
OLGU SUNUMU

Dr. Selma ÜNAL

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji BD.

OLGU 1

- A.C., erkek hasta
- 16 yaşında ve Talasemi İntermedia tanısı ile izleniyor,
- İlk kez 8 yaşında eritrosit suspansiyonu (ES) almış,
- Kasım 2007 tarihinde (11 yaş) dalak MCH'da 6 cm palpe edilmiş ve transfüzyon ihtiyacında artış olduğu saptanmış.

Bu Hastanın İzleminde Öncelikli Tutumunuz Ne Olur?

1. Hb düzeyi 7 gr/dl altına düştüğünde ES veririm.
2. Düzenli transfüzyon programına alırım.
3. Splenektomi yaparım

Talasemi İntermedialı Hastalarda Splenektomi Endikasyonu

- Büyüme ve gelişme geriliği
- Lökopeni
- Trombositopeni
- Artmış transfüzyon ihtiyacı
- Semtomatik splenomegali

Taher A, *et al. Blood Cells Mol Dis.* 2006;37:12-20;
Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2nd rev ed. TIF 2008.

Splenektomiye Bağlı Yan Etkiler

- Tromboz riskinde artış
- Pulmoner hipertansiyon
- Enfeksiyon sıklığında artış

Cappellini MD, *et al. Br J Haematol.* 2000;111:467-73.
Atichartakarn V, *et al. Int J Hematol.* 2003; 78:139-45.

In the **OPTIMAL CARE** study

splenectomized patients: 325/584

Complication	Parameter	RR	95% CI	p-value
EMH	Splenectomy	0.44	0.26-0.73	0.001
	Transfusion	0.06	0.03-0.09	<0.001
	Hydroxyurea	0.52	0.30-0.91	0.022
Pulmonary hypertension	Age > 35 yrs	2.59	1.08-6.19	0.032
	Splenectomy	4.11	1.99-8.47	<0.001
	Transfusion	0.33	0.18-0.58	<0.001
	Hydroxyurea	0.42	0.20-0.90	0.025
	Iron chelation	0.53	0.29-0.95	0.032
Heart failure	Transfusion	0.06	0.02-0.17	<0.001
Thrombosis	Age > 35 yrs	2.60	1.39-4.87	0.003
	Hb ≥ 9 g/dl	0.41	0.23-0.71	0.001
	Ferritin ≥ 1000 ng/ml	1.86	1.09-3.16	0.023
	Splenectomy	6.59	3.09-14.05	<0.001
	Transfusion	0.28	0.16-0.48	<0.001
Cholelithiasis	Age > 35 yrs	2.76	1.56-4.87	<0.001
	Female	1.96	1.18-3.25	0.010
	Splenectomy	5.19	2.72-9.90	<0.001
	Transfusion	0.36	0.21-0.62	<0.001
	Iron chelation	0.30	0.18-0.51	<0.001
Abnormal liver function	Ferritin ≥ 1000 ng/ml	1.74	1.00-3.02	0.049

EMH = extramedullary hematopoiesis.

Taher AT, et al. Blood. 2010 ;115:1886-92.

OLGU 1

- Kasım 2007'de Splenektomi yapıldı.
- İzlemde Hb düzeyi 7 gr/dl'nin altına düştüğünde ES verildi.
- Haziran 2008'de (12 yaş) yapılan endokrinolojik değerlendirme sonucunda belirgin büyüme geriliği saptandı.

Bu Hastanın İzleminde Tutumunuz Ne Olur?

1. Hb düzeyi 7 gr/dl'nin altına düştüğünde ES vermeye devam ederim.
2. Düzenli transfüzyon programına alırım.

Talasemi İntermedialı Hastalarda Transfüzyon Endikasyonları

- Büyüme gelişme geriliği
- Aneminin derinleşmesi ve tedavi edilebilir bir duruma bağlı olmaması,
- Pubertal bulguların olmaması yada gecikmesi,
- İlerleyici dalak büyüklüğü,
- Aşağıdaki bulguların varlığında;
 - Kemik deformiteleri
 - Tromboza eğilim
 - Bacak ülserleri
 - Ekstra medüller hematopoez
 - Pulmoner hipertansiyon
- Cerrahi işlem öncesi

