

# TERZO MEETING DI EMATOLOGIA NON ONCOLOGICA

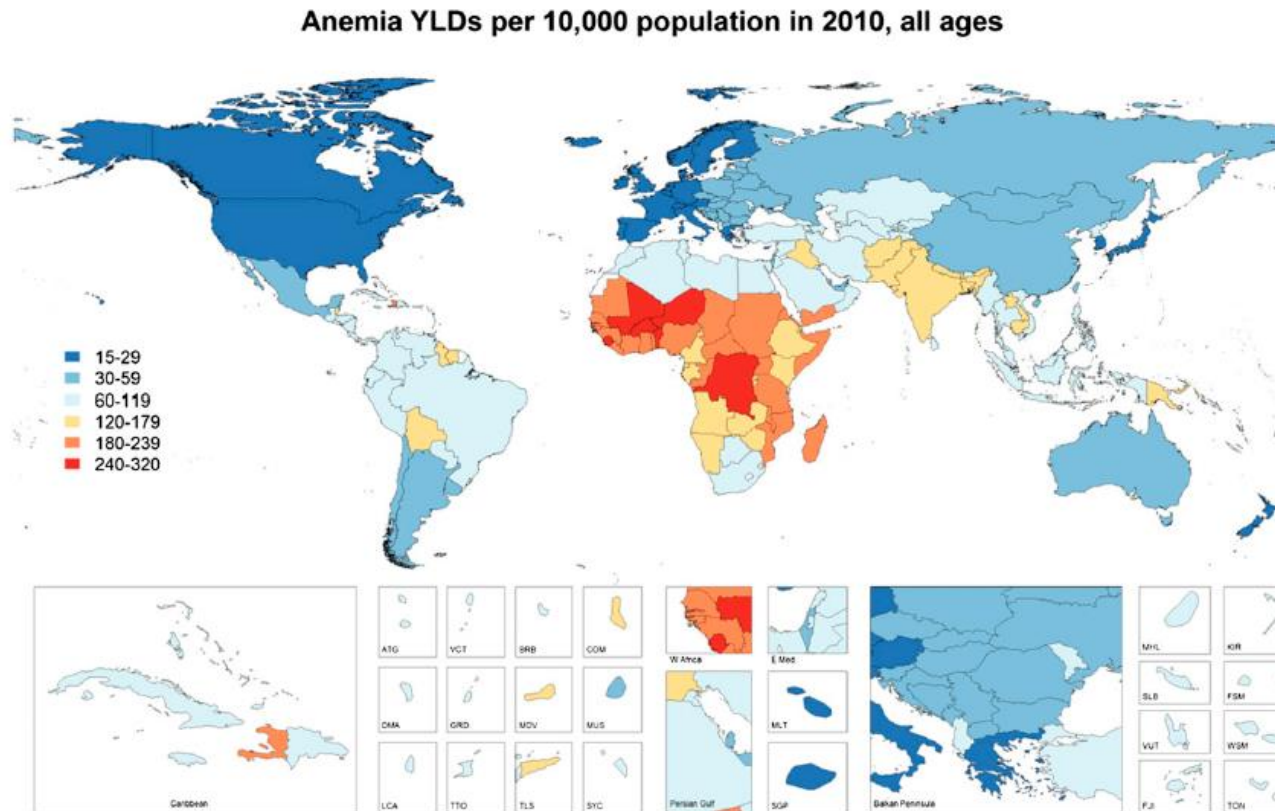
Boscolo Hotel Astoria  
Firenze 26-27 gennaio 2017



## La prevenzione delle complicanze della terapia trasfusionale nelle emoglobinopatie congenite

*Lucia De Franceschi, Filippo Mazzi*

# Hemoglobinopathies are Emerging Problem of Public Health based on YLD and DALYs (1999-2010; 2010-2055)



**YLDs: years lived with disability for hemoglobinopathies ( $\beta$ -thal and SCD): 10.197 vs 21.342 cardiovascular disorders**

**DALYs: disability adjusted life years for hemoglobinopathies ( $\beta$ -thal and SCD): 15.640 vs 75.000 diabetes**

Murray CJ et al Lancet 380: 2197, 2012; Kassebaum NJ Blood 123: 615, 2014

# Prevenzione delle complicanze della terapia trasfusionale nelle emoglobinopatie congenite

Il **sovraccarico marziale** è un problema comune in patologie caratterizzate da **incremento dell'apporto di ferro** (emocromatosi ereditaria o talassaemia major/intermedia) o in corso di **cronico regime trasfusionale**.

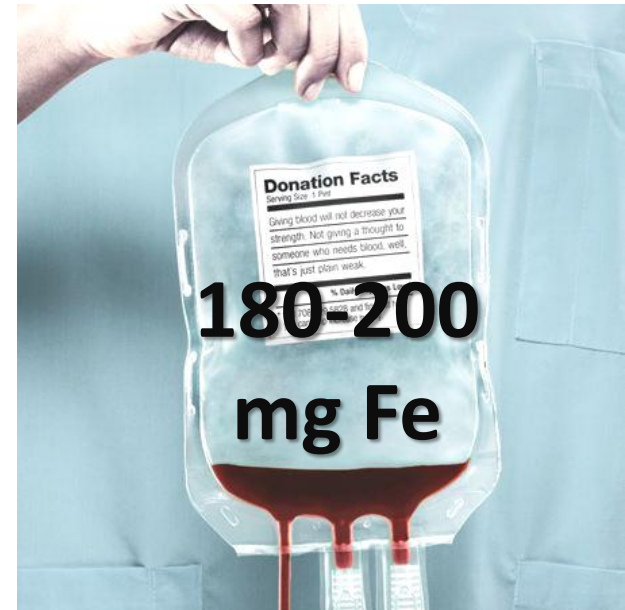
## COME QUANTIFICARE SOVRACCARICO MARZIALE?

Conteggio delle unità trasfuse

Livelli di ferritina

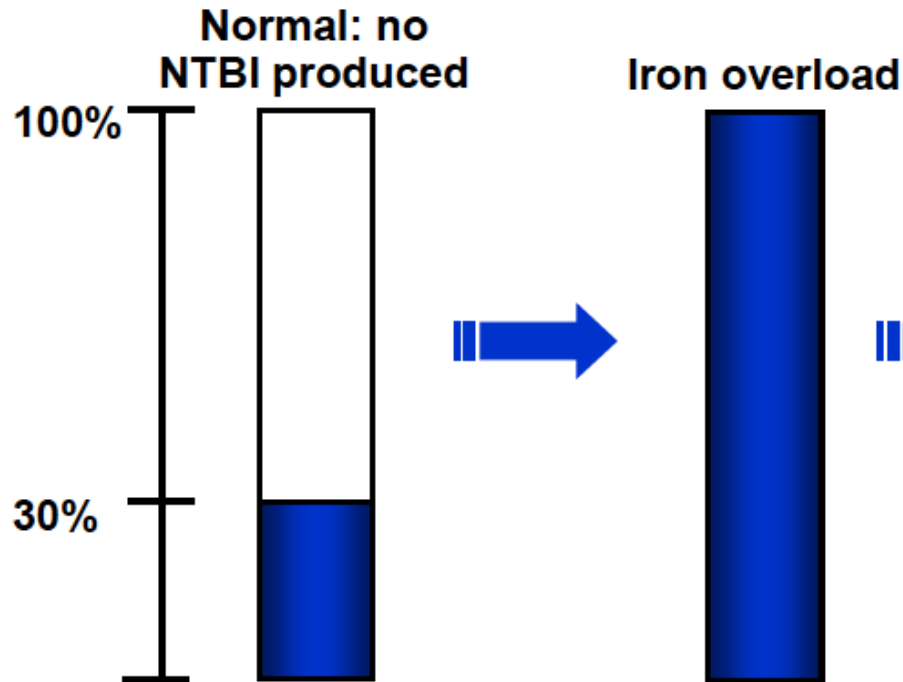
Biopsia epatica

RM per Liver iron concentration (LIC) e T2\* cardiaco

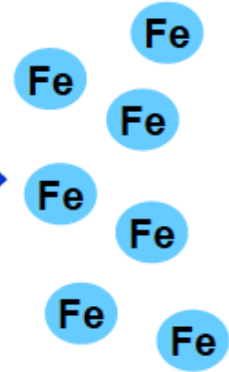


# Iron overload leads to formation of NTBI

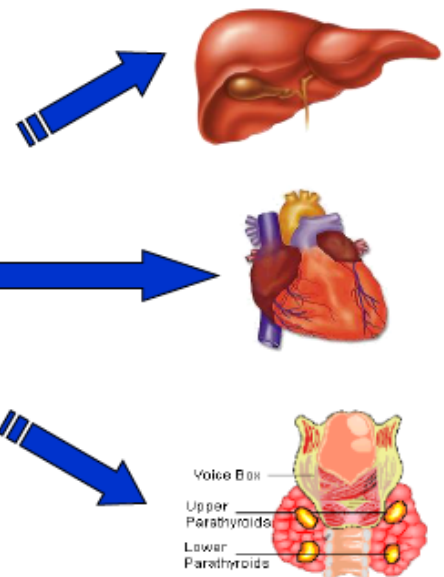
Transferrin saturation due to frequent blood transfusions or ineffective erythropoiesis



Subsequent formation of NTBI in plasma



Uncontrolled iron loading of organs, such as



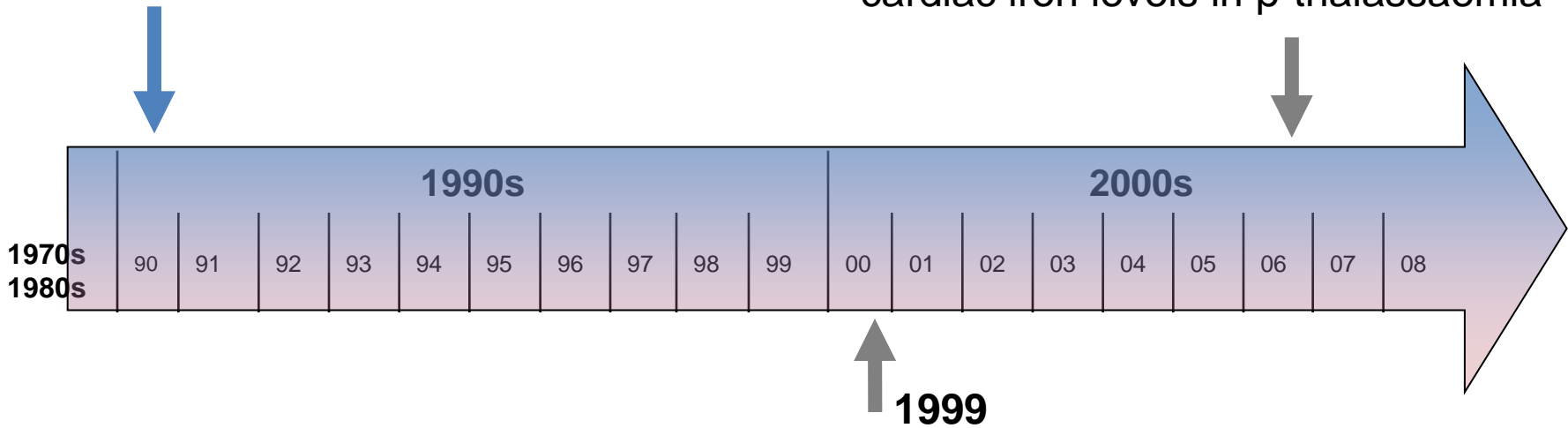
# Evoluzione della Terapia Ferrochelante

**1970s**

**Deferoxamine** (the first iron chelator).  
Had a major impact on survival and iron-related complications

**2005**

**Deferasirox** approved by FDA.  
Showed to control iron overload in thalassaemia, SCD, MDS, and to reduce cardiac iron levels in  $\beta$ -thalassaemia



**Deferiprone** approved by EMEA.

Showed to control iron overload and reduce cardiac iron levels as monotherapy and in combination with DFO in  $\beta$ -thalassaemia major

MDC

DFO = deferoxamine; EMEA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; MDS = myelodysplastic syndromes; SCD = sickle cell disease.

# Overview dei ferrochelanti disponibili

Property	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox
Usual dose	20–40 mg/kg/day	75–100 mg/kg/day	20–40 mg/kg/day
Route	s.c., i.v. 8–24 h, 5 days/week	Oral 3 times daily	Oral once daily
Half-life	20–30 min	3–4 h	8–16 h
Excretion	Urinary, faecal	Urinary	Faecal

Deferasirox Summary of Product Characteristics.  
Deferiprone Summary of Product Characteristics.  
Deferoxamine Summary of Product Characteristics.

