

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Onkologisches Zentrum, Klinik für Stammzelltransplantation

Prof. Dr. med. Nicolaus M. Kröger

Eisenchelation mit Deferasirox unter Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sonja Essmann
aus Münster

Hamburg 2021

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.09.2021

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prof. Dr. Ingo Müller

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

PD Dr. Claudia Langebrake

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1 Einleitung	4
1.1 Allogene Stammzelltransplantation	4
1.1.1 Definition	4
1.1.2 Indikationen	4
1.1.3 Durchführung	5
1.1.3.1 Stammzellquellen	5
1.1.3.2 Histokompatibilität und Spenderauswahl	5
1.1.3.3 Konditionierung	6
1.1.3.4 Immunsuppression (GvHD-Prophylaxe)	6
1.1.4 Komplikationen	6
1.1.4.1 Infektionen	7
1.1.4.2 Transplantatversagen	7
1.1.4.3 Spender-gegen-Wirt-Erkrankung	7
1.1.4.4 Toxizitäten	8
1.2 Arzneimittelinteraktionen im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation	9
1.2.1 Anwendung und Toxizitäten von Busulfan	9
1.2.2 Therapeutisches Drug Monitoring von Busulfan	9
1.2.3 Bekannte Arzneimittelinteraktionen von Busulfan	10
1.3 Eisenstoffwechsel	10
1.3.1 Funktion und Distribution im menschlichen Organismus	11
1.3.2 Resorption	12
1.3.3 Transport und Aufnahme ins Gewebe	13
1.3.4 Speicherung	13
1.3.5 Recycling	13
1.3.6 Regulation	14
1.3.7 Eisenvermittelte Toxizität	14
1.3.8 Eisenüberladung	15
1.4 Eisenüberladung im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation	16
1.4.1 Häufigkeit und Genese der Eisenüberladung	16
1.4.2 Einfluss auf Morbidität und Mortalität	19
1.4.3 Interventionsmöglichkeiten	21
1.4.4 Eisenchelation in der Prä-, Post- und Peritransplantationsphase	22
2 Zielsetzung	24
3 Methoden	25

3.1	Studiendesign.....	25
3.1.1	Fallzahlberechnung	25
3.1.2	Einschlusskriterien.....	25
3.1.3	Ausschlusskriterien.....	25
3.1.4	Probenentnahme	26
3.1.5	Deferasirox-Gabe	27
3.1.6	Therapeutisches Drug Monitoring von Busulfan.....	27
3.1.7	Datenerhebung	27
3.1.7.1	Patientendaten.....	28
3.1.7.2	Toxizitäten und GvHD.....	28
3.1.7.3	Infektionen	28
3.2	LPI-Messung	29
3.2.1	Testprinzip	30
3.2.2	Durchführung	30
3.2.3	Auswertung und Interpretation.....	31
3.2.4	Validierung.....	31
3.3	Statistik.....	32
3.3.1	Studienpopulation	32
3.3.2	Eisenparameter	32
3.3.3	Endpunkte.....	33
3.3.3.1	Primäre Endpunkte	33
3.3.3.2	Sekundäre Endpunkte	33
3.4	Ethikvotum und Registrierung	33
4	Ergebnisse	34
4.1	Patienten-, Spender- und Transplantationscharakteristika	34
4.2	Eisenparameter	37
4.2.1	Ferritin.....	37
4.2.2	Transferrin, Serumeisen und Transferrinsättigung	38
4.3	Labiles Plasmaeisen	39
4.4	Busulfan	41
4.5	Toxizitäten und GvHD	42
4.6	Infektionen.....	45
5	Diskussion	47
5.1	Wie beeinflusst Deferasirox das Auftreten von labilem Plasmaeisen?	47
5.2	Wie beeinflusst Deferasirox die Pharmakokinetik von Busulfan?	51
5.3	Wie ist die Verträglichkeit von Deferasirox unter der Konditionierungstherapie?.....	55
5.4	Beeinflusst Deferasirox auf das Auftreten von Infektionen und Toxizitäten?	57

5.5	Ausblick	61
6	Zusammenfassung	63
7	Summary	66
	Abkürzungsverzeichnis	69
	Abbildungsverzeichnis	71
	Tabellenverzeichnis	72
	Literaturverzeichnis	73
	Anlagen	82
	Ethikvotum	82
	Patientenaufklärung	85
	Danksagung	97
	Lebenslauf	98
	Eidesstattliche Versicherung	99

1 Einleitung

1.1 Allogene Stammzelltransplantation

1.1.1 Definition

Als hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) wird die Übertragung von hämatopoetischen Stammzellen eines Spenders auf einen Empfänger bezeichnet. Handelt es sich bei Spender und Empfänger um dieselbe Person, spricht man von einer autologen Stammzelltransplantation, deren Ziel die hämatologische Regeneration nach einer hochdosierten Chemotherapie ist. Bei einer allogenen Stammzelltransplantation sind Spender und Empfänger unterschiedliche Personen, welche jedoch in bestimmten genetischen Merkmalen kompatibel sind. Die allogene HSCT, auf die im Folgenden weiter eingegangen werden soll, stellt eine kurative Therapieoption für verschiedene hämatologische, immunologische, autoimmune und metabolische Erkrankungen dar.

1.1.2 Indikationen

Die Anzahl der jährlich durchgeführten, allogenen HSCT nimmt weltweit stetig zu. Im Jahr 2018 wurden allein in Europa fast 20.000 allogene HSCT durchgeführt (Passweg et al., 2020).

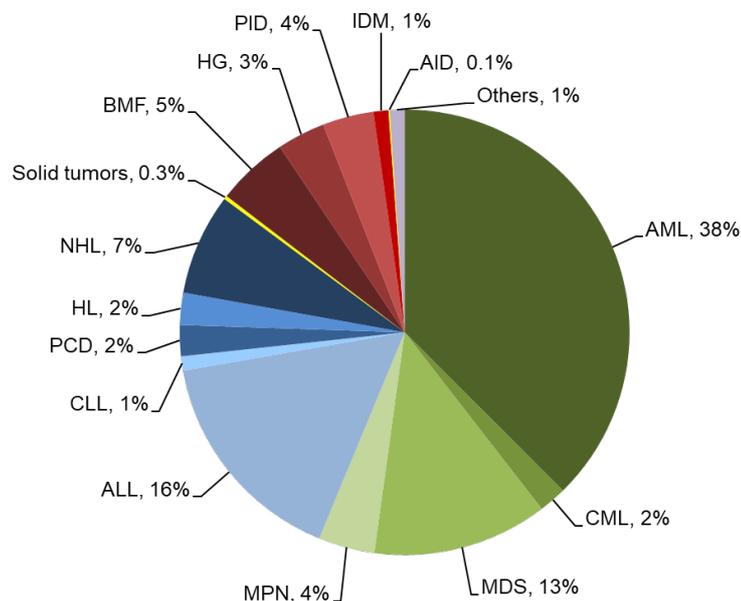


Abbildung 1: Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation in Europa in 2018, AML = akute myeloische Leukämien, CML = chronische myeloische Leukämien, MDS = myelodysplastische Syndrome, MPN = myeloproliferative Neoplasien, ALL = akute lymphatische Leukämien, CLL = chronische lymphatische Leukämien, PCD = Plasmazellerkrankungen, HL = Hodgkin-Lymphome, NHL = Non-Hodgkin-Lymphome, BMF = Knochenmarksversagenssyndrome, HG = Hämoglobinopathien, PID = primäre Immundefekte, IDM = angeborene Stoffwechselerkrankungen, AID = autoimmune Erkrankungen; Abbildung aus Passweg et al. (2020)

In mehr als der Hälfte der Fälle (57 %) stellen myeloische Neoplasien (AML, MDS, MDS/MPN Overlap, MPN und CML) die Indikation zur allogenen HSCT dar, wobei die akute myeloische Leukämie (AML) mit über einem Drittel aller Fälle (38 %) mit Abstand die häufigste

Transplantationsindikation war. Weitere Indikationen umfassten lymphatische Neoplasien (ALL, CLL, HL, NHL) inklusive Plasmazellerkrankungen (plasma cell disease, PCD, u.a. Multiples Myelom) mit etwa 28% der Fälle. Nicht-maligne Erkrankungen machten etwa 13 % der Fälle aus (Passweg et al., 2020). Abbildung 1 gibt einen Überblick über die prozentuale Verteilung der Indikationen zur allogenen HSCT im Jahr 2018 in Europa.

1.1.3 Durchführung

1.1.3.1 Stammzellquellen

Hämatopoetische Stammzellen können aus dem Knochenmark, aus dem peripheren Blut (peripheral blood stem cells, PBSC) oder aus Nabelschnurblut gewonnen werden. Dabei stellten PBSC in Europa im Jahr 2018 die weitaus am häufigsten genutzte Stammzellquelle (79 %) dar. Knochenmark kommt insgesamt seltener zur Anwendung (20 %) und Nabelschnurblut wurde nur bei einem geringen Anteil der Transplantationen als Stammzellquelle (< 2 %) genutzt (Passweg et al., 2020).

1.1.3.2 Histokompatibilität und Spenderauswahl

Voraussetzung für die erfolgreiche Übertragung von hämatopoetischen Stammzellen von einem Spender auf einen Empfänger ist ein ausreichendes Maß an Histokompatibilität, d. h. eine genetische Übereinstimmung bestimmter Gewebemerkmale. Beim Menschen liegen diese Gene im Bereich des Haupthistokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex, MHC) auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 und gliedern sich in drei Klassen (MHC-I, -II und -III). Die Gene werden beim Menschen als humane Leukozytenantigene (human leukocyte antigen, HLA) bezeichnet und kodominant vererbt. Ihre Genprodukte sind Immunglobuline der Zelloberfläche, welche der Präsentation von Peptidfragmenten dienen. HLA der MHC-Klasse I u. a. HLA-A, -B und -C werden auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert, während sich jene der MHC-Klasse II u. a. HLA-DR, -DQ nur auf professionellen, antigenpräsentierenden Zellen finden (Spierings and Fleischhauer, 2019).

Die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger wird anhand der Übereinstimmung der zehn Allele in HLA-A, -B, -C, -DR und -DQ definiert. Bei einem vollpassenden Spender stimmt dieser in allen zehn HLA-Merkmalen mit dem Empfänger überein. Da jeder Mensch je einen Satz von HLA-Allelen – einen Haplotyp – von jedem Elternteil erbt, liegt die Wahrscheinlichkeit für das Erhalten der gleichen Haplotypen und für eine HLA-Identität unter leiblichen Geschwistern bei 25 %. Neben der Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger werden weitere Merkmale wie Alter, Geschlecht, CMV-Serostatus und Blutgruppenkompatibilität bei der Auswahl des Spenders in Betracht gezogen. Hierbei scheint insbesondere die Auswahl eines jungen Spenders mit einem besseren Outcome nach HSCT einherzugehen (Ayuk and Balduzzi, 2019).

1.1.3.3 Konditionierung

Als Konditionierung wird das der Stammzellübertragung vorgeschaltete Regime bezeichnet, welches aus einer Chemotherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie besteht und z. T. durch eine Serotherapie, monoklonale Antikörper oder neue zielgerichtete Substanzen ergänzt wird. Ziel der Konditionierung ist, neben dem Schaffen freier Stammzellnischen, einerseits eine Eradikation von residuellen, malignen Zellen im Falle einer malignen Grunderkrankung und andererseits das Erreichen einer suffizienten Immunsuppression, um eine Abstoßung des Transplantats und das Auftreten einer Spender-gegen-Wirt-Reaktion (graft versus host disease, GvHD) zu vermeiden. Die Auswahl des Konditionierungsregimes ist abhängig von der Grunderkrankung, von der Histokompatibilität des Spenders und von dem Alter und den Begleiterkrankungen des Empfängers (Nagler and Shimoni, 2019). Je nach Kombination und Dosis der Bestrahlung bzw. der eingesetzten Chemotherapeutika und der damit verbundenen Dauer der Zytopenie und der Notwendigkeit einer Stammzellübertragung wird zwischen myeloablativen (myeloablative conditioning, MAC), nicht-myeloablativen und Konditionierungsregimen mit reduzierter Intensität (reduced intensity conditioning, RIC) unterschieden (Bacigalupo et al., 2009).

1.1.3.4 Immunsuppression (GvHD-Prophylaxe)

Um das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD zu vermeiden, ist eine Immunsuppression notwendig. Neben der T-Zelldepletion mittels Antithymozytenglobulin (ATG) im Rahmen der Konditionierung oder mittels Cyclophosphamid an Tag 3 und 4 nach der Transplantation, werden hierzu meist Kombinationen aus einem Calcineurininhibitor (z.B. Ciclosporin A, Tacrolimus) und dem Folsäureantagonisten Methotrexat (MTX) eingesetzt. Da es unter MTX jedoch häufig zum Auftreten einer ausgeprägten Mukositis kommt, kann die GvHD-Prophylaxe alternativ mit einem Calcineurininhibitor in Kombination mit Mycophenolat durchgeführt werden. Die Auswahl der entsprechenden Arzneistoffe ist abhängig von der Art des Spenders, der Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger und dem eingesetzten Konditionierungsregime (Michonneau and Socié, 2019).

1.1.4 Komplikationen

Ein Rezidiv der Grunderkrankung stellt weiterhin den häufigsten Grund für ein Versterben nach allogener HSCT dar. Aber auch transplantationsassoziierte Komplikationen wie Infektionen, Organtoxizitäten und GvHD tragen wesentlich zur Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation bei. Die transplantationsassoziierte Mortalität ist trotz eines höheren Anteils älterer Patienten und fortgeschrittener Erkrankungen in den vergangenen Jahrzehnten rückläufig (Penack et al., 2020a).

1.1.4.1 Infektionen

Bakterielle Infektionen treten im Rahmen der allogenen HSCT sehr häufig auf, so lässt sich bei etwa 20 – 50 % der Patienten eine Bakteriämie (blood stream infection, BSI) nachweisen. Risikofaktoren für das Auftreten einer bakteriellen Infektion können patientenassoziiert sein wie beispielsweise ein höheres Alter, das Vorliegen von Begleiterkrankungen und ein niedriger Performance-Status oder durch die Transplantation bedingt werden. In der frühen Posttransplantationsphase begünstigen insbesondere die Neutropenie und gestörte anatomische Barrieren (z. B. Mukositis) eine Infektion, während nach dem Engraftment einliegende Katheter, GvHD-bedingte Organschäden und deren Behandlung und eine verzögerte Immunrekonstitution prädisponierende Faktoren darstellen (Averbuch, 2019).

Auch invasive Pilzkrankungen (invasive fungal disease, IFD) sind häufige Infektionskomplikationen der allogenen HSCT mit einer kumulativen Inzidenz von etwa 8 – 10 % innerhalb des ersten Jahres nach Fremdspender-Transplantation. Fast 90 % der IFD werden durch Infektionen mit *Aspergillus ssp.*, *Candida ssp.* oder *Pneumocystis jirovecii* hervorgerufen. Das Vorliegen einer möglichen oder nachgewiesenen IFD ist mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität nach Transplantation assoziiert (Maertens, 2019).

1.1.4.2 Transplantatversagen

Als primäres Transplantatversagen (primary graft failure, GF) wird das Ausbleiben des Engraftments, d.h. des Ansteigens der Neutrophilen auf $> 0,5 \times 10^6/\text{ml}$ im peripheren Blut an drei aufeinander folgenden Tagen, über Tag 28 nach Transplantation hinaus bezeichnet. Ein sekundäres Transplantatversagen (secondary graft failure) ist durch den Abfall der Neutrophilen auf $< 0,5 \times 10^6/\text{ml}$ im peripheren Blut nach initialem Engraftment definiert, wobei ein Rezidiv der Grunderkrankung oder eine Neutropenie aufgrund einer Infektion oder Medikamententoxizität ausgeschlossen sein müssen. Die Inzidenz des GF liegt im Rahmen der HLA-gematchten Transplantation bei $< 3 - 5 \%$. Ein GF geht trotz der Möglichkeit einer zweiten Transplantation mit einer schlechten Prognose einher, da Patienten häufig an Infektionen oder Blutungskomplikationen versterben (Valcárcel and Sureda, 2019).

1.1.4.3 Spender-gegen-Wirt-Erkrankung

Die Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) ist eine der häufigsten Komplikation der allogenen HSCT. Sie wird durch die T-Zell-Alloreaktivität vermittelt, bei der T-Lymphozyten des Spenders Oberflächenantigene von Empfängerzellen als fremd erkennen und Zytokin-vermittelt eine Immunreaktion auslösen, welche zur Gewebeschädigung führt.

Es wird zwischen einer akuten und einer chronischen Form der GvHD unterschieden. Diese Unterscheidung erfolgt klassischerweise nach dem zeitlichen Auftreten. Die akute GvHD manifestiert sich meist im Zeitraum von 100 Tagen nach HSCT, während die chronische GvHD

für gewöhnlich erst später auftritt. Durch die zunehmende Verwendung von RIC-Regimen oder der Gabe von Donorlymphozyten (donor lymphocyte infusion, DLI) im Falle eines Rezidivs der Grunderkrankung kann es jedoch auch nach mehr als 100 Tagen zum Auftreten von Symptomen einer akuten GvHD (late onset) bzw. dem gleichzeitigen Vorliegen von Anzeichen einer akuten und chronischen GvHD (Overlap-Syndrom) kommen. Dies wird in der aktuellen Klassifikation des National Institutes of Health berücksichtigt (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation der akuten und chronischen GvHD nach Filipovich et al. (2005)

Klassifikation	Zeit nach HSCT/DLI	Zeichen der aGvHD	Zeichen der cGvHD
akute GvHD			
klassisch	< 100 Tage	ja	nein
persistierend, rezidivierend, late onset	> 100 Tage	ja	nein
chronische GvHD			
klassisch	ohne Begrenzung	nein	ja
Overlap-Syndrom	ohne Begrenzung	ja	ja

HSCT = Stammzelltransplantation, DLI = donor lymphocyte infusion, GvHD = Spender- gegen-Wirt-Erkrankung, aGvHD = akute GvHD, cGvHD = chronische GvHD

Etwa 40 % der Patienten nach allogener HSCT entwickeln eine moderate bis schwere akute GvHD. Das Risiko für das Auftreten einer akuten GvHD ist abhängig vom Vorliegen und Ausmaß der HLA-Inkompatibilität, wird aber auch von anderen Spender-abhängigen Faktoren und der Art der GvHD-Prophylaxe beeinflusst (Holler et al., 2019).

1.1.4.4 Toxizitäten

Durch die Konditionierungstherapie kann es zu Schädigungen von Geweben und Organen kommen, welche als transplantationsassoziierte Toxizitäten bezeichnet werden und zur Morbidität und Mortalität nach HSCT beitragen. Das Auftreten und die Ausprägung dieser Toxizitäten sind dabei abhängig von der Art und der Intensität der Konditionierungstherapie. Häufige Toxizitäten umfassen eine Mukositis und eine Hepatopathie, können aber auch andere Organe wie u. a. das Herz, die Nieren und die Lunge im Sinne von Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz bis zur Dialysepflichtigkeit und interstitieller Pneumonie betreffen. Die ursprüngliche Einteilung der transplantationsassoziierten Toxizitäten erfolgte nach Bearman et al. (1988), wurde aber inzwischen weitgehend durch die Einteilung gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Institutes of Health ersetzt.

1.2 Arzneimittelinteraktionen im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation

Im Rahmen der HSCT erhalten Patienten oft eine Polymedikation, sodass es zum Auftreten von Arzneimittelinteraktionen kommen kann. Diese können die Pharmakodynamik, Pharmakokinetik oder auch pharmazeutische Aspekte von Arzneistoffen betreffen. Pharmakokinetische Interaktionen beruhen u. a. auf der Beeinflussung von Enzymen, die am Metabolismus von Arzneimitteln beteiligt sind und von denen die Cytochrom P450 Isoenzyme die wichtigste Enzymgruppe darstellen. Arzneistoffe können durch Cytochrom P450 verstoffwechselt werden, diese Enzyme aber auch inhibieren oder induzieren und somit den Metabolismus anderer Arzneistoffe durch eine veränderte Enzymaktivität beeinflussen. Dies ist besonders bei Arzneistoffen mit einer geringen therapeutischen Breite relevant, da eine Inhibition eines CYP-Enzymes in der Regel zu einer Wirkungsverstärkung und ggf. gesteigerter Toxizität des Substrats führt, während eine Induktion eine verminderte Wirkung und ggf. ein Therapieversagen zur Folge hat (Bauters, 2019).

Wichtige Arzneimittelinteraktionen im Rahmen der HSCT betreffen die zur Konditionierung eingesetzten Zytostatika, die Immunsuppressiva und auch Arzneimittel zur antibakteriellen, antimykotischen und antiviralen Prophylaxe und Therapie. Sofern eine gleichzeitige Applikation mit interagierenden Arzneistoffen nicht vermieden werden kann, stellt – soweit etabliert – die Überwachung von Plasmaspiegeln im Sinne eines therapeutischen Drug Monitorings (TDM) eine Alternative zur Vermeidung einer Unter- oder Überdosierung dar (Glitzbecker et al., 2012). Dies soll im Folgenden am Beispiel von Busulfan dargestellt werden.

1.2.1 Anwendung und Toxizitäten von Busulfan

Busulfan ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzien, welches durch Vernetzung von DNA zur Hemmung der Zellteilung führt. Es wird sehr häufig im Rahmen von myeloablativen, aber auch von Konditionierungsregimen mit reduzierter Intensität angewendet (D'Souza et al., 2020). Neben der therapeutisch gewünschten Myelotoxizität und der damit einhergehenden Anfälligkeit für Infektionen kommt es unter der Anwendung von Busulfan häufig zu einer ausgeprägten Mukositis und einer Hepatotoxizität. Schwere Nebenwirkungen insbesondere bei suprathérapeutischen Busulfandosierungen stellen das Auftreten eines sinusoidalen Obstruktionssyndroms (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) der Leber und zerebraler Krampfanfälle dar (European Medicines Agency, 2021a).

1.2.2 Therapeutisches Drug Monitoring von Busulfan

Busulfan besitzt eine geringe therapeutische Breite: Zu hohe Expositionen führen zum vermehrten Auftreten von toxischen Nebenwirkungen und einer höheren transplantationsassoziierten Mortalität (transplant-related mortality, TRM), während zu geringe Expositionen mit

erhöhten Abstoßungs- und Rezidivraten einhergehen (Bartelink et al., 2016). Zudem besteht auch bei der intravenösen Gabe von Busulfan eine hohe interindividuelle Variabilität der Clearance, sodass die Busulfan-Exposition für den einzelnen Patienten schwer vorausszusagen ist. Durch den Einsatz des TDM kann jedoch durch eine individuelle Anpassung der Busulfandosierung bei einem hohen Anteil von Patienten die angestrebte Zieldosis erreicht und insbesondere eine Überdosierung vermieden werden (McCune and Holmberg, 2009). Standardmäßige Empfehlungen zur Personalisierung von Busulfan-haltigen Konditionierungsregimen mittels TDM bestehen jedoch nicht (Palmer et al., 2016).

1.2.3 Bekannte Arzneimittelinteraktionen von Busulfan

Busulfan wird in der Leber mit Glutathion konjugiert und anschließend über den oxidativen Metabolismus weiter abgebaut, sodass ein hohes Potential für Arzneimittelinteraktionen besteht (Myers et al., 2017). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die bekannten Arzneimittel, welche die Pharmakokinetik von Busulfan beeinflussen können. Daneben werden in Fallberichten weitere Interaktionen beispielsweise mit Deferasirox (Sweiss et al., 2012, Kwiatkowski et al., 2018) oder Blinatumomab (Sweiss et al., 2019) beschrieben, die zu einer Steigerung der Busulfan-Spiegel a. e. durch eine Inhibition von CYP3A4 führen.

Tabelle 2: Bekannte Arzneimittelinteraktionen von Busulfan (Bauters, 2019)

interagierendes Arzneimittel	Mechanismus	Effekt	Handlungsempfehlung
Paracetamol	Depletion von GSH-Speichern	Steigerung der Busulfan-Spiegel	Anwendung < 72 h vor und während Busulfangabe vermeiden, alternativ Überwachung von Busulfan-Spiegeln/-Toxizität
Metronidazol	CYP3A4-Inhibition, Depletion von GSH-Speichern	Steigerung der Busulfan-Spiegel	Überwachung von Busulfan-Spiegeln/-Toxizität
Itraconazol, Voriconazol	Unklar (vermutlich CYP3A4-Inhibition)	Steigerung der Busulfan-Spiegel	Überwachung von Busulfan-Spiegeln/-Toxizität
Phenytoin	CYP3A4- und GST-Induktion	Verminderung der Busulfan-Spiegel	Einsatz von alternativem Antiepileptikum

CYP3A4 = Cytochrom P450 3A4, GSH = Glutathion, GST = Glutathion-S-Transferase

1.3 Eisenstoffwechsel

Eisen ist für den Menschen ein essentielles Spurenelement und gleichzeitig ein potentiell toxisches Schwermetall. Die Eisenhomöostase unterliegt daher einer strengen Regulation, um zentrale Funktionen des Organismus durch eine ausreichende Versorgung mit Eisen zu sichern und zeitgleich toxische Schäden durch eine Akkumulation zu vermeiden. Sie wird im

Folgenden auf Grundlage der Reviews von Camaschella et al. (2020), Pantopoulos et al. (2012) und Yiannikourides and Latunde-Dada (2019) dargestellt.

1.3.1 Funktion und Distribution im menschlichen Organismus

Eisen ist an zahlreichen essentiellen biologischen Prozessen wie u. a. dem Sauerstofftransport, dem oxidativen Metabolismus, der Atmungskette und der DNA-Synthese beteiligt. Im menschlichen Organismus kommen etwa 3 – 5 g Eisen vor. Ein Großteil davon findet sich im Hämoglobin der Erythrozyten (~ 65 %) und im Myoglobin der Muskelfasern (~ 10 %). Im Vergleich dazu findet sich nur ein geringer Anteil als Bestandteil von Enzymen oder proteingebunden im Plasma (0,1 %). Außerdem speichert der menschliche Körper Eisen in der Leber und im retikuloendothelialen System (RES), d. h. in den Makrophagen der Milz, der Leber oder des Knochenmarks. In der Schwangerschaft wird zudem Eisen über die Plazenta zum Fötus transportiert (vgl. Abbildung 2).

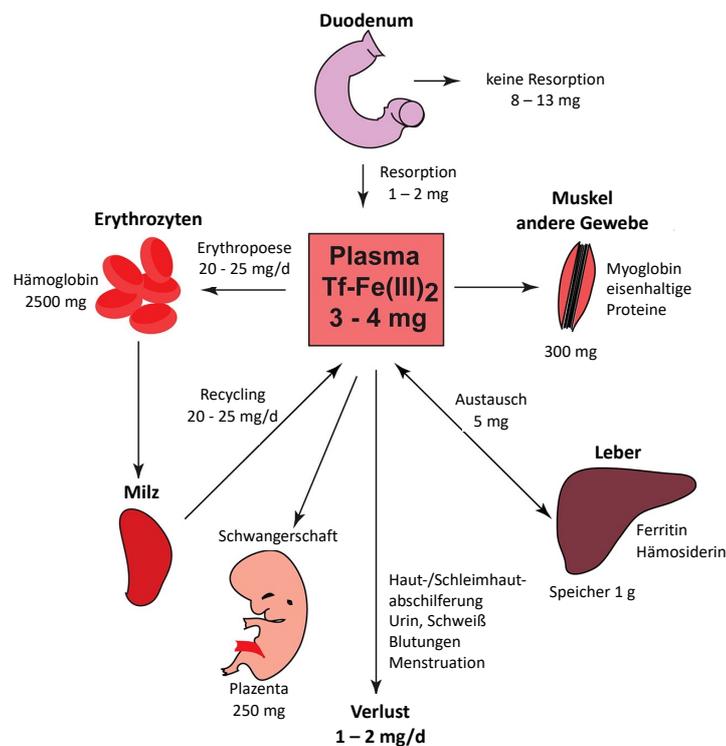


Abbildung 2: Eisenresorption, -verteilung und -recycling im menschlichen Körper und quantitativer Austausch zwischen den verschiedenen Eisenpools; Tf-Fe(III)₂ = biferrisches Transferrin; Abbildung bearbeitet nach Pantopoulos et al. (2012)

Der Mensch verliert physiologischerweise lediglich 1 – 2 mg Eisen pro Tag über die Abschilferung von Haut- und Schleimhautzellen, über Urin, Schweiß und kleine Blutungen. Da kein aktiver Ausscheidungsmechanismus für Eisen besteht, bedarf es zur Aufrechterhaltung der Eisenhomöostase einer Aufnahme von 1 – 2 mg Eisen pro Tag. Aufgrund der schlechten oralen Bioverfügbarkeit ist jedoch eine deutlich höhere Eisenzufuhr mit der Nahrung notwendig. So empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2018) für Erwachsene eine Zufuhr

von 10 – 15 mg Eisen, bei gesteigertem Bedarf z. B. in der Schwangerschaft oder während der Stillzeit von 20 – 30 mg täglich.

