sondern auch bei älteren Patienten mit MDS vermieden werden, deren Herzmuskel altersbedingt vielleicht noch anfälliger für die toxische Wirkung von Eisen ist.

Eisenchelatoren sollen erstens eine negative Eisenbilanz erreichen, die zu tolerablen Eisenkonzentrationen im Gewebe führt, und zweitens

das vorhandene Eisen entgiften. Klinische Studien haben vor allem bei Thalassämie-Patienten gezeigt, dass eine konsequente Behandlung mit Chelatbildnern lebensverlängernd wirkt.

Bei der Eisenchelation muss beachtet werden, dass stets nur ein kleiner Teil des Eisens für Chelator-moleküle zugänglich ist, nämlich jenes, das dem Katabolismus von Hämoglobin aus den Erythrozyten entstammt und jenes, das beim Ferritin-Abbau in den Lysosomen freigesetzt wird. Deshalb müssen Chelatormoleküle möglichst kontinuierlich anwesend sein; die intermittierende Verabreichung hoher Dosen ist ineffizient.

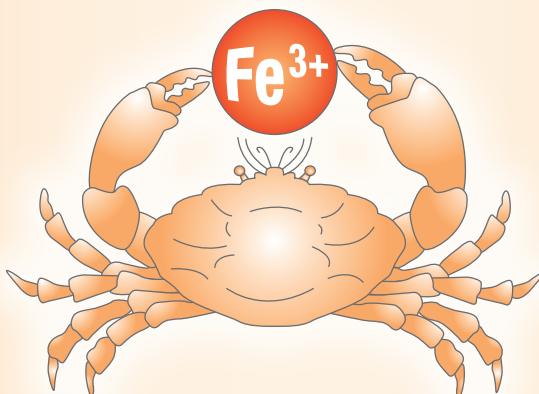
Subkutane Gabe von Deferoxamin

Deferoxamin ist ein natürlicher Eisen-transporter (Siderophor), der von der Mikrobe *Streptomyces pylosus* produziert wird und mit einem Eisenatom einen stabilen Komplex namens Feroxamin bildet. Deferoxamin (Desferal®) muss parenteral verabreicht werden, da es im menschlichen Darm aufgrund seiner Größe nur schlecht resorbiert wird. Im Plasma und in der Leber entstehen

Chelate

[zu griech. χηλη = Kralle, Krebsschere]
(Chelatkomplexe, Chelatverbindungen)

allg. cyclische Verbindungen, bei denen ein bestimmtes Atom an zwei (oder mehrere) funktionelle Gruppen des Moleküls gebunden ist und dabei von den Gruppen „wie von einer Krebsschere“ umfasst wird.



aus Desferal verschiedene eisenbindende Metabolite. Deferoxamin induziert die Eisenausscheidung im Harn und im Stuhl. Die Plasma-Halbwertszeit von Deferoxamin ist sehr kurz (0,3 Stunden), da die Substanz schnell im Urin eliminiert wird. Deshalb ist unmittelbar nach Ende einer Deferoxamin-Infusion auch die Eisenchelation beendet. Da immer nur ein kleiner Anteil des Körpereisens für die Chelation zur Verfügung steht, korreliert die Effizienz der Behandlung im wesentlichen mit der Dauer der Infusion.

Die subkutane Deferoxamin-Gabe hat sich als Therapie der Wahl bei sekundärer Hämochromatose etabliert. Anfänglich wurde Deferoxamin **intramuskulär** verabreicht und war in der Lage, in der Leber Eisenablagerungen und Fibrosierung günstig zu beeinflussen (65). Später stellte sich heraus, dass eine 24-stündige **intravenöse** Infusion zu stärkerer Eisenausscheidung führt. Ende der 70er Jahre konnte gezeigt werden, dass die 24-stündige subkutane Gabe ähnlich effektiv ist (66,67). Bei transfusionsabhängigen Patienten mit Thalassämie konnte ein gleichbleibender Gesamteisen-gehalt des Körpers durch langfristige 12 h-Infusionen mit einer Dosierung von 30 mg/kg erreicht werden (68). In den 80er und 90er Jahren konnte gezeigt werden, dass

die subkutane Gabe von Deferoxamin eine Prävention und Behandlung kardiologischer Komplikationen der Eisenüberladung ermöglicht.