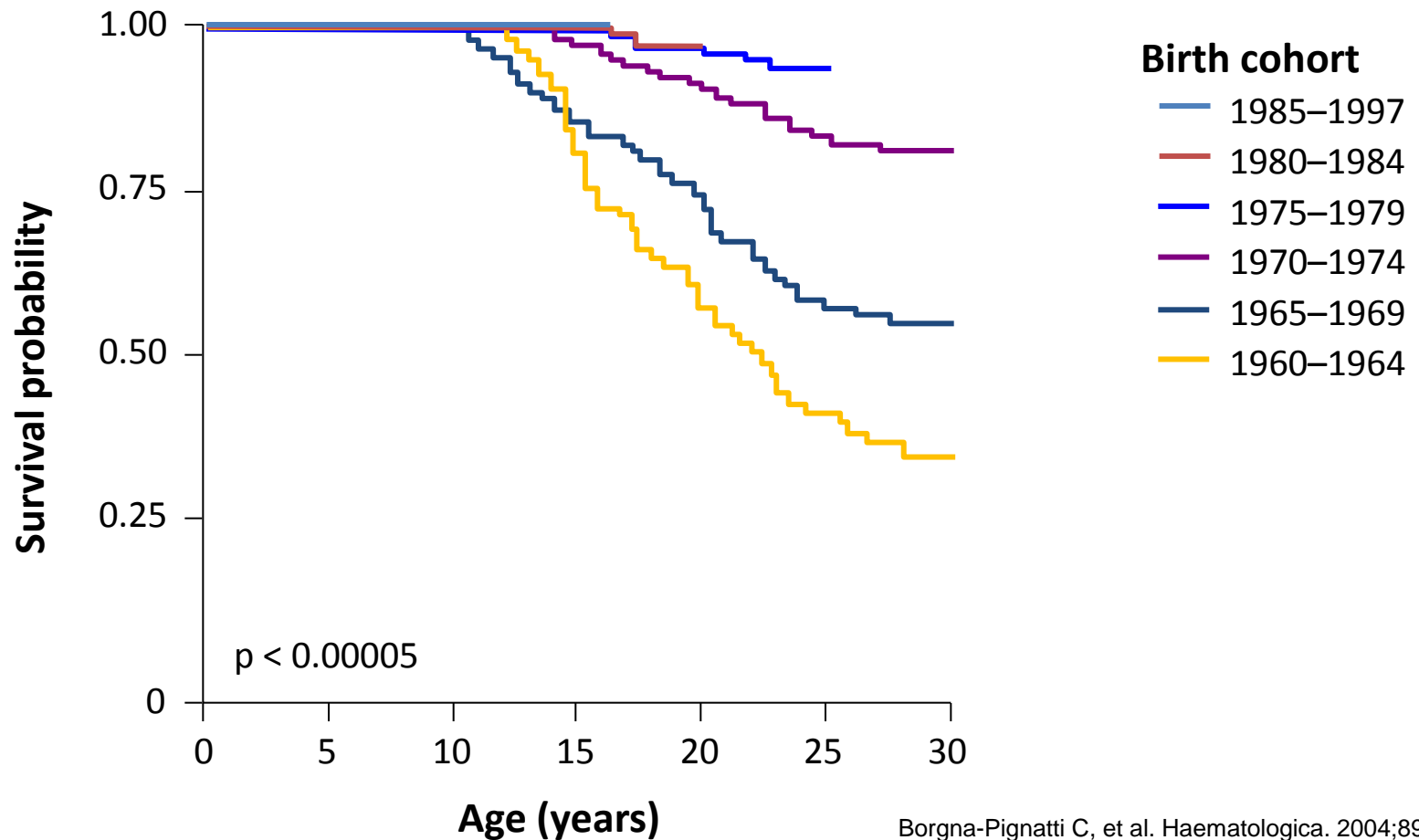
Please refer to prescribing information in your country of practice.

# $\beta$ -talassaemia major

La beta talassemia major è da sempre considerata una patologia dell'infanzia, in particolare a causa all'elevato tasso di mortalità adolescenziale nell'era pre-ferrochelazione



# Sopravvivenza dei pazienti Italiani con $\beta$ -talassaemia major



Borgna-Pignatti C, et al. Haematologica. 2004;89:1187-93.



# β-talassaemia major cause di mortalità

**Table 1. Causes of death for the entire population of patients and for those born after 1970.**

	<i>All patients (N=1073)</i>		<i>Patients born after 1970 (N=720)</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Heart Failure	133	60.2	31	50.8
Infection	15	6.8	9	14.8
Arrhythmia	15	6.8	4	6.6
Myocardial infarction	4	1.8		
Cirrhosis	9	4.1		
Thrombosis	9	4.1	2	3.3
Malignancy	8	3.6	2	3.3
Diabetes	7	3.2	2	3.3
Accident	4	1.8	1	1.6
Renal Failure	3	1.4		
HIV/AIDS	3	1.4	2	3.3
Familial autoimmune disorder	2	0.9	1	1.6
Anorexia	1	0.5	1	1.6
Hemolytic anemia	1	0.5	1	1.6
Thrombocytopenia	1	0.5		
Unknown	6	2.7	5	8.2
<b>Total</b>	<b>221</b>		<b>61</b>	

- «iron overload», responsabile di danno d'organo e mortalità
- Insufficienza cardiaca e aritmie principali cause di mortalità


**Ferrochelazione** responsabile nel tempo di miglioramento della sopravvivenza

Borgna-Pignatti C, et al. Haematologica. 2004;89:1187-93.

# Riduzione delle complicanze d'organo con la terapia ferrochelante in $\beta$ -thalassaemia major

## Patients with $\beta$ -thalassaemia major born after 1960 (N = 977)

	Birth 1970–1974*	Birth 1980–1984†
Death at 20 years	6.3%	1%
Hypogonadism	64.5%	14.3%
Diabetes	15.5%	0.8%
Hypothyroidism	16.7%	4.9%



\*DFO i.m., 1975; †DFO s.c., 1980.

In 1995, 121 patients switched to deferiprone (censored at this time)

Borgna-Pignatti C, et al. Haematologica. 2004;89:1187-93.€

# $\beta$ -talassaemia major

Nessun farmaco o combinazione di farmaci è considerata «gold standard» nel trattamento ferrochelante di pazienti con  **$\beta$ -talassaemia major**.

**Quando iniziare ferrochelazione?**

- Ferritina > 1000 ug/L
- Liver Iron Concentration (LIC) > 3 mg Fe/g
- T2\* cardiaco < 20 ms

**Target terapia ferrochelante?**

- Ferritina < 1000 ug/L
- Liver Iron Concentration (LIC) < 7 mg Fe/g
- T2\* cardiaco > 20 ms

# $\beta$ -talassaemia major: obiettivi della ferrochelazione



## 1. TERAPIA DI PREVENZIONE :

Obiettivo principale è mantenere equilibrio tra “iron intake” (derivante dal cronico regime trasfusionale) e “iron excretion”, attraverso la ferrochelazione.

## 2. ADEGUAMENTO POSOLOGICO “TIME TO TIME”:

Necessità di monitoraggio dell’entità depositi marziali e della loro distribuzione, per evitare sovraccarico di ferro e/o tossicità da overchelazione.

## 3. ADERENZA ALLA TERAPIA :

**Il punto chiave della ferrochelazione.** Il Ruolo del centro/team è quello di incoraggiare il paziente alla compliance terapeutica.

Scarsa aderenza alla terapia mette il paziente a rischio di danno d’organo e aumenta la tossicità del ferrochelante.

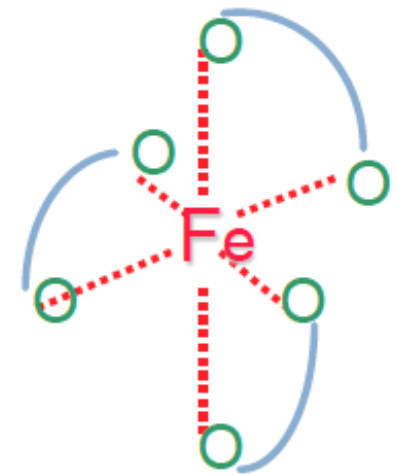
La scarsa compliance deriva principalmente da: substrato psico-sociale, effetti collaterali dei ferrochelanti.

# Deferiprone (DFP)



- **Cochrane analysis 2007:**  
condotta su 10 trial (DFP vs DFO o DFO+DFP).  
DFP è indicato per il trattamento del sovraccarico marziale quando DFO è controindicato o non adeguato
- **The FDA licensing agreement in 2011:**  
“DFP is indicated for the treatment of patients with transfusional iron overload due to thalassemia syndromes when current chelation therapy is inadequate”

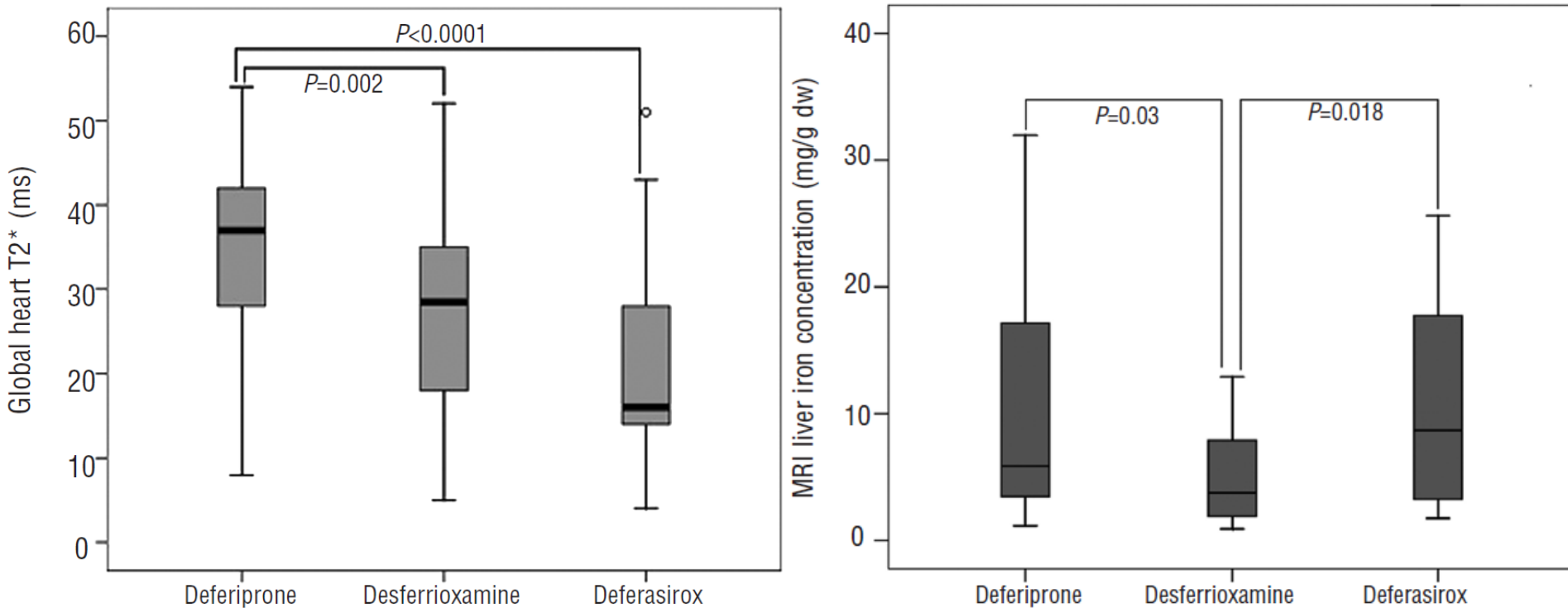
## BIDENTATO DFP



significativa riduzione dei livelli di **ferritina** (almeno 20%), riscontrata nel 50 % di 236 pazienti con talassemia trattati.

# Deferiprone (DFP)

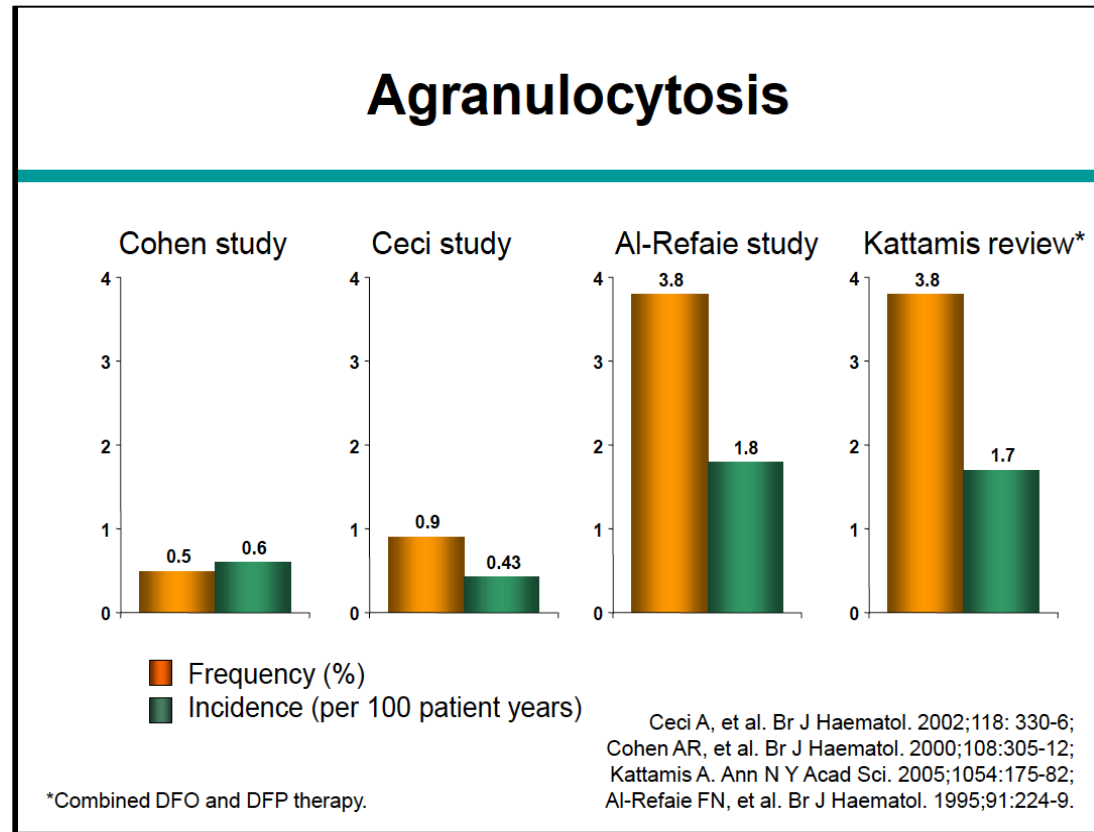
- Analisi retrospettiva di 550 pz arruolati nel **Myocardial Iron Overload Thalassemia Network**: divisi in 3 gruppi sulla base del trattamento (DFO, DFP, DFX)



Pepe, Meroni et Al. Haematologica 2011; 96 (1)

# Deferiprone, effetti collaterali

- **AGRANULOCITOSI**
- **NEUTROPENIA**



**Reversibili dopo sospensione della terapia**

# Deferasirox (DFX)



Dimostra efficacia nel controllo del sovraccarico epatico e cardiaco.

