



Secundaire ijzerstapeling

'een belangrijke chronische transfusiecomplicatie'

Marlijn Hoeks

Hematoloog io Radboudumc

PhD student CCTR Sanquin Research Leiden



- Achtergrond secundaire ijzerstapeling
- EUMDS studie:
'Impact van ijzerchelatietherapie op overleving bij laag-
risico MDS patiënten'

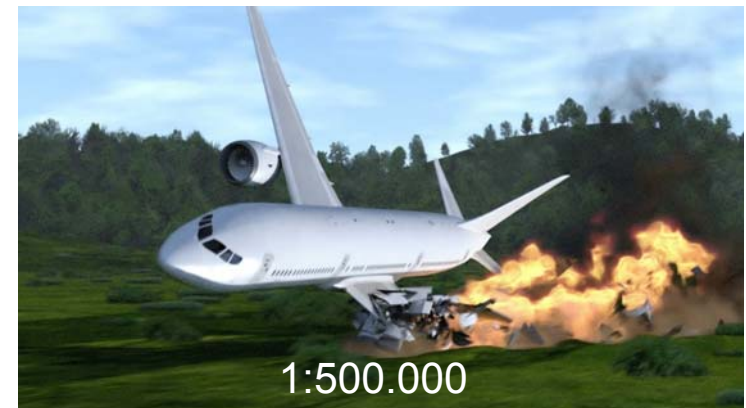
Achtergrond secundaire ijzerstapeling



Sanquin Bijwerkingen transfusies



- HIV 1:1,5 miljoen donaties
- Hepatitis C 1:1,2 miljoen donaties
- TRALI 1:1.200 - 1:190.000
- Anafylactische reactie 1:20.000 – 1:50.000
- Acute hemolytische reacties 1:76.000
- Overlijden 1:1 miljoen
- Secundaire ijzerstapeling 1:100 RBC transfusies

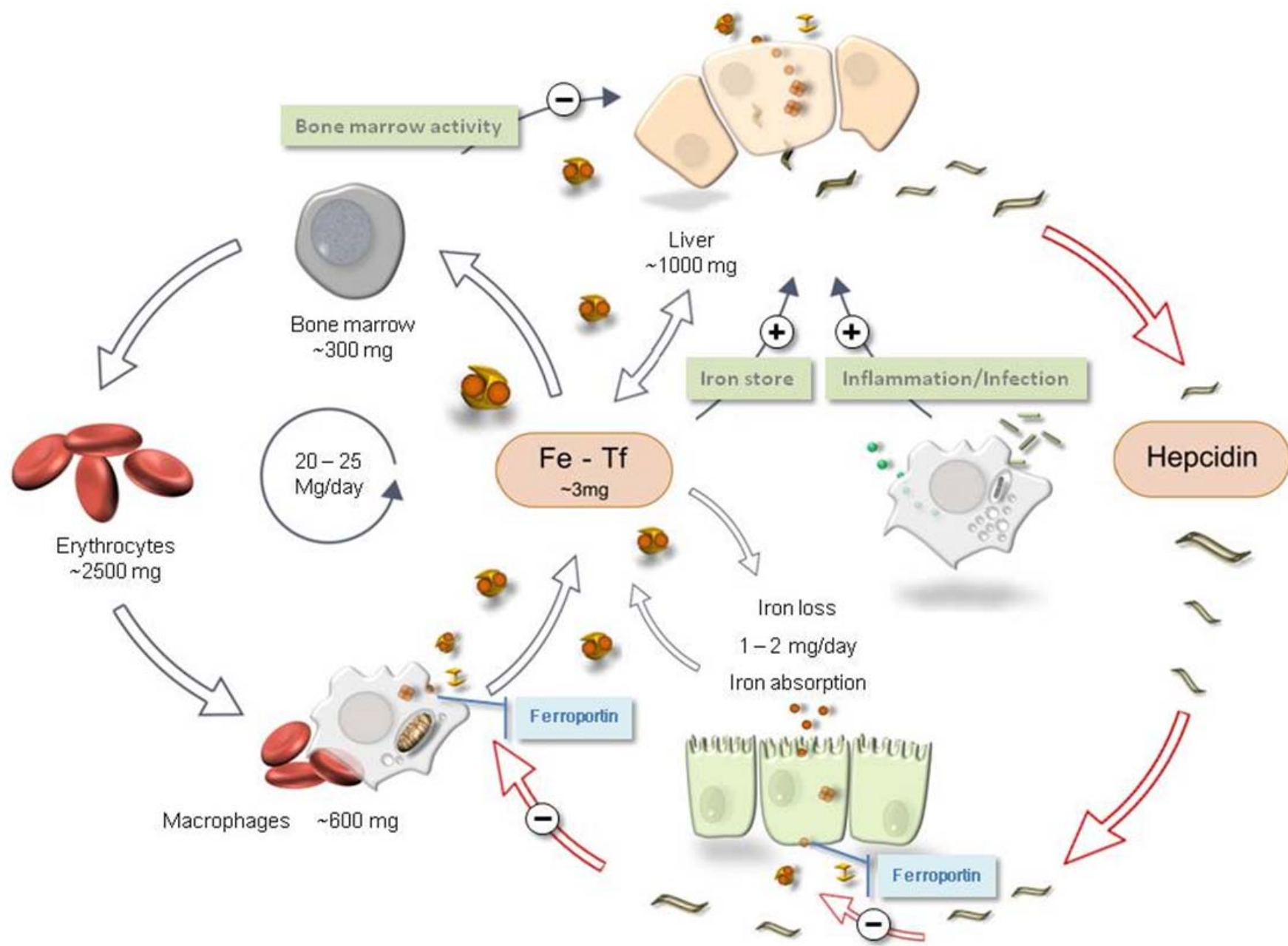




Sanquin RBC transfusie

- Handhaven kwaliteit van leven
- Voorkómen van anemie-geassocieerde morbiditeit en mortaliteit