In the **OPTIMAL CARE** study

Occasionally-regularly transfused patients: 445/584

Complication	Parameter	RR	95% CI	p-value
EMH	Splenectomy	0.44	0.26-0.73	0.001
	Transfusion	0.06	0.03-0.09	<0.001
	Hydroxyurea	0.52	0.30-0.91	0.022
Pulmonary hypertension	Age > 35 yrs	2.59	1.08-6.19	0.032
	Splenectomy	4.11	1.99-8.47	<0.001
	Transfusion	0.33	0.18-0.58	<0.001
	Hydroxyurea	0.42	0.20-0.90	0.025
	Iron chelation	0.53	0.29-0.95	0.032
Heart failure	Transfusion	0.06	0.02-0.17	<0.001
Thrombosis	Age > 35 yrs	2.60	1.39-4.87	0.003
	Hb ≥ 9 g/dl	0.41	0.23-0.71	0.001
	Ferritin ≥ 1000 ng/ml	1.86	1.09-3.16	0.023
	Splenectomy	6.59	3.09-14.05	<0.001
	Transfusion	0.28	0.16-0.48	<0.001
Cholelithiasis	Age > 35 yrs	2.76	1.56-4.87	<0.001
	Female	1.96	1.18-3.25	0.010
	Splenectomy	5.19	2.72-9.90	<0.001
	Transfusion	0.36	0.21-0.62	<0.001
	Iron chelation	0.30	0.18-0.51	<0.001
Abnormal liver function	Ferritin ≥ 1000 ng/ml	1.74	1.00-3.02	0.049

Talasemi İntermedialı Hastalarda Transfüzyon Endikasyonları

- TI'lı hastalarda transfüzyon tedavisi; ekstramedüller hematopoez, kolelitiyazis, pulmoner hipertansiyon, tromboz ve bacak ülserlerinin gelişmesi için koruyucudur,
- Endokrinopati gelişme riski artmaktadır.

OLGU 1

- Düzenli takiplerle izlenen hastanın Kasım 2008 tarihinde bakılan ferritin düzeyi 1120 µg/L saptandı.
- Karaciğer R2 MRI ve kardiyak T2* MRI yapılamadı.

Bu Hastanın İzleminde Tutumunuz Ne olur?

1. Şelasyon tedavisine hemen başlarım
2. İkinci vizitinde tekrar ferritin değerine bakarım. Benzer düzeylerde saptarsam şelasyon tedavisine başlarım.

Talasemi İntermedialı Hastalarda Demir Birikimi

- Daha önce hiç transfüzyon almamış hastalarda bile gelişebilir,
 - Demir birikimi: 2–5 g Fe/yıl; demir toksisitesi 5 yaşından sonra gelişir.
 - Demir birikimi transfüzyon bağımlı TM'dan daha düşük orandadır.
- TM ve TI'da demir birikimi farklı olsa da; karaciğer, kalp ve endokrin organlarda demir birikimi görülür.

Cossu P, et al. Eur J Pediatr. 1981;137:267-71.

Origa R, et al. Br J Haematol. 2007;136:326-32.

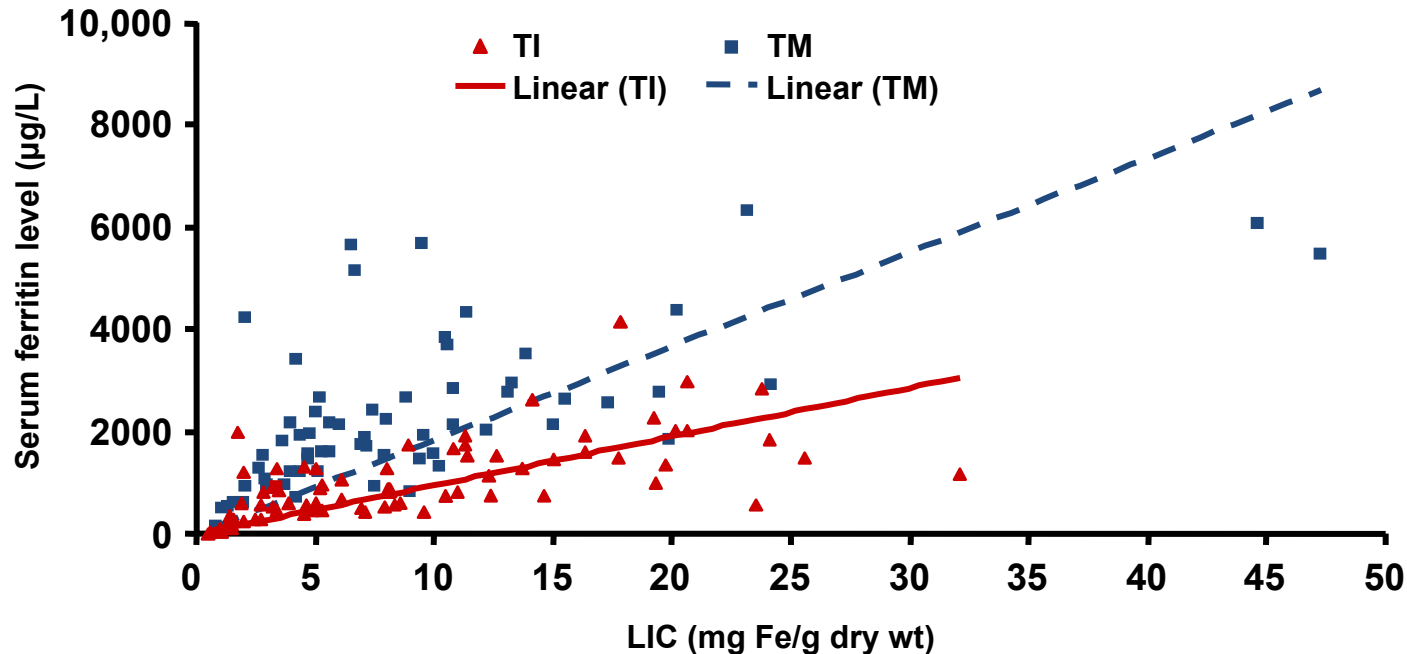
Pippard MJ, et al. Lancet. 1979;2:819-21