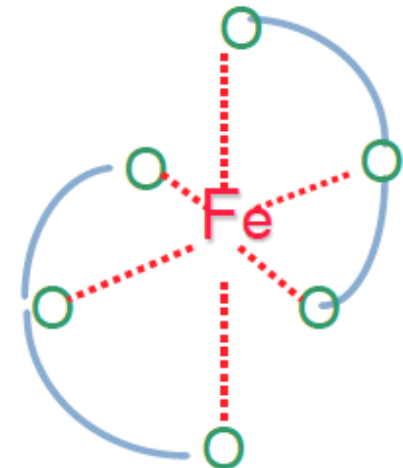
## Indicazioni:

- Trattamento del **sovraccarico marziale secondario a regime trasfusionale cronico** (20-40 mg/Kg/die), quando DFO è controindicato o non adeguato
- Trattamento del sovraccarico marziale in **(NTDT) non transfusion dependent thalassemias** (10 mg/Kg/die) se:

***LIC > 5 mg Fe/g dw***

***Ferritina > 300 mcg/L***

## Tridentate Deferasirox

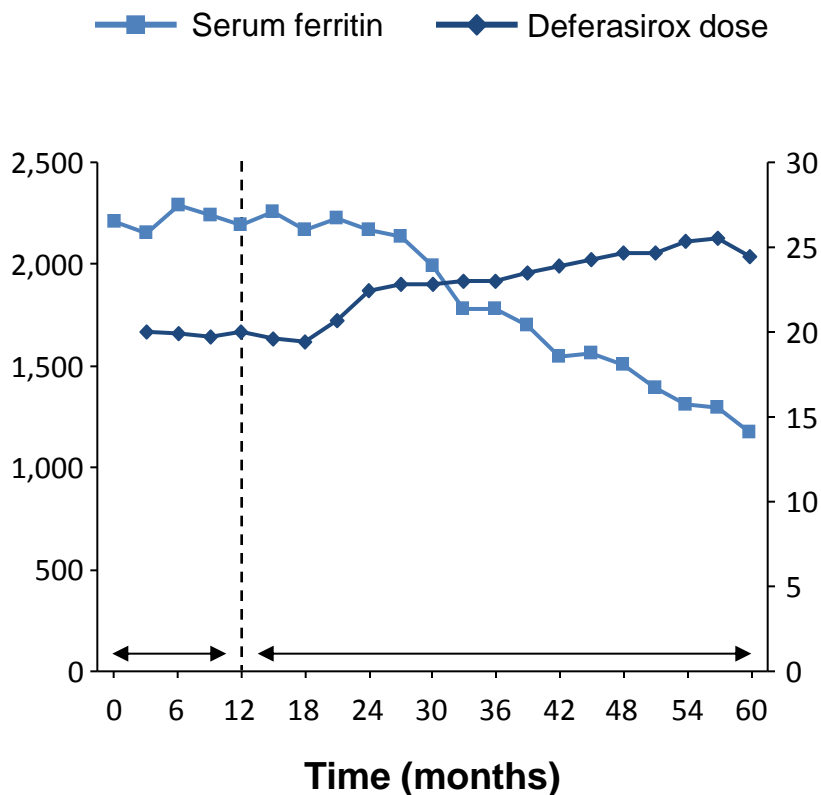




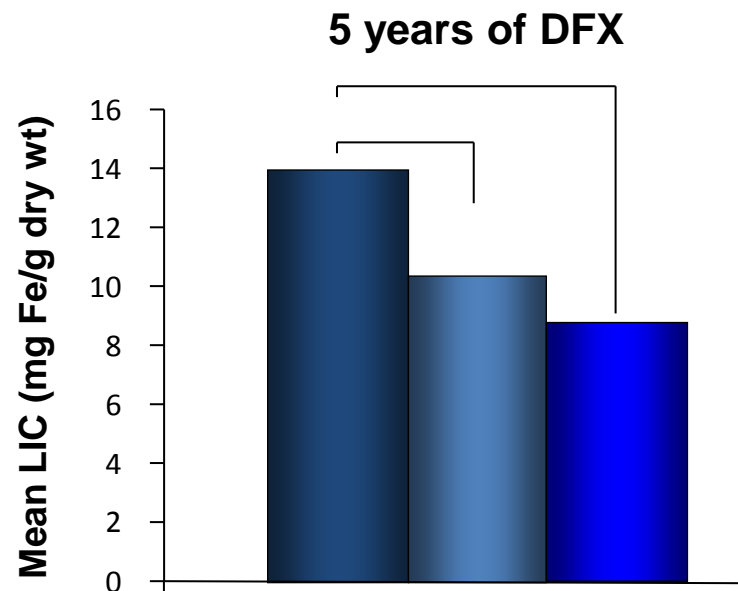
# Deferasirox (DFX)

Deferasirox riduce SF e LIC in pazienti con Talassemia Major (5 anni di trattamento)

Cappellini MD, et al. Blood. 2011;118:884-93.

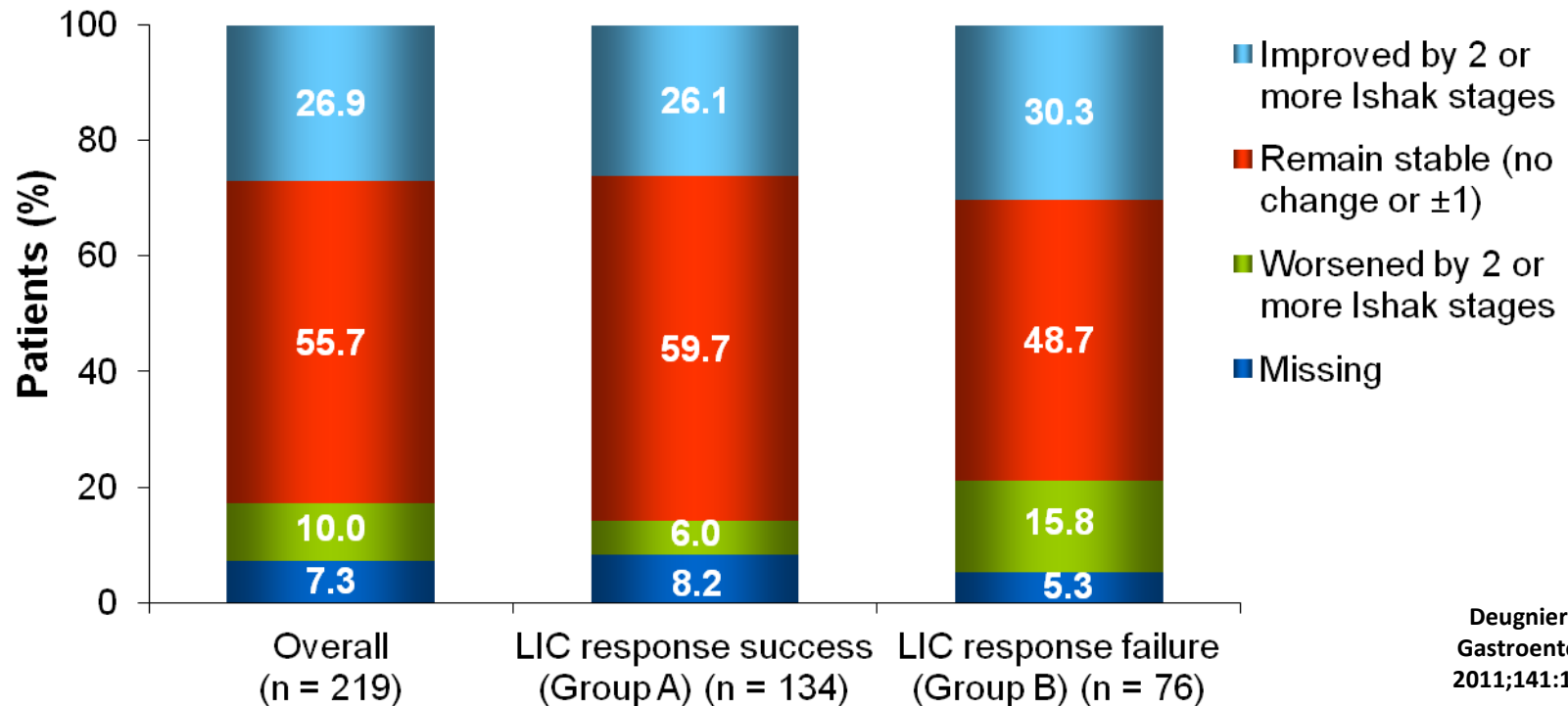


Mean deferasirox dose during study:  
21.6 ± 6.4 mg/kg/day



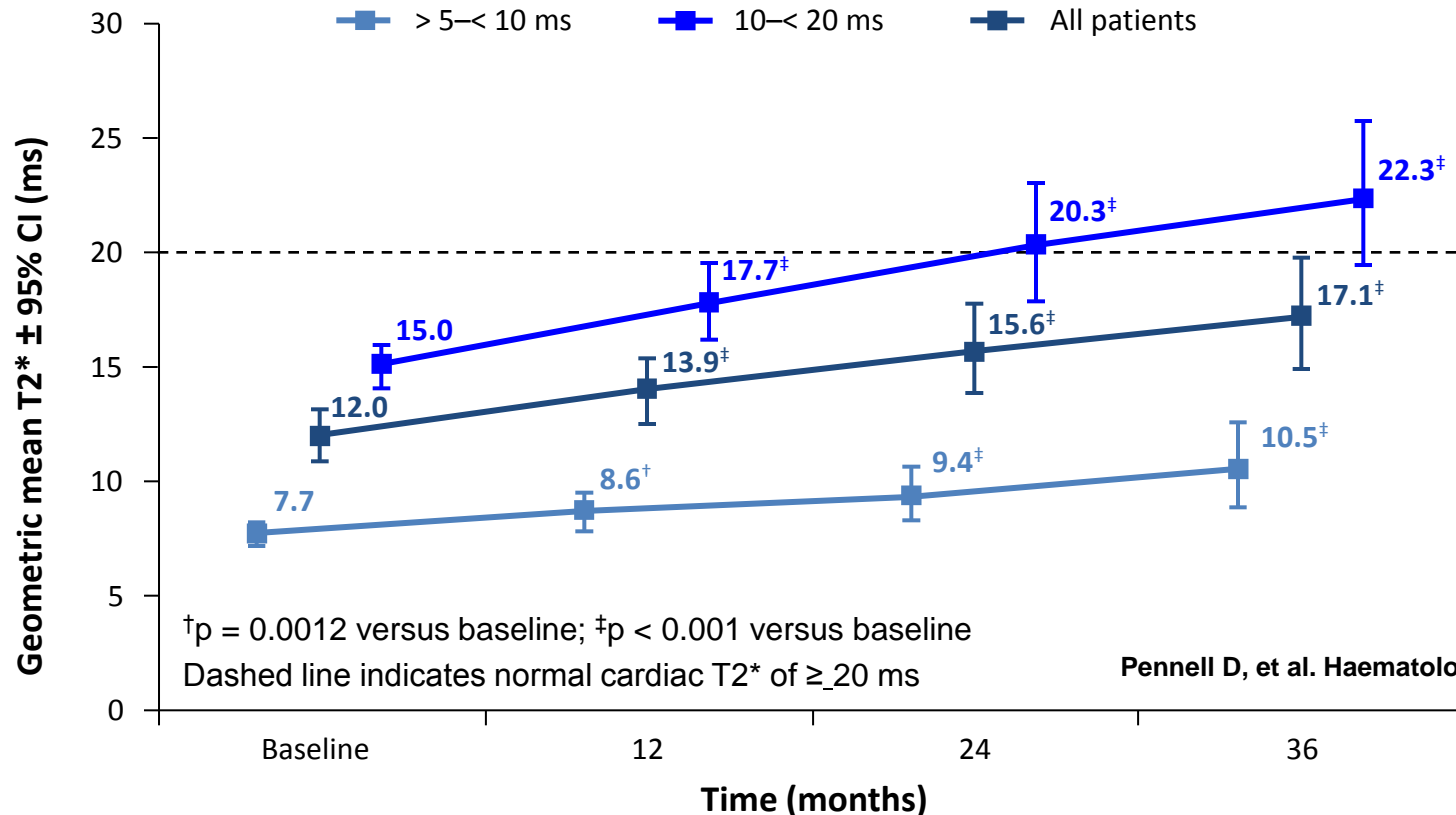
BL (baseline) = at start of deferasirox treatment.  
\*At least 1, 4, or 5 years of deferasirox treatment;  
p values for absolute change.

# Miglioramento della fibrosi epatica con il trattamento con DFX (3 anni)



- **82.6%: miglioramento o stabilita' della fibrosi epatica**
- **Miglioramento della fibrosi epatica sia nei pazienti con riduzione del LIC epatico sia nei pazienti in cui non si osservavano modifiche del LIC epatico**

# Riduzione dei depositi di ferro cardiaco con DFX: miglioramento del T2\* cardiaco



Pennell D, et al. Haematologica. 2011 Jan 22.