Dosierung

Mit einer Dosierung von 30 bis 50 mg/kg Körpergewicht als Infusion über 8 bis 10 Stunden an fünf Nächten pro Woche kann bei Thalassämie und wahrscheinlich auch bei anderen „iron loading anemias“ trotz anhaltender Transfusionbehandlung eine ausgeglichene Eisenbilanz erreicht werden. Bei extremer Eisenüberladung kann Deferoxamine auch in höherer Dosierung von 50 bis 60 mg/kg fünf mal pro Woche gegeben werden. Noch höhere Dosierungen sind zwar auch schon zum Einsatz gekommen, werden aber wegen einer höheren Rate an Nebenwirkungen vom Hersteller nicht empfohlen. Bei abnehmender Eisenüberladung, erkennbar an sinkenden Ferritinwerten im Serum, kann eine Verminderung der Deferoxamin-Dosierung gemäß dem therapeutischen Index sinnvoll sein (**siehe Abschnitt Thalassämie**). Bei Patienten, die nur gelegentlich transfundiert werden, kann pro Woche die 2 bis 3-malige Infusion oder subkutane Bolus-Injektionen von Deferoxamin in Standarddosierung ausreichend sein. Grundsätzlich sollte die Intensität der Behandlung durch Abschätzung der Eisenüberladung, am

besten durch Bestimmung des Eisens in der Leber, individualisiert werden.

Subkutane Bolus-Injektion

Mehrere Autoren (50,51,69–71) konnten nachweisen, dass durch 2-mal tägliche subkutane Bolus-Injektionen eine ähnliche Eisenausscheidung im Urin erreicht werden kann wie mit einer 10h-Infusion. Die subkutanen Bolus-Gaben sollten möglichst langsam (über mehrere Minuten) injiziert werden. Vor allem bei alten Patienten, die sich schlecht an die Handhabung von Infusionspumpen gewöhnen können, kann die Bolus-Injektion einen Vorteil bieten.

Zusätzliche Behandlung mit Vitamin C

Die Gabe von Vitamin C macht mehr Eisen für die Chelation verfügbar, kann jedoch in hoher Dosierung auch zu einer Zunahme der Eisentoxizität führen (Nienhuis). Es wird empfohlen, nicht mehr als 2 bis 3 mg/kg/d zu verabreichen. Idealerweise wird das Vitamin C kurz vor der Deferoxamin-Infusion eingenommen, damit das freigesetzte Eisen gleich durch den Chelator gebunden werden kann. Die Gabe von Vitamin C sollte erst begonnen werden, wenn bereits seit einigen Wochen mit Desferal behandelt worden ist (11).



Nebenwirkungen

Häufig kommt es zu lokalen Irritationen an der Infusions- oder Injektionsstelle mit Hautjucken, Erythem, Induration und leichten Schmerzen. Durch häufiges Wechseln der Infusions- oder Injektionsstellen können dauerhafte Lokalreaktionen vermieden werden. Hilfreich kann auch eine Verdünnung der Infusionslösung mit NaCl 0,9 % oder die Zugabe kleiner Mengen Hydrocortison sein (5 bis 10 mg).

Schwere Nebenwirkungen sind Tinnitus und Verschlechterung des Hörvermögens, retinale Störungen mit Nachtblindheit, verschlechtertem Farbsehen sowie Gesichtsfeldausfälle. Bei Kindern wurden Wachstumsretardierungen beschrieben. Bei extrem hoher Dosierung sind seltene Fälle von Niereninsuffizienz und interstitieller Pneumonitis aufgetreten. Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel, wenn sie frühzeitig diagnostiziert werden. Dementsprechend sollte die Behandlung prompt ausgesetzt werden, kann aber später bei Rückbildung der Beschwerden mit niedrigerer Dosis wieder aufgenommen werden. Bei intravenöser Gabe von Deferoxamin kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Bluthochdruck, Kollaps und neurologischen Störungen wie transienter Aphasie kommen. Allergische Reaktionen sind, unabhängig von der