Talasemi İntermedialı Hastalarda Demir Birikimi Takibi

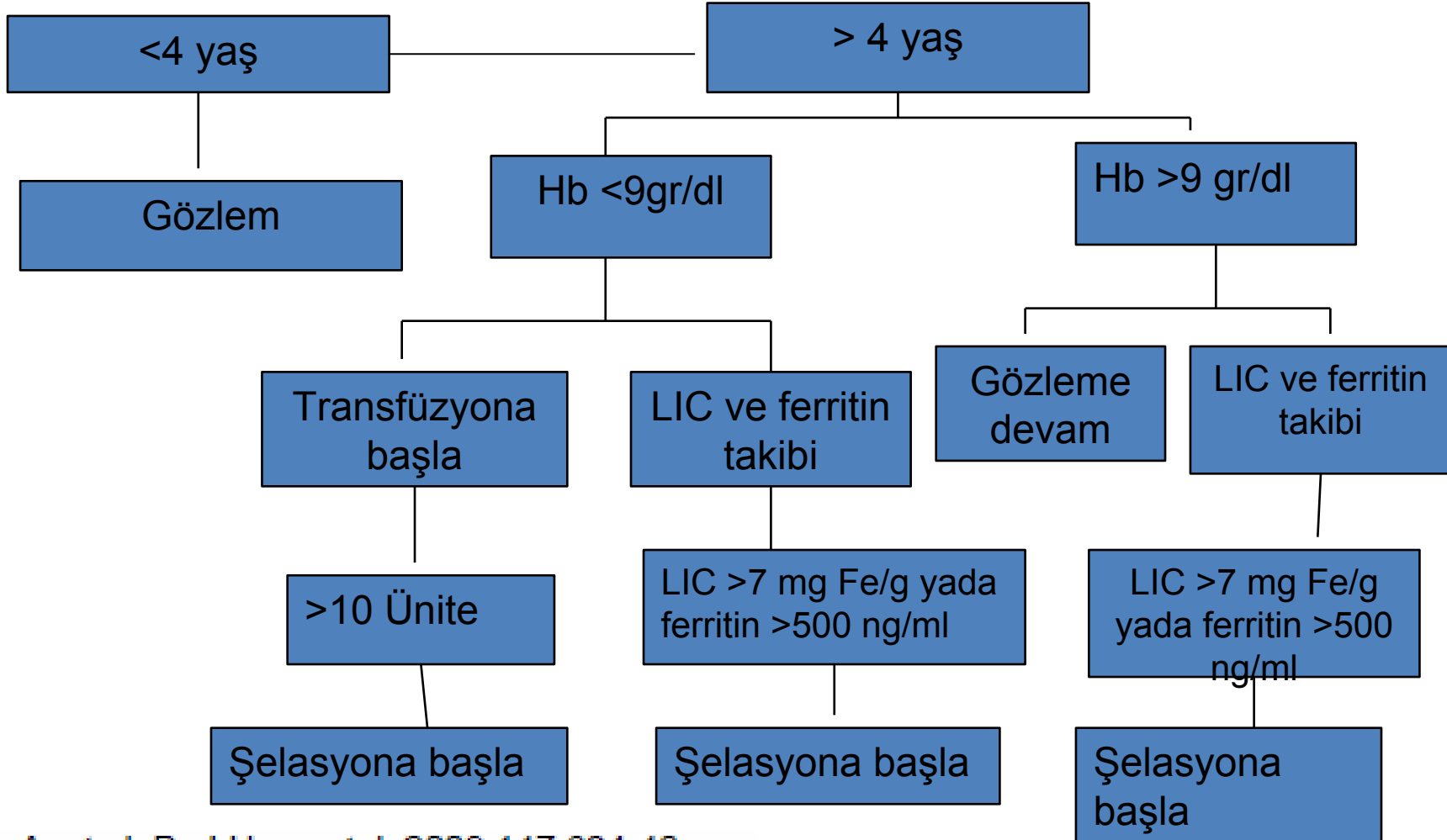
- Serum ferritin düzeyi
- Karaciğer demir birikimi
 - R2 MRI
 - SQID
 - Karaciğer biyopsisi

Serum Ferritini Talasemi İntermedialı Hastalarda Demir Birikimini Göstermede iyi bir belirteç mi?