Patients, n

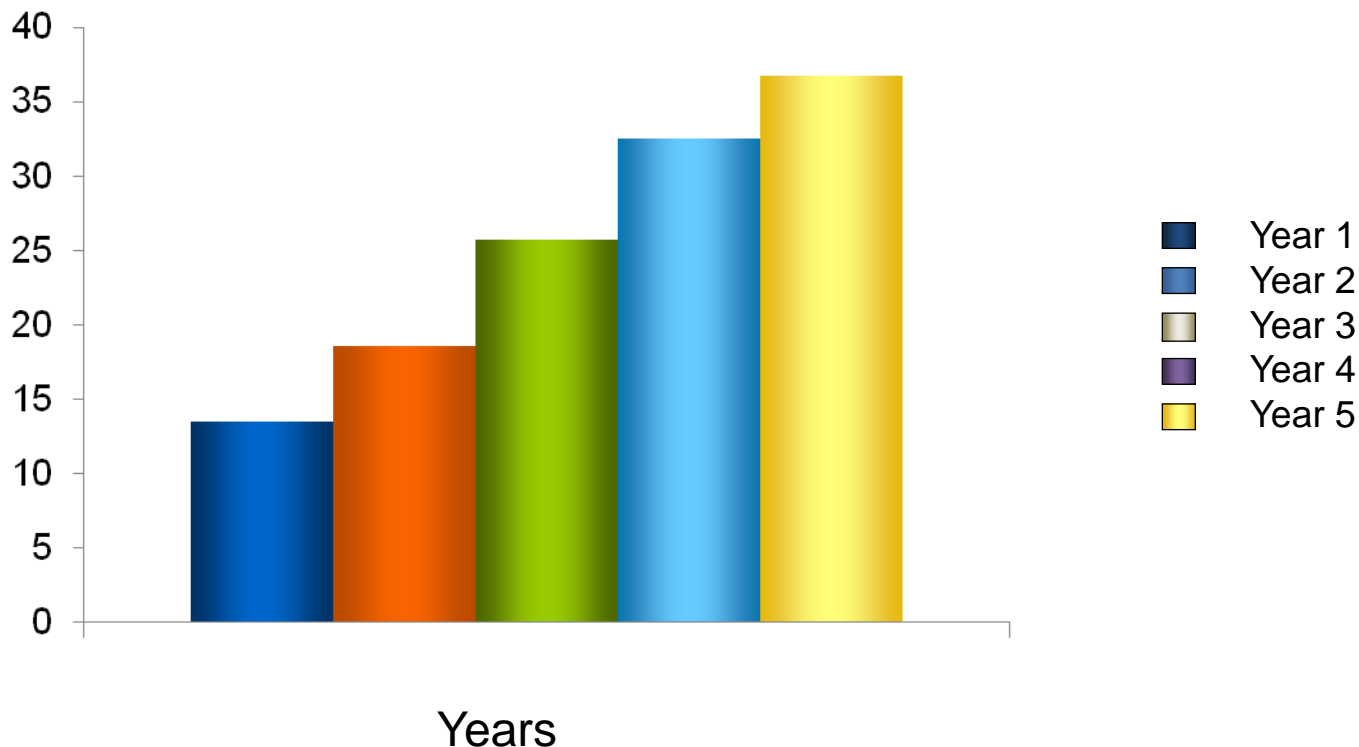
< 10 ms	24	24	24	24
10- < 20 ms	47	47	47	44
All patients	71	71	71	68

# Deferasirox, effetti collaterali

- Emorragia intestinale, dolore addominale, rash cutaneo, anafilassi, angioedema, nausea, vomito, diarrea.
- **Insufficienza renale:**
  - Monitorare Creatinina/BUN e proteinuria ogni mese;
  - Se Cr > 2 volte limite massimo di norma sospendere tp;
  - Se Cr > 30-50 % valore basale, o se proteinuria/Cr > 0.6 mg/mg, sospendere temporaneamente e considerare riduzione della dose.
- **Epatite acuta:**
  - Monitorare ALT ogni 2 settimane inizialmente poi mensilmente;
  - Se ALT > 5 volte limite massimo di norma sospendere tp.

# Esperienza clinica in pazienti in trattamento con DFX con SF < 1000 µg/L

% of patients achieving serum ferritin < 1,000 µg/L



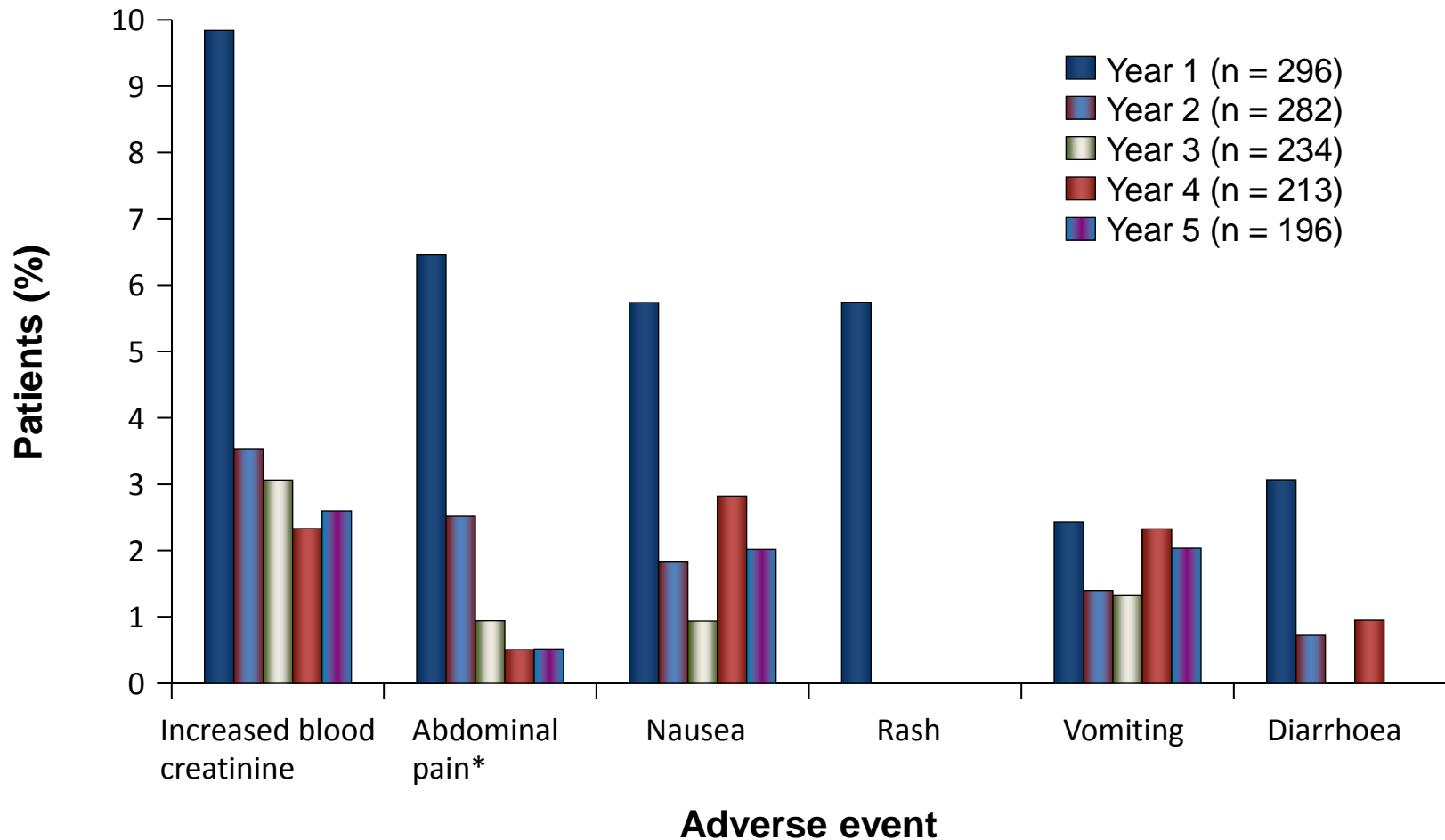
L'incidenza di effetti collaterali con DFX non sembra aumentare nei pazienti che mantengono una SF < 1,000 µg/L

Porter JB, et al. Blood. 2008;112:[abstract 5423].

174 adult and paediatric patients (out of 474) were chelated to serum ferritin levels < 1,000 µg/L

Terzo Meeting di Ematologia non Oncologica | Firenze 26 – 27 gennaio 2017 |

# Profilo di sicurezza nel tempo di DFX in pazienti TM



Cappellini MD, et al. *Blood*. 2011;118:884-93.

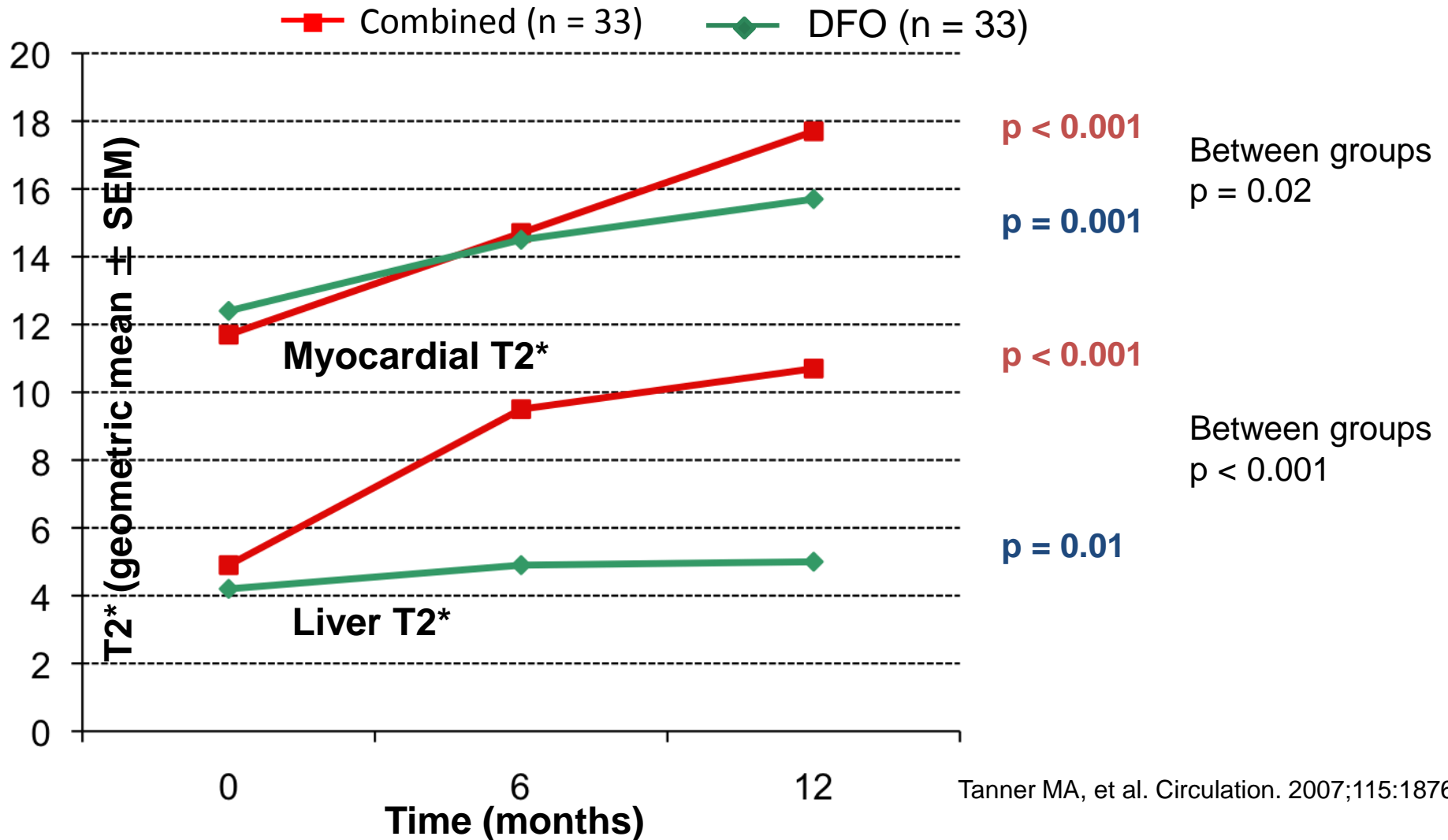
\* Reports of abdominal pain and abdominal discomfort are combined and presented as abdominal pain.

# Terapia di combinazione

- Permette miglior ferrochelazione in pazienti con **sovraccarico marziale epatico o cardiaco moderato-severo.**
- Combinare ferrochelanti con meccanismi d'azione differenti per ottimizzare la rimozione del ferro.