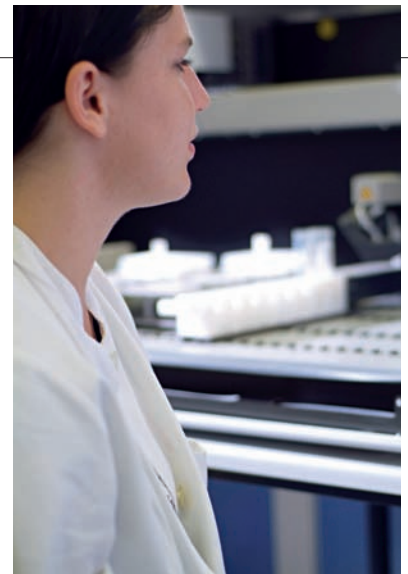
Dosis, sehr selten, können aber bis zur anaphylaktischen Reaktion führen. Häufiger sind Fieber, Muskelschmerzen und Arthralgien während der Infusion.

Unter Deferoxamin-Behandlung ist das Risiko gastrointestinaler Infektionen durch Yersinien erhöht, da diese Bakterien das über die Galle ausgeschiedene Feroxamin als Eisenquelle nutzen können.

Compliance

Limitierender Faktor bei der Therapie mit Deferoxamin ist die Compliance der Patienten. Brittenham et al. (13) konnten zeigen, dass Thalassämie-Patienten, die nicht mindestens 250 mal pro Jahr eine 12-stündige Desferal-Infusion durchführten, ein wesentlich schlechteres Überleben hatten (nur 12 % wurden 30 Jahre alt) als Patienten, die eine Eisenentleerungstherapie konsequent durchhielten (95 % erlebten ein Alter von 30 Jahren). Wenn schon im frühen Lebensalter (< 10 J.) mit der subkutanen Deferoxaminbehandlung begonnen wird, können endokrine Komplikationen vermieden werden. Gonadale Dysfunktion, Wachstumsstörungen, Infertilität und Glucosestoffwechsel lassen sich günstig beeinflussen.

Regelmäßige Gespräche mit dem behandelnden Arzt oder speziell ge-



schulten Schwestern oder Psychologen tragen wesentlich zur Verbesserung der Compliance bei. Vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sind besondere Anstrengungen erforderlich, um die Patienten zu motivieren. Außerdem hat es sich bewährt, den Patienten einen Kalender auszuhändigen, in den alle Desferoxamin-Infusionen eingetragen werden.

Intravenöse Deferoxamin-Therapie bei extremer Eisenüberladung

Bei massiver Eisenüberladung, insbesondere wenn bereits eine Herzschädigung mit Arrhythmien oder ventrikulärer Dysfunktion vorliegt, sollte eine 24-stündige kontinuierliche Eisenchelation in Erwägung gezogen werden. Hierzu ist die intravenöse Gabe über ein Port-Kathetersystem geeignet. In verschiedenen Studien wurde eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion oder die Rückbildung von Herzrhythmusstörungen erreicht (11,72). Katheterassoziierte

Komplikationen wie Thromboembolien oder Infektionen sind selten. Durch ein Port-Kathetersystem können langfristig und mit hoher Compliance Deferoxamin-Dosen von 50 bis 60 mg/kg/d gegeben werden, da lokale Nebenwirkungen vermieden werden.

Orale Eisenchelatoren

Deferipron (L1, Ferriprox®)

Drei Deferipron-Moleküle sind erforderlich, um ein Eisenatom zu binden. Aufgrund seiner geringen Größe und besseren Fettlöslichkeit im Vergleich zu Deferoxamin wird Deferipron gastrointestinal resorbiert und gelangt bis zu den intrazellulären Eisenspeichern. Nach einer Dosis von 50 mg/kgKG erscheint das Medikament innerhalb von fünf bis zehn Minuten im Plasma und erreicht dort eine hohe Konzentration. Die Halbwertszeit ist kurz (ca. 1,5 Stunden). Im Gegensatz zu Deferoxamin bewirkt Deferipron keine effektive Eisenexkretion im Stuhl.

