

IJzerstapeling in thalassemie, diagnostiek en behandeling

Bart J. Biemond

Introductie

Thalassemie is een erfelijke mutatie in het gen verantwoordelijk voor de synthese van alfa-globine ketens (alfa-thalassemie) of beta-globine ketens (beta-thalassemie) die leidt tot een verminderde of volledig afwezige synthese van betreffende eiwitten. Alfa en beta-globine ketens zijn de belangrijkste bestanddelen van het hemoglobine molecuul na de geboorte. In dit stuk zal verder alleen gesproken worden over beta-thalassemie. Beta thalassemie kan worden onderscheiden in beta-thalassemie minor (trait), beta-thalassemie major en beta-thalassemie intermedia. Patiënten met beta-thalassemie minor hebben in de regel een microcytair bloedbeeld met een normaal Hb. Bij patiënten met thalassemie major hebben een homozygote mutatie met het volledig ontbreken van beta-globin productie wat reeds kort na de geboorte tot een ernstige anemie leidt waarbij patiënten al snel transfusie afhankelijk worden. Als gevolg van de geaccelereerde maar ineffectieve hematopoïëse is er een sterke onderdrukking van het hepcidin en een verhoogde opname van ijzer uit de darm wat aanleiding geeft tot ijzerstapeling. Deze verhoogde opname kan grotendeels onderdrukt worden door effectieve transfusie therapie wat door de grote hoeveelheid ijzer in getransfundeerde eenheden rode bloedcellen (200 mg/eenheid) ook tot ijzerstapeling leidt. Bij thalassemie intermedia is sprake van een gecombineerde maar in volledig dysfunctionele mutatie op beide genen voor de beta-globine synthese wat klinisch leidt tot het beeld van anemie, versterkte hemolyse en soms zelfs transfusie afhankelijkheid. In het bijzonder in deze patiëntengroep kan de mate van ijzerstapeling als gevolg van verhoogde ijzeropname uit de darm ongemerkt ontstaan en aanleiding geven tot ernstige orgaanschade.¹

IJzerstapeling

Zowel versterkte opname van ijzer uit de darm als ijzer secundair aan chronische bloedtransfusies verzadigt snel de fysiologische bindingscapaciteit van het lichaam (transferrine) waarna ongebonden ijzer (NTBI) zich kan ophopen in verschillende organen. Voorkeur organen voor ijzerstapeling zijn het reticulo-endotheliale systeem (lever en milt), hart en endocriene organen zoals de hypofyse, pancreas en bijnieren. IJzerstapeling in deze organen leidt tot een verhoogde oxidatieve stress en uiteindelijk schade met uitval van de functie van de betreffende organen. Bij patiënten met onbehandelde ijzerstapeling ontstaat daardoor levercirrose, cardiomyopathie (hartfalen en ritmestoornissen) en endocriene stoornissen zoals schildklier, geslachtshormoon en bijnierinsufficiëntie. Ook diabetes als gevolg van pancreasinsufficiëntie treedt hierbij op. Ondanks de sterk verbeterde overleving van patiënten met thalassemie major met de introductie van chronische transfusie therapie

leidt ijzerstapeling tot een sterk verminderde levensverwachting met cardiomyopathie als de meest voorkomende oorzaak van overlijden op vaak jong volwassen leeftijd.² Om deze reden is zowel bij patiënten met TM als patiënten met TI van groot belang ijzerstapeling vroegtijdig te herkennen en behandeling met chelatie therapie te initiëren.