- Karaciğer demir konsantrasyonu TI'lı hastalarda (n=74) TM'lu hastalar (n=65) ile benzer orandayken, serum ferritin düzeyi anlamlı oranda TI'lı hastalarda düşük bulunmuş.



Talasemi İntermedialı Hastalarda Şelasyona Başlama Çizelgesi



OLGU 1

- Hastaya hangi şelatörü , hangi dozda başlayalım?

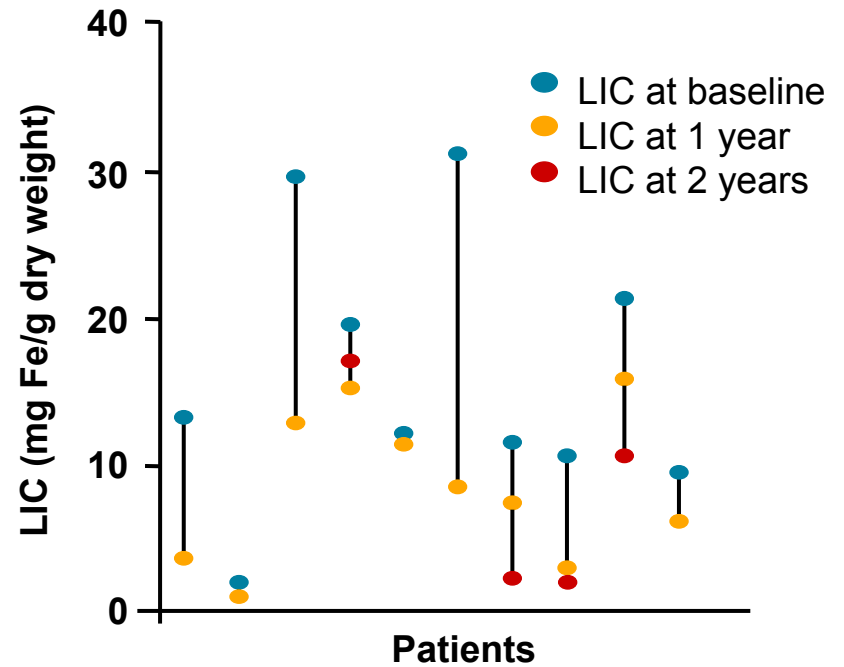
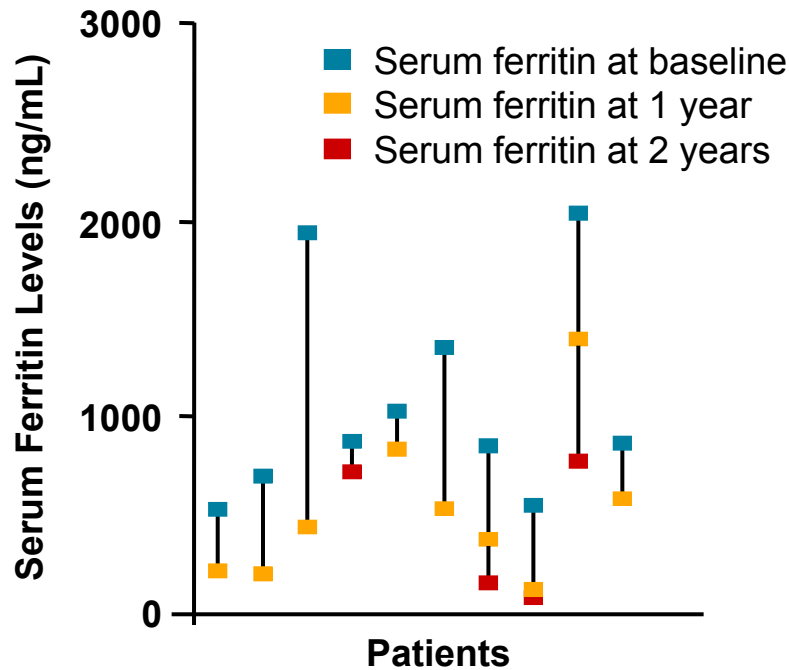
Deferasiroks Tedavisi Alan Talasemi İntermedialı Hastalardaki 1 yıllık Deneyim