Effektivität

Die Effektivität der Behandlung mit Deferipron wird unterschiedlich beurteilt. In einer Studie mit 25 Patienten, die kein Deferoxamin anwenden konnten, erzielte Deferipron über 39 Monate (Median) stabile Ferritinwerte und eine unveränderte

Eisenausscheidung im Urin (73). Allerdings wiesen 8 von 17 untersuchten Patienten einen Lebereisengehalt von mehr als 15 mg/g auf; ab dieser Grenze sind Organschäden an Leber und Herz zu befürchten. Eine begrenzte Effektivität fand sich auch in einer anderen Studie, in der 19 Patienten mit Thalassaemia major im Mittel über 4,6 Jahre kontinuierlich mit Deferipron behandelt wurden, im Vergleich zu 20 Patienten, die parenteral Deferoxamin erhielten (74). Bei 7 von 18 Deferipron-Patienten fand sich wiederum ein hoher Lebereisengehalt. Gleichzeitig hatten jedoch viele dieser Patienten eine Hepatitis C, deren Einfluss auf Eisenablagerung und Fibrose in der Leber schwer abzuschätzen ist (75, 76).

Die größte Studie mit Deferipron umfasste 532 italienische Patienten mit transfusionsbedürftiger Thalassaemia major (77). Unter den 151 Patienten, die kontinuierlich über drei Jahre behandelt wurden, entwickelten sich über 0, 12, 24 und 36 Monate die Ferritinwerte wie folgt: 2579, 2671, 2472 und 2320 ng/ml. Die Patienten, die bei Behandlungsbeginn ein Ferritin > 4000 ng/ml hatten, wiesen über den gesamten Studienverlauf einen kontinuierlichen Rückgang der Ferritinwerte auf. Patienten mit einem initialen Ferritin von 2000 bis 4000 ng/ml zeigten

erst nach 24 Monaten einen signifikanten Rückgang. Bei 20% der Patienten war nach dem ersten Behandlungsjahr ein Anstieg des Serum-Ferritins zu verzeichnen. Nach den bisherigen Studienergebnissen ist eine Deferipron-Dosierung von 75 mg/kg/d erforderlich, um eine negative Eisenbilanz zu erreichen.

Im randomisierten Vergleich zwischen Deferipron und Deferoxamin zeigte sich bei 144 Patienten mit Thalassaemia major und einem Ferritin zwischen 1500 und 3000 ng/ml nach einjähriger Behandlung kein signifikanter Unterschied in der Abnahme des Serum-Ferritins, des bioptisch ermittelten Lebereisengehaltes und der kernspintomographisch beurteilten Eisenbelastung von Herz und Leber (77).

In einer kleinen Vergleichsstudie an 15 Patienten, die Deferipron län-





ger als drei Jahre erhielten, und 30 Deferoxamin-Patienten (matched controls) zeigte die Deferipron-Gruppe eine signifikant höhere Eisenbelastung der Leber (MRT), aber eine signifikant geringere Eisenbelastung des Herzens, mit besserer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (78). Auch eine retrospektive italienische Studie deutet darauf hin, dass Deferipron eher als Deferoxamin in der Lage ist, kardiale Komplikationen der Eisenüberladung zu verhindern (79). Deferipron scheint auch bei der Behandlung der Eisenüberladung bei Sichelzellenanämie wirksam zu sein (80).