# DFO monoterapia vs DFO + DFP





# DFX + DFO

**Aim: to explore safety and efficacy of combined DFX and DFO in patients with transfusion-dependent thalassaemia who had failed standard chelation therapy with single drug (US24T)**

**18 patients** enrolled and randomized into 3 equally sized groups

**Group A**  
Adults  
LIC <15 mg/g dry wt

**Group B**  
Adults  
LIC >15 mg/g dry wt

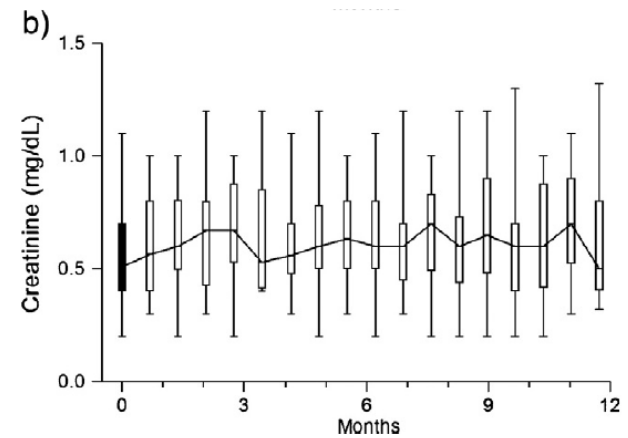
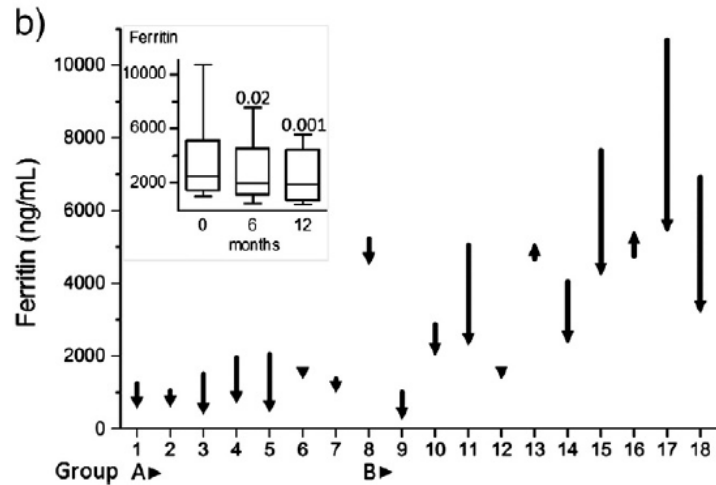
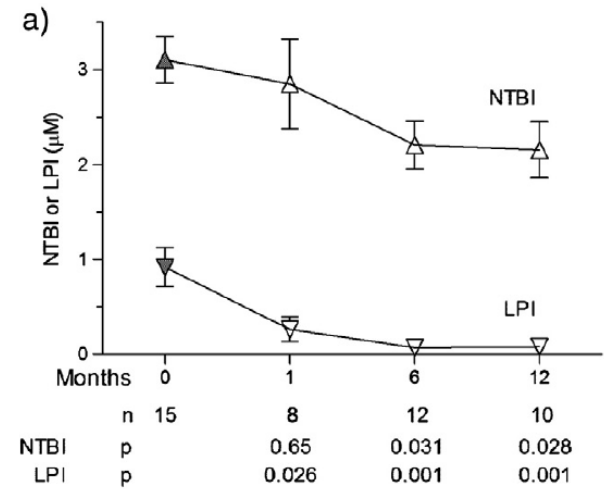
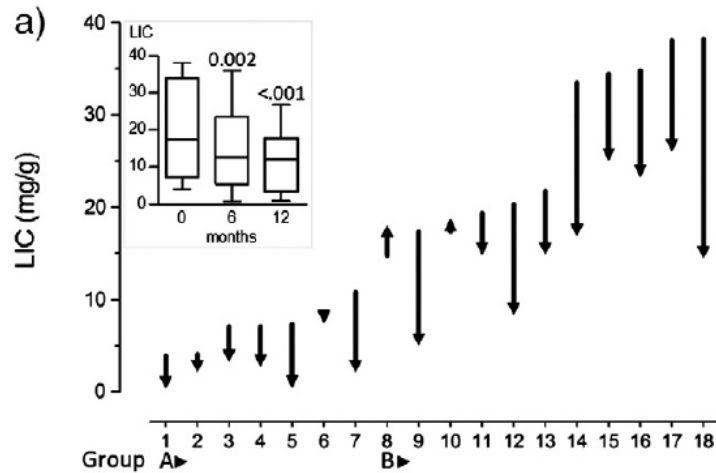
**Group C**  
8–18 years  
LIC >5 mg/g drywt

**Duration of therapy: 52 weeks**

**Deferasirox 20–30 mg/kg/day**

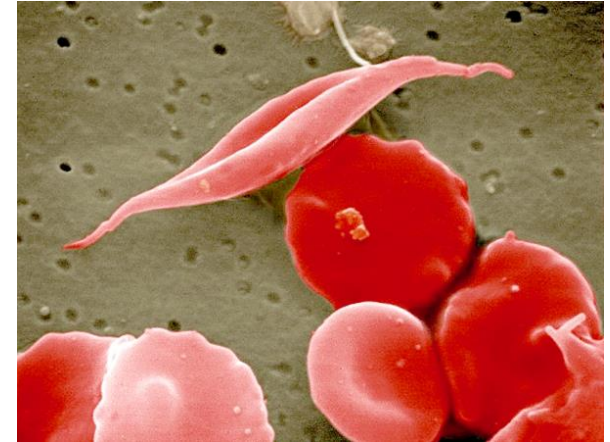
**DFO 35–50 mg/kg/infusion infused 3 or 7 days/week**

# DFX+DFO riduce in modo efficace il sovraccarico marziale



# Anemia Falciforme (SCD)

- Nella SCD, in assenza di periodiche emotrasfusioni la **ferritina raramente supera i 2000 mcg/L**
- Nella SCD il regime trasfusionale può essere utilizzato per trattare complicanze **acute e croniche** della malattia.
- **I regimi trasfusionali nella SCD si dividono in:**
  - **Trasfusione semplice**
  - **Eritroexchange (EEX)**
  - **Exchange Manuale**



# SCD e sovraccarico marziale

Table 1. Iron balance with transfusion regimes in SCD and chelation doses required to balance iron loading

Transfusion modality	Iron accumulation mg/kg/d	DFO dose to balance input	DFX dose to balance input
Simple transfusion Target < 30% HbS	0.42	40 mg/kg × 5 wk	20 mg/kg/d
Simple transfusion Target < 50% HbS	0.32	32 mg/kg × 5/wk	16 mg/kg/d
Automated exchange Target < 50% HbS	0.057	< 10 mg/kg × 5/wk	< 5 mg/kg/d

The rate of iron loading varies considerably with the transfusion modality used. The loading rate with simple transfusion is higher when the target %HbS is lower (Kim et al<sup>12</sup>). Automated exchange can be adjusted to achieve minimal iron loading. Iron excretion as a function of dose has been calculated for DFO and DFX chelation therapy (Cohen et al<sup>11</sup>) so that appropriate doses to maintain iron balance can be shown. Larger doses are required to decrease SF or LIC.

Porter J. Hematology, 447, 2013

# SCD e sovraccarico marziale

- Sulla base dei trial STOP I-II un elevato numero di pazienti con SCD hanno iniziato regime trasfusionale cronico in prevenzione dello stroke ischemico.
- In UK si segnala incremento della proporzione di pazienti SCD in regime trasfusionale (19% nel 2009).
- Recenti evidenze dimostrano che il regime trasfusionale cronico in SCD, in assenza di un adeguato programma di ferrochelazione, determina rapido sviluppo di fibrosi epatica (nell'arco di 2 anni).

Porter J Hematology 447, 2013

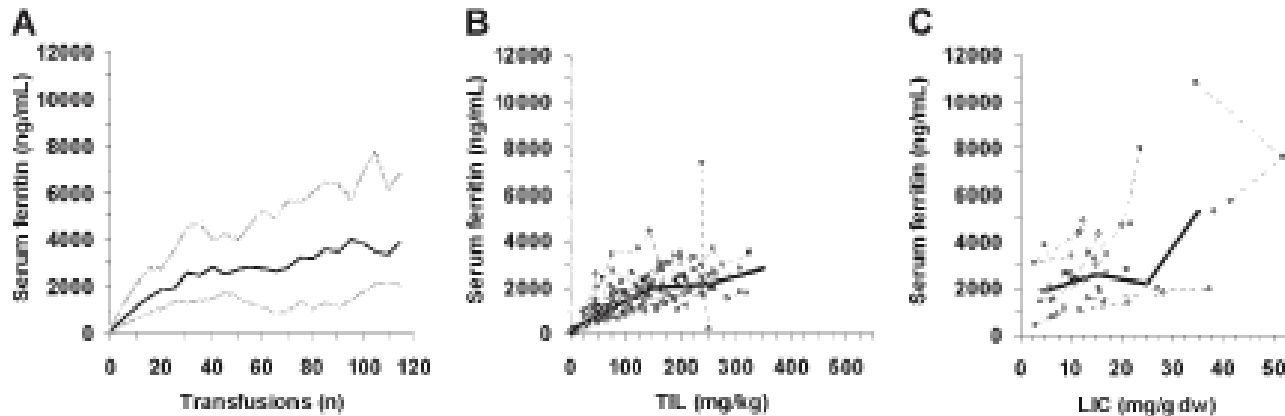
# SCD e sovraccarico marziale

- **Studio Multicentrico (n=31 centers):**
  - 142 Tx pazienti  $\beta$ -thal
  - 199 Tx pazienti SCD
  - 64 pazienti SCD
- **Tx SCD:** maggiore ospedalizzazione rispetto a **Tx  $\beta$ -thal** and **SCD**
- La frequenza di mortalità era più bassa nel gruppo dei pazienti **Tx  $\beta$ -thal (2.2/100 pz/anno)** rispetto a pazienti **Tx SCD (7.0/100 pz/anno)**
- Nel gruppo **Tx SCD**, i pazienti deceduti avevano iniziato terapia ferrochelante tardivamente rispetto a pazienti sopravvissuti.

Fung EB et al Am J Hematol 82: 255, 2007

# SCD e sovraccarico marziale

- In **SCD** i livelli di **Ferritina** sierica aumentano in modo non lineare se rapportati all'incremento del sovraccarico marziale stimato come **TIL** (transfusion iron load) o **LIC** (liver iron concentration)



- SF** presenta iniziale rapido incremento in rapporto a TIL, raggiungendo 1500-2000 ng/mL, successivamente rallenta anche se c'è evidenza di progressivo sovraccarico marziale.
- SF > 3000 ng/mL** si vede rapporto di linearità con **LIC** e **liver injury** (↑ALT).

# SCD e sovraccarico marziale

**Nella SCD la ferrochelazione, in relazione al sovraccarico marziale, va intrapresa quando:**

- **LIC  $\geq$  7 mg iron/g dw e SF > 1000 ng/mL.**
- **Quantità di globuli rossi concentrati trasfusi (almeno 120 mL/Kg).**

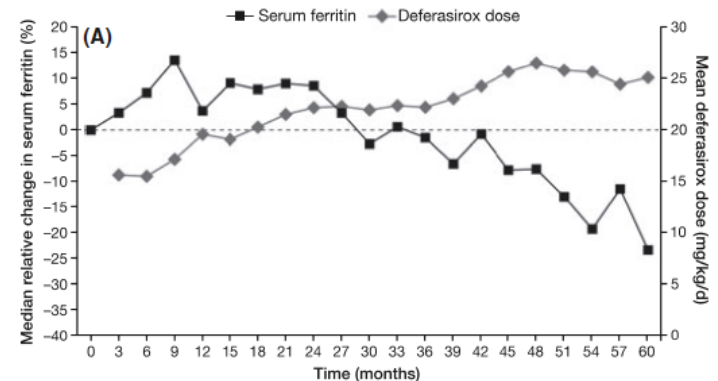
Harmatz P et al Blood 96: 76, 2000; Drasar E et al. BJH 157: 637, 2012; Vichinsky EP et al BJH 136: 501, 2007; Vichinsky EP et al. BJH 154: 387, 2011



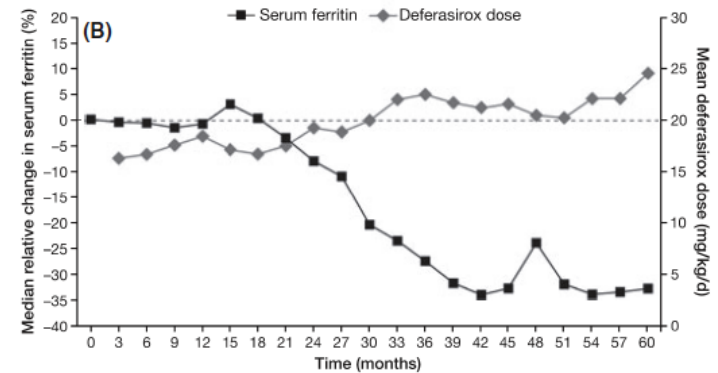
# SCD e ferrochelazione

- Lo studio ad 1 anno e 5 anni (mg/Kg/d) (età media 19.2 ar evidenziava:

- Stabilità dei valori di creatinina c
- Nessun effetto collaterale renale terapia con idrossiurea
- Nessuna modifica nella frequenz
- SF media era significativamente