Ortalama değer	Başlangıç	12 ay	P-değeri
Serum ferritin, µg/L	2030 ± 1340	1165 ± 684	.02
karaciğer T2, ms	20.1 ± 4.1	23.7 ± 6.2	.01
Karaciğer T2*, ms	3.4 ± 3.0	4.4 ± 3.0	.02
Kalp T2*, ms	38.9 ± 5.9	39.8 ± 4.5	.64
LVEF, %	66.3 ± 8.1	66.9 ± 7.9	.76
Aspartat aminotransferaz, U/L	64.8 ± 29.6	42.5 ± 18.1	.04
Alanin aminotransferaz, U/L	63.5 ± 29.5	36.5 ± 17.6	.02
Serum kreatinin, mg/dL	0.67 ± 0.15	0.75 ± 0.19	.07
Sistatin C, mg/L	0.98 ± 0.23	1.13 ± 0.27	.094

Deferasiroks, TI'lı hastalarda demir birikimini azaltmada etkili olabilir

Talasemi İntermedialı Hastalarda Deferasiroksun Etkinliği

- 11 TI'lı hasta (ort. yaş 31.7 yıl; 10 splenektomili)
 - 10 mg/kg/gün deferasiroks tedavisi ile 2 yıl sonunda serum ferritin ve LIC düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmış



Hastanın en son bakılan serum Ferritin değeri 520 ng/mL, izlemde ne yaparsınız?

1. Deferasirox tedavisini keserim.
2. İkinci vizitte serum ferritin değerine tekrar bakarım ve 500 ng/mL altında gelirse deferasirox tedavisini keserim.
3. Deferasirox dozunu 5 mg/kg azaltıp, mümkün olduğunca düşük dozda, kesmeden serum ferritin düzeyini 500 ng/mL civarında tutmaya çalışırım.

Son iki Vizitte Serum Ferritin < 500 µg/L Olan Hastalarda İzlem

- Önerilen serum ferritin düzeyi < 500 µg/L olduğunda ilacın geçici olarak kesilmesidir.
- Ancak,
- Hastaların transfüzyon ihtiyacınının devam etmesi ve serbest demir toksisitesini önlemek için tedavinin kesilmemesi önerilir.
- Ferrritin düzeyi <1000 µg/L doz azaltılması ve düzeyi 500 µg/L tutacak şekilde en düşük dozda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Serum ferritin Düzeyi <1000 ng/ml> Olan Hastalarda Deferasiroks Tedavisinin Güvenilirliği

- 174 hastada serum ferritin düzeyi <1000 ng/mL olarak saptanmış.

Yan etkiler	Serum ferritin <1000 ng/mL (n=174)	Serum ferritin ≥1000 ng/mL (n=300)
Bulantı	26 (14.9)	38 (12.7)
İshal	17 (9.8)	42 (14.0)
Kusma	14 (8.0)	25 (8.3)
Karın ağrısı	12 (6.9)	32 (10.7)
Döküntü	9 (5.2)	16 (5.3)
Üst kadran ağrısı	6 (3.4)	20 (6.7)
Kretinin düzeyinde artış (normal değerinin %33 üzerinde)	26 (14.9)	36 (12.0)
ALT düzeyinde 10 kat artış	12 (6.9)	20 (6.7)