Nebenwirkungen

Die wichtigste unerwünschte Nebenwirkung ist eine Agranulozytose mit Granulozytenwerten $< 500/\mu\text{l}$, die allerdings nur bei wenigen Patienten auftritt. Häufiger ist eine milde Neutropenie. Während der Behandlung sind daher engmaschige (wöchentliche) Blutbild-Kontrollen erforderlich, damit bei einem Rückgang der Granulozyten die Therapie rechtzeitig unterbrochen werden kann. Obwohl Neutropenie und Agranulozytose prinzipiell reversibel sind, wird bei Agranulozytose ein erneuter Einsatz des Medikamentes nicht empfohlen, da es in einigen Fällen zum Rezidiv gekommen ist. In einer vierjährigen Studie betrug die Agranulo-

zytose-Häufigkeit 0,5 % (bzw. 0,2 Fälle pro 100 Therapiejahre), die Häufigkeit milder Neutropenien 8,5 % (bzw. 2,8 Fälle pro 100 Therapiejahre) (79). Da Neutropenien signifikant seltener bei splenektomierten Patienten auftraten, wird vermutet, dass die milderen Formen der Neutropenie eher durch Hypersplenismus als durch Deferipron-Behandlung bedingt sein könnten (79).

Schmerzhafte Gelenkschwellungen, vor allem der Knie, finden sich bei etwa 15 % der Patienten, führen im allgemeinen aber nicht zum Abbruch der Therapie. Da auch unter Deferoxamin bei 13 % der Thalassämie-Patienten Gelenk- und Muskelschmerzen vorlagen, könnten diese Probleme sowohl den Chelatbildnern als auch der zugrunde liegenden Eisenüberladung zuzuschreiben sein. Einzelne Berichte über zunehmende Leberfibrosierung durch Deferiprone konnten in einer größeren Studie nicht bestätigt werden (81).

Deferipron ist von der Federal Drug Administration (FDA) in den

Vereinigten Staaten nicht zugelassen worden. Eine Zulassung existiert u. a. in Kanada, in Indien, sowie in Europa durch die European Medicines Agency (EMA).

Kombination von Deferoxamin (DFO) und Deferipron (DFP)

Seit einigen Jahren wird untersucht, ob die Kombination von Deferoxamin mit Deferipron günstige Effekte hat (73,82–86). Dies ist offenbar der Fall, sodass sich eine Therapiemöglichkeit für Patienten ergibt, die mit einer Monotherapie keine negative Eisenbilanz erzielen können. Vor allem Patienten mit unzureichender kardialer Eisenentleerung unter alleiniger DFO-Behandlung könnten von einer Kombinationsbehandlung profitieren.

Der orale Eisenchelator ICL670 (Deferasirox, Exjade®)

Deferasirox (DFX) ist ein oral verabreichbarer Eisenchelator, der Ende 2004 in den USA und 2006 in Europa zugelassen wurde. Es handelt sich um einen „dreizähligen“ Eisenchelator (Abbildung 5). Je-

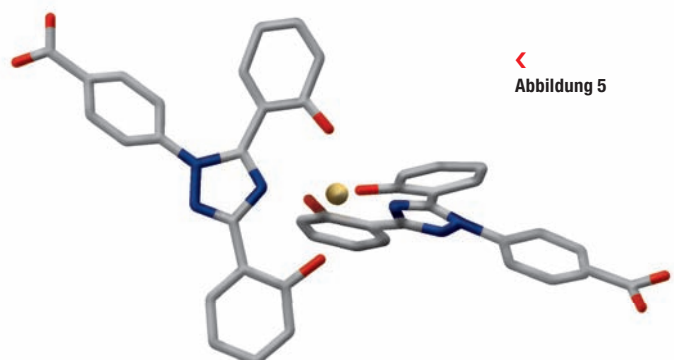


Abbildung 5

weils zwei Moleküle Deferasirox reagieren mit einem Eisenatom.

Deferasirox ist für Thalassämie-Patienten, aber auch bei chronischer, transfusionsbedingter Eisenüberladung bei Patienten mit anderen Anämien zugelassen, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist **(87)**. DFX braucht nur einmal pro Tag als Getränk eingenommen zu werden; die Tabletten werden dazu in Wasser oder Saft aufgelöst.