Diagnostiek

De gouden methode voor het kwantificeren van de mate van ijzerstapeling is een leverbiopsie waarbij de hoeveelheid ijzer, uitgedrukt als ijzer per droog gewicht leverweefsel, gemeten kan worden. Deze methode is echter invasief en niet ongevaarlijk. Om die reden wordt in de kliniek vaak gevaren op het serum ferritine dat evenredig met de mate van ijzerstapeling in patiënten toeneemt. Het grote nadeel van ferritine is echter het feit dat het ook als een acuut fase eiwit fungeert waardoor infectie of andere ontstekingsreacties tot een vals verhoogd ferritine kunnen leiden. Daarnaast is er een sterke individuele variatie in de mate van stijging van het ferritine in vergelijking met de totale ijzerstapeling gemeten met behulp van een leverbiopsie.³ Als gevolg van deze variatie wordt in onderzoeken waarin het ferritine met de ijzerstapeling in lever wordt vergeleken vaak een zeer matige correlatie gevonden. Ferritine is om die reden een suboptimale maat voor ijzerstapeling maar kan wel heel goed in individuele patiënten worden gebruikt om de mate van ijzerstapeling in de tijd te vervolgen. Ondanks deze beperkingen wordt in de kliniek vaak een ferritine van >1000 ug/L aangehouden als maat voor ijzerstapeling. Recent is echter duidelijk geworden dat met name in patiënten met TI reeds forse ijzerstapeling kan bestaan zonder dat er sprake is van een ferritine >1000 ug/L. Een alternatieve niet-invasieve methode in beeldvorming met MRI. Hiermee kan niet alleen betrouwbaar een inschatting worden gemaakt van de hoeveelheid ijzer in de lever maar ook van ijzerstapeling in het hart. Dit laatste wordt weer gegeven met behulp van de T2*techniek. Klinische studies hebben een uitstekende correlatie laten zien tussen invasief bepaalde ijzerstapeling in de lever en bepalingen met behulp van MRI.⁴⁻⁵ (figuur 1) Buiten beeldvorming en de bepaling van het ferritine gehalte dient ook de endocriene functie gecontroleerd te worden teneinde endocriene dysfunctie en secundaire groeistoornissen tijdig op het spoor te komen. In de regel valt de gonadale as het eerst uit maar dient ook rekening gehouden te worden met schildklier, pancreas en bijnierdysfunctie.

Behandeling

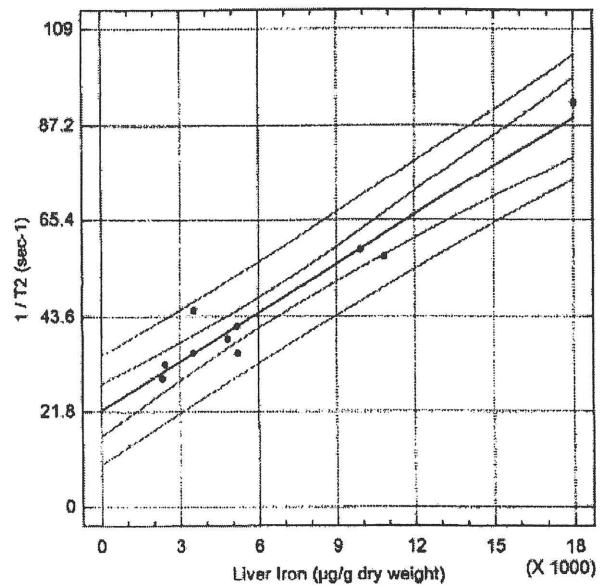
Met de introductie van chelatietherapie kunnen de ernstige gevolgen van ijzerstapeling worden voorkomen en longitudinaal onderzoek heeft aangetoond dat met de verbetering van ijzerchelatie de levensverwachting van patiënten met TM sterk verbeterd is.² (figuur 2) Aangetoond is dat een goede compliance met chelatietherapie met een ferritine van lager dan 2500 ug/L het risico op cardiomyopathie sterk kan verminderen.⁶ (figuur 3) Analooq aan de situatie bij patiënten met hemochromatose kan ook leverfibrose of cirrose met effectieve