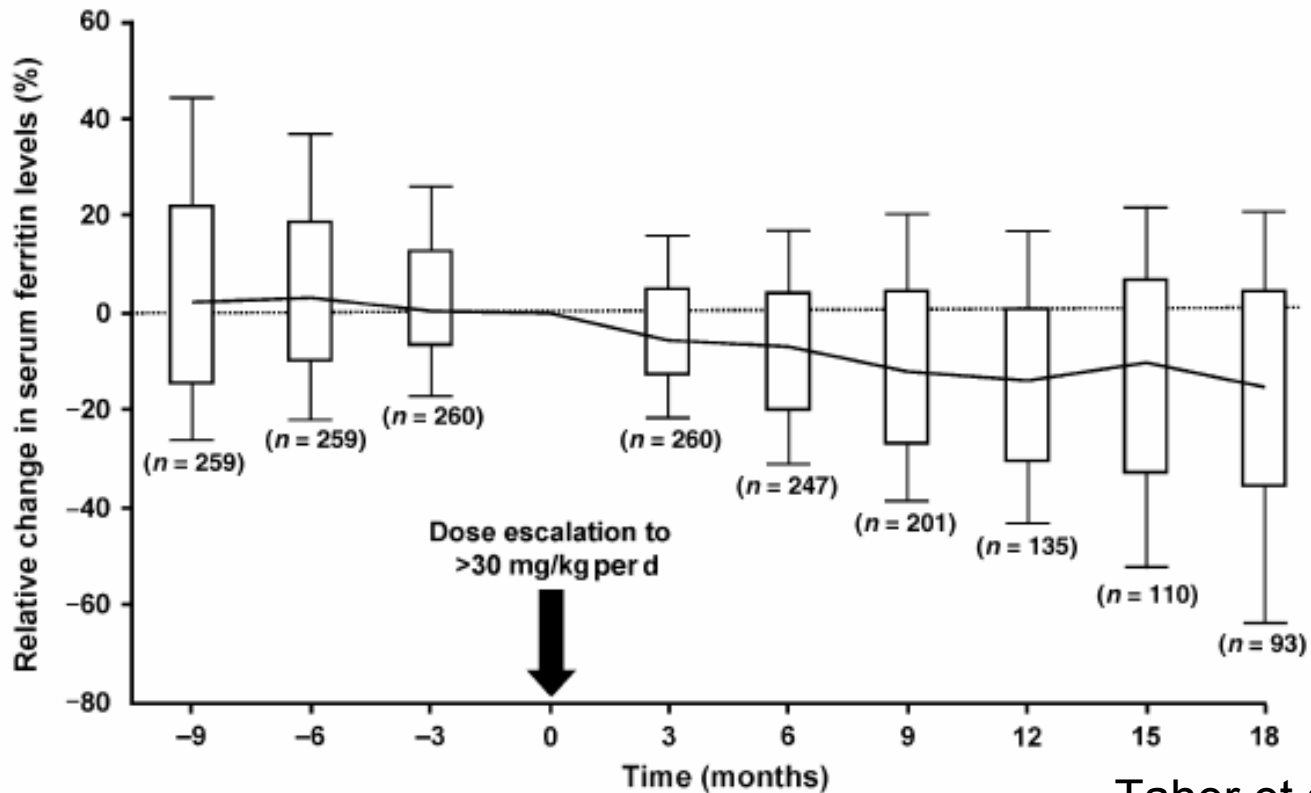
OLGU 2

- S.K., 13 yaşında erkek hasta,
- Talasemi Major nedeniyle izleniyor,
- İlk transüzyonun 8 aylıkken almış. 6 yıldır düzenli olarak ES alıyor (daha önceden iyi takipli değilmiş).
- 10 yaşından beri yılda 1 kez kardiyak komplikasyonlar yönden EKO ile takip ediliyor ve en son değerlendirmesi normal.
- Endokrinolojik değerlendirme sonucunda boy kısalığı mevcut.
- Karaciğer fonksiyon testleri normal.
- T2* ve karaciğer MRI yapılamadı. Vücut demir birikimi düzenli ferritin ölçümü ile yapılıyor.
- Ferritin düzeyi 4000 ng/mL olan hasta desferroksamin tedavisini almayı reddetmiş ve hastaya 20 mg/kg gün dozunda deferasiroks tedavisi başlanmış.

OLGU 2

- 3 ay sonra bakılan ferritin düzeyi 3450 ng/mL bulunmuş. Deferasiroks dozu 30 mg/kg/güne çıkılmış. 3 ay sonra bakılan ferritin düzeyi 3662 mg/kg/gün saptanmış. Bu hastada tutumunuz ne olur?
1. Deferasiroksu keser, desferroksamin ile devam ederim.
 2. Hasta uyumunu gözden geçiririm ve uyum iyi ise deferasiroks dozunu artırarak 40 mg/kg/güne çıkarım.
 3. Deferipron ile tedaviye geçerim
 4. Deferipron ve desferroksamin kombine tedavi uygularım.

Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload



Pediyatrik talasemi major hastalarında deferasiroks: Büyük bir pediyatrik hasta grubunun dahil edildiği prospektif ve çok merkezli **EPIC** çalışmasına ait 1 yıllık bulgular

- 421 hasta [2–15 yaş] dahil edilmiştir
- 405 hasta (%96.2) 1 yılı tamamlamıştır
- Hastaların %85.5'i daha önce ortalama 5.3 yıl süreyle şelasyon tedavisi almıştır
- Alınan ortalama gerçek deferasiroks dozu 23.8 ± 5.2 mg/kg/gündür, hastaların %55'inde ise final dozu 30 mg/kg/gün ve daha fazladır