In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 591 Thalassämie-Patienten, die ein Jahr lang mit DFO oder DFX behandelt wurden, konnte mit DFX-Dosierungen von 20 oder 30 mg/kg/d eine dem DFO äquivalente Verminderung des Lebereisens und der Ferritinwerte erzielt werden **(88)**. Bei 184 Patienten mit sekundärer Hämochromatose aufgrund verschiedener Anämien, d. h. MDS (n=47), Diamond-Blackfan-Anämie (n=30) und anderen Anämien (n=22) konnte ganz ähnlich wie bei β -Thalassämie (n=85) in dosisabhängiger Weise durch DFX eine erhöhte Eisenausscheidung erreicht werden **(89)** (**Abbildung 6**). Eine Studie in den USA zeigte, dass sich bei MDS-Patienten im Laufe eines Jahres unter DFX-Behandlung das Serumferritin um etwa 800 $\mu\text{g/L}$ verminderte. Außerdem normalisier-



te sich bei allen Patienten das labile Plasmaeisen (LPI) **(90)**. Auf dem letzten amerikanischen Hämatologenkongress (ASH 2008) wurden außerdem Ergebnisse der EPIC-Studie vorgestellt, in der unter anderem die bislang größte Zahl von MDS-Patienten (n=341) inkludiert wurde **(91)**. Die Dosierung von DFX richtete sich nach der Intensität der Transfusionstherapie und betrug initial bei der Mehrheit der Patienten 20 mg/kg/d. Dosisanpassungen erfolgten je nach Verlauf der Ferritin-Kontrollen und möglichen Nebenwirkungen. Bei MDS-Patienten, die über die gesamte Studiendauer von 12 Monaten mit DFX behandelt wurden, sank das Ferritin um etwa 600 $\mu\text{g/L}$. Die Rate der Therapieabbrüche war bei den MDS-Patienten höher als bei

Patienten mit anderen Anämien. Es beendeten 78 MDS-Patienten (23 %) die Studie aufgrund von „adverse events“, die bei 44 Patienten (13 %) der Studienmedikation zugeschrieben wurden. Das Nebenwirkungsprofil von DFX entsprach dem bislang bekannten. Anscheinend werden einige Nebenwirkungen von älteren MDS-Patienten schlechter toleriert. Möglicherweise werden ältere MDS-Patienten aber auch weniger konsequent als junge Thalassämie-Patienten von den behandelnden Ärzten auf eine Chelationstherapie „eingeschworen“.

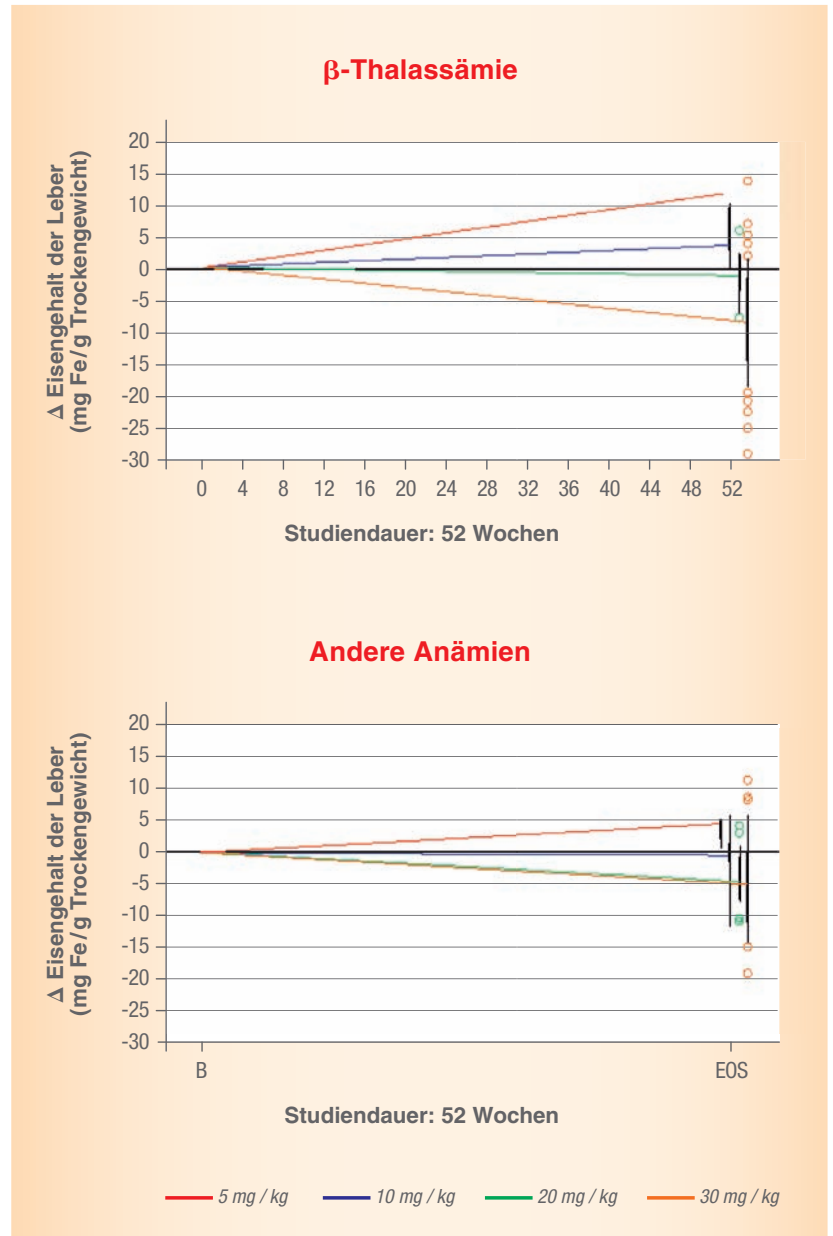
Als häufigste Nebenwirkung von DFX treten abdominelle Beschwerden (vor allem Diarrhöe), Hautausschläge und Anstiege des Kreatinins