chelatietherapie worden voorkomen. Er zijn 3 vormen van ijzerchelatie beschikbaar in Europa. Met deferoxamine (DFO, Deferal) bestaat veruit de meeste ervaring. DFO moet parenteraal worden toegediend. Door de korte halfwaarde tijd en de noodzaak tot langdurige expositie aan de chelatietherapie dient DFO bij voorkeur met een subcutane pomp te worden toegediend gedurende 8-12 uur per dag. Gezien de belasting van deze therapie wordt door veel klinici gekozen voor een 5 daagse toediening. DFO is bewezen effectief in de ontijzing van de lever en in mindere mate van het hart en endocriene organen. Ernstige bijwerkingen van DFO zijn lokale irritatie ter plaatse van de subcutane infusie en infectieuze complicaties. Een orale vorm van chelatietherapie die alleen in Europa geregistreerd is betreft deferiprone (DFP, Ferriprox). DFP kan oraal worden opgenomen en heeft een halfwaarde tijd van enkele uren waardoor het driemaal per dag moet worden ingenomen. DFP is met name effectief gebleken in de ontijzing van hart en endocriene organen en versterkt de werking van DFO waardoor beide middelen bij onvoldoende effectiviteit van de afzonderlijke middelen, gecombineerd kunnen worden.⁷ (figuur 4) Bijwerkingen van DFP zijn gastro-intestinale bijwerkingen en belangrijker neutropenie wat in 1% van de patiënten wordt gezien. De meest recent ontwikkelde orale ijzerchelator is deferasirox (Exjade) wat een langere halfwaarde tijd kent waardoor deze chelator eenmaal daags gedoseerd kan worden. Deferasirox is uitvoerig vergeleken met DFO en laat wat betreft de ontijzing van de lever een gelijke effectiviteit zien. De maximale dosis is 40 mg/kg en heeft een mild bijwerkingen profiel. Recente onderzoeken laten zien dat deferasirox ook cardiaal ijzer kan mobiliseren.⁸ De belangrijkste bijwerking is een creatinine stijging van 30% waardoor het geneesmiddel gecontraïndiceerd is bij patiënten met pre-existente nierfunctie stoornissen. Andere bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten en soms huidtoxiciteit. Door de minder belastende toediening van deferasirox is deze chelator in veel klinieken de eerste keuze geworden.

Referenties:

1. Olivieri NF. The beta-thalassemias. N Engl J Med. 1999;341:99-109.
2. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004 89:1187-92.
3. Files B, Brambilla D, Kutlar A, et al. Longitudinal changes in ferritin during chronic transfusion: a report from the Stroke Prevention Trial in sickle cell anemia (STOP). J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24:284-90.
4. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. Br J Haematol. 2004;126:736-42.
5. Papakonstantinou OG. , Maris TG. , Kostaridou V, et al. Assessment of liver iron overload by T2-Quantitative magnetic resonance imaging: Correlation of T2-QMRI measurements with serum ferritin concentration and histologic grading of siderosis. MRI 1995;13:967-977.

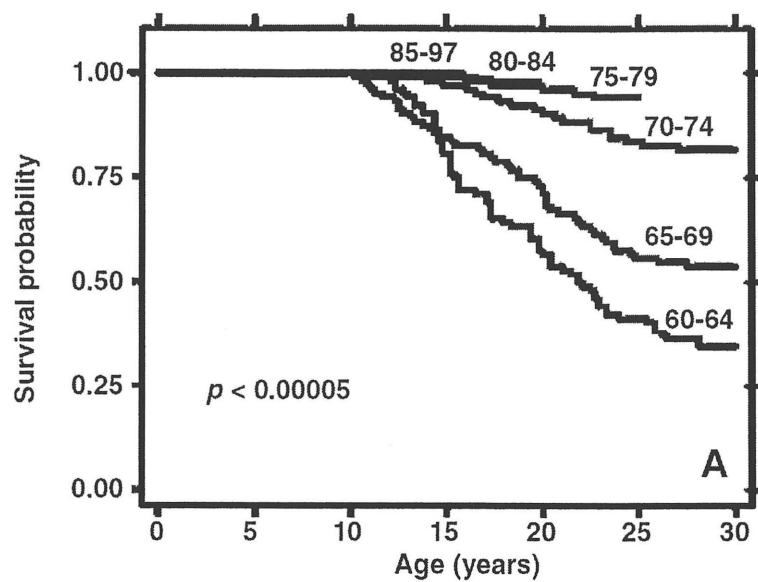
6. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *New Eng J Med* 1994;331:574-578.
7. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115:1876-1884
8. Wood JC, Kang BP, Thompson A, et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood* 2010;116:537-43.



Figuur 1.

Correlatie tussen ijzerconcentratie in de lever bepaald met MRI versus histologisch bepaalde ijzerconcentratie.