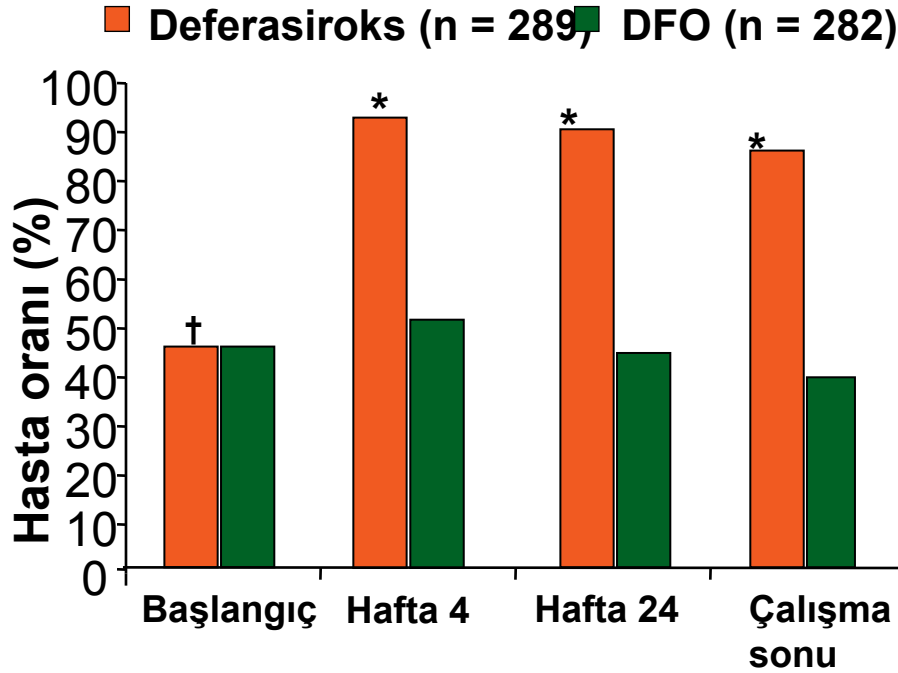
	< 20 mg/kg/gün (n = 85)	≥ 20– < 30 mg/kg/gün (n = 299)	≥ 30 mg/kg/gün (n = 35)	Tüm hastalar (n = 419)
Başlangıçtaki medyan SF	2317	3197	5093	3122
Çalışma sonundaki medyan SF	2385	3282	3945	3181
Mutlak SF değişimi	101	36.5	-1,036	19
p değeri	0.6318	0.7849	0.0295	0.5604
Ortalama demir alımı (mg/kg/day)	0.48	0.56	0.44	0.53

30 mg/kg/gün Üzerinde Deferasiroks Tedavisi Alan Hastalarda Tedaviye Bağlı Yan Etkiler

Yan Etkiler	Doz artımından önce (%)	Doz artımından sonra (%)
Bütün süre (hasta yılı)	631.6	273.4
ALT artışı	13 (4.9)	8 (3.0)
Kusma	19 (7.2)	7 (2.7)
Bulantı	26 (9.8)	5 (1.9)
Karın ağrısı	17 (6.4)	4 (1.5)
Üst kadran ağrısı	4 (1.5)	4 (1.5)
Serum kreatinin düzeyinde artış	22 (8.3)	3 (1.1)
İshal	16 (6.1)	2 (0.8)
ASTdüzeyinde artış	6 (2.3)	2 (0.8)

Şelasyon tedavisinden ‘memnun’ ve ‘çok memnun’ olan β -talasemi hastaları

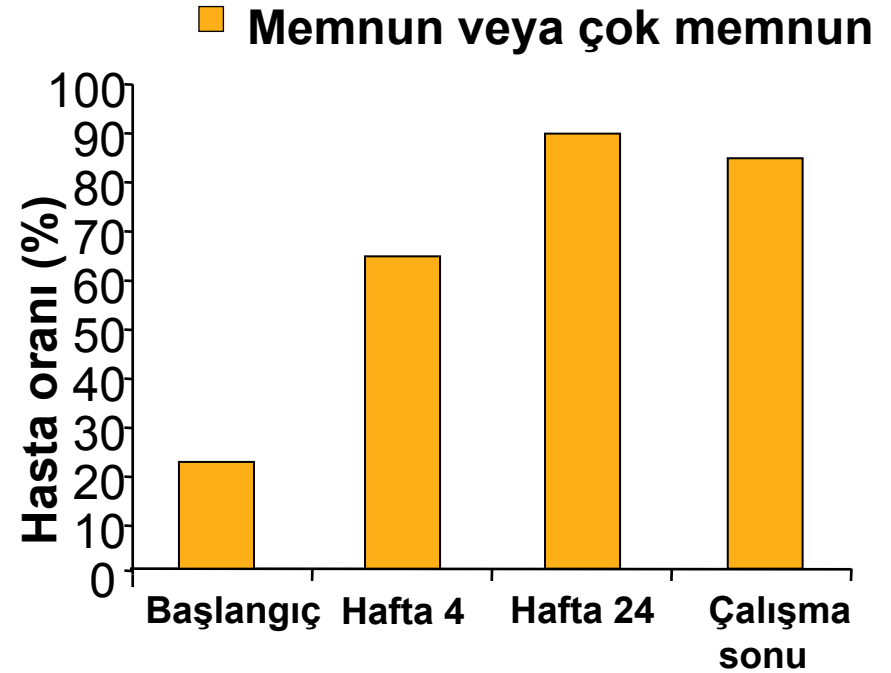
Çalışma 107



Tüm hastalar daha önce DFO tedavisi almıştır
†Önceki ay DFO almış olan deferasiroks hastaları
*p < 0.0001 vs DFO