1.3.2 Resorption

Die Eisenresorption findet an der apikalen Membran der Enterozyten des Duodenums statt. Ionisches Eisen, welches meist als Fe^{3+} vorliegt, wird nach Reduktion zu Fe^{2+} durch das duodenale Cytochrom B (DCYTB) über den divalenten Metalltransporter 1 (DMT1) in die Enterozyten aufgenommen, während für Hämeisen ein alternativer, bisher nicht vollständig geklärter Mechanismus besteht. Die Freisetzung von Fe^{2+} aus dem Häm-Molekül erfolgt intrazellulär durch die Hämoxygenase (HOX1) (vgl. Abbildung 3).

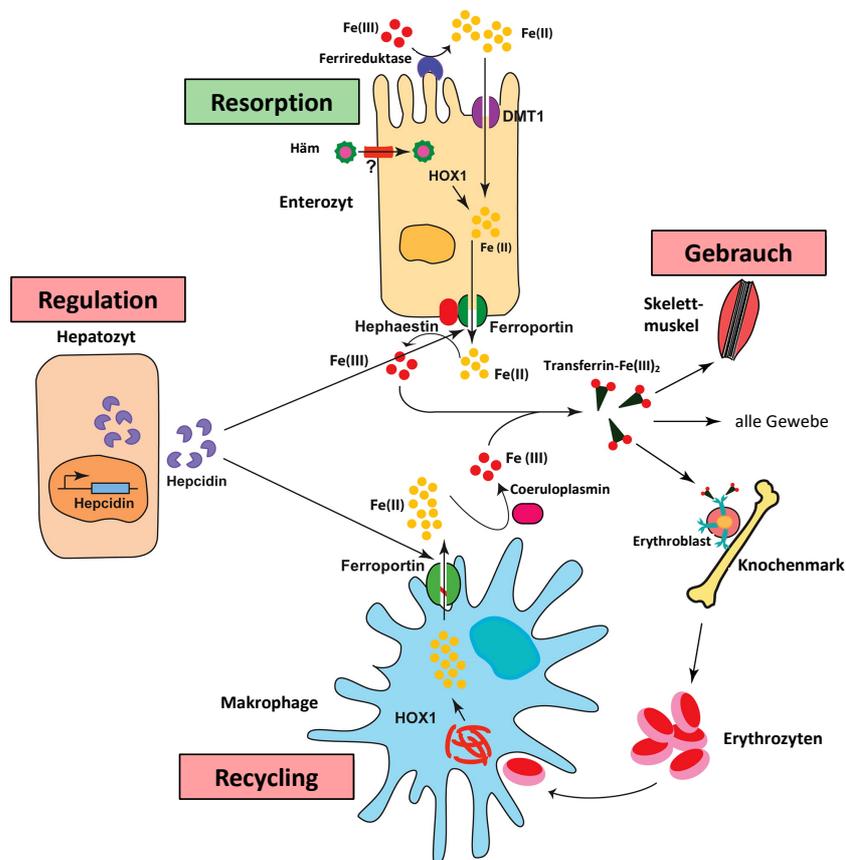


Abbildung 3: physiologischer Eisenstoffwechsel und seine systemische Regulation; DMT1 = divalenter Metalltransporter 1, HOX1 = Hämoxygenase 1; Abbildung bearbeitet nach Pantopoulos et al. (2012)

Intrazellulär erfolgt eine vorübergehende Bindung von Fe^{2+} an Proteine und andere niedermolekulare Substanzen, um dessen toxische Wirkung zu vermeiden. Eine Speicherung von Eisen kann im Enterozyten in Form von Ferritin erfolgen. Unter physiologischen Umständen wird Fe^{2+} größtenteils an der basolateralen Membran über das Transportprotein Ferroportin 1 in das Pfortaderblut exportiert und durch die assoziierte Ferrioxidase Hephaestin zu Fe^{3+} oxidiert, um die Bindung an Transferrin zu ermöglichen.

1.3.3 Transport und Aufnahme ins Gewebe

Im Blutplasma erfolgt der Transport von Eisen mittels des Proteins Transferrin (Tf). Es wird in der Leber synthetisiert und kann bis zu zwei trivalente Eisenatome mit einer hohen Affinität binden. Im Verhältnis zu Eisen ist Transferrin im Überschuss vorhanden, sodass es normalerweise nur zu etwa einem Drittel mit Eisen gesättigt ist. Transferrin dient damit als Puffer, um das Auftreten von freiem, nicht Transferrin-gebundenen Eisen (non-transferrin-bound iron, NTBI) zu verhindern.

Transferrin-gebundenes Eisen (transferrin-bound iron, TBI) kann über den Transferrinrezeptor 1 (TfR1), der eine hohe Affinität zu der diferrischen Form des Transferrins (Tf-Fe(III)₂) besitzt, in alle Zellen aufgenommen werden. Daneben existiert ein weiterer Transferrinrezeptor (TfR2), der eine deutlich geringere Affinität zu TBI hat und hauptsächlich von Hepatozyten und Erythroblasten exprimiert wird. Anders als TfR1 dient TfR2 nicht primär der Eisenaufnahme in die Zelle, sondern fungiert als Eisensensor im Rahmen der Regulation des Eisenstoffwechsels.

1.3.4 Speicherung

Eisen kann im menschlichen Körper in Form von Ferritin oder Hämosiderin in den Hepatozyten und den Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (RES) gespeichert werden.

Ferritin ist ein aus mehreren Untereinheiten bestehendes Makromolekül, welches in seinem Inneren bis zu 4500 Eisenatome speichern kann. Ferritin kommt auch im Serum vor und wird als laborchemischer Marker des Füllungszustands der Eisenspeicher genutzt. Der Ursprung und die Funktion des Serumferritins sind jedoch weitgehend unerforscht.

Hämosiderin ist eine unlösliche Speicherform von Eisen, welche durch den partiellen Abbau von Ferritin in den Lysosomen entsteht. Unter physiologischen Umständen finden sich nur geringe Mengen Hämosiderin in Makrophagen, während der Anteil bei Eisenüberladung zunimmt.

1.3.5 Recycling

Ein Großteil des täglichen Eisenbedarfs (20 – 25 mg) wird durch das Recycling alternder Erythrozyten durch Makrophagen des RES gedeckt. Diese können auch Hämoglobin-Haptoglobin- oder Hämoglobin-Hämopexin-Komplexe aus dem Plasma aufnehmen. Das mittels HOX1 aus Hämoglobin freigesetzte Fe²⁺ kann im Makrophagen gespeichert oder über Ferroportin ins Plasma abgegeben werden, wo es nach Oxidation zu Fe³⁺ an Transferrin gebunden zu den Zielzellen transportiert wird.

1.3.6 Regulation

Die Eisenhomöostase unterliegt einer komplexen Regulation auf mehreren Ebenen. Auf zellulärer Ebene erfolgt sie durch eisenregulierende Proteine (iron regulatory protein, IRP). IRP kontrollieren und modulieren durch die Bindung an regulatorische Bereiche (iron-responsive element, IRE) von mRNA posttranskriptionell die Translation von Proteinen, welche die Aufnahme, die Wiederverwertung und Speicherung von Eisen modifizieren. Neben dem IRP-IRE-System existieren auf zellulärer Ebene weitere Regulationsmechanismen für bestimmte Vorgänge, die einer eisenabhängigen Kontrolle unterliegen.

Die übergeordnete Regulation des Eisenhaushalts erfolgt durch Hepcidin, ein Peptidhormon, das hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird. Durch Bindung an das Eisenexportprotein Ferroportin von Enterozyten, Makrophagen und Hepatozyten bewirkt es dessen Internalisierung und Degradierung. Dadurch wird weniger resorbiertes Eisen aus den Enterozyten ins Pfortaderblut abgegeben und stattdessen vermehrt mit den abgeschilferten Enterozyten über den Stuhl ausgeschieden. Gleichzeitig ist die Eisenfreisetzung aus den Eisenspeichern des RES und der Leber vermindert, sodass der Serumeisenspiegel abfällt. Bei Eisenüberladung und Inflammation wird Hepcidin hoch reguliert, während bei Eisenmangel, Hypoxie und gesteigerter Erythropoese eine Herabregulation stattfindet.

1.3.7 Eisenvermittelte Toxizität

Wie beschrieben liegt Eisen im menschlichen Körper meist in gebundener Form als Transferrin-gebundenes Eisen (transferrin-bound iron, TBI) oder in Proteinkomplexen wie Häm oder Ferritin vor, denn freies Eisen ist toxisch. Bei einer Eisenüberladung wird die Bindungskapazität von Transferrin zunehmend überschritten und es kommt zum Auftreten von freiem Eisen, welches als nicht Transferrin-gebundenes Eisen (non-transferrin-bound iron, NTBI) bezeichnet wird. Das NTBI kann dabei mit verschiedenen anderen Plasmabestandteilen wie Albumin oder Citrat assoziiert sein. Während TBI mittels rezeptorvermittelter Endozytose über TfR1 in die Zelle aufgenommen wird und die Aufnahme abhängig vom intrazellulären Eisengehalt über das IRP-IRE-System reguliert wird, kann NTBI Zellmembranen unreguliert überwinden und zu einer Steigerung des intrazellulären Eisenspiegels beitragen (Brissot et al., 2012).

Es wird vermutet, dass die toxischen Effekte von freiem Eisen von einer Unterfraktion des NTBI verursacht werden, die redoxaktiv und direkt zugänglich für Chelatoren ist. Sie wird als labiles Plasmaeisen (LPI) bezeichnet und kann ab einer TfS > 70 % detektiert werden. Aufgrund seiner Redoxaktivität führt LPI über die Fenton-Reaktion zur Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen (reactive oxygen species, ROS), welche Zellschädigungen hervorrufen können (Esposito et al., 2003).

Freies Eisen begünstigt zudem das Auftreten von Infektionen, da es das Wachstum von bestimmten Erregern fördert. So konnte demonstriert werden, dass NTBI nicht nur das

Wachstum und die Pathogenität von siderophilen Bakterien wie *Yersinia enterocolitica* stimuliert (Stefanova et al., 2017), sondern auch das Wachstum und die Virulenz von häufigeren Pathogenen wie *Escherichia coli* (Stefanova et al., 2018) und *Aspergillus fumigatus* (Petzer et al., 2019).

1.3.8 Eisenüberladung

Eine Eisenüberladung kann primär durch einen genetischen Defekt des Eisenstoffwechsels auftreten oder sekundär im Rahmen anderer vererbter oder erworbener Erkrankungen oder durch eine gesteigerte Eisenzufuhr entstehen. Im Folgenden soll ausschließlich die sekundäre, transfusionsbedingte Eisenüberladung betrachtet werden, da sie bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen vor allogener HSCT die häufigste Form der Eisenüberladung darstellt.

Eine transfusionsbedingte Eisenüberladung tritt nach wiederholten Erythrozytentransfusionen auf, da jeder Milliliter eines Erythrozytenkonzentrats (EK) etwa 0,8 mg Eisen und jedes EK somit insgesamt ca. 200 – 250 mg Eisen enthält. In Abwesenheit einer Blutung und einer Chelationstherapie führt dies im Verlauf zu einer stetigen Eisenakkumulation. Die toxischen Effekte einer Eisenüberladung betreffen insbesondere die Leber, das Herz und die endokrinen Organe. Entsprechende Symptome können abhängig von der Grunderkrankung, der Expositionsdauer, der Verteilung des Eisens und einer Therapie der Eisenüberladung in unterschiedlicher zeitlicher Reihenfolge auftreten oder auch ganz fehlen (Coates, 2019). Ohne eine Chelationstherapie kommt es in Abhängigkeit des transfundierten Volumens zunächst zur Leberfibrose und schließlich -zirrhose. Eine hypertrophe oder dilatative Kardiomyopathie mit konsekutiver Herzinsuffizienz tritt hingegen erst deutlich später auf. Auch eine Eisenüberladung der Hypophyse, des Pankreas oder anderer endokriner Organe können auftreten und entsprechende Störungen der Hormonachsen hervorrufen (Kushner et al., 2001).

Eine Eisenüberladung kann anhand verschiedener Parameter diagnostiziert werden. Bei Patienten mit einer transfusionsbedingten Eisenüberladung kann vor Beginn einer Chelationstherapie die Menge des zugeführten und damit überschüssigen Eisens anhand der Transfusionsanamnese berechnet werden. Das Serumferritin ist hingegen der am häufigsten genutzte Surrogatparameter für eine Eisenüberladung, da laborchemische Methoden zur Bestimmung des Serumferritins breit verfügbar und kostengünstig sind. Aufgrund der hohen interindividuellen Varianz und seiner Störanfälligkeit (u. a. Akut-Phase-Reaktion, Lebererkrankungen, gesteigerter Zellumsatz) ist es allerdings lediglich als Verlaufsparemeter geeignet. Die Transferrinsättigung (TfS) kann zur Risikoabschätzung einer extrahepatischen Eisenüberladung dienen, da NTBI und LPI, die eine Eisenüberladung von Herz und endokrinen Organen vermitteln, erst ab einer hohen TfS auftreten. Die Bestimmung von NTBI und LPI selbst, erfolgt bisher jedoch hauptsächlich zu Forschungszwecken. Die Lebereisenkonzentration (LIC) stellt den besten

Parameter zur Abschätzung des Gesamtkörper Eisens dar, da die Leber der Hauptspeicherort für Eisen im menschlichen Körper ist. Lange war die Bestimmung der LIC mittels Leberbiopsien der Goldstandard, wurde aber inzwischen von nicht-invasiven Methoden abgelöst. Heute erfolgt die Bestimmung der LIC meist mittels MRT, wobei verschiedene Techniken etabliert sind. Auch eine extrahepatische Eisenüberladung kann mittels MRT quantifiziert werden. Während die Messung einer kardialen Eisenüberladung mittels MRT schon routinemäßig angewandt wird, bedarf die Ermittlung der Eisenkonzentration in Pankreas und Hypophyse noch weiterer Validierung (Wood, 2014).

Eine transfusionsbedingte Eisenüberladung kann mittels medikamentöser Chelationstherapie behandelt werden (siehe Abschnitt 1.4.3). Ziel ist zum einen das Auftreten von NTBI und LPI zu verhindern und andererseits überschüssiges Eisen aus den körpereigenen Speichern und Geweben wie Leber, Herz und endokrinen Organen zu entfernen.

1.4 Eisenüberladung im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation

1.4.1 Häufigkeit und Genese der Eisenüberladung

Bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen entsteht eine Eisenüberladung meistens durch wiederholte Erythrozytentransfusionen. Zudem trägt eine vermehrte enterale Eisenabsorption aufgrund eines supprimierten Hepcidins bei ineffektiver Erythropoese bei manchen Patienten (z. B. Thalassämie- oder MDS-Patienten) zu einer Eisenüberladung bei. Eine Myelosuppression aufgrund einer zytotoxischen Chemotherapie führt durch eine verminderte Verwertung zusätzlich zu einem gesteigerten Angebot von zirkulierendem Eisen (Leitch et al., 2017). Abbildung 4 zeigt die Pathophysiologie der Eisenüberladung im Rahmen der HSCT, den Einfluss auf klinische Endpunkte und Ansatzpunkte einer Eisenchelationstherapie.

Bei Patienten, bei denen eine allogene HSCT geplant ist, liegt häufig eine Eisenüberladung vor. Die Prävalenz ist dabei abhängig von dem gewählten Diagnosekriterium. In einer prospektiven Studie, welche eine Eisenüberladung in einem Kollektiv von 48 Patienten mit MDS oder akuter Leukämie vor geplanter HSCT untersuchte, wiesen 88 % ein erhöhtes Serumferritin, 69 % ein Serumferritin > 1000 µg/l und 23 % ein Serumferritin > 2500 µg/l auf. Erhöhte Lebereisenkonzentrationen (LIC > 1,8 mg/g d. w.) konnten mittels MRT bei 85 % der Patienten festgestellt werden. Bei 42 % wurde eine signifikante (≥ 5 mg/d d. w.) und bei 19 % eine hepatische Eisenüberladung ≥ 7 mg/g d. w. diagnostiziert. Eine kardiale Eisenüberladung ($T2^* < 20$ ms) wurde hingegen nur bei einem Patienten nachgewiesen (Armand et al., 2011). In einem Kollektiv von 100 Patienten mit diversen hämatologischen Neoplasien vor geplanter allogener HSCT am UKE konnte bei 47 % ein Serumferritin > 1000 µg/l und bei 16 % ein Serumferritin > 2500 µg/l nachgewiesen werden (Hilken et al., 2017).

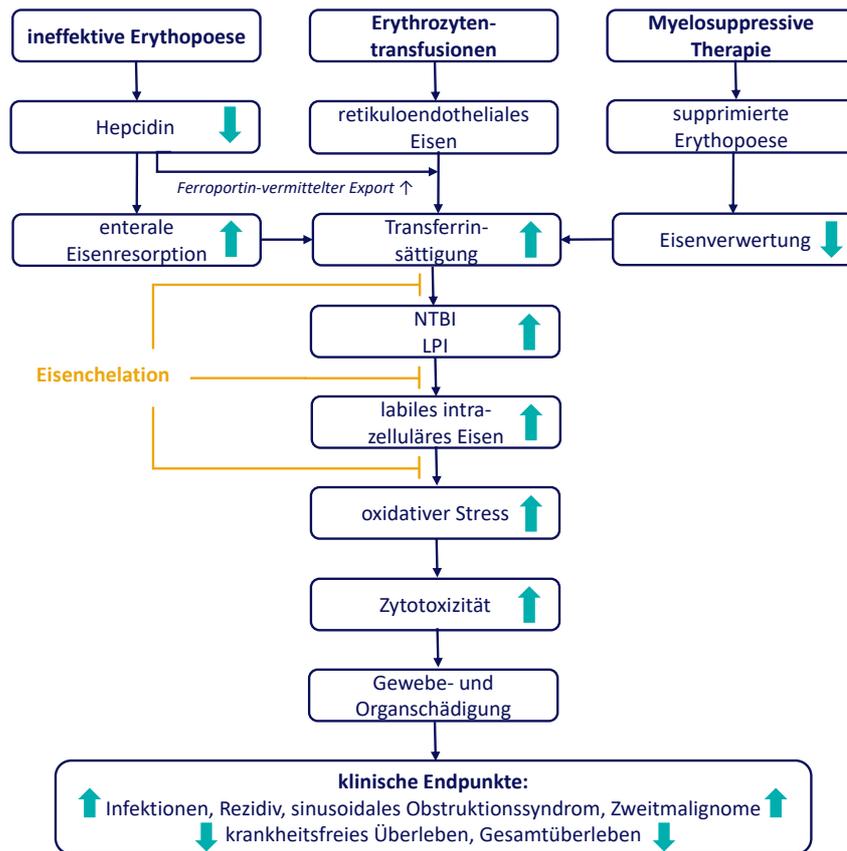


Abbildung 4: Pathophysiologie der Eisenüberladung im Rahmen der HSCT, Auswirkung auf klinische Endpunkte und Ansatzpunkte einer Eisenchelationstherapie; NTBI = Nicht-Transferrin-gebundenes Eisen, LPI = labiles Plasmaeisen; Abbildung modifiziert nach Leitch et al. (2017)

Auch nach allogener HSCT ist eine Eisenüberladung häufig. Eine prospektive Studie an Langzeitüberlebenden (> 4 Jahre) nach HSCT konnte nach Ausschluss einer Inflammation, einer begleitenden Lebererkrankung oder anderer Faktoren, welche zu einer Überschätzung des Serumferritins führen können, bei etwa 60 % der Patienten erhöhte Serumferritinwerte nachweisen. Bei fast allen Patienten mit erhöhtem Serumferritin zeigte sich mittels MRT auch eine erhöhte LIC und beide Werte wiesen eine Korrelation zu einer hohen Transfusionslast während und nach HSCT auf (Rose et al., 2007)

In der unmittelbaren Peritransplantationsphase kommt es hingegen unabhängig von einer vorbestehenden Eisenüberladung zu einer akuten Eisenfreisetzung. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass es bei Patienten unter Konditionierung vor HSCT parallel zur Knochenmarksdepression zum Auftreten von NTBI kommt (Dürken et al., 1997, Bradley et al., 1997, Sahlstedt et al., 2001, Hilken et al., 2017, Fritsch, 2014). Bereits unmittelbar nach Therapiestart zeigt sich bei einem Großteil der Patienten ein rascher Anstieg der TfS und des NTBI, welches ab einer TfS von 70 – 80 % auftritt und zwischen Tag -4 und Tag 0 vor HSCT die höchsten Werte erreicht. Nach einer Plateauphase kommt es unter der hämatologischen Regeneration zu einem starken Abfall oder Verschwinden des NTBI. Dessen Auftreten ist dabei abhängig von der Dauer und Intensität des Konditionierungsregimes (Sahlstedt et al., 2009, Hilken et al.,

2017, Fritsch, 2014), nicht jedoch von einer vorbestehenden Eisenüberladung. So konnte weder eine starke Korrelation des NTBI mit der Transfusionsanamnese (Bradley et al., 1997), noch mit dem Serumferritin oder der LIC nachgewiesen werden (Fritsch, 2014). Das NTBI korrelierte hingegen insgesamt gut mit der TfS, wobei die Korrelation im Bereich einer TfS > 70% jedoch nur schwach ausgeprägt ist. Die TfS lässt sich somit nicht als Surrogatparameter für die Höhe des NTBI nutzen, kann jedoch dessen Auftreten voraussagen (Hilken et al., 2017, Fritsch, 2014).

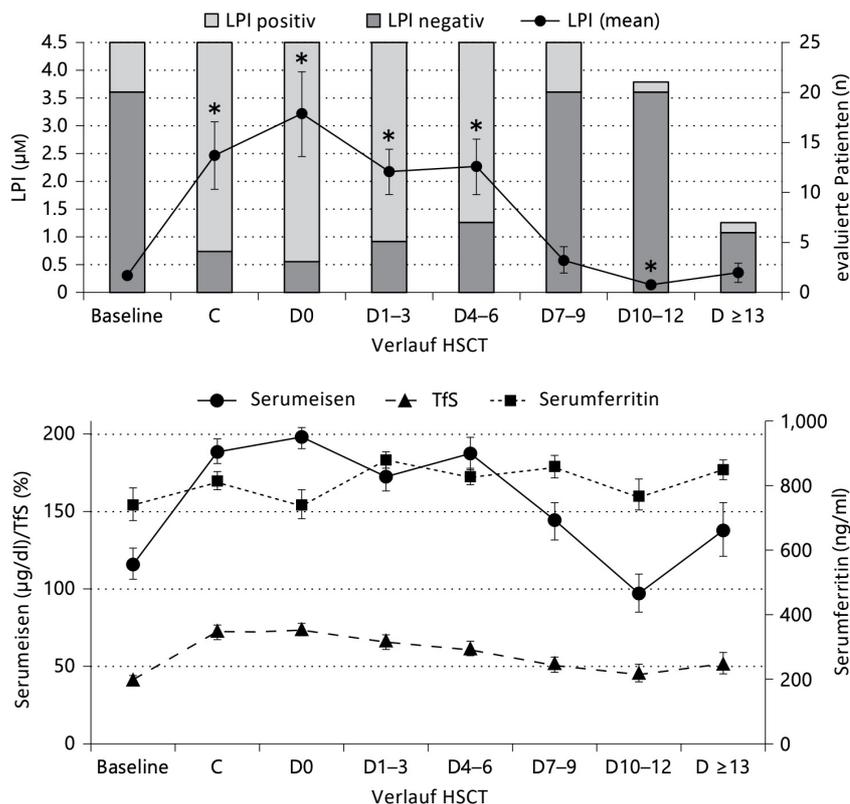


Abbildung 5: Verlauf des LPI und anderer Eisenparameter unter Konditionierung vor HSCT; **obere Grafik:** Mittelwerte (mean) für LPI mit Standardfehler (SEM, T-Balken) und Anteil normaler (< 0,5 µM) und erhöhter (≥ 0,5 µM) LPI-Werte der evaluierten Patienten; **untere Grafik:** Mittelwerte für Serumeisen, TfS und Serumferritin mit Standardfehler (SEM, T-Balken); baseline = vor Konditionierungsstart, C = 48 Stunden nach Konditionierungsstart, D = Tag nach Stammzelltransplantation, * = statistisch signifikante (p < 0,05) Änderung des LPI-Werts zur Ausgangswert vor Konditionierungsstart (baseline); Abbildung modifiziert nach Naoum et al. (2014)

Auch für Unterfraktionen des NTBI konnte ein Auftreten mit einer ähnlichen Kinetik in der Peritransplantationsphase demonstriert werden. So zeigten Naoum et al. (2014) in einer kleinen prospektiven Studie, dass es bei einem Großteil (92 %) der 25 eingeschlossenen Patienten während der Konditionierung vor autologer HSCT zu einem rapiden Anstieg von LPI innerhalb von 48 Stunden nach Konditionierungsstart kam, die höchsten LPI-Werte am Tag der Transplantation auftraten und nach etwa einer Woche nach HSCT wieder abfielen (vgl. Abbildung 5). In der prospektiven, multizentrischen ALLIVE-Studie konnten Wermke et al. (2018) das Auftreten von eLPI (enhanced labile plasma iron) bei der Mehrheit (73 %) von 112 AML- und

MDS-Patienten unter Konditionierung vor allogener HSCT nachweisen. Dabei zeigte das enhanced LPI (eLPI) einen vergleichbaren Verlauf, der jedoch eine etwas stärker ausgeprägte Plateauphase nach HSCT aufwies (vgl. Abbildung 6).

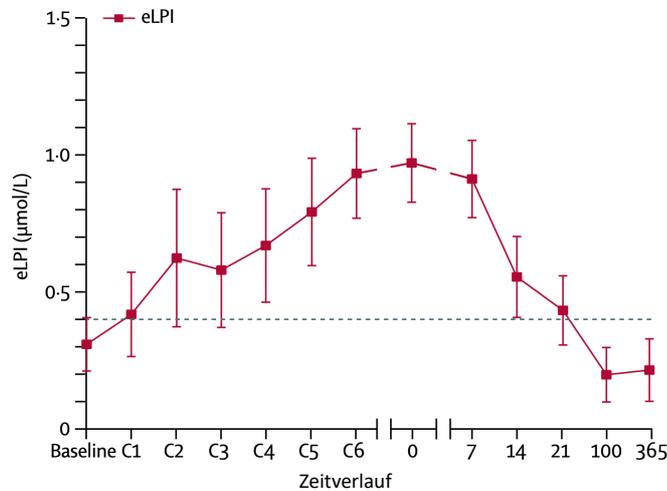


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des Auftretens von eLPI während allogener HSCT; Datenpunkte stellen durchschnittliche eLPI-Werte dar, die Fehlerbalken markieren das 95 % Konfidenzintervall, die gestrichelte Linie zeigt den oberen Normalwert des eLPI-Assays; eLPI = enhanced labile plasma iron, C1-C6 = Tag 1 – 6 der Konditionierungstherapie, 0 = Tag der HSCT, 7 – 365 = Tag der jeweilige Studienvisite nach HSCT; Abbildung modifiziert nach Wermke et al. (2018)

Bei dem in der Studie verwendeten eLPI-Assay handelt es sich um eine Abwandlung des ursprünglichen LPI-Assays, bei dem durch die Zugabe von Nitritotriacetat (NTA) zusätzlich freies Eisen aus den Bindungen mit seinen physiologischen Liganden wie Citrat oder Albumin herausgelöst wird. Das in der Anwesenheit von NTA detektierbare LPI wird als eLPI bezeichnet (Breuer et al., 2012). Die Ergebnisse des eLPI-Assay weisen eine stärkere Korrelation zu jenen des LPI-Assays von Esposito et al. (2003) auf als zu den Ergebnissen sonstiger NTBI-Assays. Das gemessene eLPI einer Probe ist höher als das LPI und es zeigt sich entsprechend auch ein höherer Anteil eLPI- als LPI-positiver Proben ab einer bestimmten TfS (de Swart et al., 2016).