Sanquin Non Transferrin Bound Iron

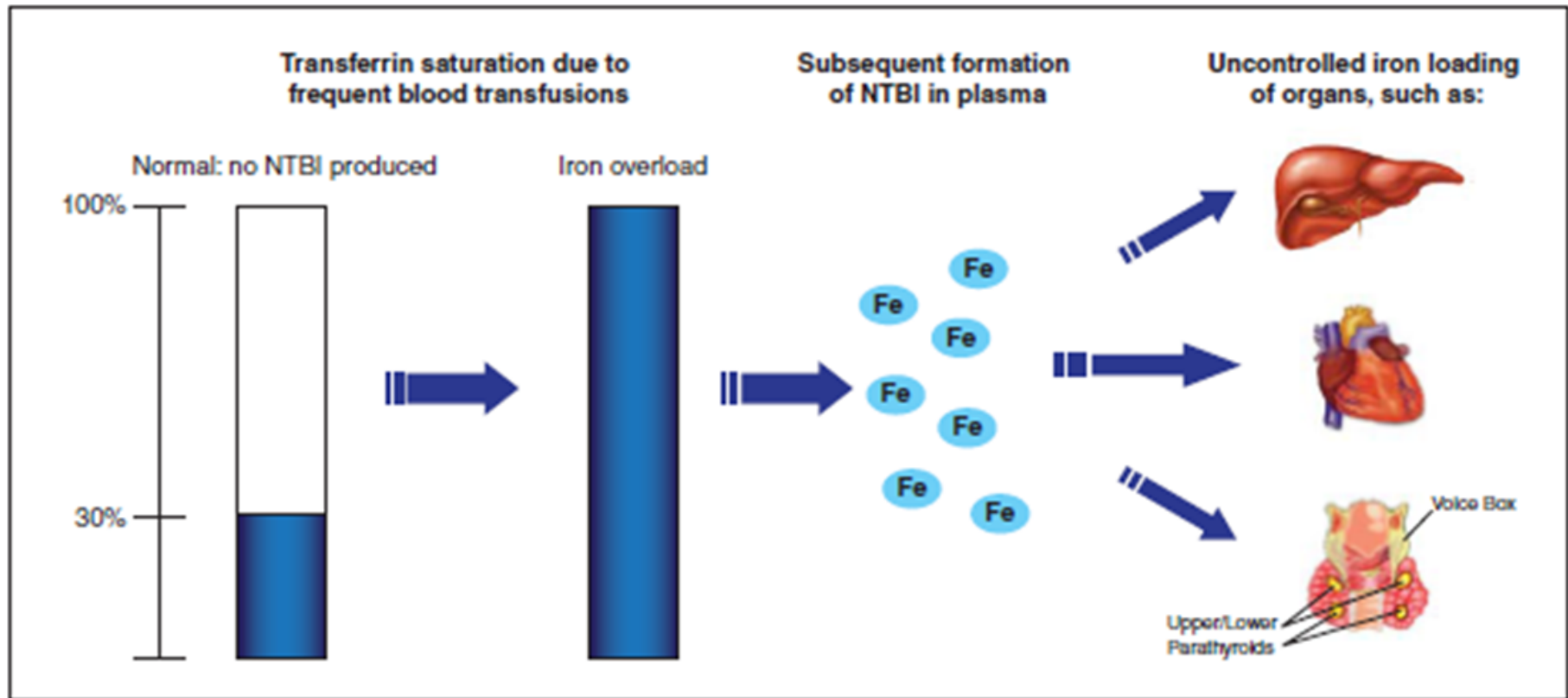
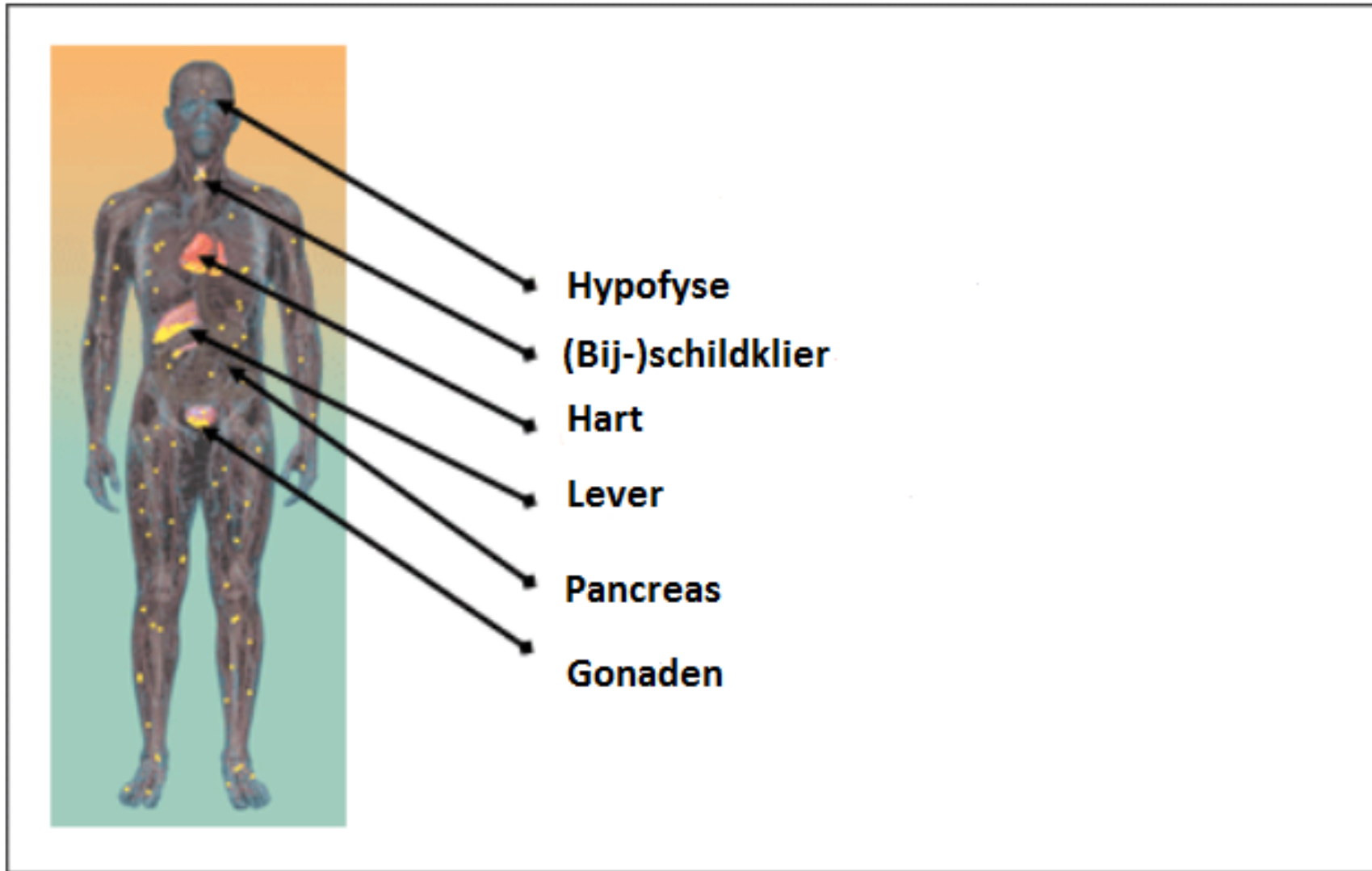