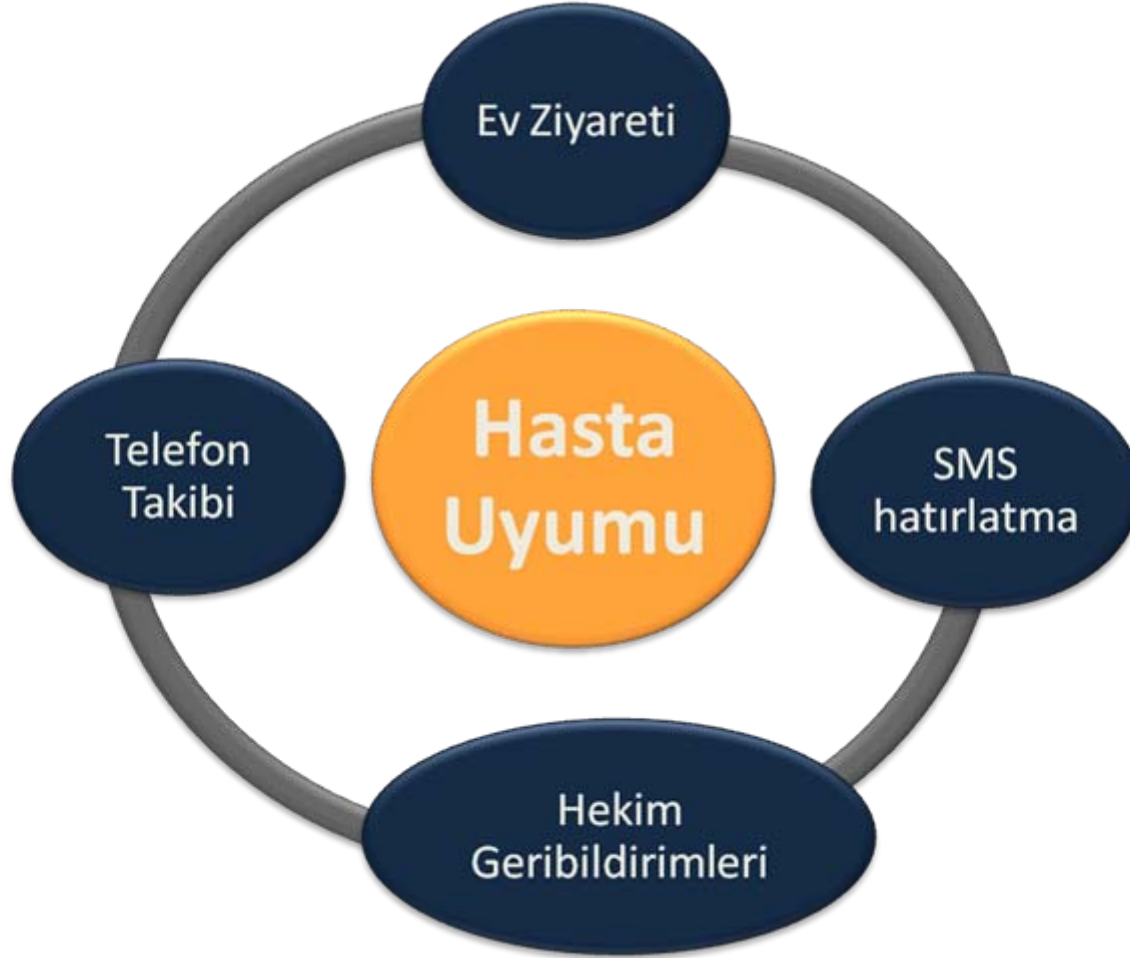
DFO alan hastalara kıyasla deferasiroks alan hastalarda tedavi memnuniyeti oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir

Çalışma 2402



Çalışmanın sonunda, deferasiroks alan hastaların %90.9'u tedaviden “memnun” ya da “çok memnun” olduğunu bildirmiştir. Başlangıçta DFO ve/veya deferipron alan hastalarda ise bu oran %22.6'dır.

Ex-PAT Programı Hizmetleri



Başarılı Bir Şelasyon İçin: Önemli Notlar

- 30-40 mg/kg/gün deferasiroks tedavisi; karaciğer ve kalpte demir birikimi olan hastalarda etkilidir.
- Hastalarda doz ayarlaması, 5-10 mg/kg/gün olarak yapılmalı ve bireysel cevaplara göre tedavi yönlendirilmelidir.
- Fazla doz tedaviden kaçınılmalı ve sadece serum ferritin düzeyine bakılarak tedavi kesilmemelidir.