1.4.2 Einfluss auf Morbidität und Mortalität

Viele retrospektive und einige prospektive Studien an Patienten mit diversen hämatologischen Grunderkrankungen haben den Einfluss einer Eisenüberladung, meist gemessen als ein erhöhtes Serumferritin, vor HSCT auf das Outcome nach HSCT untersucht. Dabei zeigte sich eine variable Assoziation von einem erhöhten Serumferritin mit verschiedenen klinischen Endpunkten wie einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer schweren, akuten GvHD oder eines SOS, einer höheren Inzidenz von Infektionen, einer erhöhten Nicht-Rezidiv-bedingten Mortalität (non-relapse mortality, NRM) und einem verminderten rezidivfreien (relapse free survival, RFS) und verminderten Gesamtüberleben (overall survival, OS) (Leitch et al., 2017). Auch eine erst nach HSCT diagnostizierte Eisenüberladung scheint mit einer höheren

Infektionsrate assoziiert zu sein. So konnte ein Serumferritin $> 1000 \mu\text{g/l}$ nach HSCT als Risikofaktor für das Auftreten von invasiven Pilzkrankungen identifiziert werden (Busca et al., 2010).

Obwohl wiederholt gezeigt werden konnte, dass ein erhöhtes Serumferritin vor HSCT ein prognostischer Marker für das Überleben nach HSCT ist (Penack et al., 2020b), so handelt es sich hinsichtlich einer Eisenüberladung nur um einen Surrogatparameter, der bei Patienten im Rahmen einer HSCT durch diverse andere Faktoren wie Infektionen und Inflammation, die hämatologische Grunderkrankung oder das Vorliegen einer GvHD beeinflusst werden kann.

Es existieren jedoch auch Studien zum Einfluss einer Eisenüberladung im Rahmen der HSCT, welche diese anhand direkter Parameter wie der Transfusionsanamnese abschätzen oder die Lebereisenkonzentration mittels MRT quantifizieren. So ließ sich in einer retrospektiven Studie an MDS-Patienten ein signifikant kürzeres Überleben für jene Patienten nachweisen, welchen vor Konditionierungsstart $> 20 \text{ EK}$ transfundiert wurden, gegenüber von Patienten, die weniger oder keine Transfusionen erhalten hatten (Alessandrino et al., 2010). Eine prospektive Studie der Chronic Malignancies Working Party der EBMT an nicht vortherapierten Patienten mit MDS, AML-MDS und CMML konnte hinsichtlich eines reduzierten OS hingegen nur einen Trend für Patienten mit einer hohen Transfusionslast ($> 20 \text{ EK}$) nachweisen, zeigte aber für diese Patienten ein reduziertes progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) nach HSCT (Cremers et al., 2019).

Für eine erhöhte Lebereisenkonzentration zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich eines Einflusses auf das Outcome nach HSCT. So konnten Armand et al. (2012) in einer Studie an MDS- und AML-Patienten zwar Serumferritin als prognostischen Marker bestätigen, die LIC zeigte hingegen keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben nach HSCT. Im Gegensatz dazu konnten Wermke et al. (2012) eine LIC $> 7 \text{ mg/d d. w.}$ in einem ähnlichen Patientenkollektiv als Risikofaktor für eine erhöhte NRM identifizieren. Eine Metaanalyse dieser und zweier weiterer Studien konnte jedoch keine Assoziation zwischen einer erhöhten LIC und einer signifikant gesteigerten Mortalität nach HSCT nachweisen (Armand et al., 2014).

Aufgrund der Vermutung, dass die Toxizität einer Eisenüberladung durch das während der Konditionierung freigesetzte NTBI und LPI vermittelt wird, wurden auch diese Marker hinsichtlich ihres Einflusses auf das Outcome nach HSCT untersucht. Hilken et al. (2017) zeigte an einem Kollektiv von 100 Patienten mit diversen hämatologischen Erkrankungen, dass die kumulative NTBI-Exposition unter der Konditionierungstherapie mit einem höheren Risiko für Infektionen (IFD und BSI) und mit einem Trend zu einem reduzierten OS assoziiert ist. Im Rahmen der autologen HSCT konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen einem erhöhten LPI zu Konditionierungsbeginn und der Inzidenz von höhergradigen Toxizitäten (Grad 3 – 4) nachgewiesen werden (Naoum et al., 2014).

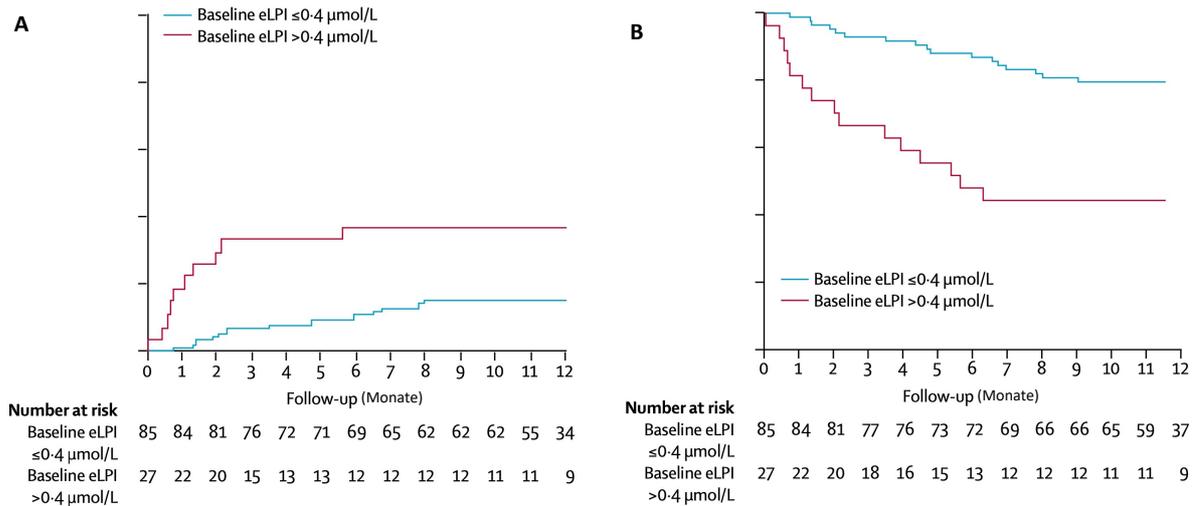


Abbildung 7: Einfluss von eLPI auf Mortalität; **A** kumulative Inzidenz der Nicht-Rezidiv-Mortalität nach erhöhtem oder normwertigem eLPI zu Konditionierungsbeginn (baseline eLPI); **B** Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach erhöhtem oder normwertigem eLPI zu Konditionierungsbeginn (baseline eLPI); eLPI = enhanced labile plasma iron; Abbildung modifiziert nach Wermke et al. (2018)

Die Studie von Wermke et al. (2018) konnte ebenfalls eine höhere Infektionswahrscheinlichkeit und eine höhere Rate an Grad 3 - 4 Bilirubinämien bei erhöhtem eLPI zu Konditionierungsbeginn nachweisen. Zudem wiesen Patienten mit einem erhöhten eLPI zu Konditionierungsbeginn eine signifikant höhere NRM und ein reduziertes Gesamtüberleben auf im Vergleich zu denjenigen, deren eLPI zu Konditionierungsbeginn normwertig war (vgl. Abbildung 7).

1.4.3 Interventionsmöglichkeiten

Die Phlebotomie (Aderlass) ist eine einfache und kostengünstige Methode um überschüssiges Eisen aus dem Körper zu entfernen. Voraussetzung ist jedoch eine funktionierende Hämato-poese, da eine Anämie diese Therapieoption limitiert. Daher stellt die Phlebotomie nach allo-gener HSCT nur bei stabilem Engraftment und suffizienter Erythropoese eine Option zur The- rapie einer Eisenüberladung dar. Während der Konditionierung und in der Aplasie ist sie auf- grund der supprimierten Hämato-poese nicht durchführbar.

Alternativ besteht die Möglichkeit zur medikamentösen Eisenchelation, mittels der Eisen im Blut und Gewebe gebunden, über den Urin oder Stuhl ausgeschieden und somit aus dem Körper entfernt werden kann. Aktuell gibt es in Europa drei zugelassene Wirkstoffe auf dem Markt, die sich in ihrer Applikationsart und -häufigkeit und ihrem Nebenwirkungsprofil unter- scheiden. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die in Deutschland verfügbaren Eisenchelatoren.

Eine Anwendung von Deferipron (DFP) im Rahmen der HSCT ist aufgrund des Nebenwir- kungsprofils schwierig, da es Neutropenien bis zur Agranulozytose hervorrufen kann. Defero- xamin (DFO) kann hingegen das Auftreten von Infektionen begünstigen, da Deferoxamin-ge- bundenes Eisen von einigen Erregern aufgenommen werden kann. Es dient diesen somit als

Xenosiderophore und fördert u. a. das Wachstum von *Rhizopus spp.* (Boelaert et al., 1993). Deferasirox (DFX) weist hinsichtlich Infektionen und Hämatoxizität ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf, kann jedoch einen Anstieg des Serumkreatinins und der Transaminasen sowie gastrointestinale Beschwerden hervorrufen. Nach Einnahme von Deferasirox kommt es schnell zu einem Abfall von LPI. Zudem ist aufgrund der im Vergleich zu den anderen Eisenchelatoren langen Halbwertszeit eine einmal tägliche Einnahme meist ausreichend, um eine kontinuierliche LPI-Suppression zu bewirken (Zanninelli et al., 2009).

Tabelle 3: Eigenschaften der verfügbaren Eisenchelatoren (Novartis Pharma GmbH, 2020, European Medicines Agency, 2021b, European Medicines Agency, 2020a)

	Deferoxamin (DFO)	Deferipron (DFP)	Deferasirox (DFX)
Produktnamen	Desferal	Ferriprox	Exjade
HWZ	20 – 30 Minuten	2 – 3 Stunden	8 – 16 Stunden
Chelator:Eisen	1:1	3:1	2:1
Darreichungsform	Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung	Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen	Filmtabletten
Applikation	subkutan, intravenös, 8 – 12 Stunden an 5 – 7 Tagen pro Woche	oral, 3x täglich	oral, 1x täglich
Dosierung	20 – 60 mg/kg/d	75 – 100 mg/kg/d	7 – 28 mg/kg/d
Ausscheidung	Stuhl, Urin	Urin	Stuhl
Nebenwirkungen	lokale Entzündungsreaktion, Urtikaria, Übelkeit, Arthralgien, Myalgien, Chromaturie; Hör- und Sehstörungen, Wachstumsretardierung, ANV, ARDS, Infektionen	gastrointestinale Symptome, Chromaturie, Neutropenie, Agranulozytose, Anstieg von Transaminasen, Arthralgien	Anstieg von Serumkreatinin und Transaminasen, gastrointestinale Symptome, Hautausschlag; Hör- und Sehstörungen

HWZ = Halbwertszeit, d = Tag, ANV = akuten Nierenversagen, ARDS = acute respiratory distress syndrome

1.4.4 Eisenchelation in der Prä-, Post- und Peritransplantationsphase

Während der besondere Stellenwert einer regelmäßigen Chelationstherapie vor allogener HSCT bei Patienten mit β -Thalassämie hinsichtlich des Outcomes bekannt ist (Angelucci and Pilo, 2016), existieren für andere hämatologische Erkrankungen nur wenige Studien zum Einsatz von Eisenchelatoren in der Prätransplantationsphase. Eine Studie an Patienten mit MDS und akuten Leukämien, in der die Auswirkung einer Eisenchelation mit DFO in der unmittelbaren Phase vor und unter myeloablativer Konditionierung untersucht werden sollte, musste aufgrund der schleppenden Rekrutierung vorzeitig beendet werden (Armand et al., 2013). In einer retrospektiven Analyse von pädiatrischen Patienten, welche den Nutzen einer Eisenchelation vor HSCT untersuchte, konnte gezeigt werden, dass ein Serumferritin > 1000 $\mu\text{g/l}$ vor

Konditionierungsbeginn unabhängig von einer bestehenden Chelationstherapie mit einer höheren TRM und einem geringeren OS vergesellschaftet war. Im Gegensatz dazu ließ sich bei Patienten, die vor Start der Konditionierung ein Serumferritin $< 1000 \mu\text{g/l}$ aufwiesen oder deren Serumferritinwerte mittels vorheriger Eisenchelation erfolgreich unter diesem Wert gehalten wurde, kein signifikanter Unterschied im OS oder TRM feststellen (Lee et al., 2009).

Nach allogener HSCT konnte die Verträglichkeit und Effektivität einer Eisenchelation bei transfusionsbedingter Eisenüberladung demonstriert werden, wobei die meisten Studien mit Deferasirox durchgeführt wurden. So kam es in einer prospektiven, multizentrischen Studie von Jaekel et al. (2016) unter einer einjährigen Einnahme von Deferasirox bei 84 % der Patienten zu einer Reduktion des Serumferritins, ohne dass die Talspiegel einer bestehenden Immunsuppression mit Ciclosporin davon beeinträchtigt wurden. Vallejo et al. (2014) konnten in einem ähnlichen Patientenkollektiv zusätzlich zu einer signifikanten Reduktion des Serumferritins auch eine Reduktion der LIC demonstrieren. Auch patientenrelevante Endpunkte können durch eine Deferasiroxtherapie nach HSCT beeinflusst werden. So berichten Visani et al. (2014) über die Entwicklung einer suffizienten Hämatopoese und das Erlangen einer Transfusionsunabhängigkeit bei eisenüberladenen Patienten mit inkompletter hämatologischer Regeneration nach HSCT. Und Sivgin et al. (2013) konnten in einer retrospektiven Analyse neben einer signifikanten Reduktion des Serumferritins einen Überlebensvorteil nach allogener HSCT bei Patienten mit Eisenüberladung nachweisen, die eine Therapie mit Deferasirox erhielten, gegenüber einer Vergleichsgruppe ohne Chelationstherapie. Studien, welche die Auswirkungen von Deferasirox auf das Auftreten von NTBI oder LPI in der Posttransplantationsphase untersuchen, existieren nicht.

Die Studienlage zur Eisenchelation in der unmittelbaren Peritransplantationsphase ist spärlich, da Bedenken hinsichtlich möglicher Arzneimittelinteraktionen und kumulativer Toxizitäten bestehen. Es existiert eine ältere Studie, in der eine Therapie mit DFO während der Konditionierung bis zwei Monate nach HSCT bei pädiatrischen Patienten mit Thalassämie einen Anstieg des Serumferritins und eine Zunahme der LIC nach HSCT ohne eine Zunahme von transplantationsassoziierten Komplikationen verhindert (Gaziev et al., 1995). Neuere systematische Studien zur medikamentösen Eisenchelation in der unmittelbaren Peritransplantationsperiode – unter Berücksichtigung der aktuell verfügbaren Eisenchelatoren und dem Auftreten von reaktiven Eisenspezies während der Aplasiephase – liegen nicht vor. In einer kleinen Fallstudie konnte jedoch bereits eine Suppression von LPI und eine Reduktion von NTBI zu Beginn einer Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation unter der kurzfristigen Einnahme von Deferasirox demonstriert werden (Fritsch et al., 2011).

2 Zielsetzung

Die allogene Stammzelltransplantation ist häufig der einzige kurative Therapieansatz für diverse hämatologische Erkrankungen. Wie eingangs dargestellt, liegt bei diesen Patienten häufig eine meist transfusionsbedingte Eisenüberladung vor. Eine präexistente Eisenüberladung, meist definiert als ein erhöhtes Serumferritin, wurde in diversen Studien als Risikofaktor für ein schlechteres Outcome nach HSCT identifiziert.

Während der HSCT kommt es zu einer akuten Eisenüberladung und zum Auftreten von NTBI und LPI, welche durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zu Gewebe- und Organschäden führen und das Wachstum von Erregern fördern. In Studien konnte eine Assoziation von erhöhten NTBI- und LPI-Werten vor HSCT mit der Inzidenz von Infektionen und Transplantations-assoziierten Toxizitäten nachgewiesen werden. Aufgrund der möglichen kumulativen Toxizität und potentieller Interaktionen mit Arzneistoffen, welche im Rahmen der Konditionierung vor HSCT eingesetzt werden, existieren jedoch keine systematischen Studien zur Eisenchelation in der unmittelbaren Peritransplantationsphase.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll daher evaluiert werden, ob bei Patienten mit einer chronischen Eisenüberladung die Exposition mit labilem Plasmaeisen während der Konditionierungstherapie vor HSCT durch eine Therapie mit Deferasirox reduziert oder verhindert werden kann. Begleitend soll der Einfluss von Deferasirox auf die Pharmakokinetik von Busulfan, welches im Rahmen der Konditionierungstherapie zur Anwendung kommt, untersucht werden. Die Verträglichkeit von Deferasirox in der unmittelbaren Peritransplantationsphase soll zudem geprüft und der Einfluss der Chelationstherapie auf die Inzidenz von Infektionen und therapie-assoziierten Toxizitäten untersucht werden.

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Um die in Kapitel 2 formulierte Fragestellung zu untersuchen, wurde das Design einer prospektiven Beobachtungsstudie gewählt. Abbildung 8 gibt einen Überblick über das Studiendesign, welches im Folgenden weiter erläutert wird.

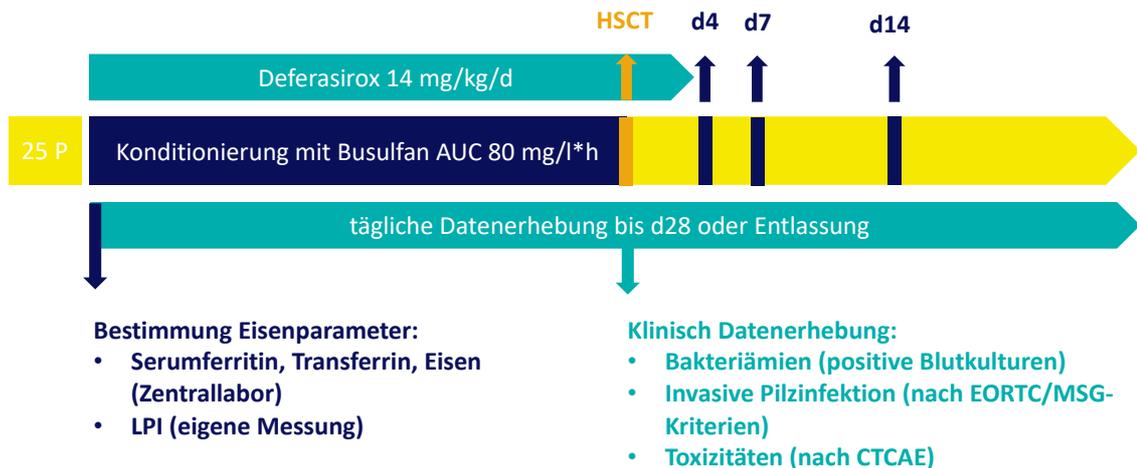


Abbildung 8: Studiendesign (P = Patient, HSCT = Stammzelltransplantation, d = Tag, AUC = area under the curve); Gabe von Deferasirox von Konditionierungsstart bis d3; Bestimmung der Eisenparameter während Konditionierung täglich bis d0 und an d4, d7 und d14

3.1.1 Fallzahlberechnung

Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Auf Basis eines sogenannten „proof-of-principle“ sowie den Erfahrungen mit pharmakokinetischen Studien wurde die Patientenzahl auf 25 festgelegt.

3.1.2 Einschlusskriterien

- Alter \geq 18 Jahre
- Chronische transfusionsbedingte Eisenüberladung (Ferritin \geq 1000 $\mu\text{g/l}$), wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist
- Konditionierungschemotherapie mit Busulfan (AUC 80 mg/l*h) vor geplanter allogener Stammzelltransplantation in der Klinik für Stammzelltransplantation des UKE
- Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme

3.1.3 Ausschlusskriterien

- Eingeschränkte Nierenfunktion (GFR $<$ 60 ml/min)
- Eingeschränkte Leberfunktion (\geq Child-Pugh B)

- Gleichzeitige Gabe von starken UGT-Induktoren (z.B. Phenytoin, Rifampicin, Pheno-
barbital, Ritonavir)
- Patienten, bei denen weniger als 50 % der geplanten LPI-Werte gemessen werden
konnten (fehlende Probenentnahmen, zu lange Transportzeiten)

3.1.4 Probenentnahme

Nach Aufklärung der Patienten und schriftlicher Studieneinwilligung wurden die im Rahmen der Studie notwendigen Probenentnahmen im elektronischen Patientendatenmanagement-system angeordnet. Die Abnahme erfolgte im Rahmen der routinemäßigen, morgendlichen Blutentnahme durch das Pflegepersonal. Neben den standardmäßig durchgeführten Laborpa-
rametern (Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Bilirubin, Transaminasen, CRP u.a.) wurde an den Tagen der Konditionierungskemotherapie bis einschließlich Tag 0 und an Tag +4, +7 und +14 nach allogener Stammzelltransplantation Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrinsätti-
gung im Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) bestimmt. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKE herausgegebenen Referenzbereiche für die bestimmten Parameter.

Tabelle 4: Referenzbereiche der Eisenparameter

Laborparameter		Referenzbereich
Eisen (Fe)		11 – 31 µmol/l
Ferritin	Frauen < 20 Jahre	7 – 142 µg/l
	Frauen 20 – 50 Jahre	22 – 112 µg/l
	Frauen > 50 Jahre	34 – 150 µg/l
	Männer < 20 Jahre	7 – 142 µg/l
	Männer 20 – 50 Jahre	34 – 310 µg/l
	Männer > 50 Jahre	34 – 400 µg/l
Transferrin (Tf)		2,0 – 3,6 g/l
Transferrin-Sättigung (TfS) *		16 – 45 %

* Berechnung: TfS (%) = (Serumeisen (µmol/l) / Transferrin (mg/dl)) x 398

Zudem wurden an den Tagen der Konditionierungskemotherapie bis einschließlich Tag 0 und an Tag +4, +7 und +14 nach allogener HSCT ca. 5 ml Blut in einer Serum-Monovette (Sarstedt, Nümbrecht) zur Bestimmung des labilen Plasmaeisens abgenommen. Die Probe wurde schnellstmöglich bei Raumtemperatur in das Forschungslabor der Klinik für Stammzelltrans-
plantation transportiert. Dort wurde sie gemäß Empfehlung des Herstellers bei 2500 G für 10 min. zentrifugiert und der Überstand in Aliquots zu etwa 1 ml bei -20 °C bis zur weiteren Verwendung gelagert. Fiel die Probenentnahme zur Bestimmung des LPI an Tag +4, +7 oder

+14 auf einen Samstag, Sonntag oder Feiertag wurde diese am nächstgelegenen Werktag durchgeführt.

3.1.5 Deferasirox-Gabe

Die Patienten erhielten Deferasirox (Exjade®; Novartis, Basel/Schweiz) Filmtabletten gemäß Zulassung bei transfusionsbedingter Eisenüberladung in einer Dosierung von 14 mg/kg Körpergewicht pro Tag gerundet auf die nächste, mit den verfügbaren Tabletten (90 mg, 180 mg, 360 mg) zu verabreichende Dosis. Die Einnahme erfolgte täglich morgens nach der Blutentnahme an den Tagen der Konditionierungstherapie bis einschließlich Tag +3 nach HSCT.

3.1.6 Therapeutisches Drug Monitoring von Busulfan

Aufgrund der sehr geringen therapeutischen Breite erfolgt während der Konditionierungstherapie mit hochdosiertem Busulfan (AUC 80 mg/l*h) in der Klinik für Stammzelltransplantation des UKE standardmäßig ein TDM um eine patientenindividuelle, spezifische Exposition zu erreichen.

Initial erhielten alle Patienten Busulfan gewichtsadaptiert in einer Dosierung von 3,2 mg/kg Körpergewicht (TBW = total body weight) einmal täglich. Bei übergewichtigen Patienten, bei denen das TBW mehr als 15 kg über dem Idealgewicht (IBW = ideal body weight) lag, erfolgte die Berechnung mit dem angepassten idealen Körpergewicht (AIBW25 = adjusted ideal body weight). Nach der ersten oder zweiten Gabe von Busulfan wurde dessen Konzentrationen an vier definierten Zeitpunkten in Blut bestimmt. Die entsprechenden Messungen wurden in der Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin am UKE mittels Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion (GC-MS) durchgeführt. Anschließend erfolgte in der Klinikapotheke die modellbasierte Berechnung der AUC mittels Bayesian-Vorhersage basierend auf Grundlage eines populationspharmakokinetischen Modells mit Hilfe einer Pharmakokinetik-Software (MW-Pharm). Lag die berechnete AUC nicht innerhalb eines Zielbereichs von $\pm 10\%$ der angestrebten AUC von 80 mg/l*h erfolgte eine entsprechende Anpassung der Busulfandosierung. Bei Abweichungen von $> 25\%$ wurden zudem erneute Spiegelmessungen und AUC-Berechnungen durchgeführt und ggf. eine wiederholte Dosisanpassung vorgenommen. Alle Patienten erhielten begleitend eine antikonvulsive Prophylaxe mit Levetiracetam (gewichtsadaptiert zwischen 2 x 500 mg und 2 x 1000 mg p.o. oder i.v.), beginnend 24 Stunden vor der ersten bis einschließlich 24 Stunden nach Ende der letzten Gabe von Busulfan.

3.1.7 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte aus der elektronischen Patientenakte (Soarian®; Siemens AG, München) des UKE und dem Patientendatenmanagementsystem (ICM; Dräger, Lübeck). Die elektronische Patientenakte enthält sämtliche Befunde (z. B. mikrobiologische und

radiologische Befunde, Laborwerte, etc.) und Dokumente (Arztbriefe, externe Laborbefunde, Transplantationsprotokolle, etc.). Im Patientendatenmanagementsystem ICM finden sich die Aufzeichnung der Vitalparameter, die verordneten und applizierten Arzneimittel und die gesamte klinische Dokumentation der Ärzte und des Pflegepersonals.

3.1.7.1 Patientendaten

Patienten- (z. B. Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Remissionsstatus), Spender- (z. B. Blutgruppen- und Histokompatibilität, Stammzellquelle) und Transplantationscharakteristika (Konditionierungsregime, Immunsuppression) wurden aus den in der Patientenakte hinterlegten Dokumenten entnommen.

3.1.7.2 Toxizitäten und GvHD

Im Verlauf wurden aus der täglichen Dokumentation die Verträglichkeit von Deferasirox und das Auftreten von Toxizitäten oder einer Spender-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) von Start der Konditionierung bis einschließlich Tag 28 erfasst. Als Zeitpunkt wurde der Tag der maximalen Ausprägung angegeben. Die aufgetretenen Toxizitäten wurden anhand klinischer und laborchemischer Befunde gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in der Version 5.0 (National Institutes of Health, 2017) eingeteilt. In Tabelle 5 sind die Referenzwerte des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKE für Bilirubin und Kreatinin aufgeführt. Das Staging und Grading der akuten GvHD wurde gemäß der 1995 von Przepioka et al. veröffentlichten Kriterien vorgenommen.