Fig 1. — Iron overload leads to formation of nontransferrin-bound Iron (NTBI). Figure courtesy of Novartis Pharmaceuticals Corp. © 2009.

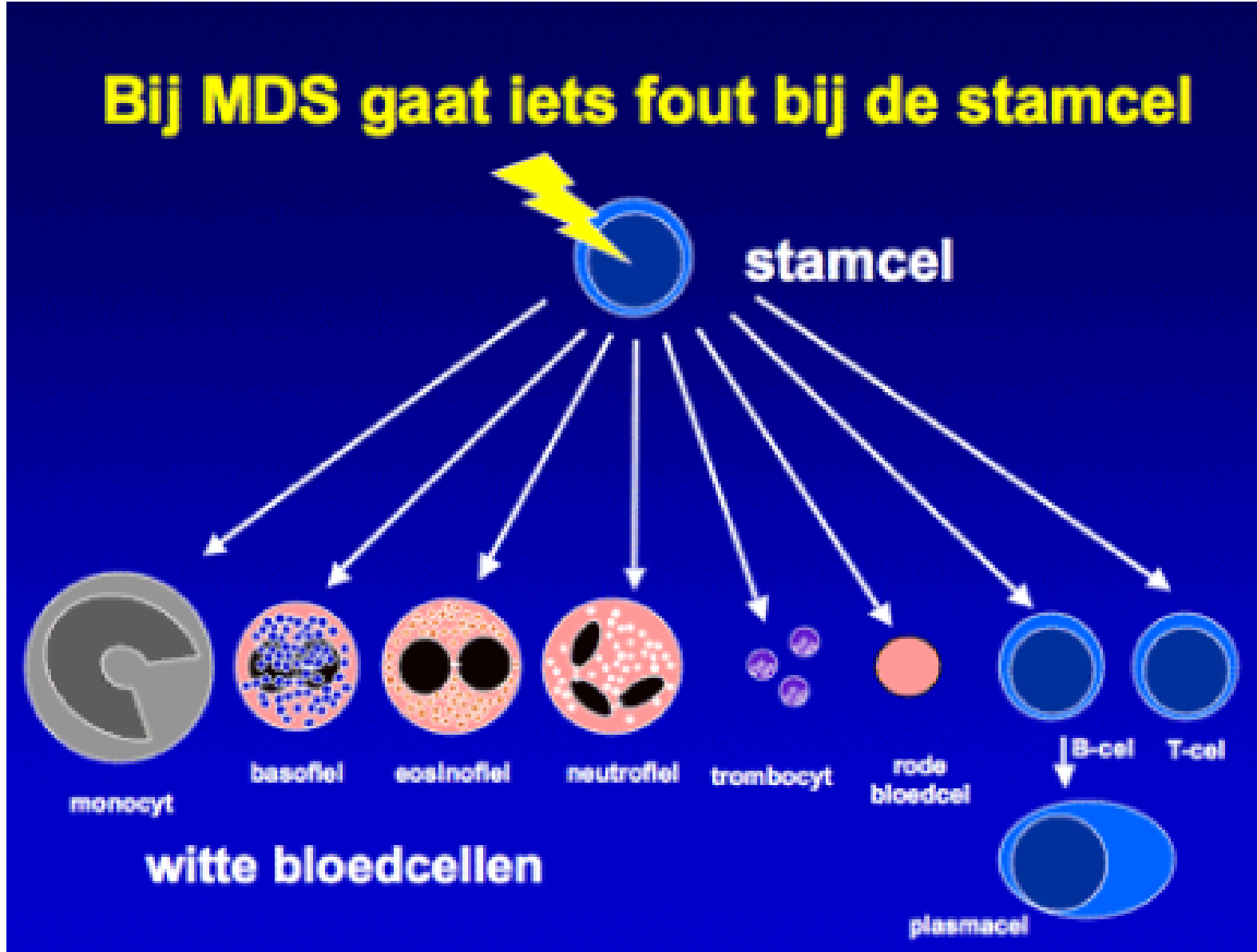




Sanquin Myelodysplastisch syndroom

- Heterogene groep beenmergaandoeningen
- Gestoorde hematopoïese
- Beloop van mild tot zeer ernstig → voorloper acute myeloïde leukemie
- Frequent getransfundeerde patiëntengroep