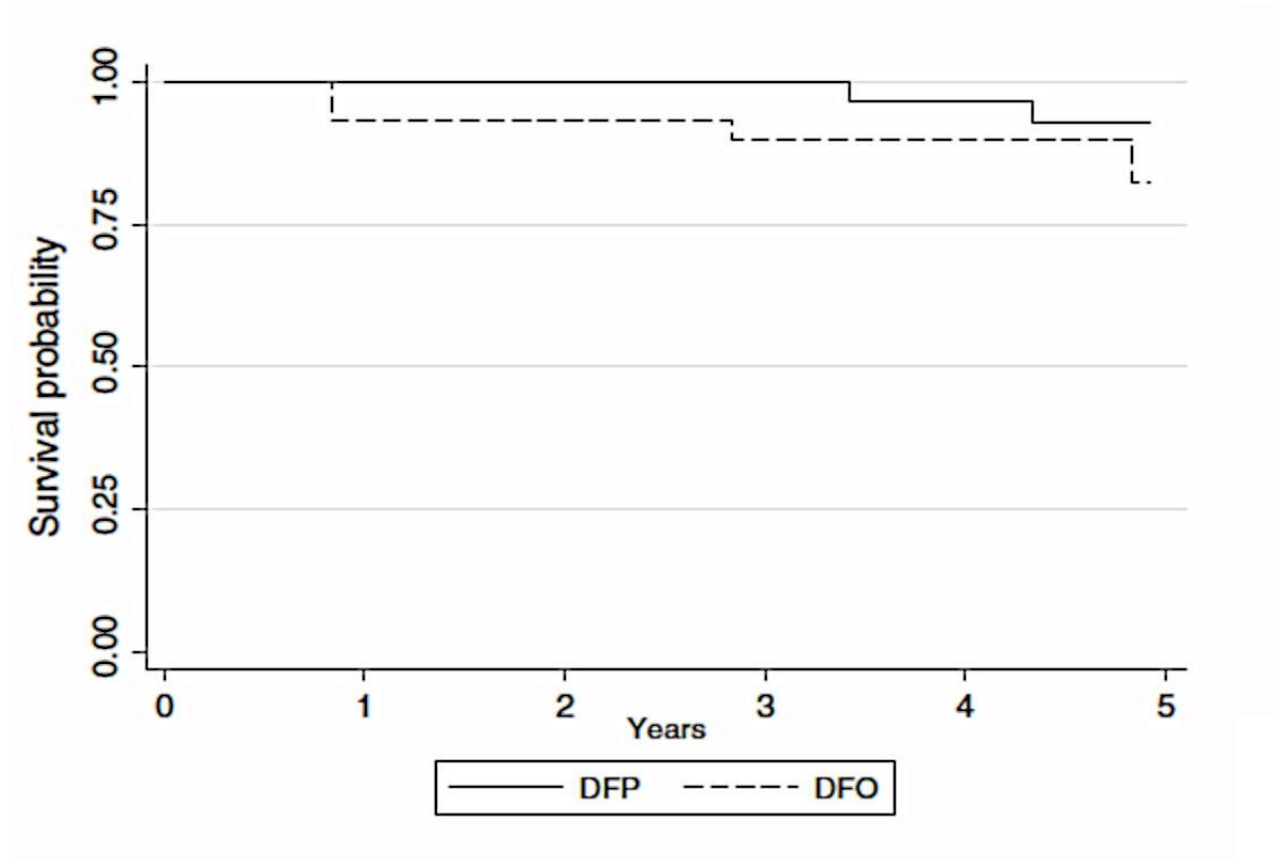
Patients, N	90	89	87	76	74	64	59	55	48	45	27
Iron intake	Year 1		Year 2		Year 3		Year 4		Year 5		
Mean ± SD (mg/kg/d)	0.27 ± 0.10		0.26 ± 0.09		0.25 ± 0.09		0.24 ± 0.10		0.25 ± 0.10		



Patients, N	95	88	81	65	61	50	40	38	29	25	20
Iron intake	Year 1		Year 2		Year 3		Year 4		Year 5		
Mean ± SD (mg/kg/d)	0.19 ± 0.14		0.18 ± 0.15		0.16 ± 0.14		0.18 ± 0.23		0.16 ± 0.14		

Adamkiewicz TV et al Blood 114: 4632, 2009; Vichinsky EP et al BJH 136 : 501, 2007; Vichinsky EP et al BJH 154: 387, 2011

# SCD e ferrochelazione



Calvaruso G et al Blood Mol Cell Disease 53: 265, 2014

# CONCLUSIONI

- La terapia ferrochelante nelle emoglobinopatie è una terapia di supporto volta a ridurre gli effetti avversi del sovraccarico marziale in organi bersaglio critici (cuore, fegato)
- **Ferrochelanti disponibili:** Deferoxamina (s.c. o i.v.), Deferasirox e Deferiprone (orale)
- Nella  **$\beta$ -talassaemia major** è raccomandato inizio di ferrochelazione quando  
Ferritina > 1000 ug/L, LIC > 3 mg Fe/g, T2\* cardiaco < 20 ms

Nella **NTDT** è raccomandato inizio di ferrochelazione quando  
Ferritina > 300 ug/L, LIC > 5 mg Fe/g

- Se evidenza di progressione del sovraccarico marziale è possibile terapia combinata.
- **Nella SCD** la ferritina non correla in modo lineare con entità del sovraccarico marziale stimato mediante RM (se non per valori FS > 3000 mcg/L). La ferrochelazione va iniziata quando  
Ferritina > 1000 ug/L, LIC  $\geq$  7 mg Fe/g.



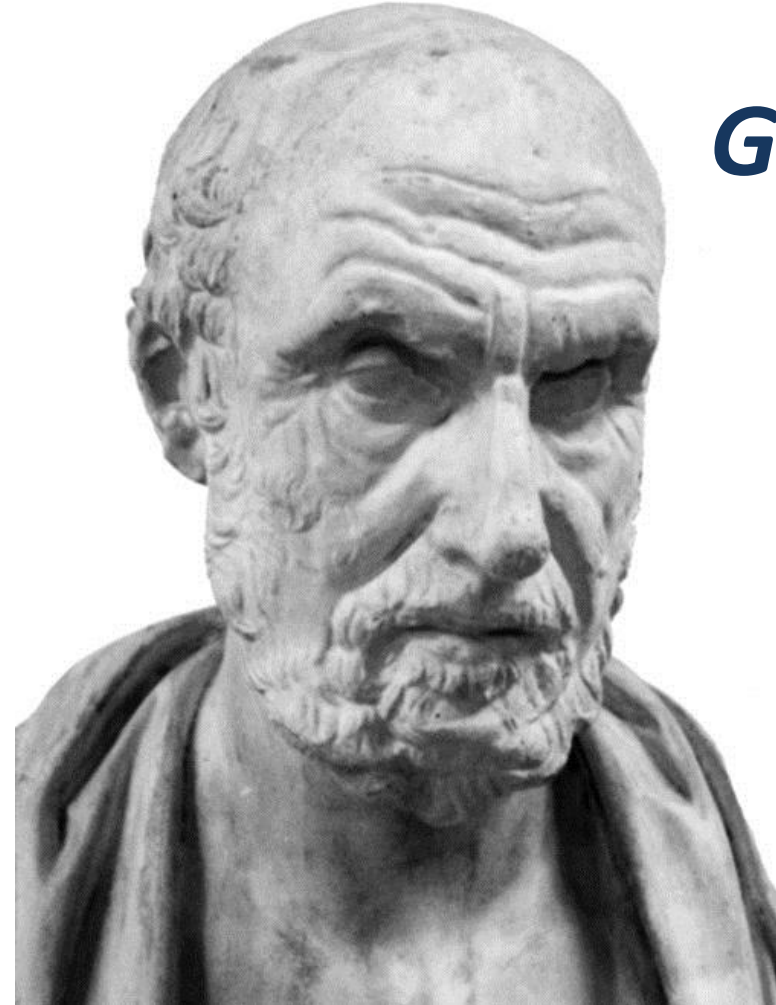
**Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona**  
UO di Medicina Generale ad Indirizzo Immunematologico  
ed Emocoagulativo



***GRAZIE PER L'ATTENZIONE***

***Life is short and science is long,  
opportunity is elusive,  
experiment is dangerous,  
judgement is difficult.***

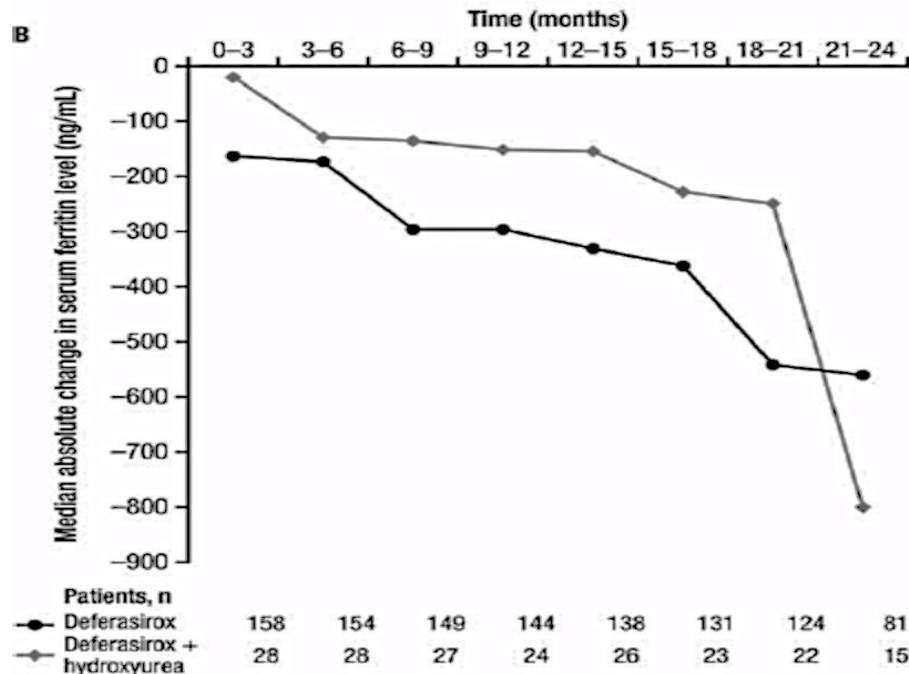
Hippocrates





# SCD e ferrochelazione

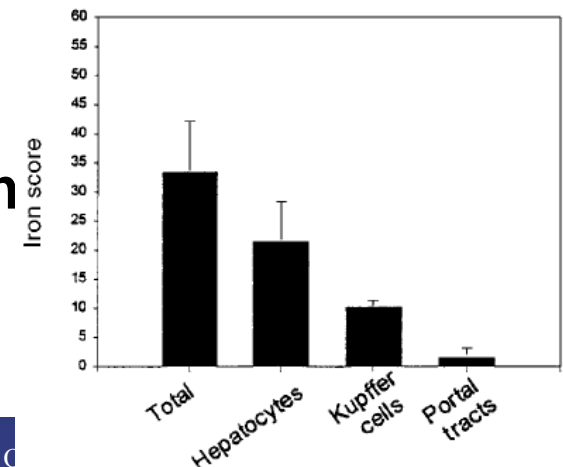
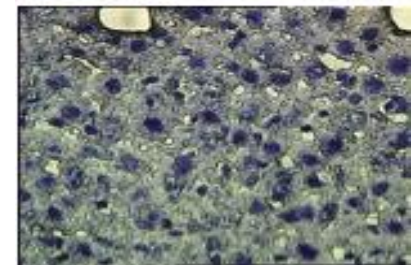
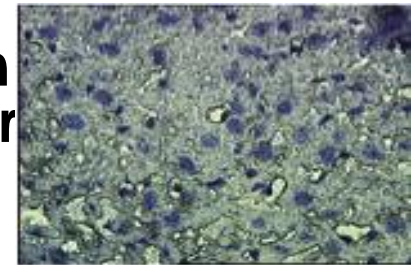
- Studio prospettico randomizzato di fase II, Sicurezza ed efficacia di DFO e DFX in pazienti trattati con idrossiurea in particolare in relazione alla funzione epatica e renale .



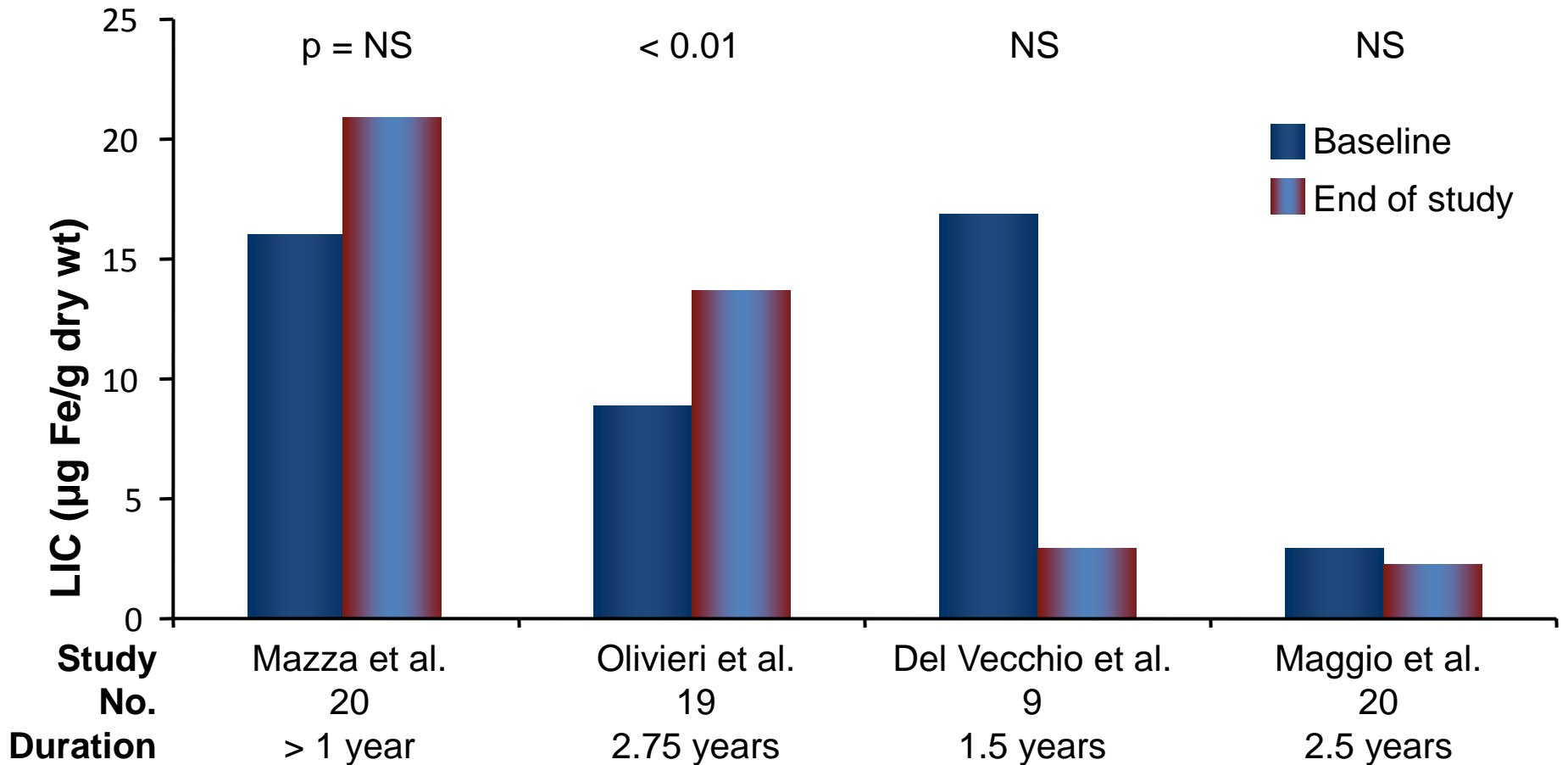
Vichinsky E AJH 88: 1068, 2013

# Iron distribution in chronically transfused SCD patients

- Sickle cell hepatopathy: ischemic reperfusion like liver damage and hypertrophy of Kupffer cells
- In chronically transfused SCD patients different iron compartmentalization: **the iron staining is higher in Kupffer cells** than in hepatocytes, but the compartment of hepatocyte is larger
- Quantitative iron shows positive correlation with duration of transfusion liver fibrosis but not with serum markers