Tabelle 5: Referenzbereiche von Bilirubin und Kreatinin

Laborparameter		Referenzbereich
Bilirubin*, indirekt		< 1,2 mg/dl
Bilirubin*, direkt		< 0,3 mg/dl
Kreatinin**	Frauen	0,55 – 1,02 mg/dl
	Männer	0,70 – 1,30 mg/dl

* Plasma, **Serum/Plasma

3.1.7.3 Infektionen

Alle Patienten erhielten routinemäßig eine antiinfektive Prophylaxe (antiviral, antibakteriell, antimykotisch) mit Aciclovir (3x 400 mg/d p.o. oder 3x 500 mg/d i.v.), Ciprofloxacin (2x 500 mg/d p.o. oder 2x 400 mg/d i.v.) und Cotrimoxazol (2x 960 mg/d p.o. oder i.v. dienstags und freitags) ab Konditionierungsstart und Micafungin (1x 100 mg/d i.v.) ab Tag 0 oder bei Leukozyten < 1,0 x 10⁶/ml gemäß klinikinternem Standard. Bei Auftreten von Fieber (Körpertemperatur einmalig ≥ 38,3° C oder zweimal 38,0 – 38,2° C innerhalb von 12 h) erfolgte eine empirische antibiotische Eskalation auf Ceftazidim (3x 2 g/d) und Vancomycin (Startdosis abhängig vom

KG, dann Anpassung gemäß TDM). Bei erneutem oder persistierendem Fieber nach 48 h wurde Ceftazidim durch Meropenem (3x 1 g/d) ersetzt. Liposomales Amphotericin B (1x 3 mg/kg KG/d) wurde nach weiteren 24 h Fieberpersistenz anstelle von Micafungin hinzugefügt. Zeitgleich erfolgte auch eine Bildgebung der Lunge mittels hochauflösender Computertomografie. Bei pulmonalen Infiltraten wurde eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage zur Erregerdiagnostik angestrebt. Eine Steigerung der Meropenemdosis (3x 2 g/d) und eine Hinzunahme von Gentamicin (1x 5 mg/kg KG) stellte die letzte standardmäßige Eskalationsstufe bei fortbestehendem Fieber nach weiteren 24 h dar. Vancomycin wurde durch Daptomycin (1x 5 mg/kg KG/d) ersetzt, wenn eine Vancomycin-Unverträglichkeit oder eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion vorlag oder im Verlauf neu auftrat. Linezolid (2x 600mg/d) wurde bei den erwähnten Kontraindikationen anstelle von Vancomycin eingesetzt, wenn ein pulmonaler Infektfokus vermutet oder diagnostiziert wurde.

Die Erfassung von Infektionen basierte auf den eingehenden radiologischen und mikrobiologischen Befunden. Da während einer Infektion bei bestehender Immunsuppression der Fokus oft nicht zu ermitteln ist und ein Erregernachweis nur selten gelingt, wurden in der vorliegenden Studie lediglich Bakteriämien und invasive Pilzinfektionen betrachtet.

Bakteriämien (BSI, blood stream infection) wurden als Erregernachweis in einer oder in mehreren Blutkulturen definiert. Als Ereigniszeitpunkt wurde das Abnahmedatum der ersten positiven Blutkultur gewertet. Nicht berücksichtigt wurden lokale oder organbezogene, bakterielle Infektionen (z. B. Phlebitiden, Harnwegsinfekte).

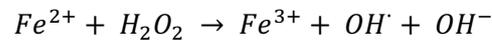
Invasive Pilzinfektionen (IFD, invasive fungal disease) wurden gemäß EORTC/MSG-Kriterien (Donnelly et al., 2019) betrachtet und anhand von patientenbezogenen (z. B. Immunsuppression), klinischen (z. B. Symptomatik, typische Ultraschall- oder CT-Befunde) und mykologischen (z. B. positive Pilzserologie/PCR, kultureller Nachweis) Kriterien in mögliche (possible), wahrscheinliche (probable) und bewiesene (proven) Infektionen eingeteilt. Als Ereigniszeitpunkt wurde das Datum des ersten pathologischen Befundes gewertet. Die Einteilung in mögliche, wahrscheinliche und bewiesene IFD erfolgte erst nach Vorliegen aller Befunde. Kutane und mukokutane Mykosen wie z. B. Mundsoor wurden nicht berücksichtigt.

3.2 LPI-Messung

Das labile Plasmaeisen (LPI) wurde mit Hilfe des FeROS™ LPI Kits (Aferrix Ltd., Tel-Aviv/Israel) bestimmt. Hierbei handelt es sich um ein fluoreszenzbasiertes Assay zur semiquantitativen Bestimmung der redoxaktiven LPI-Fraktion des NTBI (Esposito et al., 2003). Da NTBI und LPI erst mit zunehmender Transferrinsättigung auftreten (de Swart et al., 2016), erfolgte eine LPI-Messung nur an Tagen, an denen die Transferrinsättigung ≥ 70 % betrug.

3.2.1 Testprinzip

Durch das gleichzeitige Vorliegen sowohl reduzierender (Ascorbinsäure) als auch oxidierender Faktoren (Sauerstoff) oszilliert das Serumeisen der Probe zwischen seinem reduzierten (Fe^{2+}) und oxidierten (Fe^{3+}) Zustand. Dabei werden über die Fenton-Reaktion (vgl. Reaktionsformel) reaktive Sauerstoffspezies (ROS) wie z. B. Hydroxylradikale (OH^{\cdot}) generiert.



Diese werden durch Dihydrorhodamin (DHR) detektiert, welches durch ROS zu fluoreszierendem Rhodamin (Rh) oxidiert wird (vgl. Abbildung 9). Eine Kontrollprobe wird mit einem selektiven Eisenchelator versetzt, der so das Entstehen von ROS durch die Redoxaktivität des Serumeisen unterbindet. Aus der Differenz der Fluoreszenzkinetik bei An- oder Abwesenheit des Eisenchelators kann dann die in der Probe vorliegende Menge LPI kalkuliert werden.

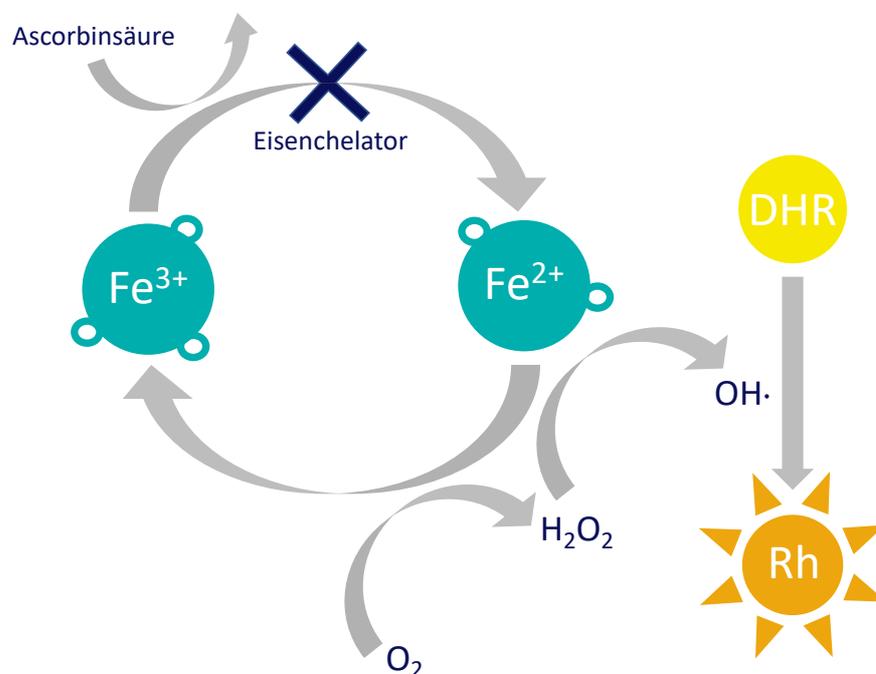


Abbildung 9: Testprinzip LPI-Messung; Eisen oszilliert zwischen seinem reduzierten (Fe^{2+}) und oxidierten (Fe^{3+}) Zustand katalysiert durch Ascorbinsäure und Sauerstoff (O_2). Dabei werden über die Fenton-Reaktion aus Fe^{2+} und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) reaktive Sauerstoffspezies (ROS) wie Hydroxylradikale (OH^{\cdot}) gebildet. Diese wandeln Dihydrorhodamin (DHR) in fluoreszierendes Rhodamin (Rh) um. Durch den Eisenchelator wird Fe^{3+} gebunden und die weitere eisenvermittelte Entstehung von ROS und die Umwandlung von DHR in Rh gestoppt. Abbildung nach Aferrix (2021)

3.2.2 Durchführung

Die gefrorenen Serumproben wurden im Wasserbad bei $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und bei 4000 G für 2 min. zentrifugiert. Wie in Abbildung 10 dargestellt wurden anschließend je $20\text{ }\mu\text{l}$ des Positiv- und Negativstandards und der Serumproben in vier nebeneinanderliegende Wells einer 96-Well-Mikroplatte pipettiert. Zur Herstellung des chelatorfreien LPI-Reagenzes (-IC) wurden 22 ml LPI-Puffer mit $22\text{ }\mu\text{l}$ DHR-Lösung und $44\text{ }\mu\text{l}$ Ascorbinsäure-Lösung versetzt. Durch Zugabe von $22\text{ }\mu\text{l}$ einer Eisenchelator-Lösung zu der Hälfte des hergestellten LPI-Reagenzes

wurde ein Referenz-Reagenz (+IC) hergestellt. Je 200 µl des LPI-Reagenzes bzw. des LPI-Referenz-Reagenzes wurden in jeweils zwei der vier Wells einer jeden Serumprobe hinzugefügt (vgl. Abbildung 10).

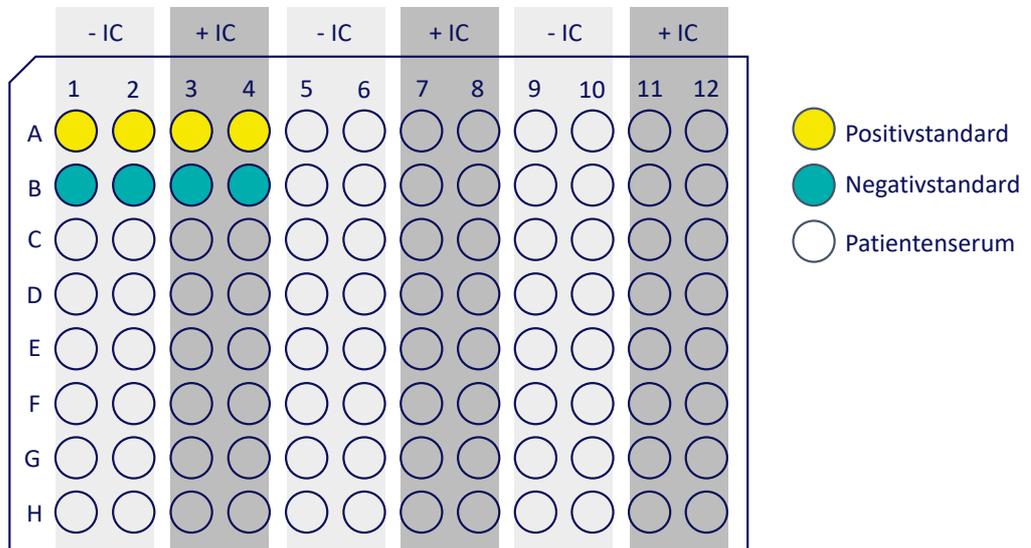


Abbildung 10: Plattenbelegung (- IC = ohne Eisenchelator, + IC = mit Eisenchelator)

Anschließend wurde die Fluoreszenz (FU) bei einer Emissionswellenlänge von 528 nm nach Anregung mit 485 nm auf dem Fluorometer (Synergy™ H1, BioTek Instruments GmbH, Bad Friedrichshall) bei 37 °C über 40 min. in zweiminütigen Intervallen gemessen.

3.2.3 Auswertung und Interpretation

Die Rohdaten der Fluoreszenzmessung wurden von der Software des Fluorometers (Gen 5™, Version 3.04; BioTek Instruments GmbH, Bad Friedrichshall) in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel (Version 16.47; Microsoft Corporation, Redmond/USA) exportiert. Die Berechnung der Steigung (FU/min) im Zeitintervall zwischen 15 min. und 40 min., in der die Reaktionskinetik linear verläuft, erfolgte mittels der Gaußschen Fehlerquadratmethode. Die Summe der Fehlerquadrate wurde mit Hilfe der Solver-Funktion durch Variation der Steigung minimiert. Mittels einer vom Hersteller des Testkits zur Verfügung gestellten Excel-Vorlage wurde die Differenz der berechneten Steigung in Abwesenheit und Vorhandensein des Chelators (dFU/min) anhand einer Gleichung in LPI-Units konvertiert. Die Ergebnisse wurden nach Angaben des Herstellers bei LPI-Werten < 0,2 Units als negativ und bei ≥ 0,2 Units als positiv gewertet.

3.2.4 Validierung

Es wurden zwei Positivkontrollen und eine Negativkontrolle vermessen. Dabei handelt es sich um eine Patientin mit einer AML und einen Patienten mit einem MDS mit Eisenüberladung (Ferritin > 1000 µg/l), welche eine Busulfan-haltige Konditionierung erhielten, aber aufgrund

anderer Kriterien nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten, und um eine gesunde, freiwillige Probandin ohne bekannte Eisenstoffwechselstörung und mit leerer Transfusionsanamnese. Die Positivkontrollen wurden wiederholt vermessen, wobei in allen Proben bei jeder Messung erhöhte LPI-Werte detektiert wurden, auch nach längerer Lagerungsdauer (bis zu 1,5 Jahren) und wiederholtem Auftauen und Einfrieren. Zur Simulation verlängerter Transportzeiten wurden Aliquots der Positivkontrolle in zeitlichen Intervallen nach Abnahme (< 2 h, 4 h und 6 h) zentrifugiert und eingefroren. Es zeigte sich eine große Schwankung der LPI-Werte zwischen den einzelnen Messungen, welche jedoch nicht von der Lagerungsdauer oder dem zeitlichen Intervall zwischen Abnahme und Einfrieren abzuhängen schienen. In der Negativkontrolle konnte kein LPI nachgewiesen werden. Bei acht Studienpatienten (32 %) erfolgte zudem an 1 - 2 Tagen zur Validierung der Testmethode eine Bestimmung des LPI (n = 10), obwohl die Transferrinsättigung unter 70 % lag. In keiner dieser Proben wurde LPI detektiert.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software IBM® SPSS® Statistics in der Version 26 nach Abschluss der Datenerhebung Ende September 2020.

3.3.1 Studienpopulation

Die Patienten-, Spender- und Transplantationscharakteristika wurden für qualitative Merkmale als Häufigkeiten dargestellt und für quantitative Merkmale als Median und Spannweite aufgeführt.

3.3.2 Eisenparameter

Die Eisenparameter wurden mit Hilfe von Microsoft® Excel im Verlauf visualisiert, um Trends grafisch sichtbar zu machen. Fehlende Werte wurden dabei mittels linearer Interpolation ersetzt. Es erfolgte eine Berechnung der Mediane des Ausgangs-, Maximal- und Minimalwerts, des medianen Zeitpunkts des Auftretens der Maximal- und Minimalwerte und falls relevant der prozentualen Veränderung des Ausgangswerts. Da zu Studieneinschluss nur das Serumferritin bestimmt wurde, entsprechen die Ausgangswerte von Serumeisen, Transferrin und Transferrinsättigung den Werten am ersten Tag der Konditionierungstherapie. Da der vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKE angegebene Maximalwert für die Transferrinsättigung 98 % beträgt und Werte darüber zusammenfassend als > 98 % deklariert werden, wurde für die statistische Auswertung für Werte > 98 % eine Transferrinsättigung von 99 % angenommen.

3.3.3 Endpunkte

3.3.3.1 Primäre Endpunkte

In der vorliegenden Arbeit sollte die Wirksamkeit von Deferasirox anhand des Auftretens von LPI beurteilt werden. Dabei war neben der Angabe von Maximalwerten auch die Berechnung einer Gesamtexposition geplant. Aufgrund der nur sporadisch positiven LPI-Werte ($\geq 0,2$ Units) und der unter der Einnahme von Deferasirox nur ungenau zu prognostizierenden Dynamik des LPI, wurde auf eine Berechnung der Gesamtexposition verzichtet. Es erfolgte daher nur eine deskriptive Darstellung des Auftretens von LPI im Studienverlauf in zeitlicher Relation zur Deferasiroxtherapie.

Des Weiteren sollte der Einfluss von Deferasirox auf die Pharmakokinetik von Busulfan untersucht werden. Dieser wurde anhand der Abweichung der im Rahmen des TDM errechneten, kumulativen AUC von der kumulativen Ziel-AUC und der daraus resultierenden Dosisanpassung in Relation zur geplanten, kumulativen Dosis dargestellt. Diese Werte wurden anschließend mit Daten aus der Literatur verglichen.

3.3.3.2 Sekundäre Endpunkte

Im Rahmen der Studie sollte die Verträglichkeit von Deferasirox während der Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation und die Auswirkung der Deferasiroxtherapie auf das Auftreten von Toxizitäten, Infektionen und einer Spender-gegen-Wirt-Reaktion geprüft werden. Diese Ereignisse wurden gemäß der in den Abschnitten 3.1.7.2 und 3.1.7.3 beschriebenen Kriterien erfasst und mit Daten aus der Literatur verglichen.

3.4 Ethikvotum und Registrierung

Vor Studienbeginn wurde der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg eine detaillierte Beschreibung der geplanten Studie, der geplanten Blutentnahmen und -untersuchungen und eines Musters der schriftlichen Patienteninformation und -einwilligung zur Begutachtung vorgelegt. Es liegt ein positives Votum der Kommission vom 22.09.2017 vor (Bearb.-Nr.: PV5630).

Vor Einschluss des ersten Patienten wurde im Juli 2018 die hinsichtlich der EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) aktualisierte Fassung der Patienteninformation und -einwilligung der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vorgelegt. Im Bescheid vom 20.08.2018 wurden keine Einwände gegen die Fortführung der Studie erhoben.

Die Studie wurde am 10.10.2018 im Deutschen Register für klinische Studien (DRKS) unter der Nummer DRKS00015498 registriert.

4 Ergebnisse

Die 25 Patienten konnten gemäß der unter 3.1.2 und 3.1.3 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien im Zeitraum vom 30.11.2018 bis zum 20.08.2020 in die Studie eingeschlossen werden. Kein Patient musste aufgrund fehlender Probenentnahmen nachträglich ausgeschlossen werden. Die Nachbeobachtungsphase endete am 24.09.2020.

4.1 Patienten-, Spender- und Transplantationscharakteristika

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 14 Frauen und elf Männern. Das Alter lag im Median bei 55,2 Jahren mit einer Spannweite von 20,2 bis 68,7 Jahren. Tabelle 6 gibt einen Überblick über weitere Patienten- und Krankheitscharakteristika.

Tabelle 6: Patienten- und Krankheitscharakteristika

Merkm		N	Anteil
Geschlecht	männlich	11	44 %
	weiblich	14	56 %
Erkrankung	AML	23	92 %
	MDS	1	4 %
	T-ALL	1	4 %
Remissionsstatus	1. CR	20	80 %
	2. CR	3	12 %
	BP	1	4 %
	Rezidiv	1	4 %
MRD Status	negativ	16	64 %
	positiv	9	36 %

1. CR = 1. komplette Remission, 2. CR = 2. komplette Remission, BP = Blastenpersistenz, MRD = minimal residual disease

Die akute myeloische Leukämie (AML) stellte mit Abstand die häufigste Diagnose (92 %) in dem Patientenkollektiv dar, was auf die durch die Einschlusskriterien vorgegebene Konditionierungschemotherapie zurückzuführen ist. Myeloablative Konditionierungsregime mit hochdosiertem Busulfan und TDM werden in der Klinik für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorzugsweise bei myeloischen Neoplasien eingesetzt.

Ein Großteil der Patienten wurde aus einer kompletten Remission (92 %) heraus transplantiert, wobei die Angabe einer ersten kompletten Remission auch Patienten mit einem rein molekularen Rezidiv einschließt. Eine Patientin startete die Konditionierungschemotherapie aus der Blastenpersistenz, ein weiterer Patient mit einem anlaufenden hämatologischen Rezidiv. Bei 16 Patienten (64 %) war vor Konditionierungsstart durchflusszytometrisch oder molekulargenetisch keine minimale Resterkrankung (MRD = minimal residual disease) nachweisbar.

Tabelle 7: Patienten- und Spendercharakteristika

Merkmal		N	Anteil
Spender	MRD	8	32 %
	MUD	14	56 %
	MMRD	1	4 %
	MMUD	2	8 %
Stammzellquelle	PBSC	25	100 %
HLA-Kompatibilität	10/10	22	88 %
	9/10	2	8 %
	7/10	1	4 %
CMV-Konstellation E/S	neg./neg.	9	36 %
	neg./pos.	1	4 %
	pos./neg.	3	12 %
	pos./pos.	12	48 %
Geschlechterkonstellation E/S	m/m	9	36 %
	m/w	2	8 %
	w/m	10	40 %
	w/w	4	16 %
Blutgruppenkompatibilität	kompatibel	17	68 %
	minor inkompatibel	2	8 %
	major inkompatibel	6	24 %

(M)MRD = (mis)matched related donor, (M)MUD = (mis)matched unrelated donor, PBSC = peripheral blood stem cells, neg. = negativ, pos. = positiv, m = männlich, w = weiblich

Alle Patienten erhielten periphere Blutstammzellen. Aus Knochenmark oder Nabelschnurblut gewonnene Stammzellen wurden im Rahmen der Studie nicht eingesetzt. Zweiundzwanzig Patienten erhielten Stammzellen von einem in zehn Merkmalen HLA-kompatiblen Spender, welche bei 14 Patienten von einem Fremd- (matched unrelated donor, MUD) und bei acht Patienten von einem Familienspender (matched related donor, MRD) stammten. Drei Patienten wiesen in einem oder mehreren HLA-Merkmalen Unterschiede zu ihrem Familien- oder Fremdspender auf. Dabei handelte es sich um zwei in 9 von 10 HLA-Merkmalen passende Fremdspender (mismatch unrelated donor, MMUD) und einen in 7 von 10 HLA-Merkmalen passenden Familienspender (mismatch related donor, MMRD). Weitere Patienten- und Spendercharakteristika wie die CMV- oder Geschlechterkonstellationen zwischen Empfänger und Spender sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Es kamen zwei verschiedene Konditionierungsregime zur Anwendung, welche sich vor allem in den zur in vivo T-Zelldepletion eingesetzten Substanzen zur Prophylaxe einer GvHD

unterscheiden. Abbildung 11 gibt einen schematischen Überblick über die beiden Konditionierungsregime.

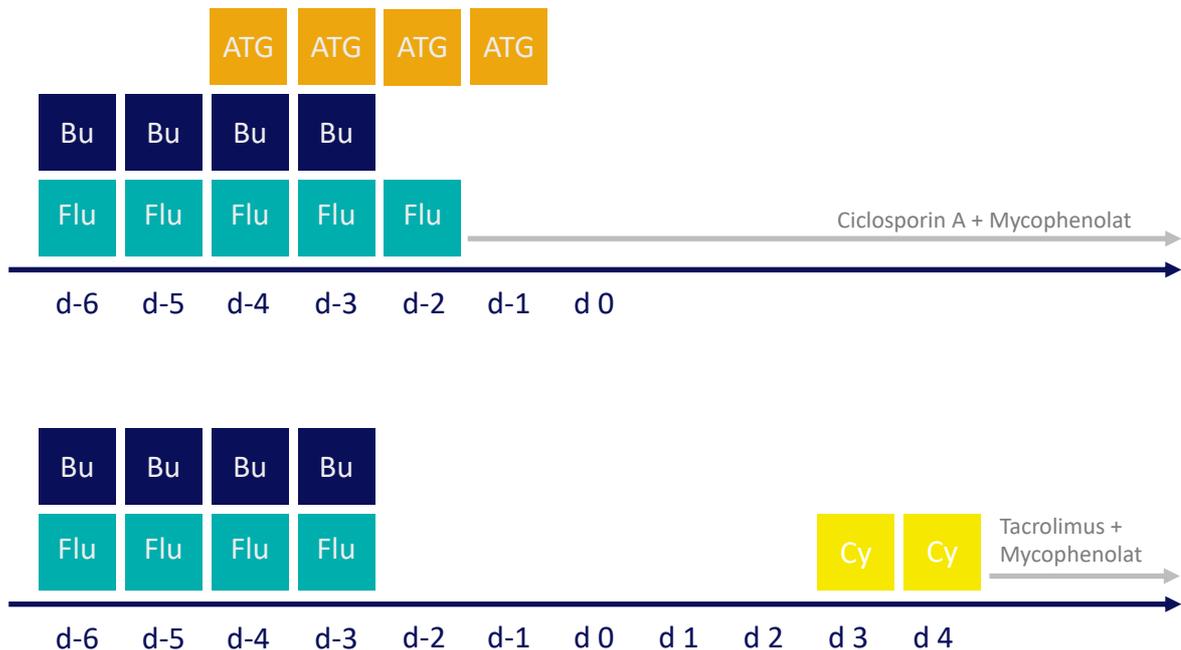


Abbildung 11: Konditionierungsregime (d = Tag, Bu = Busulfan, Flu = Fludarabin, ATG = Antithymozytenglobulin, Cy = Cyclophosphamid); oberes Schema: Bu80/Flu150/ATG mit Immunsuppression mit Ciclosporin A und Mycophenolat, unteres Schema: Bu80/Flu160/post Cy mit Immunsuppression mit Tacrolimus und Mycophenolat

Im Rahmen des erste Konditionierungsregimes erhielten die Patienten neben hochdosiertem Busulfan, 150 mg/m² Fludarabin verteilt auf fünf Einzeldosen zu 30 mg/m² und ATG (Grafolon[®]) in einer Dosis von 15 – 60 mg/kg KG verteilt auf vier Einzeldosen, welche an den Tagen unmittelbar vor der Transplantation verabreicht wurden. Die genaue ATG-Dosis hing dabei sowohl von der Art und HLA-Kompatibilität des Spenders als auch von dem Rezidivrisiko der Grunderkrankung ab und wurde patientenindividuell festgelegt. Die Immunsuppression bestand aus Ciclosporin A (Sandimmun[®]) ab Tag -1 und Mycophenolat (CellCept[®] i.v. oder Myfortic[®] p.o.) ab Tag 1.

Tabelle 8: Häufigkeiten Konditionierungsregime und ATG-Dosierung

Merkmals		N	Anteil
Konditionierung	Bu80/Flu150/ATG	23	92 %
	Bu80/Flu160/postCy	2	8 %
ATG	kein ATG	2	8 %
	15 mg/kg KG	7	28 %
	30 mg/kg KG	15	60 %
	60 mg/kg KG	1	4 %

Bu80 = Busulfan AUC 80 mg/l*h, Flu150/160 = Fludarabin 150/160 mg/m², postCy = Cyclophosphamid nach Transplantation

Das andere Konditionierungsregime beinhaltete neben hochdosiertem Busulfan 160 mg/m² Fludarabin verteilt auf vier Einzeldosen zu 40 mg/m² und 100 mg/kg KG Cyclophosphamid, welches in zwei Einzeldosen zu 50 mg/kg KG an Tag 3 und 4 nach der Transplantation appliziert wurde. Anschließend erhielten die Patienten Tacrolimus (Prograf®) und Mycophenolat (CellCept® i.v. oder Myfortic® p.o.) ab Tag 5 zur Immunsuppression. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der eingesetzten Konditionierungsregime und angewendeten ATG-Dosierungen.