Abbildung 6

Verlauf des Lebereisengehaltes unter einer Therapie mit verschiedenen Dosen Deferasirox bei Patienten mit homozygoter β -Thalassämie (oben) und anderen „iron loading anemias“ (unten); (89)

auf. Diarrhöen lassen sich meistens durch Dosisverminderung von DFX und eine geeignete symptomatische Behandlung beherrschen. Bei Hautausschlägen kann nach vorübergehender Therapieunterbrechung die Behandlung mit DFX in einschleichender Dosierung wieder aufgenommen werden, evtl. mit kurzfristigem Schutz durch Corticosteroide. Ein Anstieg des Kreatinins zeigte sich in klinischen Studien bei 36 % der Patienten, bei 33 % überschritt es bei zwei aufeinanderfolgenden Terminen die obere Normgrenze (92). Nach der Zulassung von Deferasirox ist bei einzelnen Patienten ein akutes Nierenversagen (definiert als Kreatininanstieg auf über 3 mg/dl) beobachtet worden. Es gab Fälle mit tödlichem Ausgang, wobei die Todesursachen multifaktoriell waren und gemäß Bewertung des Herstellers in erster Linie im Zusammenhang mit Komplikationen der Grunderkrankung standen (Novartis Safety Database, 2007). In einigen Fällen von reversiblen Nierenversagen konnte DFX als Mitverursacher nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit renalen Risikofaktoren wird deshalb empfohlen, im ersten Behandlungsmonat das Kreatinin



wöchentlich und später monatlich zu kontrollieren. Bei einem Kreatininanstieg um mehr als ein Drittel sollte eine Dosisreduktion um zunächst zehn mg/kg/d erfolgen.

Panzytopenien wurden ebenfalls beobachtet, jedoch nur bei Patienten, deren Knochenmarkserkran-

kung eine mögliche Erklärung für dieses Geschehen bot. Agranulozytosen werden durch DFX anscheinend nicht ausgelöst. Nachdem bis 10/2007 weltweit etwa 37.000 Patienten mit Deferasirox behandelt worden waren, erfolgte im Juli 2008 eine Ergänzung der Fachinformation, in der zusätzlich seltene Fälle


Abbildung 7

Veränderungen des Serumferritins unter einer Therapie mit verschiedenen Dosen Deferasirox bei Patienten mit homozygoter β -Thalassämie (oben) und anderen „iron loading anemias“ (unten); (89)