# Deferiprone e LIC



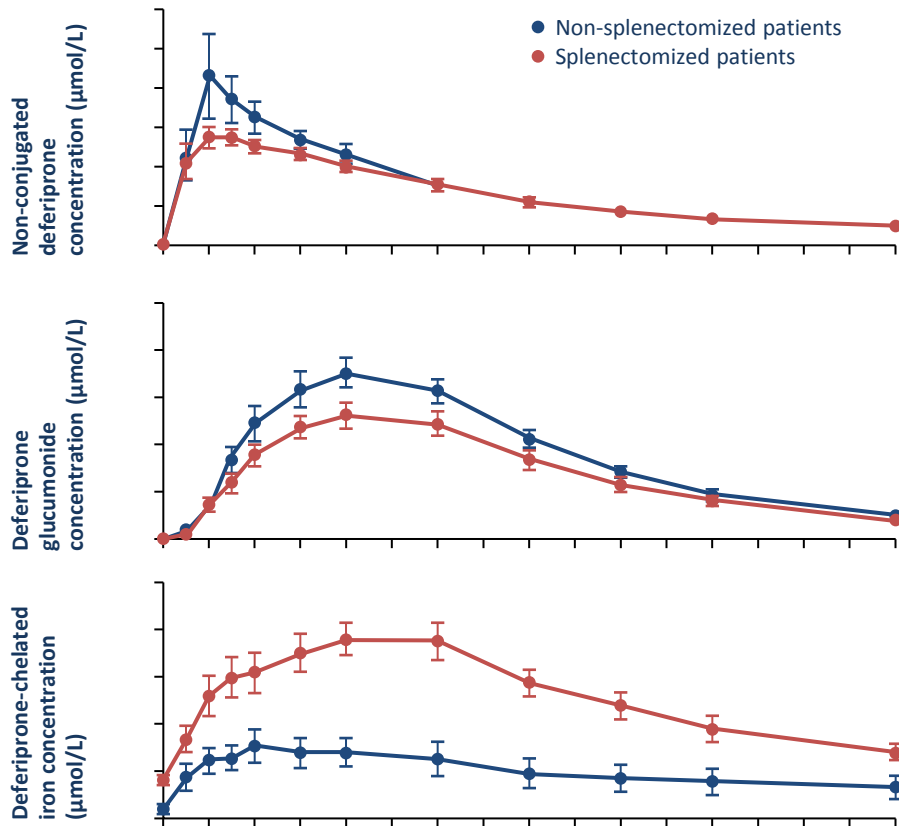
Hoffbrand AV, et al. Blood. 2003;102:17-24.

NS = not significant.

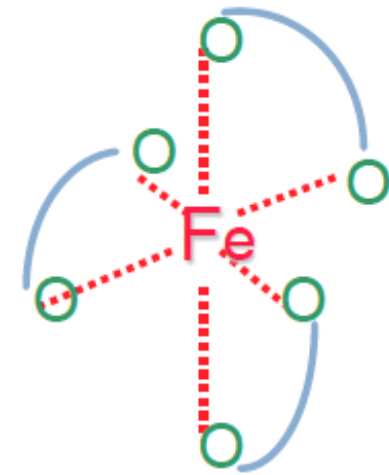


# DFP Deferiprone

## Serum concentrations of non-conjugated DFP, DFP glucuronide, and DFP-chelated iron



## BIDENTATO DFP



Splenectomized and non-splenectomized patients with  $\beta$ -thalassaemia/HbE.  
 $*p<0.05$ ;  $**p<0.001$ ;  $\text{AUC}_{\text{last-iron}}$  = the total amount of DFP-chelated iron.

Limenta LM, et al. Clin Pharmacokinet. 2011;50:41-50.

# DFX + DFO: metabolic iron balance studies

- **Patients**

- 6 with TM
- 34-day metabolic iron balance study
- each patient serving as his/her own control
- fixed low-iron diet consisting of 4 individualized meal plans

- **Dosing**

- DFO (40 mg/kg) on days 5–10 as an 8-hour s.c. during night
- DFX (30 mg/kg) days 15–20, 30 minutes prior to breakfast
- washout – then *both drugs* were given on days 25–30

- **Results**

- **Combination – mean Fe iron balance – 251% (range 206–270%)**
  - Combination > additive 2 patients (35% and 57%)
  - additive in 3 patients
  - < additive in 1 patient

---

**Property****Deferoxamine****Deferiprone****Deferasirox**

---

**Adverse effects**

Local skin reactions  
**Ophthalmological**  
**Auditory**  
Allergic reactions  
Growth retardation  
Bone abnormalities  
Pulmonary at high doses  
Neurological at high doses

Gastrointestinal  
**Agranulocytosis**  
neutropenia  
Arthralgia  
Elevated liver enzymes

Gastrointestinal  
Rash  
**Rise in creatinine**  
Proteinuria  
Ophthalmological  
Auditory  
Elevated liver enzymes

**Status**

Licensed in USA and Europe

Licensed in USA and Europe

Licensed in USA and Europe

**Indications**

Treatment of chronic iron overload due to transfusion-dependent anaemias

Treatment of iron overload in thalassemia major when DFO is contraindicated or inadequate

In **Europe licensed for the treatment of transfusional iron overload in beta thalassaemia major patients**, 6 years and older, and approved for use when DFO is inadequate or contraindicated, and patients with **non-transfusion-dependent Thalassaemia**

**Age considerations**

Not recommended for children <3 years with low transfusional burden

Limited or no data on children aged <6-10 years

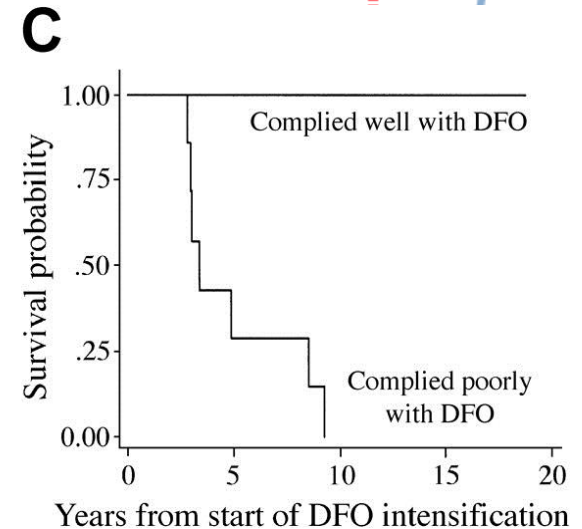
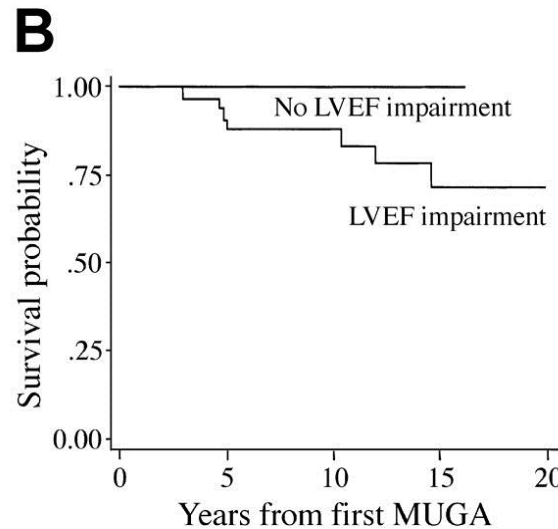
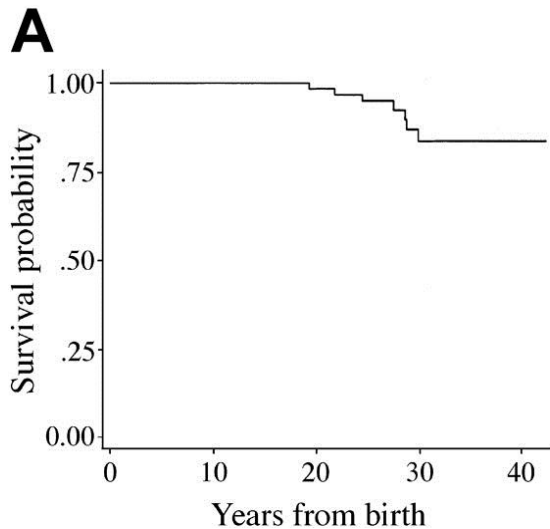
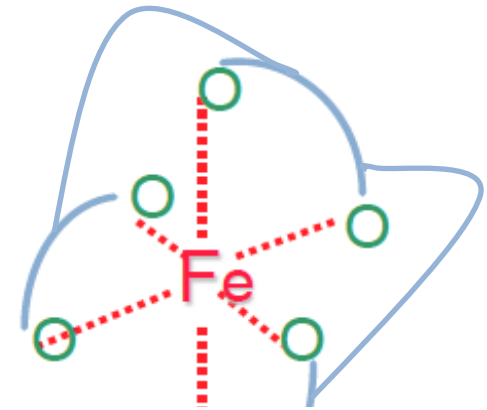
Studied in children as young as 2 years old

---

# Deferoxamina (DFO)



- Somministrazione s.c. mediante pompa o i.v.
- Può essere iniziato a partire dai 5-6 anni
- Ha dimostrato, a dosaggio 20/40 mg/Kg/die **efficacia nell'incrementare LVEF e ridurre mortalità**

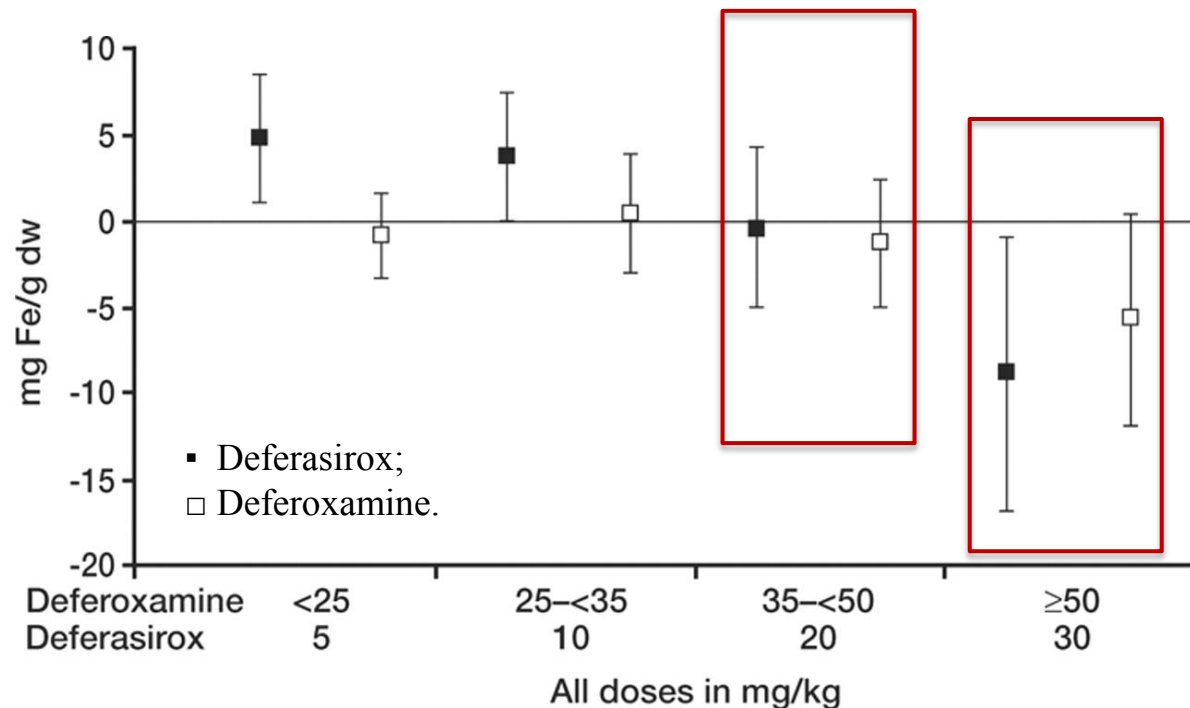


LVEF= left ventricular ejection fraction  
MUGA = ventriculography using multigated acquisition

Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. Blood 2004

# Deferoxamina (DFO)

- E' in grado di **stabilizzare** i livelli di **LIC** per valori tra **3-7 mg/g dry wt** alla posologia di 37 mg/Kg/die.
- Per valori **LIC > 14 mg/g dry wt**, dimostra significativa riduzione del LIC (in media 6.4 mg/g dry wt), alla posologia di 51 mg/kg/die.