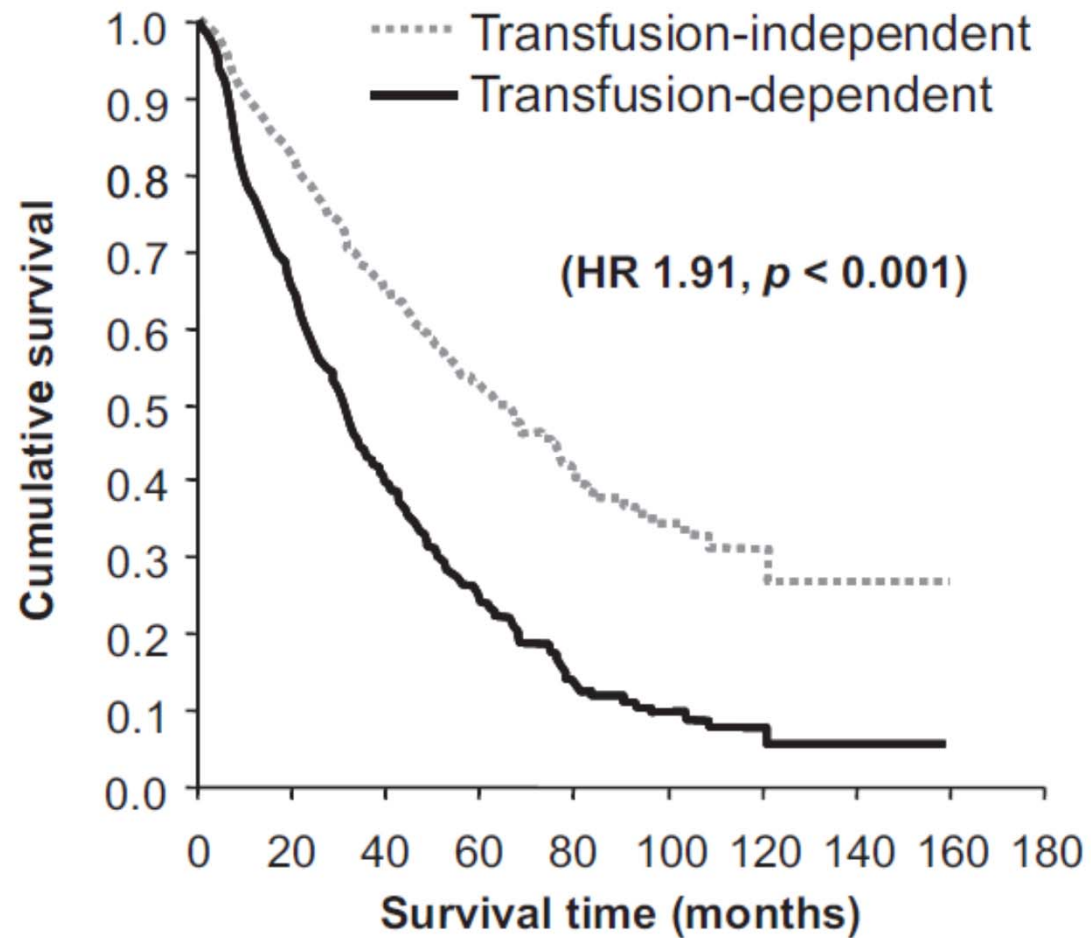
Bij MDS gaat iets fout bij de stamcel





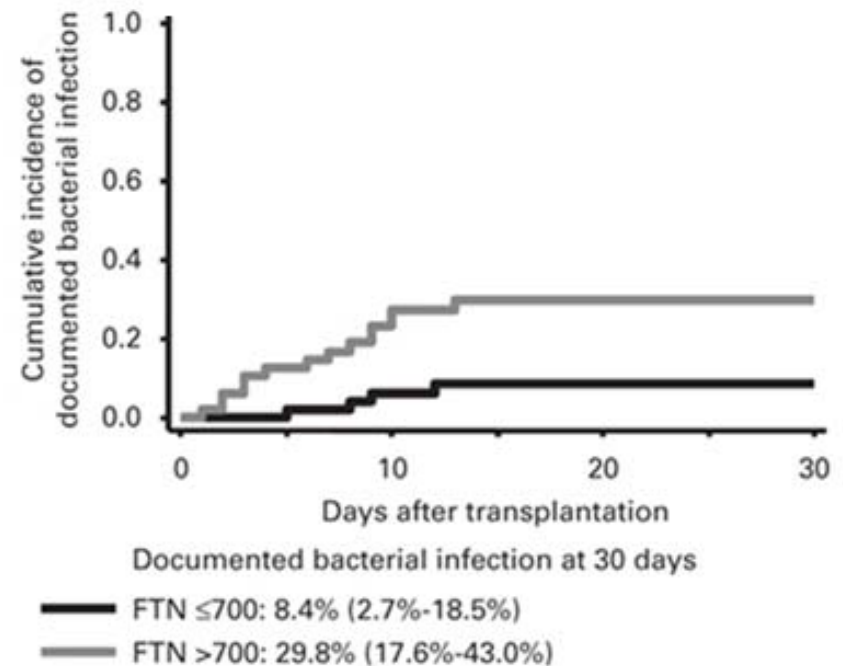
Sanquin

MDS + transfusie-afhankelijkheid



IJzer en infecties

- Allogene SCT
- n=112
- Geen antibacteriële profylaxe
- ↑ Pretransplantatie serum ferritine
→ ↑ kans op bacteriële infecties
- HR 4.00 (1.32-12.17)
- Septische shock + orgaanfalen
alléén in patiënten met ↑ pre-SCT
ferritine en/of CRP



‘Sideroforen’



- Bacteriën en schimmels hebben ijzer nodig voor overleving/replicatie
- Weinig ijzer beschikbaar dankzij hepcidin

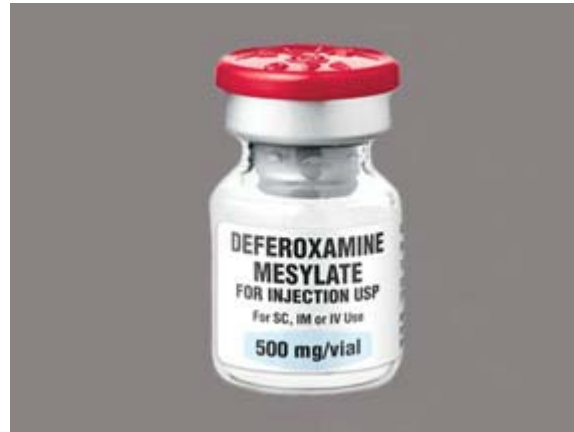
- Oplossing pathogenen: Sideroforen
- IJzerchelerende moleculen; maken ijzer vrij uit bijv. ferritine, transferrine