Tabelle 9: Patienten- und Transplantationscharakteristika

Merkmal	Median	Minimum	Maximum
transplantierte CD34 ⁺ Zellen (x 10 ⁶ /kg KG)	6,72	2,96	11,80
Aplasiedauer (Tage)	9	5	19
Engraftment (Tage nach Transplantation)	11	9	16

KG = Körpergewicht

Die Konditionierungsregime starteten im Median 6 Tage (6 – 8 Tage) vor Transplantation. Am Tag der Transplantation erhielten die Patienten im Median 6,72 x 10⁶ CD34⁺ Zellen pro kg KG. Die Aplasie, definiert als eine Leukozytenzahl ≤ 1,0 x 10⁶/ml, dauerte im Median 9 Tage. Das Engraftment, d. h. das Ansteigen der Neutrophilen auf > 0,5 x 10⁶/ml im peripheren Blut an drei aufeinander folgenden Tagen, trat bei allen Patienten ein, im Median 11 Tage nach Transplantation (vgl. Tabelle 9). Ein primäres Transplantatversagen trat in dem Patientenkollektiv nicht auf.

4.2 Eisenparameter

4.2.1 Ferritin

Bei Studieneinschluss lag das mediane Serumferritin in dem untersuchten Patientenkollektiv bei 1504 µg/l (1011 – 5894 µg/l). Wie in Abbildung 12 dargestellt, kam es unter der Konditionierungschemotherapie bei allen Patienten zu einem langsamen, aber meist kontinuierlichen Anstieg des Serumferritins. Der Maximalwert wurde im Median an Tag 14 (Tag -5 – 14) nach Stammzelltransplantation erreicht und lag bei 3209 µg/l (2319 – 10167 µg/l). Dies entspricht einem medianen Anstieg des Serumferritins bei Studieneinschluss um 122,3 % (10,6 – 458,3 %).

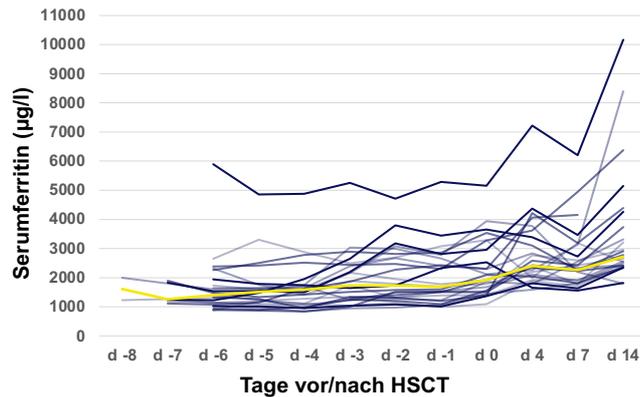


Abbildung 12: Serumferritinwerte ($\mu\text{g/l}$) der Studienpatienten im Zeitverlauf; blaue Linien stellen die Werte eines einzelnen Patienten dar, die gelbe Linie markiert die Medianwerte für die jeweiligen Zeitpunkte, d = Tag

4.2.2 Transferrin, Serumeisen und Transferrinsättigung

Zu Konditionierungsbeginn betrug der Transferrinwert im Median 1,7 g/l (0,8 – 2,5 g/l). Unter der Konditionierungschemotherapie bis Tag 14 nach Stammzelltransplantation kam es zu leichten intraindividuellen Schwankungen des Transferrins, wobei sich jedoch kein zu verallgemeinernder Trend erkennen ließ. Die gemessenen Transferrinwerte des Patientenkollektivs lagen für 60 % der Patienten stets unterhalb des Referenzbereichs von 2,0 – 3,6 g/l. Bei 40 % der Patienten wurden Transferrinwerte im unteren Referenzbereich gemessen. Erhöhte Transferrinwerte traten bei keinem Patienten auf.

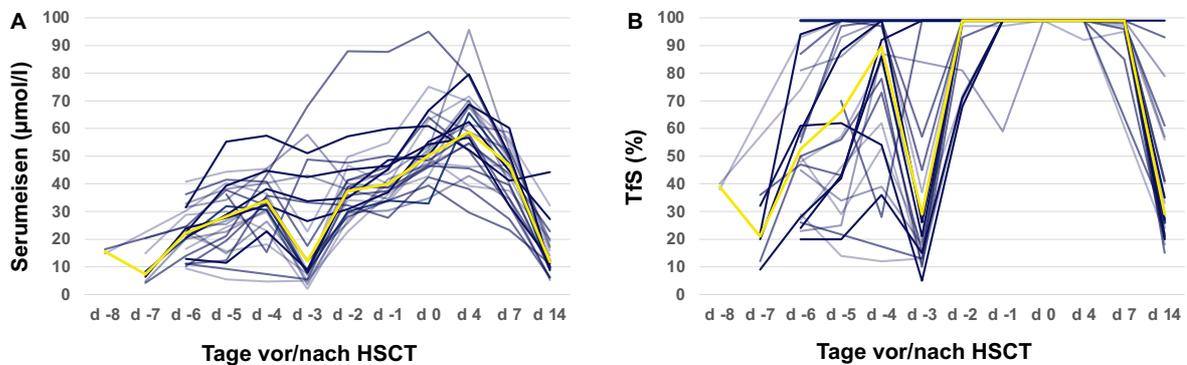


Abbildung 13: A Serumeisenwerte ($\mu\text{mol/l}$) und **B** Transferrinsättigung (%) der Studienpatienten im Zeitverlauf; blaue Linien stellen die Werte eines einzelnen Patienten dar, die gelbe Linie markiert die Medianwerte für die jeweiligen Zeitpunkte, d = Tag

Das Serumeisen lag zu Konditionierungsbeginn im Median bei 16,4 $\mu\text{mol/l}$ (4,2 – 40,8 $\mu\text{mol/l}$) und stieg unter der Konditionierung auf einen medianen Maximalwert von 62,4 $\mu\text{mol/l}$ (39,4 – 95,7 $\mu\text{mol/l}$) an, welcher im Median an Tag 4 (Tag 0 – 4) erreicht wurde. Auffällig ist ein vorheriger Abfall des Serumeisens an Tag -3 bei mehr als der Hälfte der Patienten (vgl. Abbildung 13A). An Tag -3 (Tag -7 – 14) trat im Median auch der Minimalwert des Serumeisens auf, welcher bei 7,9 $\mu\text{mol/l}$ (2,0 – 31,5 $\mu\text{mol/l}$) lag. Bei weiteren zehn Patienten (40 %) trat der Minimalwert an Tag 14 auf, nachdem das Serumeisen bei allen Patienten spätestens ab Tag 4 kontinuierlich abgefallen war.

Zu Beginn der Konditionierung lag die Transferrinsättigung (TfS) im Median bei 37 % (9 – 99 %), wobei ein Fünftel der Patienten (n = 5) bereits eine TfS \geq 70 % und einzelne Patienten (n = 2) eine vollständige TfS von $>$ 98 % aufwiesen. Initial kam es bei einem Großteil der Patienten zunächst zu einem Anstieg der TfS bis Tag -4. An Tag -3 zeigte sich dann analog zum Abfall des Serumeisens bei 16 Patienten (64 %) ein plötzlicher Abfall der TfS, wobei sich hier ein Zusammenhang mit der am Vortag beginnenden T-Zelldepletion mit ATG vermuteten lässt. Anschließend kam es zu einem sprunghaften Wiederanstieg der TfS, welche an Tag -2 bei fast allen Patienten (96 %) bereits \geq 70 % lag und sich von Tag -1 bis Tag 4 dem maximalen Wert von $>$ 98 % annäherte. Ab Tag 4 kam es dann bei einigen Patienten zu einem langsamen Abfall der TfS an Tag 7 und bei fast allen Patienten zu einem weiteren, deutlicheren Abfall an Tag 14. Abbildung 13B zeigt die TfS der Studienpatienten im Zeitverlauf.

4.3 Labiles Plasmaeisen

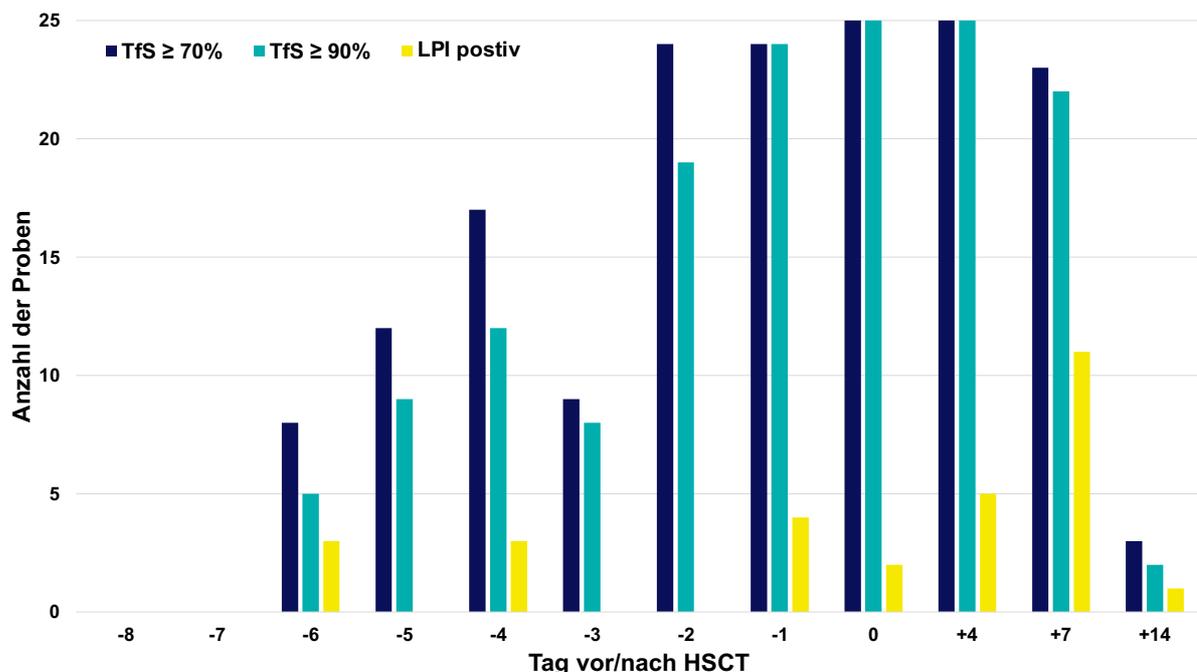


Abbildung 14: Anzahl der Proben pro Tag mit einer TfS \geq 70 % (dunkelblaue Balken), \geq 90 % (türkise Balken) und positiven LPI-Werten (gelbe Balken); TfS = Transferrinsättigung, HSCT = Stammzelltransplantation

Die TfS lag im Median an 6 Tagen (4 – 10 Tagen) und in 63,6 % (36,4 – 90,9 %) der gemessenen Proben pro Patienten über 70 % und an 5 Tagen (3 – 10 Tagen) und in 60,0 % (30,0 – 90,9 %) der Proben pro Patient sogar über 90 %. Entsprechend erfolgte im Median an 6 Tagen (4 – 8 Tagen) und bei 60,0 % (36,4 – 80,0 %) der Proben pro Patient eine Bestimmung des LPI, wobei dies aufgrund von Wochenend- und Feiertagen oder fehlender Probenabnahme nicht immer an allen Tagen, an denen die TfS \geq 70 % betrug, möglich war. Der Anteil der Proben mit einer TfS $>$ 70 % an der Menge aller entnommenen Proben (n = 252) lag bei

67,5 % (n = 170). Insgesamt wurden an 147 Proben (58,3 %) eine LPI-Messung vorgenommen, wobei sich jedoch nur in 29 Proben (19,7 % der gemessenen bzw. 11,5 % aller Proben) erhöhte LPI-Werte nachweisen ließen (vgl. Abbildung 14).

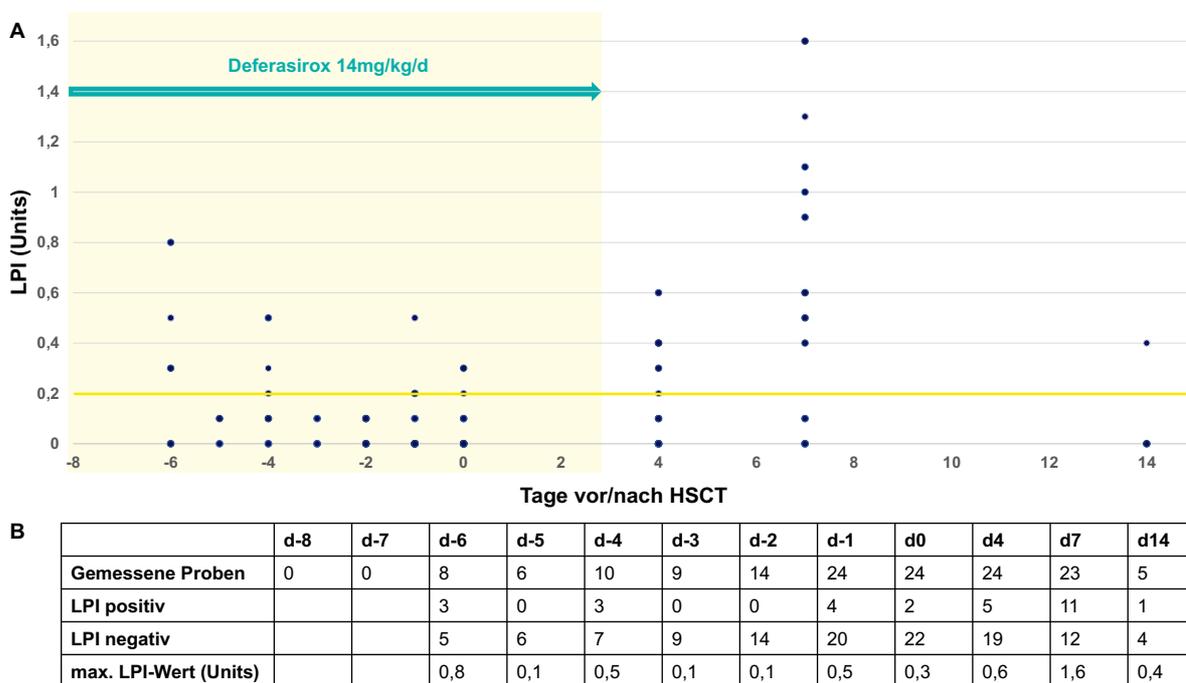


Abbildung 15: LPI-Werte im Verlauf der Transplantation; **A** Punktediagramm, LPI < 0,2 = negativ, LPI ≥ 0,2 = positiv, die gelbe Linie markiert den Grenzwert, die hellgelb hinterlegte Fläche markiert den Zeitraum der Deferasirox-Einnahme ab d-8, d-7 oder d-6 bis d3 nach Transplantation, die Punkte stellen den gemessenen Wert eines oder mehrerer Patienten zu diesem Messzeitpunkt dar, **B** tabellarische Übersicht der Anzahl der gemessenen Proben je Messzeitpunkt und der Anteil positiver/negativer Proben und des maximalen LPI-Werts

Im untersuchten Patientenkollektiv wurde bei elf Patienten (44 %) trotz TfS-Werten ≥ 70 % zu keinem Zeitpunkt LPI detektiert. Die anderen 14 Patienten (56 %) wiesen hingegen an einem (n = 5), zwei (n = 6) oder vier (n = 3) Messzeitpunkten erhöhte LPI-Werte auf. Wie in Abbildung 15 gezeigt, konnte bei wenigen Patienten (n = 3) am Tag des Konditionierungsbeginns (Tag -6) und somit vor der ersten Einnahme von Deferasirox erhöhte LPI-Werte gemessen werden. Bei diesen Patienten kam es auch im weiteren Verlauf zum Auftreten von positiven LPI-Werten. Unter der Einnahme (Tag -5 bis Tag 0) von Deferasirox traten nur bei sechs Patienten (24 %) leicht erhöhte LPI-Werte (≤ 0,5 Units) auf, von denen drei Patienten auch nach Beendigung der Deferasiroxtherapie persistierend erhöhte LPI-Werte aufwiesen. Bei acht Patienten kam es erst nach Absetzen von Deferasirox an Tag 3 nach HSCT an den darauffolgenden Messzeitpunkten (Tag 4, 7 und 14) erstmalig zu einem Anstieg des LPI. Von den 29 LPI-positiven Proben traten 12 unter der Einnahme von Deferasirox auf und 17 nach dessen Absetzen. Der Maximalwert lag im Median bei 0,7 Units (0,2 – 1,6 Units) und wurde an Tag 7 nach Stammzelltransplantation erreicht. Insgesamt zeigten sich unter der Einnahme von Deferasirox bis Tag 3 bei 19 Patienten (76 %) keine erhöhten LPI-Werte.

4.4 Busulfan

Die Patienten erhielten im Median 3,20 mg/kg TBW bzw. AIBW Busulfan (3,19 – 3,70 mg/kg) als initiale Einzeldosis. Die geplante, kumulative Busulfandosis zum Erreichen der Ziel-AUC von 80 mg/l*h lag somit bei 12,80 mg/kg (12,75 – 14,79 mg/kg). Ein Patient erhielt eine erhöhte initiale Einzeldosis von 3,70 mg/kg AIBW Busulfan, da diese anhand des TBW berechnet wurde, obwohl die Differenz zwischen TBW und IBW mehr als 15 kg betrug und somit eine Berechnung anhand des AIBW hätte erfolgen sollen. Die geplante, kumulative Busulfandosis lag bei diesem Patienten entsprechend bei 14,79 mg/kg AIBW.

Die errechnete, kumulative AUC vor Dosisanpassung betrug im Median 93,7 mg/l*h (65,1 – 151,4 mg/l*h) und lag somit deutlich über der Ziel-AUC von 80 mg/l*h \pm 10 % (72 – 88 mg/l*h). Die mediane Abweichung von der Ziel-AUC betrug 13,7 mg/l*h (-14,9 – 71,4 mg/l*h). Diese wurde ohne Dosisanpassung nur von acht Patienten (32 %) erreicht. Siebzehn Patienten (68 %) lagen ohne eine Anpassung der Busulfandosierung außerhalb des Zielbereichs (vgl. Abbildung 16A). Dabei wäre es ohne Dosisanpassung bei 15 Patienten (60 %) zu einer zu hohen und nur bei zwei Patienten (8 %) zu einer zu niedrigen Busulfan-Exposition gekommen.

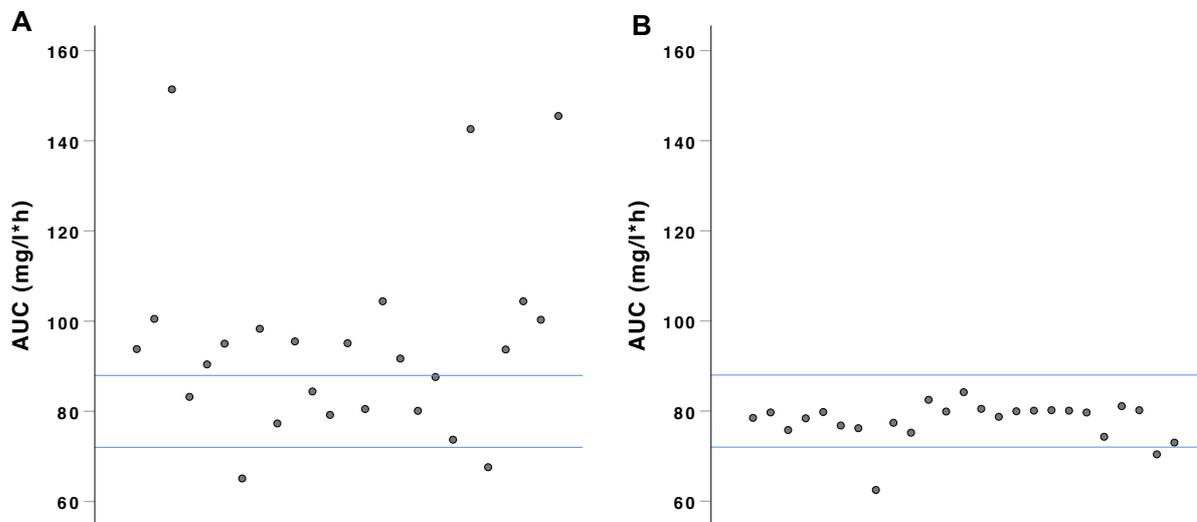


Abbildung 16: Streudiagramme der kumulativen AUC von Busulfan, **A** vor Dosisanpassung, **B** nach Dosisanpassung; die blauen Linien markieren den Bereich der Zieldosis von 80 mg/l*h \pm 10 %

Die nach der ersten (84 %) oder zweiten (16 %) Gabe von Busulfan bestimmte Busulfan-Clearance betrug im Median 0,134 l/h/kg TBW bzw. AIBW (0,084 – 0,203 l/h/kg). Bei 14 Patienten (56 %) wurde das TDM wiederholt durchgeführt, wobei die dabei berechnete Clearance teilweise von den initial ermittelten Werten abwichen.

Nach Dosisanpassung lag die kumulative AUC im Median bei 79,7 mg/l*h (62,5 – 84,2 mg/l*h) und 23 Patienten (92 %) erreichten die angestrebte Ziel-AUC. Nur bei zwei Patienten (8 %) lag die kumulative AUC nach Dosisanpassung unter dem angestrebten Zielbereich (vgl.

Abbildung 16B). Bei keinem Patienten kam es nach Dosisanpassung zu einer zu hohen Busulfan-Exposition. Die mediane Abweichung von der Ziel-AUC betrug nach Dosisanpassung $-0,3 \text{ mg/l}^*h$ ($-17,5 - 4,2 \text{ mg/l}^*h$).

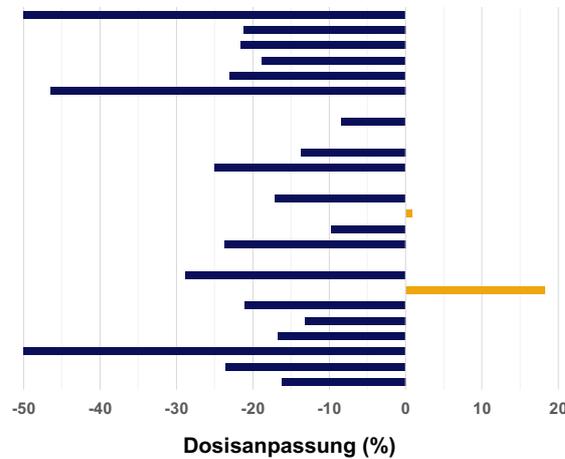


Abbildung 17: Prozentuale Anpassung der Busulfandosis; dunkelblaue Balken entsprechen einer Reduktion, orange Balken einer Steigerung der Busulfandosis

Eine teilweise wiederholte Dosisanpassung wurde bei 20 Patienten (80 %) vorgenommen. Dabei handelt es sich bei 19 Patienten (76 %) um eine Reduktion und bei einer Patientin (4 %) um eine Steigerung der Busulfandosis. Dosisänderungen $< 5\%$ waren auf Rundung zurück zu führen und wurden nicht als aktive Anpassung gewertet (vgl. Abbildung 17). Die Anpassung der Busulfandosis entsprach im Median einer Reduktion um $17,1\%$ ($-50,0 - 18,2\%$). Bei einer Patientin war zum Erreichen der Ziel-AUC eine deutliche Dosissteigerung um $18,2\%$ notwendig. Hierbei handelte es sich um eine extrem adipöse Patientin ($\text{BMI } 44,4 \text{ kg/m}^2$), deren AIBW etwa die Hälfte ihres TBW betrug. Diese Patientin erhielt kumulativ $15,62 \text{ mg/kg}$ Busulfan berechnet auf ihr AIBW und somit $2,40 \text{ mg/kg}$ mehr als die geplante Kumulativdosis. Das gesamte Patientenkollektiv erhielt nach Dosisanpassung kumulativ im Median $10,60 \text{ mg/kg}$ Busulfan ($6,38 - 15,62 \text{ mg/kg}$). Die verabreichte Kumulativdosis lag damit im Median $2,19 \text{ mg/kg}$ ($-6,39 - 2,40 \text{ mg/kg}$) unter der geplanten, kumulativen Busulfandosis.

4.5 Toxizitäten und GvHD

Deferasirox wurde insgesamt gut vertragen. Es traten im Zusammenhang mit der Einnahme keine Symptome auf, die allein auf diese zurückzuführen waren. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass häufige Nebenwirkungen von Deferasirox wie Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Diarrhoen oder Exantheme auch oft im Rahmen der Konditionierungstherapie auftreten und eine Unterscheidung daher nicht immer möglich ist. Kein Patient musste die Einnahme von Deferasirox aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen unterbrechen oder abbrechen.

Des Weiteren wird unter einer Therapie mit Deferasirox sehr häufig bzw. häufig ein Anstieg des Serumkreatinins und der Transaminasen beschrieben. Regelmäßige laborchemische Kontrollen sind daher empfohlen. Abbildung 18 und Abbildung 19 zeigen die Serumkreatinin- und Bilirubinwerte der Studienpatienten von Beginn der Konditionierung bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

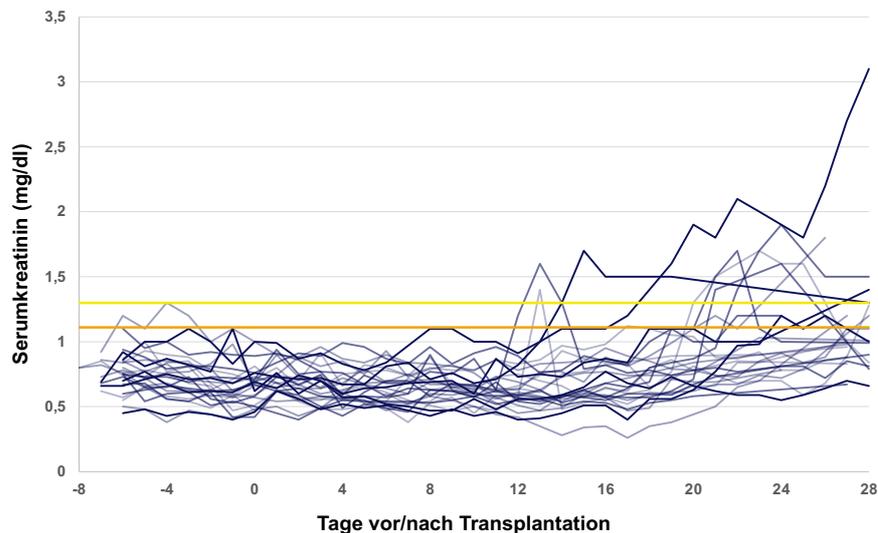


Abbildung 18: Serumkreatinin (mg/dl) im Zeitverlauf; blaue Linien stellen die Werte eines einzelnen Patienten dar, die gelbe Linie markiert den oberen Normwert von 1,30 mg/dl für Männer, die orange Linie markiert den oberen Normwert 1,02 mg/dl für Frauen

Während der Einnahme von Deferasirox bis Tag 3 nach HSCT zeigten sich keine erhöhten Serumkreatininwerte oberhalb des Normalwerts. Diese traten erst im weiteren Verlauf der Nachbeobachtungszeit und meist nach dem Engraftment auf (vgl. Abbildung 18). Insgesamt entwickelte etwa die Hälfte ($n = 13$) aller Patienten nach Beendigung der Einnahme von Deferasirox ein akutes Nierenversagen, das meist nur mild (Grad 1, $n = 11$) ausgeprägt war und im Median 24 Tage (13 – 28 Tage) nach HSCT auftrat. In dieser Zeit erfolgt oft die Oralisierung der verabreichten Arzneimittel und die intravenöse Flüssigkeitssubstitution wird beendet. Bei der Umstellung der immunsuppressiven Therapie kommt es gelegentlich zu Spiegelschwankungen mit supratherapeutischen Ciclosporin- oder Tacrolimusspiegeln und einen dadurch bedingten Anstieg des Serumkreatinins.