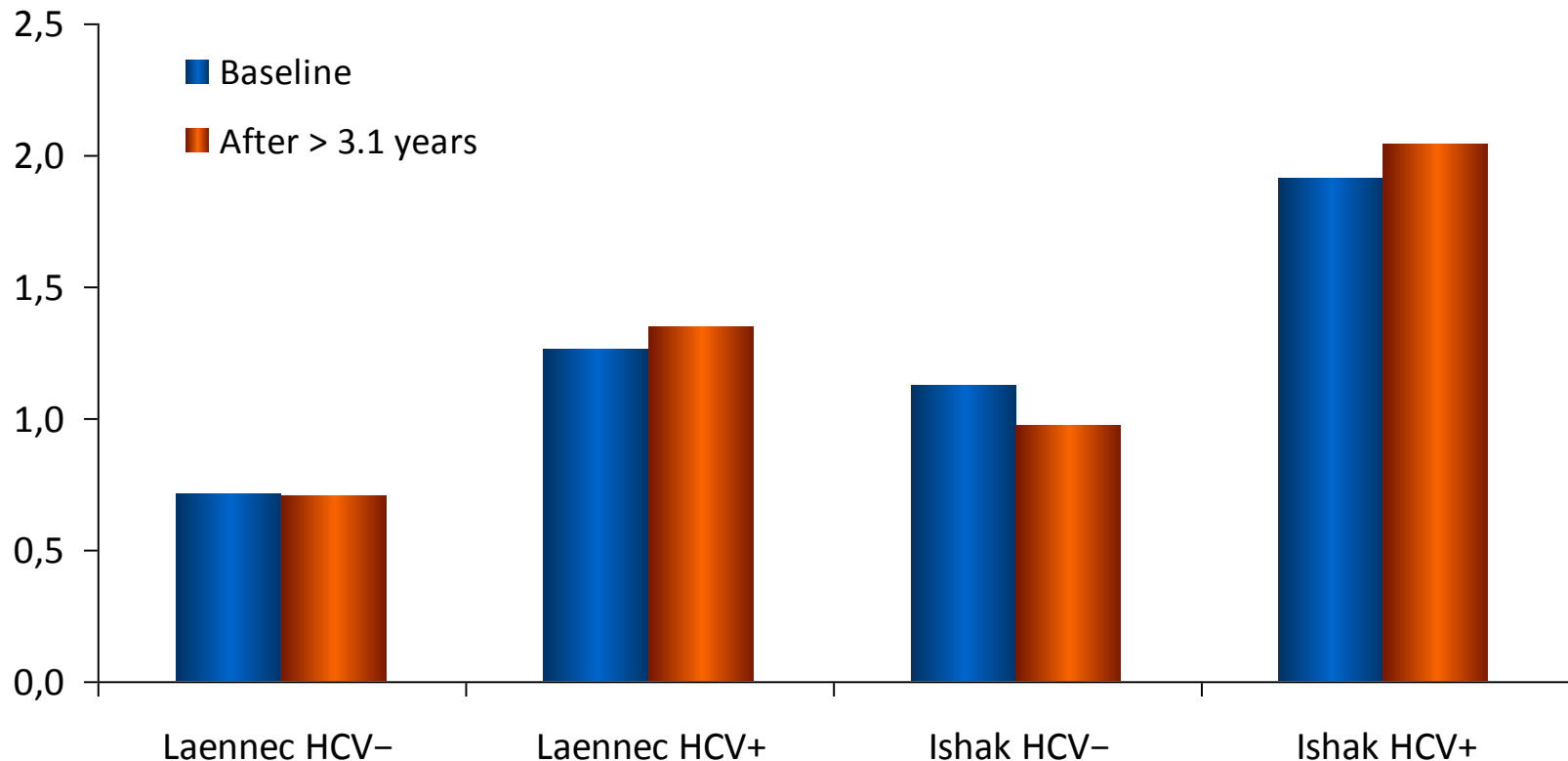


Cappellini MD et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood. 2006

# Deferoxamina, effetti collaterali

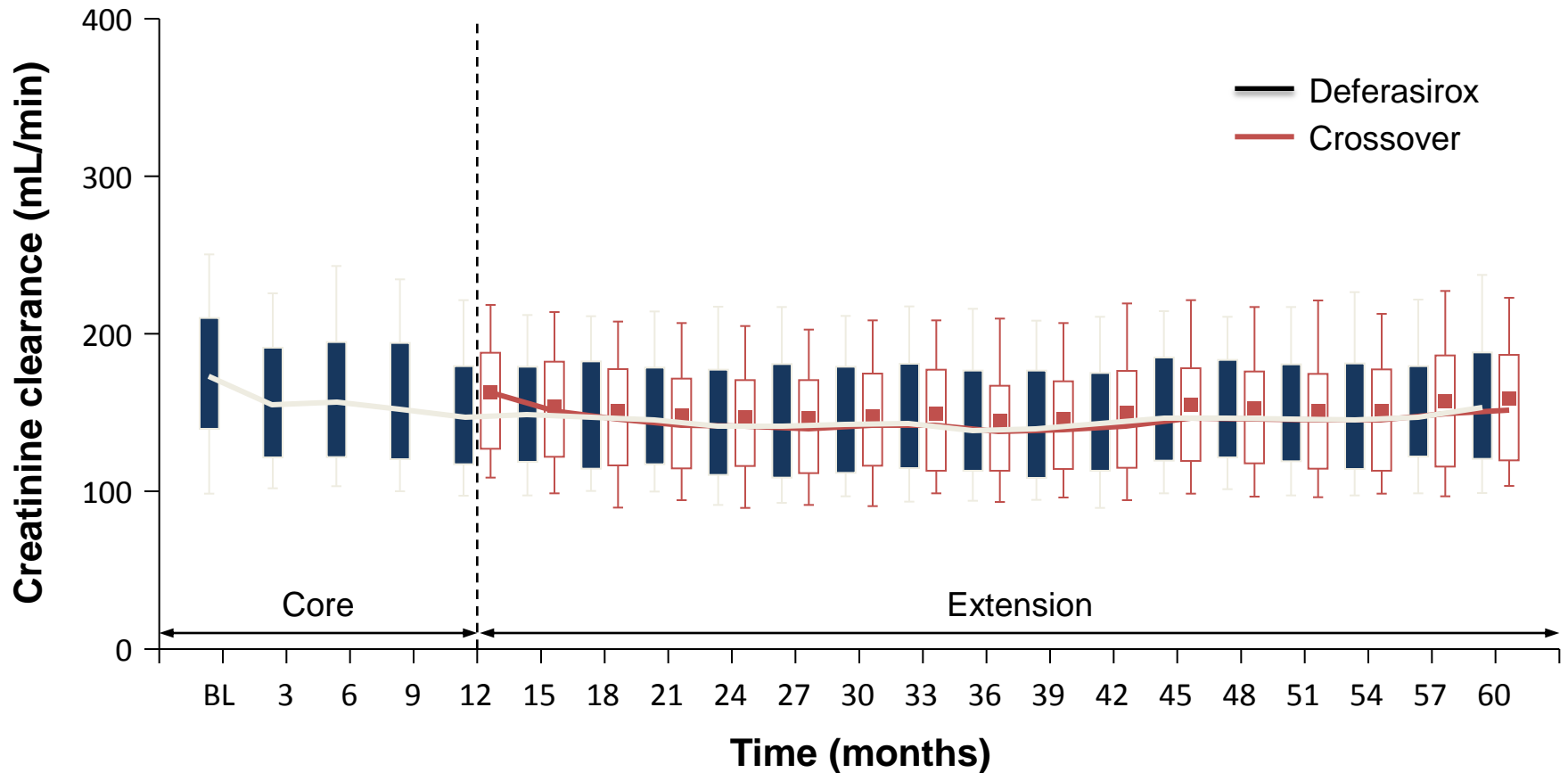
- Calo del visus; Ototossicità; Neurotossicità; discomfort/dolore addominale; nausea; vomito.
- **Insufficienza renale:**
  - Monitorare Creatinina/BUN ogni 3 mesi;
  - Se Cr > 2 volte limite massimo di norma sospendere tp;
  - Se Cr > 30-50 % valore basale, sospendere temporaneamente e considerare riduzione della dose
- **Epatite acuta:**
  - Monitorare ALT ogni 2/3 mesi;
  - Se ALT > 5 volte limite massimo di norma sospendere tp.
- Aumentato rischio infettivo: Mucormicosi; Yersinia

# Changes in hepatic fibrosis scores in 56 patients treated with DFP



Wanless IR, et al. Blood. 2002;100:1566-9.

# La clearance della creatinina rimane stabile in pazienti TM pediatrici e adulti in 5 anni di trattamento con DFX

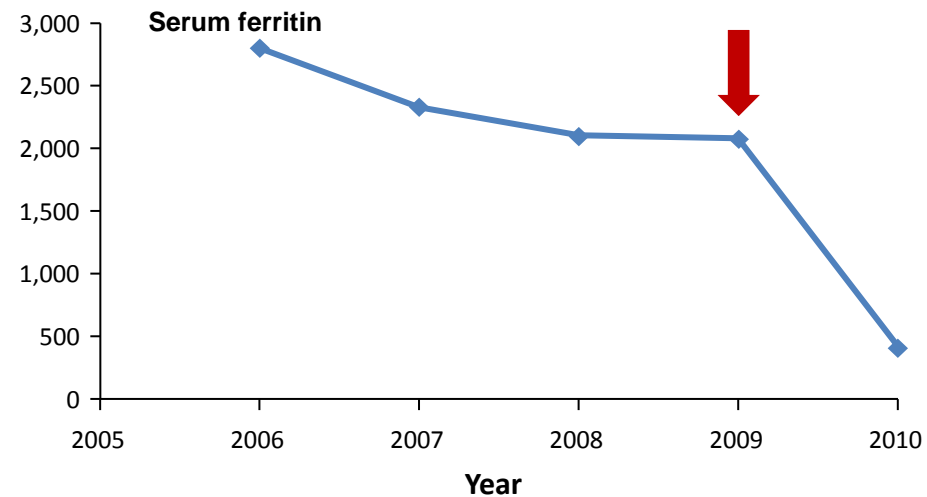
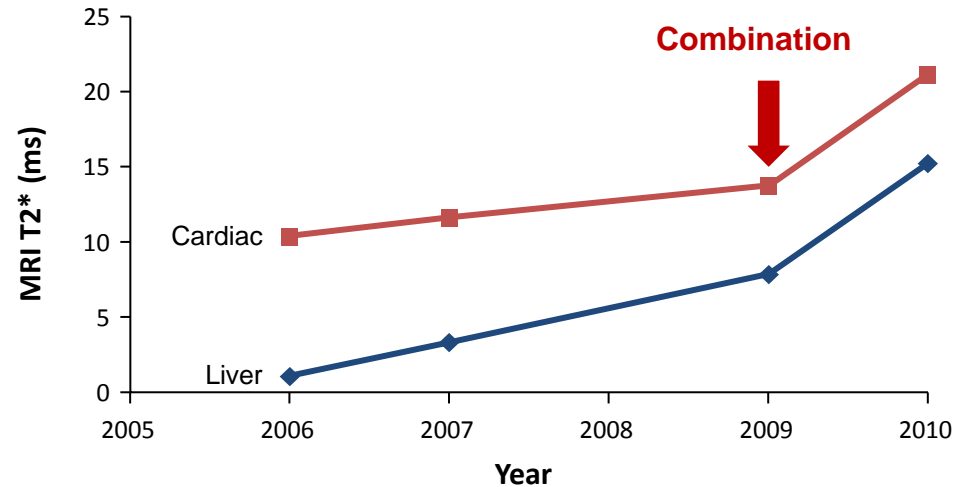


Adapted from: Cappellini MD, et al. *Blood*. 2011;118:884-93.



# DFP + DFX ? ... A patient case

- 34-year-old female with TM, 2 units of packed red blood cells, every 20 days
- **Deferoxamine** – failed to comply
  - T2\* liver 1.1 ms, cardiac T2\* 9.4 ms
  - serum ferritin > 2,800 µg/L
- **Deferasirox, 20 mg/kg** for 12 months
  - liver T2\* 3.33 ms, cardiac T2\* 10.6 ms
- **Deferasirox 30 mg/kg** for 24 months
  - liver T2\* 7.81 ms, cardiac T2\* 13.8 ms
  - serum ferritin 2,080 µg/L
- **Deferasirox 30 mg/kg/day + deferiprone 75 mg/kg/day** for 12 months
  - serum ferritin 397 µg/L
  - liver T2\* 15.3 ms, cardiac T2\* 21.1 ms



Voskaridou E, et al. Br J Haematol. 2011;154:654-6.

# DFP + DFX

## Patient selection

- 16 TM > 20 years old
- Either intolerance to DFO or 'inconvenience to DFO'
- Serum ferritin > 500 µg/L
- > 1 iron overload complication (clinical or laboratory)

## Treatment: up to 2 years of

- DFX (20–25 mg/kg/day)  
+ DFP (75–100 mg/kg/day)

## Outcome

- Reversal of cardiac dysfunction in 2/4
- Mean LVEF increased significantly
- GTT improved in 2/8 with impaired GTT
- Improvement in gonadal function

## Tolerability

- No serum creatinine > ULN
- No agranulocytosis, neutropenia, thrombocytopenia
- 3/15 (20%) minor GI disturbance

	Baseline	After
Serum ferritin (µg/L)	581 ± 346	103 ± 60
LIC (mg/g dry wt)	1.6 ± 1.1	1.0 ± 0.2
Cardiac T2* (ms)	34.1 ± 5.8	36.9 ± 5.6*
LVEF (%)	61 ± 6.0	65 ± 7.6*
2-hour GTT (mg/dL)	150 ± 87	111 ± 24
Creatinine (mg/dL)	0.9	1.0

Farmaki, et al. Blood Cells Mol Dis. 2011;47;33-40.

# Organi bersaglio nel sovraccarico marziale