- Binden met hoge affiniteit aan Fe^{3+}
- Terug opgenomen door het pathogeen en gereduceerd tot Fe^{2+}

- IJzerdiefstal!



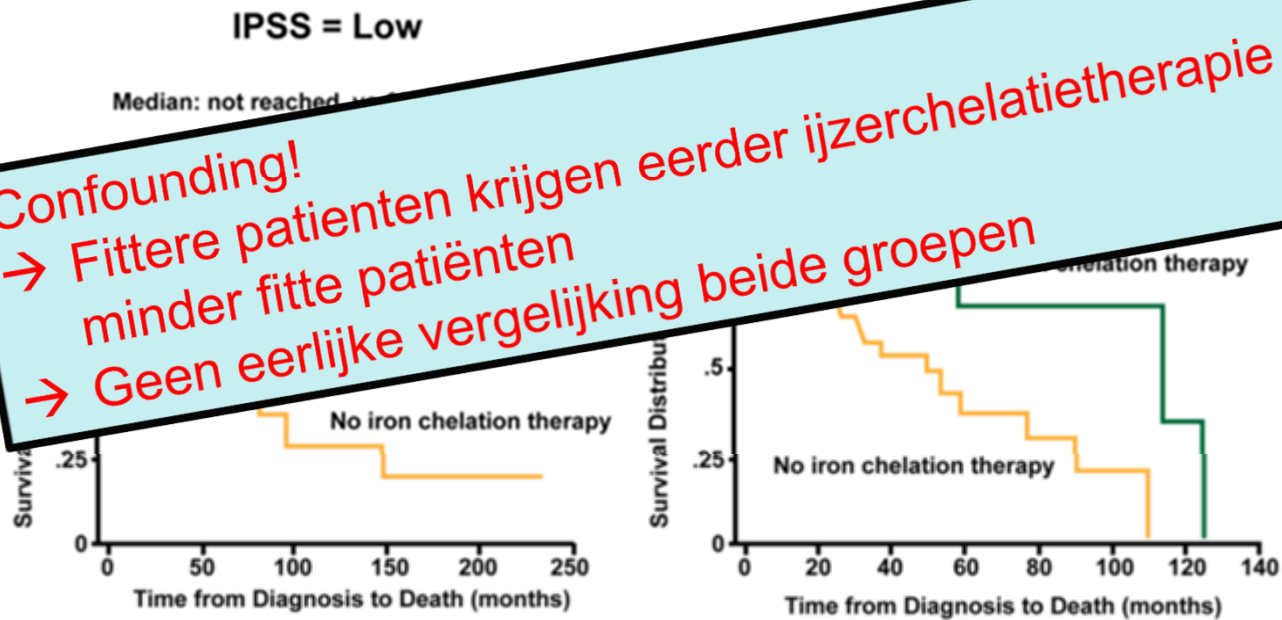
Sanquin

IJzerchelatie



- n=97, laag- and intermediate risico MDS
- 55% met chelatietherapie (min. 6 mnd), 45% zonder
- Geen verschillen in doodsoorzaak

Confounding!
 → Fittere patiënten krijgen eerder ijzerchelatietherapie dan minder fitte patiënten
 → Geen eerlijke vergelijking beide groepen



Results were the same regardless of gender and age



EUMDS studie:
'Impact van ijzerchelatietherapie op overleving
bij laag-risico MDS patiënten'



Sanquin Doel



- Evalueren impact van ijzerchelatie-therapie op overleving bij laag-risico MDS patiënten