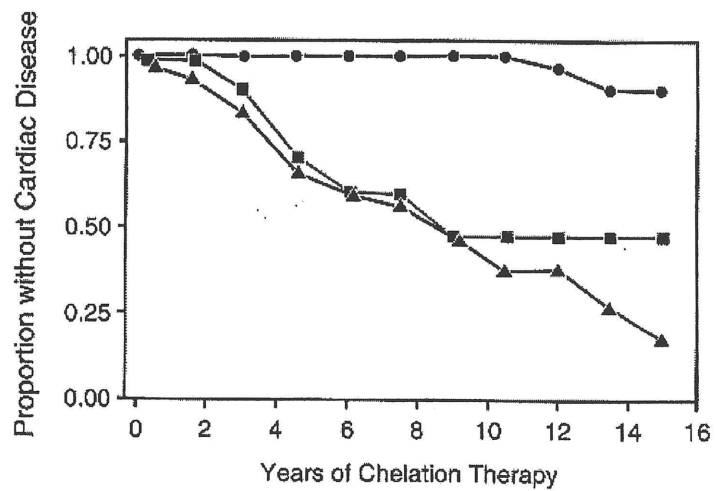
OG. Papakonstantinou, TG. Maris, V. Kostaridou, et al. Assessment of liver iron overload by T2-Quantitative magnetic resonance imaging: Correlation of T2-QMRI measurements with serum ferritin concentration and histologic grading of siderosis. MRI 1995;13:967-977.



Figuur 2.

Kaplan-Meijer curve na het eerste decade in relatie tot het geboorte cohort.

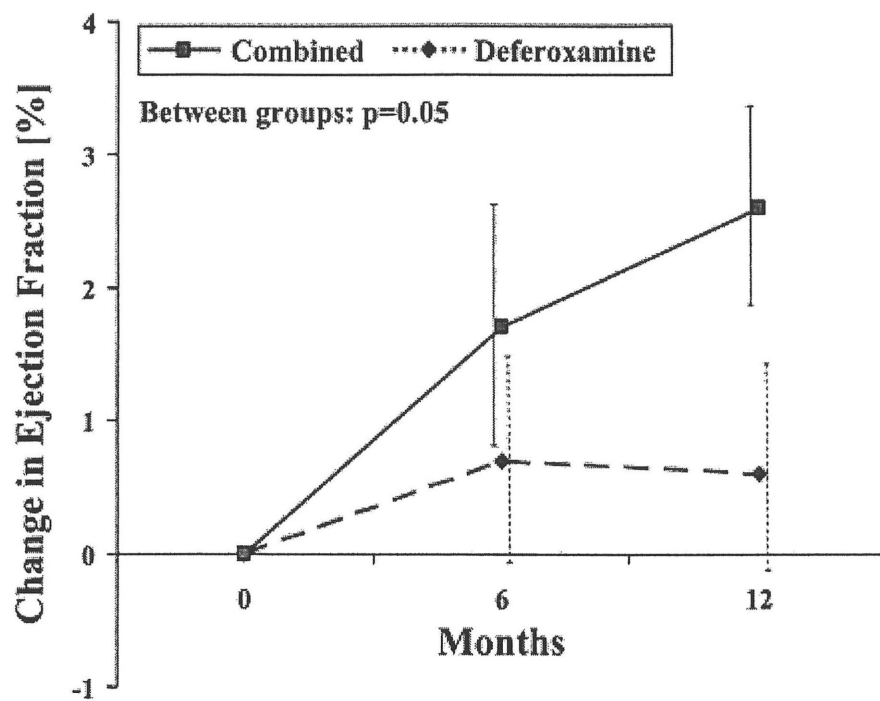
Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004 89:1187-92.



Figuur 3.

De proportie patiënten met thalassemie major zonder hartziekte in relatie tot het serum ferritine. De patiënten zijn verdeeld in een groep met minder dan 33% van de ferritine waarden >2500 ng/mL (ronde symbolen), 33-67% van de ferritine waarden >2500 ng/mL (vierkante symbolen) en >67% van de ferritine waarden >2500 ng/mL (driehoekige symbolen).

Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, e.a. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *New Eng J Med* 1994;331:574-578.



Figuur 4.

Het effect op de linkerventrikel functie van deferoxamine (rood gestippelde lijn) versus de gecombineerde toediening met deferiprone (blauwe lijn) gemeten aan de ejectie fractie.

Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115:1876-1884