Die Bilirubinwerte zeigten sich im gesamten Beobachtungszeitraum stark schwankend (vgl. Abbildung 19) und bei einem Großteil der Patienten (84 %) trat zu irgendeinem Zeitpunkt eine meist milde oder moderate Bilirubinämie (Grad 1 – 2, 80 %) auf. Während der Einnahme von Deferasirox zeigte sich bei den meisten Patienten ab Tag -4 ein Anstieg des Bilirubins, welches um den Tag der Transplantation seinen Maximalwert erreichte und anschließend wieder abfiel. Eine Bilirubinämie mit diesem zeitlichen Verlauf wird regelhaft bei ATG-haltigen Konditionierungsregimen beobachtet.

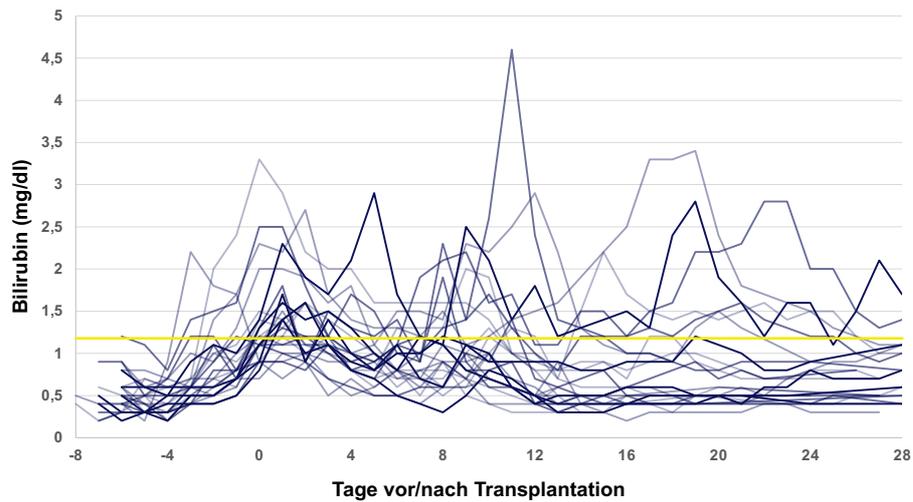


Abbildung 19: Bilirubin (mg/dl) im Blutplasma im Verlauf; blaue Linien stellen die Werte eines einzelnen Patienten dar, die gelbe Linie markiert den Grenzwert von 1,3 mg/dl

Fast alle Patienten (96 %) entwickelten eine für die Konditionierungsintensität typische, häufig ausgeprägte Mukositis. Bei mehr als einem Viertel der Patienten (28 %) traten sonstige Toxizitäten auf, wobei es sich hierbei meistens um Hauttoxizitäten handelte. Ein Patient entwickelte ein sinusoidales Obstruktionssyndrom der Leber (vgl. Tabelle 10). Grad IV und Grad V Toxizitäten wurden in dem Patientenkollektiv nicht beobachtet.

Tabelle 10: Häufigkeit und Ausprägung von Toxizitäten

Toxizität	Ausprägung	N	Anteil
Mukositis	alle	24	96 %
	I°	2	8 %
	II°	6	24 %
	III°	16	64 %
Bilirubinämie	alle	21	84 %
	I°	11	44 %
	II°	9	36 %
	III°	1	4 %
ANV	alle	13	52 %
	I°	11	44 %
	II°	1	4 %
	III°	1	4 %
Hauttoxizität	alle	6	24 %
	I°	5	20 %
	III°	1	4 %
SOS	alle	1	4 %
	III°	1	4 %

ANV = akutes Nierenversagen, SOS = sinusoidales Obstruktionssyndrom

Bei sechs Patienten (24 %) trat bis Tag 28 eine akute GvHD I – II° auf, welche im Median 21 Tage (17 – 27 Tage) nach Transplantation ihre maximale Ausprägung erreichte. Dabei handelte es sich bei allen Patienten um eine akute GvHD der Haut, welche meist mild oder mäßig ausgeprägt war (vgl. Abbildung 20A). Ein Patient entwickelte zudem eine milde (Stadium 1), akute GvHD des Darms. Anzeichen für eine akute GvHD der Leber oder eine höhergradige akute GvHD (III – IV°) traten in dem Patientenkollektiv nicht auf (vgl. Abbildung 20B).

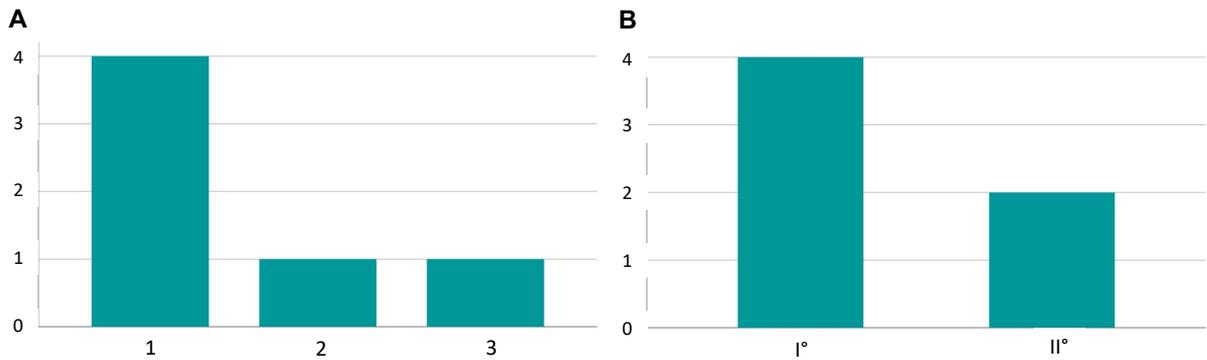


Abbildung 20: Ausprägung der akuten GvHD, **A** Stadium der kutanen aGvHD, **B** Gesamtgrad der aGvHD

4.6 Infektionen

Bei 20 % der Patienten wurden im Beobachtungszeitraum Infektionen detektiert. Dabei handelte es sich bei drei Patienten (12 %) um BSI und bei zwei Patienten (8 %) um IFD. Diese traten im Median an Tag 15 (Tag 7 – 19) nach Transplantation auf (vgl. Abbildung 21).

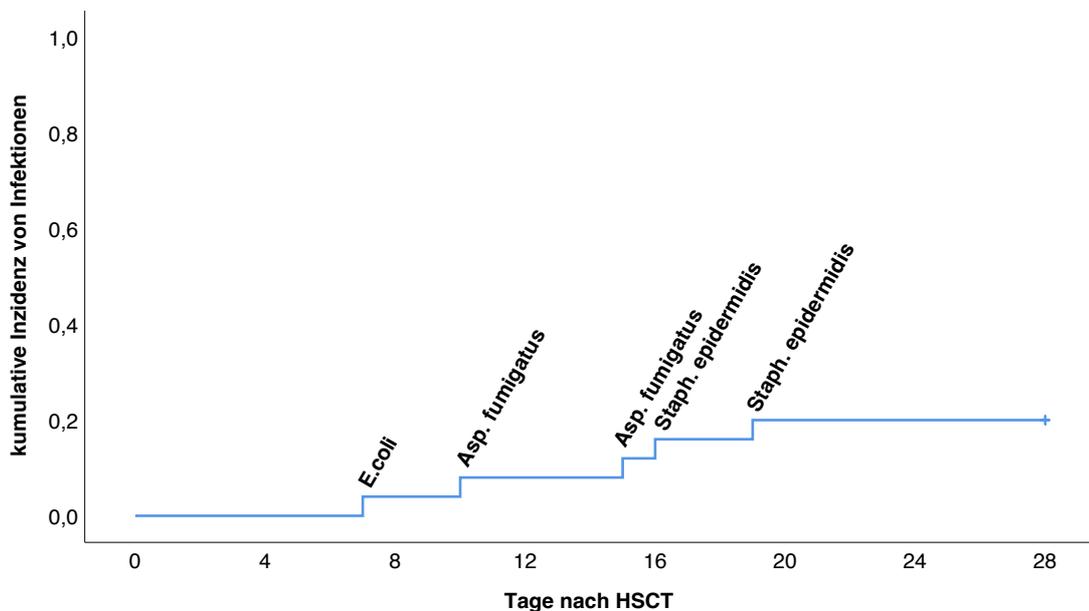


Abbildung 21: Kumulative Inzidenz von Infektionen nach Transplantation als 1-Minus-Überlebenskurve mit Angabe des nachgewiesenen Erregers; E. coli = Escherichia coli, Asp. fumigatus = Aspergillus fumigatus, Staph. epidermidis = Staphylococcus epidermidis

Ein Patient erlitt eine neutropene Sepsis, im Rahmen derer eine Bakteriämie detektiert wurde. Die anderen Infektionen traten erst unmittelbar unter oder nach dem Engraftment auf. Bei zwei

Patienten (8 %) wurde *Staphylococcus epidermidis* in der Blutkultur nachgewiesen, bei einem weiteren (4 %) *Escherichia coli*. Bei zwei Patienten (8 %), die aufgrund von atypischen, pulmonalen Infiltraten eine diagnostische bronchoalveoläre Lavage erhielten, konnte aus dem gewonnenen Material *Aspergillus fumigatus* mittels PCR nachgewiesen wurde. Ein kultureller Pilznachweis gelang in beiden Fällen nicht, sodass es sich um wahrscheinliche invasive Pilzinfektionen (probable IFD) handelt.

5 Diskussion

Eine Eisenüberladung ist ein negativer prognostischer Faktor vor HSCT und klassische Marker der Eisenüberladung wie Serumferritin und LIC vor HSCT korrelieren z.T. mit klinischen Endpunkten nach HSCT. Unter Konditionierung vor HSCT tritt parallel zur Suppression der Hämatopoese eine akute Eisenüberladung auf und reaktive Eisenspezies wie NTBI und LPI, welche mit dem Auftreten von Infektionen und Toxizitäten assoziiert sind, können im Blut der Patienten nachgewiesen werden. Eine Eisenchelation findet in der unmittelbaren Peritransplantationsphase aufgrund von potentielle Arzneimittelinteraktionen, kumulativer Toxizität und einer befürchteten Transplantatabstoßung jedoch bisher keine Anwendung. Die Verträglichkeit einer Eisenchelation während der Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation, deren Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Busulfan, auf das Auftreten von reaktiven Eisenspezies und auf klinische Endpunkte sind noch nicht hinreichend untersucht und sollen hier diskutiert werden.

5.1 Wie beeinflusst Deferasirox das Auftreten von labilem Plasmaeisen?

Der Verlauf verschiedener Eisenparameter während der Konditionierung vor HSCT und in der unmittelbaren Posttransplantationsphase wurde in verschiedenen Studien beschrieben. Charakteristische Punkte waren dabei ein rapider Anstieg der TfS nach Konditionierungsstart, das Auftreten von NTBI und LPI ab einer TfS von > 70 – 80 % und ein Abfall der TfS bzw. eine Reduktion oder ein Verschwinden von NTBI und LPI mit Einsetzen des Engraftments bzw. der hämatologischen Regeneration. Das Serumferritin stieg in dieser Phase hingegen kontinuierlich an und korrelierte nicht mit NTBI oder LPI (Bradley et al., 1997, Dürken et al., 1997, Sahlstedt et al., 2001, Sahlstedt et al., 2009, Naoum et al., 2014, Wermke et al., 2018). Auch in einem Ringversuch mit verschiedenen Assays zur Bestimmung von NTBI und LPI konnte gezeigt werden, dass NTBI gewöhnlich bei einer TfS > 70 %, LPI meist erst bei Werten > 90% auftritt und beide Parameter nicht mit dem Serumferritin korrelieren (de Swart et al., 2016).

In Übereinstimmung dazu zeigte sich in dem untersuchten Patientenkollektiv bei einem Großteil der Patienten ebenfalls ein rascher Anstieg der TfS nach Konditionierungsstart, eine fast vollständige TfS an den Tagen um die Transplantation und ein Abfall der TfS ab Tag 7 nach HSCT, während das Serumferritin kontinuierlich weiter anstieg. Auffällig im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Verläufen der Eisenparameter ist ein Abfall der TfS an Tag -3 vor HSCT, welcher bei etwa zwei Drittel der Patienten (64 %) auftrat und bei stabilen Transferrinwerten auf einen parallelen Abfall des Serumeisens zurückzuführen ist. Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs mit dem Beginn der T-Zelldepletion mit ATG am Vortag, lässt sich hier ein kausaler Zusammenhang vermuten. Denkbar wäre eine durch die ATG-bedingte,

starke Inflammationsreaktion hervorgerufene Hochregulation von Heparin via Interleukin 6, welche dann einen Abfall des Serumeisenspiegels zur Folge hätte (Nemeth et al., 2004). Dies würde jedoch nicht den Wiederanstieg an den darauffolgenden Tagen unter fortgesetzter ATG-Applikation erklären.

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Dynamik von LPI unter Konditionierung und der im Studienkollektiv bei allen Patienten massiv erhöhten TfS hätte es in Abwesenheit einer Chelationstherapie erwartungsgemäß zu einem Auftreten von LPI in diesen Proben kommen müssen. Für den in der vorliegenden Arbeit genutzten Assay (FeROS™ LPI) konnte in dem oben erwähnten Ringversuch in Proben von 60 Patienten mit Eisenüberladung aufgrund einer Hämochromatose, einer Thalassämie, eines MDS oder einer Sichelzellanämie bei einer TfS > 70 % bzw. > 90 % im Median in 47,1 % bzw. 69,7 % der Fälle LPI nachgewiesen werden (de Swart et al., 2016). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass einige Patienten (n = 11) in diesem Ringversuch einen Eisenchelator erhielten, sodass die aufgeführten Werte das Auftreten von LPI in Abwesenheit einer Chelationstherapie eher unterschätzen. Tatsächlich wurde in dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv im Median an 6 Tagen (4 – 10 Tagen) und in 63,6 % (36,4 – 90,9 %) der Proben pro Patient eine TfS \geq 70 % und an 5 Tagen (3 – 10 Tagen) und in 60,0 % (30,0 – 90,9 %) der Proben pro Patient sogar eine TfS \geq 90 % gemessen, wohingegen jedoch in nur sehr wenigen Proben erhöhte LPI-Werte nachgewiesen wurden.

Bei 19 Patienten (76 %) konnten unter der Einnahme von Deferasirox zu keinem Zeitpunkt erhöhte LPI-Werte detektiert werden, sodass von einer suffizienten Chelation ausgegangen werden kann. Elf dieser Patienten (44 %) entwickelten auch nach Beendigung der Chelationstherapie keine erhöhten LPI-Werte, sodass die akute Eisenüberladung im Rahmen der Konditionierungstherapie bei diesen Patienten möglicherweise geringer ausgeprägt war. Bei den übrigen acht dieser Patienten (32 %) traten nach dem Absetzen von Deferasirox positive LPI-Werte auf. Der zeitliche Zusammenhang des Auftretens von LPI mit dem Absetzen des Chelators lässt darauf schließen, dass diese Patienten ohne eine Chelationstherapie auch in den Vortagen erhöhte LPI-Werte gezeigt hätten. Bei diesen Patienten hätte durch eine Fortführung der Chelationstherapie mit Deferasirox über Tag 3 hinaus vermutlich auch im weiteren Verlauf das Auftreten von LPI supprimiert werden können. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die LPI-Werte bei vier dieser acht Patienten bereits zum Abnahmezeitpunkt an Tag 4 anstiegen und dies unter einer suffizienten Chelationstherapie und bei letztmaliger Einnahme von Deferasirox vor 24 Stunden nicht zu erwarten gewesen wäre. Bei einer Patientin mit erhöhten LPI-Werten zum Messzeitpunkt Tag 4 wurde diese Probe aufgrund von Wochenend- oder Feiertagen erst an Tag 5 abgenommen, sodass davon auszugehen ist, dass zu diesem Zeitpunkt keine ausreichende Wirksamkeit von Deferasirox bei einer beschriebenen terminalen Halbwertszeit von 8 bis 16 Stunden mehr bestand. Bei den anderen drei Patienten erfolgte die

Abnahme jedoch regelhaft an Tag 4, an dem wie in den Vortagen noch ein ausreichender Deferasirox-Talspiegel hätte vorliegen müssen. Unter Voraussetzung einer guten Adhärenz und einer gleichbleibenden Pharmakokinetik von Deferasirox, könnte bei diesen Patienten eine vermehrte Freisetzung von Eisen zwischen Tag 0 und Tag 4 zum Überschreiten der Bindungskapazität von Deferasirox und somit zum Auftreten von LPI an Tag 4 geführt haben. In der Studie von Wermke et al. (2018) wurden nach allogener HSCT zwar keine täglichen eLPI-Bestimmungen mehr durchgeführt. Es zeigt sich jedoch ein persistierend hoher eLPI-Wert an Tag 7, der fast dem Maximalwert an Tag 0 entspricht, sodass unter der Annahme eines stabilen eLPI-Verlaufs ebenfalls eine deutliche eLPI-Exposition in der Woche nach HSCT besteht. Passend dazu konnten Hilken et al. (2017) zeigen, dass die kumulative Exposition gegenüber NTBI nach HSCT (Tag 0 – 14) höher war als unter der Konditionierung (Konditionierungsstart bis Tag 0) vor allogener HSCT. Der von Naoum et al. (2014) beschriebene Verlauf der LPI-Werte unter autologer HSCT stützt diese Annahme hingegen nicht, da es bereits nach Tag 0 zu einem leichten Abfall des LPI kam. Bei dem direkten Vergleich der Ergebnisse der beiden zuerst erwähnten Studien mit denen der vorliegenden Arbeit muss außerdem beachtet werden, dass trotz einer Korrelation zwischen NTBI bzw. eLPI und LPI aufgrund der unterschiedlichen Bestimmungsmethoden ein anderer Anteil des NTBI erfasst wird und die Werte für eLPI und NTBI teilweise deutlich über denen des LPI liegen (de Swart et al., 2016). Weitere Studien, die den Verlauf des Auftretens von LPI auch in den Tagen nach HSCT und die Gesamtexposition unter allogener Stammzelltransplantation in Abwesenheit einer Chelationstherapie beschreiben, existieren nicht.

Bei sechs Patienten (24 %) des Gesamtkollektivs ließ sich keine suffiziente Eisenchelation durch die Gabe von Deferasirox erreichen. Sie wiesen auch unter dessen Einnahme erhöhte LPI-Werte auf, auch wenn diese im niedrig positiven Bereich ($\leq 0,5$ Units) lagen. Unter diesen Patienten waren auch jene drei (12 %), bei denen bereits vor Konditionierungsstart und Einnahme von Deferasirox erhöhte LPI-Werte nachgewiesen werden konnten, sodass vermutet werden kann, dass bei diesen Patienten möglicherweise vor Studienbeginn eine stärker ausgeprägte Eisenüberladung bestand als im übrigen Kollektiv. Zudem könnte ein geringerer Gehalt an eisenbindenden Plasmaproteinen oder antioxidativen Verbindungen ein Auftreten von LPI begünstigt haben. So konnten Breuer et al. (2012) zeigen, dass bei reduzierten Konzentrationen von Citrat, Humanalbumin oder Harnsäure mehr LPI im Serum von Thalassämie-Patienten nachgewiesen werden kann als unter physiologischen Konzentrationen dieser Verbindungen. Unabhängig von der Ursache scheint das unter der Konditionierung zusätzlich freigesetzte Eisen bei diesen Patienten zum Überschreiten der Bindungskapazität von Deferasirox und somit zum Auftreten von LPI unter Chelationstherapie geführt zu haben. In diesem Fall hätte Deferasirox in einer höheren Dosierung möglicherweise eine vollständige Suppression von LPI bewirkt. Alternativ könnte auch eine schnellere Metabolisierung oder Clearance von

Deferasirox bei diesen Patienten zu einer unzureichenden Exposition gegenüber des Chelators geführt haben. So konnten Cusato et al. (2015) einen Zusammenhang zwischen Polymorphismen in CYP1A1 und CYP1A2, welche mit einer gesteigerten Enzymexpression bzw. -funktion einhergehen, und verminderten Talspiegeln von Deferasirox nachweisen. Und Cao et al. (2020) berichten, dass ein Polymorphismus in ABCC2, dem Gen des multidrug resistance protein 2 (MRP2), zu einer höheren Clearance, verminderten Halbwertszeit und geringen AUC von Deferasirox führt. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden weder pharmakokinetische Analysen von Deferasirox noch eine Genotypisierung von relevanten, an der Metabolisierung und Elimination von Deferasirox beteiligten Proteinen durchgeführt, sodass die Möglichkeit einer veränderten Pharmakokinetik von Deferasirox aufgrund genetischer Polymorphismen weder bestätigt noch ausgeschlossen werden kann. Des Weiteren könnte auch eine mangelnde Bioverfügbarkeit eine niedrigere Exposition und somit eine unzureichende Wirksamkeit von Deferasirox zur Folge haben wie eine Pharmakokinetik-Studie von Chirnomas et al. (2009) an Patienten mit adäquaten und inadäquatem Ansprechen auf eine Therapie mit Deferasirox vermuten lässt. Ein pragmatischer Ansatz wäre es bei persistierendem Nachweis von erhöhten LPI-Werten trotz gesteigerter Deferasiroxdosis eine Aufteilung der Dosis auf zwei Einzeldosen vorzunehmen. So konnten mehrere Studien an Thalassämie-Patienten, welche unter hohen Deferasiroxdosen kein hinreichendes Ansprechen erzielt hatten oder bei denen eine für eine suffiziente Chelation notwendige Dosissteigerung aufgrund zunehmender Nebenwirkungen nicht möglich war, zeigen, dass eine Gabe der gleichen Dosis in zwei Einzeldosen effektiv war und zu weniger Nebenwirkungen führte (Chang et al., 2011, Pongtanakul and Viprakasit, 2013, Karimi et al., 2020).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Deferasirox bei einem Großteil der Patienten ein Auftreten von LPI unter Konditionierungstherapie vor allogener Stammzelltransplantation verhindert. Dies bestätigt die Ergebnisse von Fritsch et al. (2011), welche an einem kleinen Patientenkollektiv gezeigt hatten, dass es unter der fünftägigen Einnahme von Deferasirox zu Beginn einer Konditionierung mit Fludarabin, Amsacrin und hochdosiertem Cytarabin (FLAMSA) vor allogener Stammzelltransplantation zu einer Suppression von LPI und einer Reduktion von NTBI kommt, während nach Absetzen von Deferasirox LPI im weiteren Verlauf wieder nachweisbar ist und die NTBI-Werte sich jenen der Vergleichsgruppe angleichen. Die hier präsentierten Ergebnisse stehen damit auch im Einklang mit diversen Studien, welche eine Suppression von LPI durch Deferasirox in anderen klinischen Situationen untersucht haben (Zanninelli et al., 2009, Daar et al., 2009, Greenberg et al., 2010, Gattermann et al., 2010, List et al., 2012).

5.2 Wie beeinflusst Deferasirox die Pharmakokinetik von Busulfan?

Zum aktuellen Zeitpunkt (April 2021) existieren lediglich zwei Fallberichte, in denen eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Deferasirox und Busulfan beschrieben wird. Sweiss et al. (2012) berichten über den Fall einer 59-jährigen Patientin, die unter einer Komedikation mit Deferasirox eine 1,5-fach höhere Busulfan-Exposition aufgrund einer deutlich verminderten Clearance (0,104 l/h/kg gegenüber 0,165 l/h/kg) aufwies als nach Absetzen von Deferasirox. Kwiatkowski et al. (2018) präsentieren den Fall einer 8-jährigen Patientin mit einer Komedikation aus Deferasirox und Methylphenydat, bei der es nach Absetzen von Deferasirox im Verlauf von 19 Tagen zu einem deutlichen Anstieg der zunächst stark verminderten Busulfan-Clearance um > 50% kam (0,086 l/h/kg gegenüber 0,188 l/h/kg). Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat auf Grundlage dieser Fallberichte im März 2020 eine Aktualisierung der Produktinformation für Busulfan beschlossen und empfiehlt eine Überwachung der Busulfan-Plasmakonzentration und ggf. Anpassung der Busulfandosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Deferasirox behandelt werden bzw. vor kurzem behandelt wurden (European Medicines Agency, 2020b).

Die vorliegende Arbeit untersucht nun erstmals systematisch den Einfluss von Deferasirox auf die Pharmakokinetik von Busulfan. Dabei konnte in einem Kollektiv von 25 Patienten mit Eisenüberladung gezeigt werden, dass es unter der gleichzeitigen Einnahme von Deferasirox während der Konditionierungstherapie vor allogener Stammzelltransplantation zu einer erhöhten Busulfan-Exposition kommt. Grund dafür ist eine Reduktion der Clearance von Busulfan, welche im Median bei 0,134 l/h/kg lag. Dies machte in dem untersuchten Kollektiv zum Erreichen der Ziel-AUC von $80 \text{ mg/h} \cdot \text{l} \pm 10 \%$ eine Dosisanpassung bei 20 Patienten (80 %) notwendig, wobei es sich bei fast allen Patienten (76 %, n = 19) um eine Dosisreduktion und bei nur einer Patientin (4 %) um eine Steigerung der Busulfandosis handelte. Die Dosisanpassung zum Erreichen der Ziel-AUC entsprach somit im Median einer Reduktion von 17,1 %.

Im Studiendesign war keine direkte Kontrollgruppe vorgesehen, es liegt jedoch eine retrospektive Analyse eines vergleichbaren Patientenkollektivs vor (vgl. Tabelle 11). Diese umfasst 95 Patienten, die einmal täglich 3,2 mg/kg TBW bzw. AIBW Busulfan mit anschließendem TDM über 3 – 4 Tage im Rahmen verschiedener Konditionierungsregime (FLAMSA/Bu/Flu, Bu/Cy, Bu/Flu, Bu/Thiotepa ± Flu) vor allogener Stammzelltransplantation an der Klinik für Stammzelltransplantation des UKE erhielten (Langebrake, 2019). Auch in diesem Patientenkollektiv wurde bei vielen Patienten (74,7 %, n = 71) eine Anpassung der Busulfandosis vorgenommen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit war zum Erreichen der angestrebten Ziel-AUC jedoch meistens eine Steigerung (64,2 %, n = 61) und nur in einigen Fällen (10,5 %, n = 10) eine Dosisreduktion notwendig. Im Gesamtkollektiv entsprach die Dosisanpassung zum Erreichen der angestrebten Ziel-AUC einer Steigerung der

Busulfandosis um 20,0 %. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Begleitmedikation in dieser Studie nicht explizit erfasst wurde. Für gewöhnlich werden in der Klinik für Stammzelltransplantation des UKE vor Konditionierungsbeginn die Medikationspläne der Patienten geprüft und nicht unbedingt essentielle Arzneimittel – insbesondere solche mit einem hohen Interaktionspotential – vorübergehend pausiert. Eine Behandlung mit Deferasirox während der Konditionierung ist im Vergleichskollektiv somit höchst unwahrscheinlich.

Tabelle 11: Vergleich Patientencharakteristika

	Deferasirox	Langebrake et al.
Patientenzahl	25	95
Alter Median (Spannweite) [Jahre]	55,2 (20,2 – 68,7)	58,4 (19,7 – 73,1)
Geschlecht		
männlich	11 (44 %)	44 (46,3 %)
weiblich	14 (56 %)	51 (53,7 %)
BMI Median (Spannweite) [kg/m ²]	25,0 (17,2 – 44,4)	25,1 (15,6 – 36,0)
TBW Median (Spannweite) [kg]	75,0 (55,6 – 130,4)	75,0 (46,6 – 126,0)
AIBW Median (Spannweite) [kg]	70,4 (47,5 – 101,5)	68,6 (45,0 – 95,6)
Gewicht für Busulfan-Dosisberechnung		
TBW	18 (72 %)	62 (65,3 %)
AIBW	7 (28 %)	33 (34,7 %)

BMI = body mass index, TBW = total body weight, AIBW = adjusted ideal body weight

Aus der Gegenüberstellung der beiden Kollektive lässt sich schließen, dass die Einnahme von Deferasirox zu einer deutlichen Steigerung der Busulfan-AUC führt. Die Exposition gegenüber Busulfan unter der Einnahme von Deferasirox ist dabei schätzungsweise etwa 35 – 40 % höher als in Abwesenheit einer Komedikation mit Deferasirox. Ursächlich für die Steigerung der Busulfan-AUC ist vermutlich eine Reduktion der Busulfan-Clearance, welche in dem hier untersuchten Kollektiv unter der Einnahme von Deferasirox im Median bei 0,134 l/h/kg lag. Dies bestätigt die Fallberichte von Sweiss et al. (2012) und Kwiatkowski et al. (2018), in denen die Busulfan-Exposition unter Deferasirox um mehr als 50 % gesteigert war und gleichzeitig eine deutlich reduzierte Clearance von 0,104 l/h/kg bzw. 0,086 l/h/kg gemessen wurde. Laut Herstellerangabe liegt die beobachtet Clearance zwischen 0,135 – 0,164 l/h/kg (European Medicines Agency, 2021a). In pharmakokinetischen Studien ohne gleichzeitige Deferasiroxtherapie beträgt die durchschnittliche Busulfan-Clearance hingegen 0,2 l/h/kg mit einer breiten Spannweite (McCune and Holmberg, 2009, Buffery et al., 2014).