- Prospectieve collectie observationele data van LR-MDS patiënten in 142 centra in 17 landen
- Twee verschillende benaderingen:
 - Vergelijking met controlegroep
 - Propensity-score matching

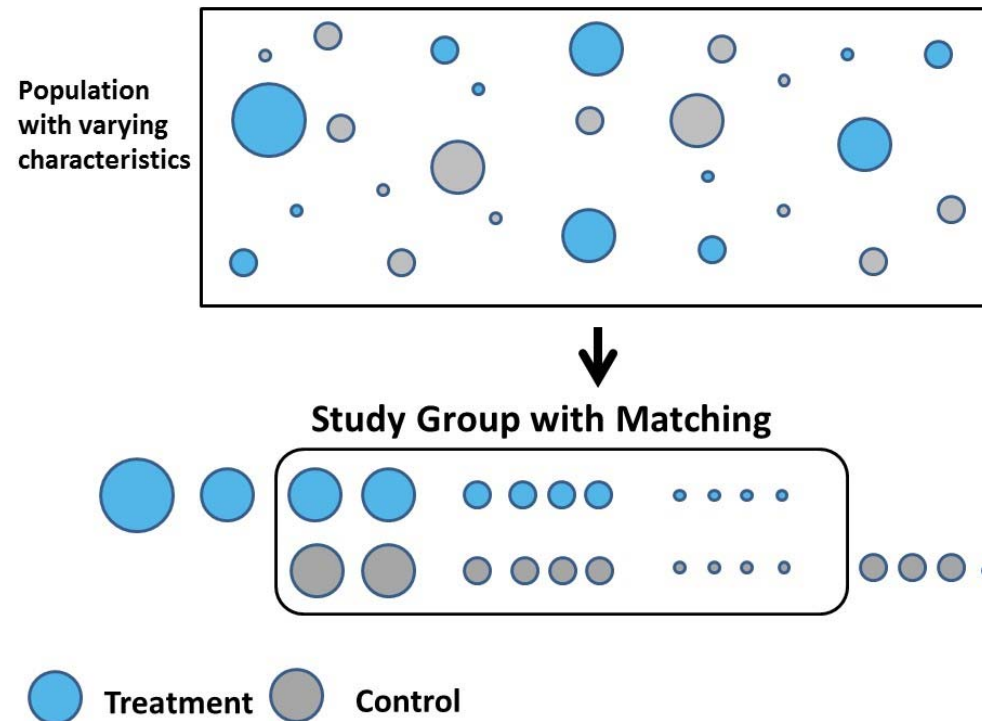
1. Vergelijking met controlegroep
 - Cox proportional hazards model
 - Recept of ijzerchelatietherapie als tijdsafhankelijke variable

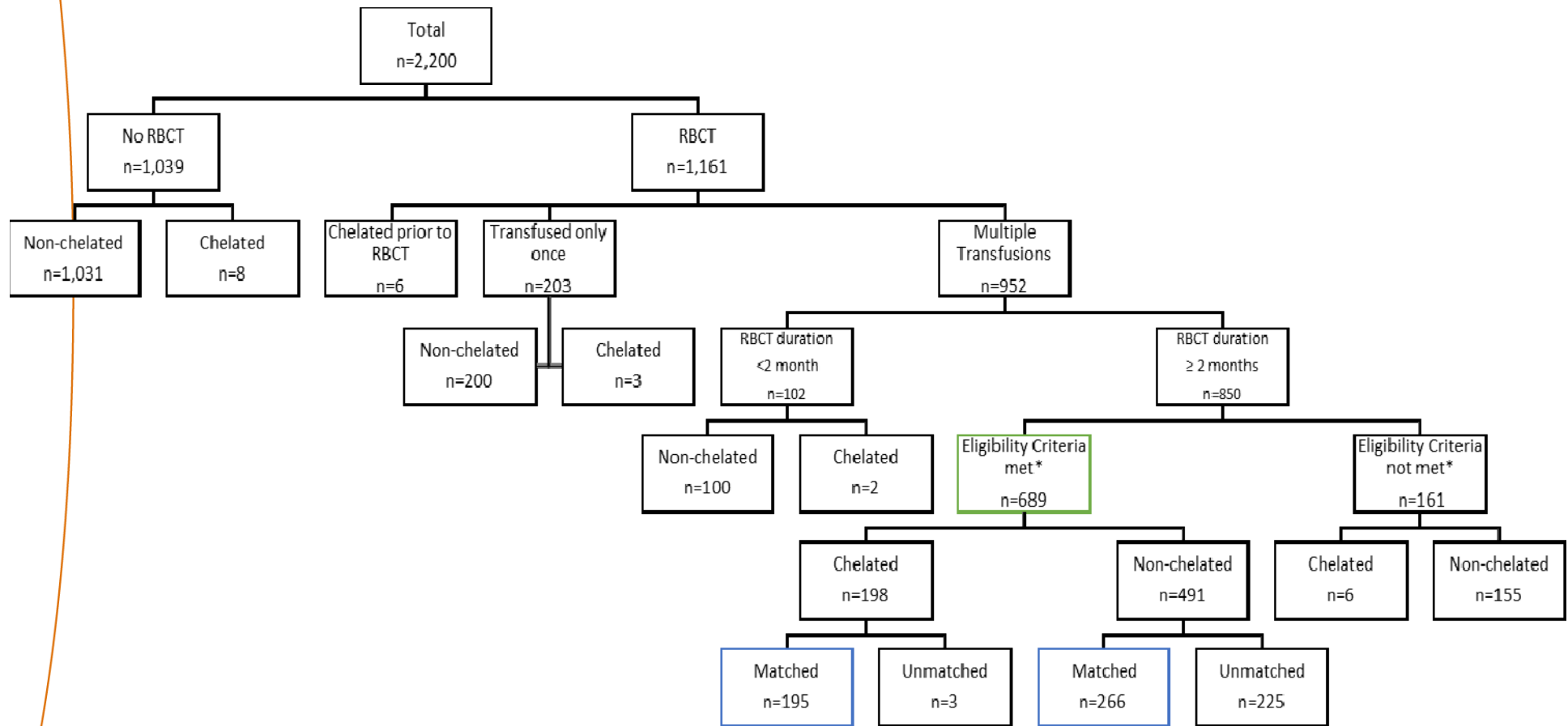
- Eligibility criteria
 - ≥ 15 RBC transfusions
 - ≥ 2 RBC units/month in 6 consecutive months
 - Ferritin level $\geq 1000 \mu\text{g/L}$