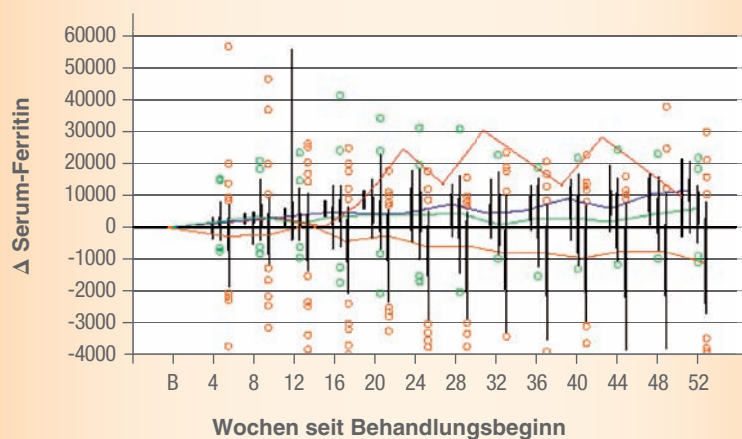
chung der Transaminasen, des Bilirubins und der alk. Phosphatase aufgenommen.

Bisher kann Deferasirox als gut verträglich gelten. Die initiale Dosierung sollte sich nach dem Behandlungsziel im Sinne einer ausgeglichenen oder negativen Eisenbilanz richten. Bei regelmäßig transfundierten Patienten kann mit einer Dosierung von 20 mg/kg/d meistens eine Eisenüberladung verhindert werden, während die Rückbildung einer bereits vorhandenen Eisenüberladung 30 mg/kg/d erfordert.

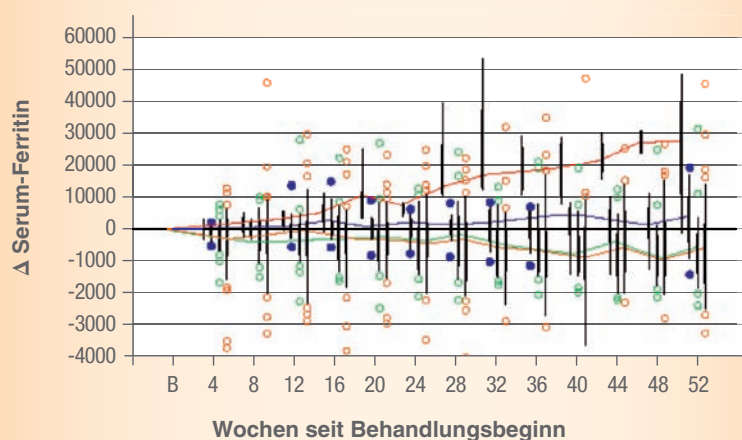
Insgesamt stellt Deferasirox einen Durchbruch in der Behandlung der transfusionsbedingten Eisenüberladung dar (93). Vor allem Thalassämie-Patienten, die seit Jahren oder Jahrzehnten mit der unbequemen parenteralen Deferoxamin (Desferal®)-Behandlung zurechtkommen mussten, haben lange auf einen wirksamen und gut verträglichen oralen Eisenchelator gewartet.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk.de/blutspende

β -Thalassämie



Andere Anämien



— 5 mg / kg — 10 mg / kg — 20 mg / kg — 30 mg / kg

von Leberfunktionsstörungen/Leberversagen, manchmal mit tödlichem Ausgang, seltene Fälle von renaler Tubulopathie und seltene Fälle von Ösophagitis, Ulzerationen und Blutungen im oberen GI-Trakt erwähnt werden. Die meisten Berichte von Leberversagen betrafen Patienten mit schweren Erkrankungen ein-

schließlich vorbestehender Leberzirrhose und Multiorganversagen. Es gab keinen Patienten mit normalen Ausgangswerten zur Leberfunktion oder ohne zusätzliche lebensbedrohliche Komplikationen der Grunderkrankung, der ein Leberversagen entwickelte. In die Fachinformation wurden Empfehlungen zur Überwa-