Auf welche Weise es zu einer Interaktion zwischen Busulfan und Deferasirox kommt, ist nicht abschließend geklärt. Busulfan wird spontan oder katalysiert durch die Glutathion-S-

Transferase (GST) mit Glutathion (GSH) konjugiert und anschließend in der Leber weiter verstoffwechselt. Dabei erscheint eine Beteiligung verschiedener, humaner Oxidasen wie Cytochrom P450 (CYP) und der Flavin-abhängigen Monoxygenasen (FMO) im weiteren Abbau der diversen Metabolite wahrscheinlich. Die Ausscheidung der Metabolite und auch kleiner Mengen von unverändertem Busulfan erfolgt hauptsächlich renal. Eine Induktion von CYP2A6 und CYP2E1 durch hohe Busulfandosen wird nach tierexperimentellen Studien vermutet. Weitere Auswirkungen auf die Aktivität von anderen CYP-Enzymen konnten bisher nicht nachgewiesen werden (Myers et al., 2017). Deferasirox wird hingegen hauptsächlich mittels Glucuronidierung durch die Glucuronyltransferasen UGT1A1 und UGT1A3 verstoffwechselt. Der oxidative Metabolismus über CYP450 spielt eine geringere Rolle. Es wird über die Galle sezerniert und unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf. Die Ausscheidung von Deferasirox erfolgt hauptsächlich mit dem Stuhl in größtenteils unveränderter Form und in geringeren Mengen in Form seiner Metabolite. Ein kleinerer Anteil wird auch renal eliminiert. In Interaktionsstudien konnte eine moderate Induktion von CYP3A4 und eine moderate bzw. schwache Inhibition von CYP2C8 und CYP1A2 durch Deferasirox nachgewiesen werden (Tanaka, 2014). Eine verminderte oxidative Metabolisierung der Busulfan-GSH-Konjugate bei gleichzeitiger Gabe von Deferasirox könnte somit eine verminderte Busulfan-Clearance erklären, wobei die für die Verstoffwechslung der Busulfan-Metabolite relevanten Unterformen von Cytochrom P450 noch nicht bestimmt sind.

Limitationen der hier vorgestellten Studie ergeben sich aus potentiellen pharmakokinetischen Interaktionen von Busulfan mit anderen Arzneimitteln. In der Literatur finden sich zahlreiche Studien zu den Auswirkungen von u. a. antimikrobiellen, analgetischen und antikonvulsiven Substanzen, welche im Rahmen der allogenen HSCT zum Einsatz kommen, wobei diese teilweise zu kontroversen Erkenntnissen kommen (Myers et al., 2017). So konnte gezeigt werden, dass eine Komedikation mit Itraconazol eine Abnahme der Clearance und Steigerung der AUC nach oral verabreichtem Busulfan zu Folge hat (Buggia et al., 1996). In Untersuchungen mit intravenös appliziertem Busulfan konnte dieser Effekt jedoch weder für Itraconazol noch für Voriconazol (Madden et al., 2007) oder Fluconazol (Nguyen et al., 2006) nachgewiesen werden. Etablierter ist die Interaktion von Busulfan und Metronidazol, welche bei gleichzeitiger Gabe eine deutliche Steigerung der Busulfan-Exposition bedingt und vermutlich durch eine Verminderung der GSH-Level durch Metronidazol verursacht wird (Nilsson et al., 2003). In Fallberichten konnte entsprechend eine Reduktion der Busulfan-Clearance um etwa 45 % gezeigt werden (Gulbis et al., 2011, Chung et al., 2017). Auch ein toxischer Metabolit von Paracetamol führt zu einem Verbrauch von GSH, sodass theoretisch ein hohes Potential für eine Interaktion besteht (McGill and Jaeschke, 2013). Klinische Studien zeigen jedoch keinen Einfluss von Paracetamol auf die Pharmakokinetik von Busulfan (Nguyen et al., 2006). Trotzdem wird eine Anwendung von Paracetamol < 72 h vor und während der Therapie mit Busulfan nur

eingeschränkt empfohlen (European Medicines Agency, 2021a). Neben Interaktionen, die möglicherweise eine erhöhte Busulfan-Exposition hervorrufen, existieren zudem Studien, die eine Steigerung der Busulfan-Clearance und somit eine Abnahme der Busulfan-Exposition z. B. für Phenytoin nachweisen (Hassan et al., 1993), wobei auch hier die Studieneinlage nicht eindeutig ist und der Effekt auf die orale Gabe von Busulfan beschränkt sein könnte (Madden et al., 2007). Kürzlich wurde zudem eine geringere Busulfan-Exposition nach oraler Gabe unter Levetiracetam im Vergleich zu einer antikonvulsiven Prophylaxe mit Phenytoin beschrieben, welche nicht durch eine reduzierte Clearance sondern vermutlich durch eine verminderte Absorption von Busulfan verursacht wird (Artul, 2021). Studien, welche die Wirkung von Levetiracetam auf die Busulfan-Exposition nach intravenöser Applikation untersuchen, existieren nicht.

In der vorliegenden Arbeit erhielt keiner der Studienpatienten während der Konditionierung eine antibiotische Therapie mit Metronidazol. Auch das Antimykotikum Itraconazol kam nicht zur Anwendung. Bei vier Patienten bestand bei Aufnahme jedoch eine antimykotische Prophylaxe oder Therapie mit einem anderen Azol (Voriconazol oder Posaconazol), welches bei zwei Patienten vor Beginn der Konditionierungstherapie abgesetzt und bei den anderen zwei Patienten über alle Tage der Konditionierungstherapie fortgeführt wurde. Die empfohlene antikonvulsive Prophylaxe während der Konditionierungstherapie mit Busulfan erfolgte wie in Abschnitt 3.1.6 beschrieben mit Levetiracetam. Phenytoin kam bei keinem der Patienten zum Einsatz. Bei sieben Patienten ist die Gabe von Paracetamol < 72 Stunden vor bzw. während der Konditionierungstherapie mit Busulfan dokumentiert. Hierbei handelt es sich jedoch jeweils um eine Einzelgabe.

Veränderungen der Busulfan-Clearance können zudem auch durch genetische Polymorphismen der am Metabolismus von Busulfan beteiligten Enzyme bedingt sein. So existieren beispielsweise mehrere Isoenzyme der Glutathion-S-Transferase, für die Polymorphismen bekannt sind, welche zu einer Verminderung oder zum Verlust der Enzymaktivität führen. Am relevantesten scheint dabei der Haplotyp GSTA1*B zu sein, da GSTA1 das für die Konjugation von Busulfan an GSH dominierende Isoenzym ist und Träger des GSTA1*B Haplotyps eine vermindert Busulfan-Clearance und somit höhere Exposition aufweisen. Aber auch Polymorphismen in GSTM1 und GSTP1 bzw. bestimmte Kombinationen dieser Polymorphismen können den Metabolismus von Busulfan beeinflussen (Huezo-Diaz et al., 2014). In der vorliegenden Arbeit wurde bei drei Patienten, die eine sehr niedrige Busulfan-Clearance oder extreme Schwankungen der Clearance bei wiederholten PK-Messungen zeigten, eine Genotypisierung der Isoenzyme A1 und M1 der Glutathion-S-Transferase durchgeführt. Bei den beiden Patienten mit der niedrigsten Busulfan-Clearance (0,084 bzw. 0,088 l/h/kg) ließ sich bei einem Patienten sowohl ein GSTA1-SNP als auch eine GSTM1-Deletion nachweisen, während die andere Patientin keine Polymorphismen in GSTA1 und GSTM1 aufwies. Bei einer weiteren

Patientin mit einer initial hohen Busulfan-Clearance (0,189 l/h/kg), die in einer erneuten PK-Messung am Folgetag jedoch um mehr als 40 % abfiel (0,110 l/h/kg), konnte ebenfalls ein GSTA1-SNP nachgewiesen werden. Diese Befunde zeigen, dass auch wenn eine durch Genpolymorphismen bedingte, geringere Enzymaktivität der GST möglicherweise zu einer verminderten Busulfan-Clearance und somit höheren Busulfan-Exposition bei einigen Patienten beiträgt, diese jedoch nicht allein durch das Vorliegen von SNP zu erklären ist.

Trotz der beschriebenen Limitationen der Ergebnisse kann eine deutliche Steigerung der Busulfan-Exposition aufgrund einer reduzierten Clearance durch eine Komedikation mit Deferasirox demonstriert werden. Um das genaue Ausmaß der Interaktion zwischen Deferasirox und Busulfan zu untersuchen, sind kontrollierte, pharmakokinetische Studien unter Berücksichtigung von Begleitmedikation und Pharmakogenetik notwendig.

5.3 Wie ist die Verträglichkeit von Deferasirox unter der Konditionierungschemotherapie?

Die Nebenwirkungen eines einzelnen Arzneimittels lassen sich während der Konditionierungstherapie vor allogener Stammzelltransplantation aufgrund der notwendigen Polymedikation nur schwer beurteilen. So erhalten die Patienten in der Klinik für Stammzelltransplantation des UKE begleitend zu der Konditionierungstherapie, welche bei der Studienpopulation Busulfan, Fludarabin und eine in vivo T-Zelldepletion mittels ATG oder Cyclophosphamid umfasste, eine umfangreiche Supportivtherapie. Diese besteht aus einer antiemetischen Prophylaxe zur Vorbeugung einer Chemotherapeutika-induzierten Übelkeit, einer antimikrobiellen Prophylaxe zur Vorbeugung von Infektionen in der Neutropenie, einer antikonvulsiven Medikation begleitend zur Gabe von Busulfan und bei Verwendung von einer in vivo T-Zelldepletion mittels ATG einer Kombination aus Steroiden, Antihistaminika und Opioiden zur Abmilderung der hervorgerufenen Inflammationsreaktion. Diese diversen, im Rahmen der Konditionierungs- oder Supportivtherapie eingesetzten Arzneimittel können ebenfalls zum Auftreten von Symptomen führen, welche sich ggf. mit denen des Nebenwirkungsprofils von Deferasirox überschneiden (z. B. Diarrhoen), oder durch ihre Wirkung Symptome einer Nebenwirkung von Deferasirox verschleiern (z. B. Übelkeit).

Häufige ($\geq 1/100$, aber $< 1/10$ Fälle) und sehr häufige ($\geq 1/10$ Fälle) Nebenwirkungen einer Therapie mit Deferasirox umfassen das Auftreten eines erhöhten Serumkreatinins, einer Proteinurie, erhöhter Transaminasen, von gastrointestinalen (Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Flatulenz, Diarrhoen, Obstipation, Dyspepsie) und kutanen Symptomen (Exanthem, Pruritus) und Cephalgien. Andere Nebenwirkungen wie audiovisuelle Beeinträchtigungen oder Zytopenien treten mit einer geringen oder unbekanntenen Häufigkeit auf (European Medicines Agency, 2020a).

In der Studienpopulation zeigte sich im Beobachtungszeitraum bei 52 % der Patienten (n = 13) ein akutes Nierenversagen (ANV), das jedoch in allen Fällen nach Beendigung der Einnahme von Deferasirox auftrat, im Median 24 Tage (13 – 28 Tage) nach HSCT. Zwar entwickelten 56 % der Patienten (n = 14) auch während der Konditionierung und unter der Einnahme von Deferasirox einen Anstieg des Serumkreatinins, jedoch ohne dass der obere Normwert dabei überschritten wurde. Die Veränderung zwischen dem Ausgangswert vor Konditionierungsstart und dem unter Einnahme von Deferasirox gemessenen, maximalen Kreatininwert betrug im Median 4 % (-15,4 – 59,4 %). Zudem waren diese Veränderungen transient und es kam zu einer spontanen Regredienz des Serumkreatinins, welche stets vor Tag 3 nach HSCT und somit vor Beendigung der Einnahme von Deferasirox auftrat. Es ist somit eher unwahrscheinlich, dass bei diesen Patienten der Anstieg des Serumkreatinins während der Konditionierung durch die Einnahme von Deferasirox verursacht wurde. Eine routinemäßige Untersuchung des Urins auf das Vorliegen einer Proteinurie erfolgte nicht. Eine Patientin entwickelte zum Ende des Beobachtungszeitraums ein höhergradiges (CTCAE Grad III) und im Verlauf dialysepflichtiges, akut-auf-chronisches Nierenversagen, welches als medikamentös-toxisch gewertet wurde. Bei dieser Patientin bestand bereits zu Studienbeginn eine leichte chronische Niereninsuffizienz mit einer GFR von 67 ml/min, eine weitere Abnahme der GFR trat erst 10 – 14 Tage nach Beendigung der Einnahme von Deferasirox auf. Es existieren diverse Fallberichte, welche die Entwicklung eines Fanconi-Syndroms (Even-Or et al., 2010, Grangé et al., 2010, Hall and Unwin, 2019) und einer mittels Biopsie bestätigten, interstitiellen Nephritis (Brosnahan et al., 2008, Yew et al., 2010) unter der Einnahme von Deferasirox dokumentieren. Alle Fälle traten jedoch während der Einnahme auf und waren nach Absetzen von Deferasirox regredient. Zudem zeigte unsere Patientin weder eine Hypophosphatämie noch ein vermindertes Bikarbonat. Eine Nierenbiopsie zur weiteren Abklärung konnte aufgrund der persistierenden Thrombozytopenie nicht erfolgen. Ein kausaler Zusammenhang mit der vorherigen Einnahme von Deferasirox erscheint zwar unwahrscheinlich, kann jedoch nicht endgültig ausgeschlossen werden.

Fast alle Patienten (84 %) entwickelten im Verlauf eine meist milde (CTCAE Grad 1 – 2, 80 %) Bilirubinämie, wobei sich unter der Einnahme von Deferasirox häufig ein Anstieg des Bilirubins nach der ersten ATG-Gabe mit Spitzenwerten um den Tag der Transplantation und einer anschließenden Normalisierung zeigte. Dieser Verlauf des Bilirubins entspricht a. e. einer ATG-induzierten Hyperbilirubinämie, welche bei etwa 50 % der Patienten unter ATG-Applikation mit Bilirubinwerten ≥ 2 mg/dl auftritt (Janson, 2018). Ein Abfall des Bilirubins war in dem vorliegenden Patientenkollektiv häufig bereits vor dem Absetzen von Deferasirox erkennbar, sodass ein kausaler Zusammenhang mit dessen Einnahme unwahrscheinlich ist. Im weiteren Verlauf der Nachbeobachtungsphase konnte keine spezifische Dynamik der Bilirubinwerte ausgemacht werden. Eine Patientin fiel mit einer unklaren, drittgradigen Hyperbilirubinämie auf,

welche sich erst nach Beendigung der Einnahme von Deferasirox entwickelte. Diese trat plötzlich ohne eine Begleitreaktion der Transaminasen auf und war rasch regredient. Der Verlauf anderer Leberfunktionswerte wurde im Rahmen dieser Studie nicht explizit untersucht. Ein Patient entwickelte in der Nachbeobachtungsphase nach Beendigung der Deferasiroxtherapie ein sinusoidales Obstruktionssyndrom der Leber. Fallberichte, die Deferasirox als potentielle Auslöser eines sinusoidalen Obstruktionssyndroms beschreiben, existieren nicht.

Sechs Patienten (24 %) entwickelten ein Exanthem, welches als Hauttoxizität gewertet wurde. Diese trat im Median an Tag 10 (Tag -2 – 18) nach HSCT auf. Bei drei Patienten entwickelte sich das Hautexanthem unter der Einnahme von Deferasirox (Tag -2 – 3), während es bei der anderen Hälfte der Patienten erst zwei Wochen nach der Beendigung der Einnahme (Tag 17 – 18) auftrat. Die Hautexantheme unter Einnahme von Deferasirox traten alle während oder kurz nach der Applikation von ATG auf, welches ebenfalls kutane Symptome hervorrufen kann, sodass eine Bestimmung des auslösenden Agens nicht eindeutig möglich ist. Die unter der Einnahme von Deferasirox aufgetretenen Exantheme waren gering ausgeprägt (CTCAE Grad I) und bildeten sich spontan zurück.

Es wurden keine gastrointestinalen Nebenwirkungen unter der Einnahme von Deferasirox erfasst, obwohl Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen auch unter der Konditionierungstherapie häufig sind. Lediglich bei einem Patienten wurden Diarrhoen dokumentiert, welche jedoch deutlich nach dem Engraftment auftraten und bei zeitgleich beginnenden Anzeichen einer Haut-GvHD als milde GvHD des Darms (Stadium I) gewertet wurden. Es ist somit davon auszugehen ist, dass die häufig im Rahmen der Konditionierung auftretenden gastrointestinalen Beschwerden unter der Einnahme von Deferasirox nicht bedeutend aggraviert waren.

Insgesamt zeigt sich unter der Konditionierungstherapie eine gute Verträglichkeit von Deferasirox und kein Patient musste die Einnahme unterbrechen oder abbrechen. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen und kein Fall eines Transplantatversagens auf. Eine genaue Zuordnung von einzelnen Symptomen zum Nebenwirkungsprofil eines Medikaments ist aufgrund der im Rahmen der allogenen HSCT notwendigen Polymedikation jedoch nicht möglich.

5.4 Beeinflusst Deferasirox auf das Auftreten von Infektionen und Toxizitäten?

Die Hcpidin-vermittelte Herabregulation des Serumeisenspiegels ist ein physiologische Reaktion des menschlichen Körpers auf eine Infektion, da Eisen das Wachstum bestimmter Erreger stimuliert (Ganz, 2018). Eine Eisenüberladung stellt dementsprechend einen prädisponierenden Faktor für das Auftreten von Infektionen dar. So konnten Hilken et al. (2017) zeigen,

dass eine höhere kumulative NTBI-Exposition während der Konditionierung bis zum Tag der HSCT mit einem erhöhten Risiko für BSI und IFD einhergeht. In der Studie von Wermke et al. (2018) war die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit von AML- und MDS-Patienten, die zu Beginn der Konditionierung vor HSCT ein erhöhtes eLPI aufwiesen, frei von einer Infektion zu sein entsprechend geringer (34 % vs. 69 %), während eine höhere Wahrscheinlichkeit bestand innerhalb eines Jahres im Rahmen einer Infektion zu versterben (32 % vs. 9 %) als für Patienten mit einem normwertigen eLPI zu Konditionierungsbeginn. Daher besteht die Annahme, dass durch eine Eisenchelation das Auftreten von freiem Eisen in der Peritransplantationsphase supprimiert und somit das Risiko für Infektionen gesenkt werden kann. Experimentelle Daten von Petzer et al. (2019), die zeigen konnten, dass eLPI das Wachstum von *Aspergillus fumigatus* in Serumproben fördert, während eine Zugabe von Deferasirox zu diesen Proben das Wachstum inhibiert, unterstützen diese Vermutung.

In dem untersuchten Patientenkollektiv traten während der Studiendauer bei 20 % (n = 5) der Patienten Infektionen gemäß der in Abschnitt 3.1.7.3 definierten Kriterien auf. Dabei handelt es sich um drei BSI mit dem Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* (n = 2) und *Escherichia coli* (n = 1) und zwei wahrscheinliche (probable) IFD mit *Aspergillus fumigatus*. Im Vergleich zu einer monozentrischen, prospektiven Datenerhebung der Klinik für Stammzelltransplantation des UKE, in der die durchgeführten HSCT im Jahr 2015 hinsichtlich des Auftretens und der Risikofaktoren von Infektionen von Samek et al. (2020) ausgewertet wurden und bei 53,4 % der Patienten eine bestätigte Infektion nachgewiesen werden konnte, zeigte sich somit eine geringere, kumulative Inzidenz von bestätigten Infektionen. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Datenerhebung einen deutlich längeren Beobachtungszeitraum umfasst, wobei die bestätigten Infektionen je nach Grunderkrankung durchschnittlich 0 – 13,5 Tage (bei AML durchschnittlich 10 Tage) nach Krankenhausaufnahme auftraten und dieser Zeitraum auch durch die Nachbeobachtungsphase der vorliegenden Arbeit abgedeckt wird. Bei Samek et al. (2020) traten bei 23,9 % der eingeschlossenen Patienten BSI auf, wobei am häufigsten *Staphylococcus epidermidis* (38,2 %) und *Escherichia coli* (17,6 %) in den Blutkulturen nachgewiesen werden konnte. Der Nachweis anderer Erreger wie Streptokokken, anderer Staphylokokken und *Candida* gelang hingegen jeweils nur in wenigen Blutkulturen. Der Anteil von Patienten mit einer möglichen (possible) IFD lag bei 22,9 %, während bei 6,6 % der Patienten eine wahrscheinliche (probable) IFD diagnostiziert wurde. Auch wenn die kumulative Inzidenz von Infektionen in der vorliegenden Arbeit geringer und aufgrund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt aussagekräftig ist, zeigt sich eine Übereinstimmung hinsichtlich des Erregerspektrums bei den BSI. Im Gegensatz dazu konnten bei einer insgesamt geringeren Inzidenz an invasiven Pilzinfektionen keine möglichen (possible) IFD, aber anteilig vergleichbar viele (8 %) wahrscheinliche (probable) IFD nachgewiesen werden. Hierzu kann die 2019 erfolgte Aktualisierung der EORTC/MSG-Kriterien beigetragen haben, welche den Umfang der

Kategorie der möglichen (possible) IFD zugunsten der wahrscheinlichen (probable) IFD verringert hat (Donnelly et al., 2019). Weitere Limitationen im Vergleich zu den Daten von Samek et al. (2020) ergeben sich nicht nur aufgrund der unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeit, sondern auch durch die höhere Heterogenität des in der Datenerhebung erfassten Patientenkollektivs, welches z. B. unterschiedliche Konditionierungsregime und Stammzellquellen umfasste. Dies könnte möglicherweise auch Auswirkungen auf die Neutropeniedauer gehabt haben, welche mit im Median 14,5 Tagen länger war als in der vorliegenden Arbeit und mit dem Auftreten von Infektionen korrelierte.

Eine Abnahme der Infektionshäufigkeit unter der Einnahme von Deferasirox lässt sich in dem untersuchten Patientenkollektiv aufgrund der beschriebenen Limitationen nicht eindeutig belegen. Es fällt jedoch auf, dass sich unter den fünf Patienten mit nachgewiesenen Infektionen (BSI und IFD) auch drei der sechs Patienten befanden, welche trotz Einnahme von Deferasirox erhöhte LPI-Werte unter der Konditionierung entwickelt hatte. Dies ist vereinbar mit der Beobachtung von Fritsch et al. (2011) an einem kleinen Patientenkollektiv, in dem während der Konditionierung vor allogener HSCT bei supprimiertem LPI unter Deferasirox weniger BSI auftraten als in der Kontrollgruppe.

Neben einer erhöhten Infektionsrate wird auch das vermehrte Auftreten von Toxizitäten unter HSCT mit erhöhten LPI-Werten in Verbindung gebracht. So traten bei Naoum et al. (2014) in Abhängigkeit des LPI-Werts vor Konditionierungsbeginn vermehrt höhergradige (Grad 3 – 4) Toxizitäten bei autologer HSCT auf, während ein erhöhtes eLPI zu Konditionierungsbeginn vor allogener HSCT in der Studie von Wermke et al. (2018) mit einer höheren Inzidenz an schweren Bilirubinämien (Grad 3 – 4) assoziiert war. Daher könnte unter einer Suppression von LPI durch Deferasirox ein protektiver Effekt hinsichtlich des Auftretens von transplantationsassoziierten Toxizitäten zu erwarten sein.

In dem beschriebenen Patientenkollektiv trat bei 84 % der Patienten eine Bilirubinämie auf, welche bei 80 % mild bis moderat (Grad 1 – 2, n = 20) ausgeprägt war. Dies entspricht der Inzidenz der Bilirubinämie, welche bei Russell et al. (2002) durch ein ähnliches Konditionierungsregime (Busulfan 3,2 mg/kg über 4 Tage, Fludarabin 50 mg/m² über 5 Tage, in vivo T-Zelldepletion mit ATG) hervorgerufen wurde, und bei 89 % lag und deren Spitzenwerten etwa zwei Wochen nach Transplantation auftraten. Anders als in dem hier untersuchten Patientenkollektiv kam jedoch MTX zur Immunsuppression zur Anwendung, welches ebenfalls zu Leberwerterhöhungen führen kann. Auch die Applikation von ATG ruft oft einen Anstieg des Bilirubins hervor. Entsprechend konnte eine retrospektive Analyse von Janson (2018) an Patienten, welche in einem Zeitraum von zehn Jahren in der Klinik für Stammzelltransplantation des UKE allogenen transplantiert wurden, bei 50 % der Patienten während oder kurz nach der ATG-Applikation (Tag -2 – Tag 2) einen Bilirubinanstieg ≥ 2 mg/dl nach HSCT nachweisen. Dies lässt sich auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nachvollziehen, wobei es auch

in der weiteren Nachbeobachtungsphase zu erhöhten Bilirubinwerten kommt. Neben einer therapieassoziierten Toxizität kann eine Bilirubinämie während der Konditionierung und in der frühen Posttransplantationsphase auch medikamentös induziert (z.B. Azole) oder durch ein SOS oder eine akute GvHD hervorgerufen werden, wobei eine Unterscheidung oft nicht möglich ist. Während der Nachbeobachtungsphase entwickelte ein Patient ein sinusoidales Obstruktionssyndrom der Leber. Die Inzidenz eines SOS der Leber wird in der Literatur mit etwa 13 % mit einer sehr breiten Spannweite angegeben und es existieren multiple Risikofaktoren (Corbacioglu et al., 2019), von denen einige auch bei dem betroffenen Patienten vorlagen. Erhöhte LPI-Werte konnten bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt gemessen werden.

Fast alle Patienten (96 %) entwickelten im Verlauf der Studie eine orale Mukositis, welche bei 32 % der Patienten mild bis moderat (Grad 1 – 2, n = 8) und bei 64 % schwer (Grad 3, n = 18) ausgeprägt war. Die Inzidenz einer milden bis moderaten (Grad 1 – 2) und schweren (Grad 3 – 4) oraler Mukositis unter myeloablativer Konditionierung lag in einem Review von Chaudhry et al. (2016) in Studien, die ein Grading nach den NHI-Kriterien oder den vergleichbaren WHO-Kriterien vornahmen, bei 32,8 % und 56,4 %. Die ausgewerteten Studien umfassten jedoch ausschließlich Konditionierungsregime aus Busulfan und Cyclophosphamid bzw. TBI und Cyclophosphamid. Bei Russell et al. (2002) zeigte sich nach einem Konditionierungsregim mit Busulfan und Fludarabin, welches denen in der vorliegenden Arbeit angewendeten Regimen ähnelt, bei 70 % der Patienten eine Mukositis, welche eine kontinuierliche Analgetikatherapie notwendig machte (Grad II nach Bearman), wobei zu beachten ist, dass diese Patienten MTX zur Immunsuppression erhielten, welches ebenfalls eine Mukositis hervorrufen kann.