2. Propensity-score matching

Propensity score = conditionele kans op krijgen ijzerchelatietherapie







Sanquin Baseline tabel

	Non-chelated	Chelated
Total	491	198
Mean age (sd)	76 (10)	70 (9)
Comorbidity (MDSCI)		
Low risk	310 (64%)	149 (76%)
Intermediate risk	148 (30%)	43 (22%)
High risk	30 (6%)	5 (3%)
Performance status		
Unable to care for self	8 (2%)	1 (1%)
Unable to work	132 (32%)	36 (20%)
Able to work and normal activity	269 (66%)	141 (79%)
Duration of ICT (months)		
Median (range)	-	13 (3-41)



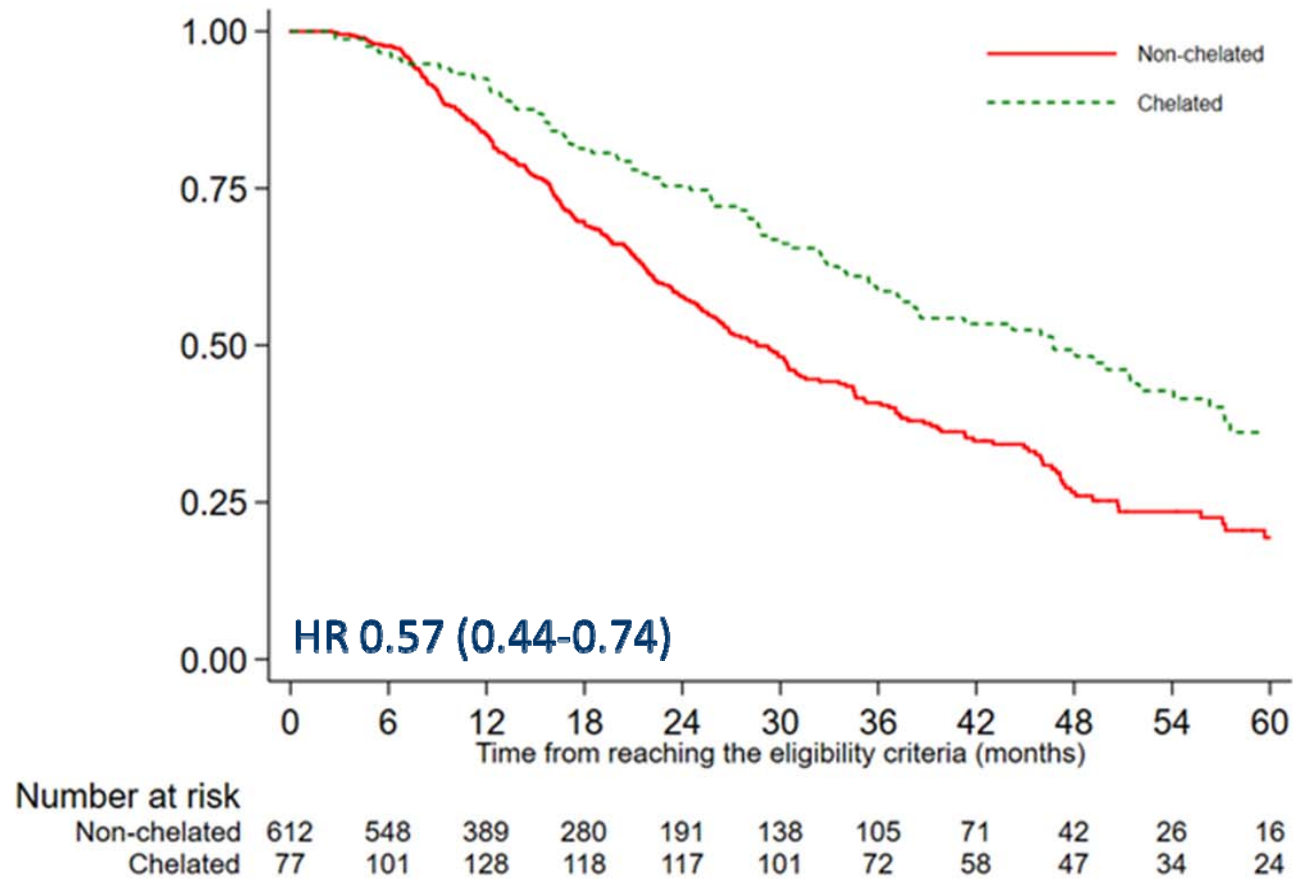
Sanquin Vergelijking met controlegroep

	Geen Chelatie	Chelatie
Totaal	491	198
Totale overleving		
‘ruw’	1	0.57 (0.44-0.74)
‘gecorrigeerd’	1	0.65 (0.42-1.00)

Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, comorbiditeit, performance status, RBCT intensiteit, aantal getransfundeerde RBC units, IPSS-R, aanwezigheid ringsideroblasten



Sanquin Vergelijking met controlegroep





Sanquin Propensity Score Analyse

	Geen chelatie	Chelatie
Totaal	266	195
Totale overleving		
-‘ruw’	1	0.59 (0.45-0.79)
-‘gecorrigeerd’	1	0.43 (0.27-0.66)

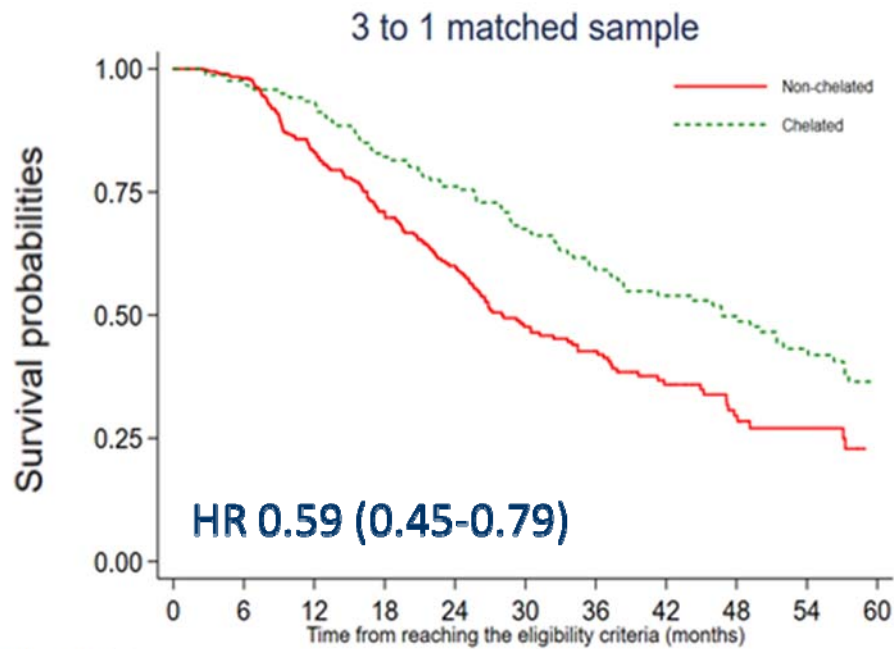
-Gematcht op leeftijd, geslacht, land, RBCT intensiteit, ferritiewaarde, comorbiditeit, performance status, en IPSS-R

-Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, comorbiditeit, performance status, RBCT intensiteit, aantal getransfundeerde RBCT eenheden, IPSS-R, en aanwezigheid ring-sideroblasten



Sanquin Propensity Score Analyse

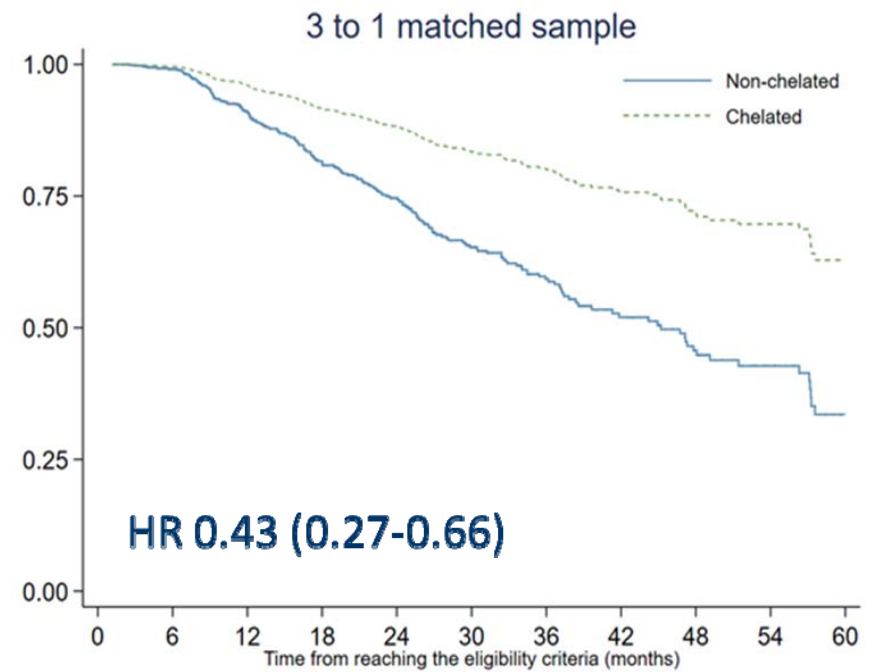
Kaplan Meier Curve



Number at risk

Non-chelated	387	340	230	169	119	81	64	41	26	16	9
Chelated	74	101	128	118	117	101	72	58	47	34	24

Figur Cox model





De resultaten van deze studie suggereren een overlevingsvoordeel voor laag-risico MDS patiënten behandeld met ijzerchelatietherapie



Sanquin Sterke punten



- Groot cohort met prospectief verzamelde 'real life' data
- Generaliseerbaar naar de, meestal oudere, LR-MDS patientpopulatie
- Confounding by indication, een veelvoorkomend probleem in observationele studies, maximaal gereduceerd door gebruik van de propensity-score matched methode

- Kleine groepen van de individuele ijzerchelatiemiddelen
- Dataverzameling elke 6 maanden
- Met propensity-score matching kunnen niet alle patiënten gematcht worden
- Residuele confounding niet uit te sluiten (onbekende confounders)



Sanquin

Vragen?