Es ließ sich kein Einfluss auf die Hämatotoxizität des Konditionierungsregimes nachweisen. Die mediane Aplasiedauer betrug 9 Tage (5 – 19 Tage) und alle Patienten zeigten ein zeitgerechtes Engraftment, im Median an Tag 11 (Tag 9 – Tag 16) nach HSCT. Dies stimmt annähernd mit den Angaben des Herstellers für die Hämatotoxizität von Busulfan überein, welcher die mediane Aplasiedauer ebenfalls mit 9 Tagen angibt und das Einsetzen des Engraftments im Median 13 Tage nach HSCT erwartet (European Medicines Agency, 2021a).

Aufgrund der Häufigkeit, der multiplen Einflussfaktoren und der unterschiedlichen Bewertungskriterien lässt sich bei Fehlen einer direkten Vergleichsgruppe keine Aussage hinsichtlich eines protektiven Effekts von Deferasirox auf transplantationsassoziierte Toxizitäten treffen. Um eine mögliche Auswirkung von Deferasirox auf das Auftreten und die Ausprägung dieser Toxizitäten zu beurteilen, sind größere, kontrollierte Studien unter der Verwendung einheitlicher Konditionierungsregime und Beurteilungskriterien notwendig.

5.5 Ausblick

Die hier vorliegende Arbeit stellt als Beobachtungsstudie an einem kleinen Patientenkollektiv einen Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen dar. So sollte nachfolgend untersucht werden, welche Umstände eine vollständige Suppression von LPI unter der Therapie mit Deferasirox verhindern. Ursächliche Faktoren wie beispielsweise Unterschiede in der Pharmakokinetik von Deferasirox oder abweichende Plasmakonzentrationen von eisenbindenden Proteinen oder antioxidativen Verbindungen könnten Ansatzpunkte für eine optimale Anpassung der Chelationstherapie oder die Entwicklung alternativer Therapieoptionen zur Suppression von LPI liefern.

Zudem bedarf es größerer, kontrollierter Studien um den Einfluss von Deferasirox auf die Inzidenz von Infektionen in der Peritransplantationsphase und von transplantationsassoziierten Toxizitäten eindeutig zu belegen und zu quantifizieren, auch wenn die Ergebnisse dieser Studie einen potentiell protektiven Effekt von Deferasirox auf das Auftreten von Infektionen vermuten lassen. Längerfristig sollte darüber hinaus auch der Einfluss einer in der Peritransplantationsphase begonnenen Eisenchelation auf weitere klinische Endpunkte wie beispielsweise das Gesamtüberleben nach allogener HSCT evaluiert werden.

In diesem Zusammenhang gilt es zu klären, welcher der verfügbaren Laborparameter für die verschiedenen Fraktionen des NTBI (u. a. NTBI, eLPI, LPI) den geeignetsten prädiktiven Marker zur Beurteilung der Effektivität einer Chelationstherapie und für das Auftreten mögliche Komplikationen einer Eisenüberladung im Rahmen der HSCT darstellt. Breuer et al. (2012) diskutierten bereits, dass eLPI einen Surrogatparameter für die Menge des NTBI und somit wohlmöglich das Ausmaß einer bestehenden Eisenüberladung darstellt, während LPI das toxische Potential des NTBI widerspiegelt. Allerdings ist weiterhin unklar, ob der alleinige Nachweis zu einem gewissen Zeitpunkt, das Überschreiten eines bestimmten Schwellenwerts oder die Gesamtexposition im Verlauf relevante Einflussgrößen dieser verschiedenen Fraktionen des NTBI während der HSCT sind.

Um eine routinemäßige Anwendung von NTBI und LPI im klinischen Kontext z.B. zur Steuerung einer Chelationstherapie oder im Rahmen eines prognostischen Scores zu ermöglichen, bedarf es zudem einer Standardisierung und Validierung der verfügbaren Messmethoden für die unterschiedlichen Fraktionen des NTBI. Denn auch wenn die aktuell verfügbaren Assays zur Detektion von NTBI, LPI und eLPI eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zeigen, die untereinander korrelieren, lassen sich große Unterschiede der absoluten Messwerte zwischen den einzelnen Assays feststellen (de Swart et al., 2016).

Um eine sichere Anwendung einer Chelationstherapie mit Deferasirox im Rahmen der allogenen HSCT zu gewährleisten, sollten zudem potentielle Interaktionen mit anderen, zur

Konditionierung eingesetzten Chemotherapeutika wie beispielsweise Cyclophosphamid und Thiotepa identifiziert und ggf. mittels pharmakokinetischer Studien untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Hintergrund Die allogene Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) stellt für Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen häufig die einzige kurative Therapieoption dar. Bei diesen Patienten liegt oft eine transfusionsbedingte Eisenüberladung vor, welche mit einem schlechteren Outcome nach allogener HSCT assoziiert ist. Zudem kommt es unter der Konditionierungstherapie zu einer akuten Eisenfreisetzung und zum Auftreten von labilem Plasmaeisen (labile plasma iron, LPI), welches das Auftreten von Infektionen begünstigt und zur Entstehung von transplantationsassoziierten Toxizitäten beiträgt. Es wird daher vermutet, dass durch eine Eisenchelation in der unmittelbaren Peritransplantationsphase das Auftreten von LPI supprimiert und die Inzidenz von Infektionen und transplantationsassoziierten Toxizitäten gesenkt werden kann. Aufgrund einer möglichen kumulativen Toxizität und potentieller Arzneimittelinteraktionen findet eine Eisenchelation während der Konditionierungstherapie vor allogener HSCT bisher jedoch keine Anwendung.

Methoden In der vorliegenden Arbeit wurde in einer prospektiven Beobachtungsstudie der Einfluss einer Eisenchelation mit Deferasirox auf das Auftreten von LPI unter der Konditionierungstherapie vor allogener HSCT und auf die Inzidenz von Infektionen und transplantationsassoziierten Toxizitäten untersucht. Des Weiteren wurden die Auswirkungen einer Therapie mit Deferasirox auf die Pharmakokinetik von Busulfan analysiert und dessen Verträglichkeit im Rahmen der Konditionierungstherapie geprüft.

Dazu wurden 25 Patienten mit dokumentierter Eisenüberladung (Serumferritin > 1000 µg/l) eingeschlossen, bei denen zwischen November 2018 und August 2020 eine allogene HSCT nach myeloablativer, Busulfan-haltiger Konditionierungstherapie unter therapeutischem Drug Monitoring (therapeutic drug monitoring, TDM) durchgeführt wurde. Die Applikation von Busulfan erfolgte intravenös über 3 h mit einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg einmal täglich, wobei vier aufeinanderfolgende Gaben zum Erreichen einer kumulativen AUC von 80 mg/l*h geplant waren. Das TDM wurde nach der ersten oder zweiten Busulfangabe durchgeführt und die Busulfandosis basierend auf den Ergebnissen angepasst. Ein wiederholtes TDM und eine ggf. erneute Anpassung der Busulfandosis wurden bei Korrekturen > 25 % der Ausgangsdosis vorgenommen. Die antikonvulsive Prophylaxe wurde mit Levetiracetam (2x 500 mg/d – 2x 1000 mg/d) durchgeführt.

Die Patienten erhielten von Beginn der Konditionierung bis Tag 3 nach der Transplantation eine Eisenchelation mit 14 mg/kg/d Deferasirox als Filmtablette gemäß Zulassung. Es erfolgte eine tägliche Analyse der Eisenparameter einschließlich LPI unter der Konditionierung sowie an Tag 4, 7 und 14 nach HSCT. Das LPI wurde unter Verwendung des FeRos™ LPI-Kits (Afferix, Tel Aviv/Israel) bei einer Transferrinsättigung > 70 % gemessen. Alle Patienten erhielten eine antiinfektiöse Prophylaxe mit Aciclovir (3x 400 mg/d p.o. oder 3x 500 mg/d i.v.),

Ciprofloxacin (2x 500 mg/d p.o. oder 2x 400 mg/d i.v.) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2x 800/160 mg/d zweimal wöchentlich) ab Beginn der Konditionierung und Micafungin (1x 100 mg/d) ab Tag 0 oder ab Beginn der Neutropenie ($WBC < 1,0 \times 10^6/ml$) nach lokalem Standard. Als Infektionen wurden Bakteriämien (blood stream infections, BSI) oder invasive Pilzkrankungen (invasive fungal disease, IFD) gemäß EORTC/MSG-Kriterien gewertet, Toxizitäten wurden gemäß Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 definiert. Die Nachbeobachtungsphase endete an Tag 28 nach HSCT.

Ergebnisse Unter der Konditionierungstherapie konnte ein rascher Anstieg der Transferrinsättigung (TfS) beobachtet werden. Eine TfS von 70 % wurde im Median an 6 Tagen (4 – 10 Tagen) und in 63,6 % (36,4 – 90,9 %) der gemessenen Proben pro Patient überschritten. Der Anteil von Proben mit einer TfS > 70 % an der Gesamtheit aller entnommenen Proben ($n = 252$) lag bei 67,5 % ($n = 170$). Trotzdem konnte nur in 29 (19,7 %) der 147 gemessenen Proben LPI detektiert werden. Bei 19 Patienten (76 %) traten unter der Einnahme von Deferasirox bis Tag 3 nach HSCT keine erhöhten LPI-Werte auf. Elf dieser Patienten zeigten zu keinem Messzeitpunkt positive LPI-Werte, während es bei acht Patienten nach Beendigung der Einnahme von Deferasirox ab Tag 4 zu einem Anstieg der LPI-Werte kam. Nur sechs Patienten (24%) entwickelten unter der Therapie mit Deferasirox leicht erhöhte LPI-Werte ($\leq 0,5$ Einheiten), von denen drei (12 %) bereits zu Konditionierungsbeginn ein erhöhtes LPI gezeigt hatten. Insgesamt konnte bei fünf Patienten (20 %) eine Infektion (BSI = 3, wahrscheinliche IFD = 2) nachgewiesen werden, die im Median 15 Tage (7 – 19 Tage) nach HSCT auftrat. Unter diesen fünf Patienten befanden sich auch drei der sechs Patienten, die trotz Einnahme von Deferasirox erhöhte LPI-Werte entwickelt hatten. Fast alle Patienten (84 %) entwickelten eine Mukositis. Andere, höhergradige (\geq Grad 3) Toxizitäten wurden unter der Einnahme von Deferasirox nicht beobachtet. In der Nachbeobachtungsphase traten ein progredientes Nierenversagen und eine drittgradige Bilirubinämie auf. Ein Patient entwickelte eine sinusoidales Obstruktionsyndrom der Leber. Toxizitäten vom Grad IV-V traten nicht auf. Alle Patienten zeigten ein zeitgerechtes Engraftment, im Median an Tag 11 (Tag 9 – 16) nach HSCT und nach einer medianen Neutropeniedauer von 9 Tagen (5 – 19 Tagen).

Nach der ersten oder zweiten Busulfan-Applikation wurde vor Dosisanpassung eine mediane AUC von 93,7 mg/l*h (65,1 – 151,4 mg/l*h) berechnet und die mediane Abweichung von der Ziel-AUC betrug 13,7 mg/l*h (-14,9 – 71,4 mg/l*h). Die Busulfan-Clearance betrug im Median 0,134 l/h/kg (0,084 – 0,203 l/h/kg). Bei 20 Patienten (80 %) wurde die Busulfandosis angepasst. Dabei war bei 19 Patienten (76 %) eine Reduktion und bei einer Patientin (4 %) eine Steigerung der Busulfandosis notwendig. Die Anpassung der Busulfandosis entsprach im Median einer Reduktion um 17,1 % (-50,0 – 18,2 %). Nach Dosisanpassung lag die AUC im Median bei 79,7 mg/l*h (62,5 – 84,2 mg/l*h) und die mediane Abweichung von der Ziel-AUC betrug -0,3 mg/l*h (-17,5 – 4,2 mg/l*h). Nach Dosisanpassung erreichten 23 Patienten (92 %) die

angestrebte Ziel-AUC von 80 mg/l*h \pm 10 %. Nur bei zwei Patienten (8 %) lag die kumulative AUC unter dem angestrebten Zielbereich, eine zu hohe Busulfan-Exposition trat bei keinem Patienten auf.

Schlussfolgerung Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine Eisenchelation mit Deferasirox während der Konditionierung vor allogener HSCT das Auftreten von LPI bei der Mehrheit der Patienten mit Eisenüberladung supprimiert. Unter der Therapie mit Deferasirox traten trotz einer massiv erhöhten Transferrinsättigung nur bei wenigen Patienten gering erhöhte LPI-Werte auf.

Aufgrund der geringen Fallzahl und des Fehlens einer direkten Vergleichsgruppe kann der Einfluss von Deferasirox auf das Auftreten von Infektionen und therapieassoziierten Toxizitäten anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht abschließend beurteilt werden. Die im Vergleich zu einer Datenerhebung von 2015 zwar geringere Inzidenz von BSI und IFD ist aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeit der beiden Kohorten nicht valide. Das gleichzeitige Auftreten von nicht vollständig supprimierten LPI-Werten bei drei von fünf Patienten mit nachgewiesenen Infektionen deutet jedoch darauf hin, dass eine suffiziente Eisenchelationstherapie infektiöse Komplikationen im Rahmen der allogenen HSCT vermindern könnte. Zur vollständigen Evaluation des Einflusses von LPI auf die Inzidenz von Infektionen und transplantationsassoziierten Toxizitäten – und somit des potentiell protektiven Effekts von Deferasirox im Rahmen der allogenen HSCT – sind weitere kontrollierte Studien nötig.

Es wird zudem erstmals systematisch demonstriert, dass eine Komedikation mit Deferasirox zu einer um etwa 35 – 40 % gesteigerten Exposition gegenüber Busulfan führt. Im Vergleich zu einem historischen Patientenkollektiv war bei der Mehrheit der Patienten unter einer Komedikation mit Deferasirox eine deutliche Reduktion anstatt einer Steigerung der Busulfandosis zum Erreichen der Ziel-AUC notwendig. Grund hierfür ist vermutlich eine reduzierte Busulfan-Clearance, welche im untersuchten Patientenkollektiv niedriger war als die vom Hersteller angegebene und in pharmakokinetischen Studien ermittelte Clearance. Die gleichzeitige Gabe von Busulfan und Deferasirox ist unter einem therapeutischen Drug Monitoring und einer entsprechenden Anpassung der Busulfandosis sicher durchführbar. Überdosierungen von Busulfan traten in dem Patientenkollektiv nicht auf und fast alle Patienten erreichten die angestrebte Ziel-AUC.

Des Weiteren zeigte sich, dass die Einnahme von Deferasirox während der Konditionierung gut verträglich ist. Es traten keine Zunahme gastrointestinaler Beschwerden und keine höhergradigen Toxizitäten unter der Einnahme von Deferasirox auf. Ein progredientes Nierenversagen und eine drittgradige Hyperbilirubinämie entwickelten sich bei jeweils einem Patienten nach Beendigung der Einnahme von Deferasirox, sodass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich ist, aber nicht komplett ausgeschlossen werden kann.

7 Summary

Background Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is often the only curative treatment option for patients with malignant hematological diseases. These patients frequently suffer from transfusion-related iron overload, which is associated with poor outcomes after allogeneic HSCT. In addition, conditioning therapy leads to an acute release of iron and the occurrence of labile plasma iron (LPI), which is associated with infections and contributes to the development of transplant-associated toxicities. It is therefore assumed that iron chelation in the immediate peritransplantation period might suppress the occurrence of LPI and reduce the incidence of infections and transplantation-associated toxicities. However, due to possible cumulative toxicity and potential drug interactions, iron chelation has not yet been used during conditioning therapy prior to allogeneic HSCT.

Methods In the present work, the influence of iron chelation with deferasirox on the occurrence of LPI during conditioning therapy prior to allogeneic stem cell transplantation and on the incidence of infections and transplant-associated toxicities was investigated in a prospective observational study. The effects of a therapy with deferasirox on the pharmacokinetics of busulfan and its tolerability during the conditioning therapy were also analyzed.

For this purpose, 25 patients with documented iron overload (serum ferritin > 1000 µg/l) were included, who received allogeneic HSCT between November 2018 and August 2020 after myeloablative, busulfan-based, TDM-guided conditioning chemotherapy. Busulfan was administered intravenously over 3 hours with an initial dose of 3.2 mg/kg once daily, with four consecutive doses being planned to achieve a cumulative AUC of 80 mg/l*h. The TDM was performed after the first or second dose of busulfan and the dose of busulfan was adjusted based on the results. A repeated TDM and, if necessary, a readjustment of the busulfan dose were carried out for corrections of more than 25%. Patients received levetiracetam (2x 500 mg/d – 2x 1000 mg/d) for anticonvulsant prophylaxis.

From the start of conditioning until day 3 after transplantation, patients received iron chelation with 14 mg/kg/d deferasirox as film-coated tablets as per approval. Iron parameters including LPI were monitored daily during conditioning and on days 4, 7 and 14 after HSCT. LPI was measured using the FeRos™ LPI kit (Afferix, Tel Aviv/Israel) if transferrin saturation exceeded 70%. All patients received anti-infectious prophylaxis with aciclovir (3x 400 mg/d p.o. or 3x 500 mg/d i.v.), ciprofloxacin (2x 500 mg/d p.o. or 2x 400 mg/d i.v.), and trimethoprim/sulfamethoxazole (2x 800/160 mg/d twice a week) from the start of conditioning and micafungin (1x 100 mg/d) from day 0 or from the start of neutropenia (WBC < 1.0 x 10⁶/ml) according to local standards. Infections included bacteremia (BSI) or invasive fungal diseases (IFD) according to EORTC/MSG criteria, and toxicities were defined according to CTCAE version 5.0. The follow-up period ended on day 28 after HSCT.

Results A rapid increase in transferrin saturation (TfS) was observed during conditioning therapy. A TfS of 70% was exceeded on a median of 6 days (4 – 10 days) and in 63.6 % (36.4 – 90.9 %) of the samples measured in an individual patient. The proportion of samples with a TfS > 70% of the total of all samples taken (n = 252) was 67.5% (n = 170). Nevertheless, LPI could only be detected in 29 (19.7 %) of the 147 samples measured. In 19 patients (76 %) taking deferasirox up to day 3 there were no increased LPI values. Eleven of these patients did not show positive LPI values at any point in time, while eight patients had an increase in LPI starting on day 4, after deferasirox had been stopped. Only six patients (24 %) developed slightly increased LPI values (≤ 0.5 units) during treatment with deferasirox, of which three (12 %) had an elevated LPI at the start of conditioning. In total, an infection (BSI = 3, probable IFD = 2) was detected in five patients (20 %), which occurred at a median of 15 days (7 – 19 days) after HSCT. These five patients included also three of the six patients who had developed elevated LPI levels despite taking deferasirox. Almost all patients (84 %) developed mucositis. Other higher grade (\geq grade 3) toxicities were not observed with deferasirox administration. Progressive renal failure and third-degree bilirubinemia occurred in a single patient each in the follow-up phase. One patient developed a sinusoidal obstruction syndrome of the liver. Grade IV – V toxicities did not occur. All patients engrafted. The median day of engraftment was day 11 (day 9 – 16) after HSCT and the median duration of neutropenia was 9 days (5 – 19 days).

After the first or second busulfan administration, a median AUC of 93.7 mg/l*h (65.1 – 151.4 mg/l*h) was calculated and the median deviation from the target AUC was 13.7 mg/l*h (14.9 – 71.4 mg/l*h). The median busulfan clearance was 0.134 l/h/kg (0.084 – 0.203 l/h/kg). The dose of busulfan was adjusted in 20 patients (80 %). A reduction in the dose of busulfan was necessary in 19 patients (76 %) and an increase in one patient (4 %). The adjustment of the busulfan dose corresponded to a median reduction of 17.1 % (-50.0 – 18.2%). After dose adjustment, the median AUC was 79.7 mg/l*h (62.5 – 84.2 mg/l*h) and the median deviation from the target AUC was -0.3 mg/l*h (-17.5 - 4.2 mg/l*h). After dose adjustment, 23 patients (92 %) achieved the target AUC of 80 mg/l*h \pm 10 %. The cumulative AUC was below the target range in only two patients (8 %). Busulfan exposure exceeding the target range occurred in none of the patients.

Conclusion The present work shows that iron chelation with deferasirox during conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation suppresses the occurrence of LPI in the majority of patients with iron overload. During treatment with deferasirox, only a few patients showed slightly increased LPI values, despite a massively increased transferrin saturation.

Due to the small number of cases and the lack of a direct control group, the effects of deferasirox on the occurrence of infections and therapy-associated toxicities cannot be conclusively assessed by the results of this study. The lower incidence of bloodstream infections and

invasive fungal diseases compared to a data collection from 2015 is not valid due to the different length of observation periods of the two cohorts. However, the simultaneous occurrence of incompletely suppressed LPI values in three of five patients with proven infections suggests that adequate iron chelation therapy could reduce infectious complications in the context of allogeneic stem cell transplantation. For a complete evaluation of the influence of LPI on the occurrence of infections and transplant-associated toxicities and thus the potential protective effect of deferasirox in the context of allogeneic stem cell transplantation, further controlled studies are required.

It is also systematically demonstrated for the first time that concomitant deferasirox leads to an approximately 35 – 40 % increase of busulfan exposure. Compared to a historical patient cohort, the majority of patients receiving deferasirox required a significant reduction of their busulfan dose to achieve the target AUC. The likely reason is reduced busulfan clearance, which in our study cohort was below the values specified by the manufacturer and reported in pharmacokinetic studies. Simultaneous administration of busulfan and deferasirox can be safely carried out with therapeutic drug monitoring and an appropriate adjustment of the busulfan dose. Overdoses of busulfan did not occur in the study cohort and almost all patients achieved the desired target AUC.

Furthermore, it was shown that the intake of deferasirox is well tolerated during conditioning. There was no increase in gastrointestinal complaints and no high-grade toxicities when taking deferasirox. Progressive kidney failure and third-degree bilirubinemia developed in a single patient each after discontinuation of deferasirox. Although unlikely, a causal relationship cannot be completely ruled out.

Abkürzungsverzeichnis

A

AIBW adjusted ideal body weight
 AML akute myeloische Leukämie
 ATG Antithymozytenglobulin
 AUC Area under the curve

B

BMI body mass index
 BSI blood stream infection
 Bu Busulfan

C

Cy Cyclophosphamid
 CYP Cytochrom P450

D

DFO Deferoxamin
 DFP Deferipron
 DFX Deferasirox
 DHR Dihydrorhodamin
 DLI donor lymphocyte infusion
 DMT1 divalenter Metalltransporter 1

E

EK Erythrozytenkonzentrat
 eLPI enhanced labile plasma iron

F

Flu Fludarabin

G

GF graft failure
 GSH Glutathion

GST Glutathion-S-Transferase

GvHD graft versus host disease

H

HLA humanes Leukozytenantigen
 HOX1 Hämoxygenase 1
 HSCT hematopoietic
 stem cell transplantation

I

IBW ideal body weight
 IFD invasive fungal disease

K

KG Körpergewicht

L

LPI labile plasma iron

M

MAC myeloablative conditioning
 MDS Myelodysplastisches Syndrom
 MHC Majorhistokompatibilitätskomplex
 MMRD mismatch related donor
 MMUD mismatch unrelated donor

MRD matched related donor

MTX Methotrexat

MUD matched unrelated donor

N

NRM non-relapse mortality

NTA Nitrioltriacetat

NTBI non-transferrin-bound iron

O

OS overall survival

P

PBSC peripheral blood stem cells

PFS progression free survival

R

RES Retikuloendotheliales System

RFS relapse-free survival

Rh Rhodamin

RIC reduced intensity conditioning

ROS reactive oxygen species

S

SOS sinusoidales Obstruktionssyndrom

T

TBI transferrin-bound iron

TBW total body weight

TDM therapeutic drug monitoring

TfS Transferrinsättigung

TRM transplant-related mortality

U

UGT UDP-Glukuronyltransferase

UKE Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

W

WBC white blood count

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation in Europa in 2018.....	4
Abbildung 2: Eisenresorption, -verteilung und -recycling im menschlichen Körper und quantitativer Austausch zwischen den verschiedenen Eisenpools.....	11
Abbildung 3: physiologischer Eisenstoffwechsel und seine systemische Regulation	12
Abbildung 4: Pathophysiologie der Eisenüberladung im Rahmen der HSCT, Auswirkung auf klinische Endpunkte und Ansatzpunkte einer Eisenchelationstherapie.....	17
Abbildung 5: Verlauf des LPI und anderer Eisenparameter unter Konditionierung vor HSCT	18
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf des Auftretens von eLPI während allogener HSCT.....	19
Abbildung 7: Einfluss von eLPI auf Mortalität.....	21
Abbildung 8: Studiendesign.....	25
Abbildung 9: Testprinzip LPI-Messung.....	30
Abbildung 10: Plattenbelegung.....	31
Abbildung 11: Konditionierungsregime.....	36
Abbildung 12: Serumferritinwerte der Studienpatienten im Zeitverlauf	38
Abbildung 13: Serumeisenwerte und Transferrinsättigung der Studienpatienten im Zeitverlauf	38
Abbildung 14: Anzahl der Proben pro Tag mit einer TfS $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ und positiven LPI-Werten.....	39
Abbildung 15: LPI-Werte im Verlauf der Transplantation	40
Abbildung 16: Kumulativen AUC von Busulfan vor und nach Dosisanpassung	41
Abbildung 17: Prozentuale Anpassung der Busulfandosis.....	42
Abbildung 18: Serumkreatinin im Zeitverlauf.....	43
Abbildung 19: Bilirubin im Blutplasma im Zeitverlauf.....	44
Abbildung 20: Ausprägung der akuten GvHD	45
Abbildung 21: Kumulative Inzidenz von Infektionen nach Transplantation	45

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Klassifikation der akuten und chronischen GvHD.....	8
Tabelle 2: Bekannte Arzneimittelinteraktionen von Busulfan	10
Tabelle 3: Eigenschaften der verfügbaren Eisenchelatoren.....	22
Tabelle 4: Referenzbereiche der Eisenparameter.....	26
Tabelle 5: Referenzbereiche von Bilirubin und Kreatinin.....	28
Tabelle 6: Patienten- und Krankheitscharakteristika	34
Tabelle 7: Patienten- und Spendercharakteristika.....	35
Tabelle 8: Häufigkeiten Konditionierungsregime und ATG-Dosierung	36
Tabelle 9: Patienten- und Transplantationscharakteristika.....	37
Tabelle 10: Häufigkeit und Ausprägung von Toxizitäten	44
Tabelle 11: Vergleich Patientencharakteristika	52

Literaturverzeichnis

- AFERRIX. 2021. Measuring Non-Transferrin Bound Iron (NTBI) & Labile Plasma Iron (LPI) [Online]. Available: <https://www.aferrix.com/Products.php> [Accessed 30. April 2021].
- ALESSANDRINO, E. P., DELLA PORTA, M. G., BACIGALUPO, A., MALCOVATI, L., ANGE-
LUCCI, E., VAN LINT, M. T., FALDA, M., ONIDA, F., BERNARDI, M., GUIDI, S., LU-
CARELLI, B., RAMBALDI, A., CERRETTI, R., MARENCO, P., PIOLTELLI, P., PASCUTTO,
C., ONETO, R., PIROLINI, L., FANIN, R. & BOSI, A. 2010. Prognostic impact of pre-trans-
plantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic
syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica*,
95, 476-84.
- ANGELUCCI, E. & PILO, F. 2016. Management of iron overload before, during, and after
hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*, 1368, 115-
21.
- ARMAND, P., KIM, H. T., RHODES, J., SAINVIL, M. M., CUTLER, C., HO, V. T., KORETH,
J., ALYEA, E. P., HEARSEY, D., NEUFELD, E. J., FLEMING, M. D., STEEN, H., ANDER-
SON, D., KWONG, R. Y., SOIFFER, R. J. & ANTIN, J. H. 2011. Iron overload in patients with
acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Biol Blood Mar-
row Transplant*, 17, 852-60.
- ARMAND, P., KIM, H. T., VIRTANEN, J. M., PARKKOLA, R. K., ITÄLÄ-REMES, M. A.,
MAJHAIL, N. S., BURNS, L. J., DEFOR, T., TROTTIER, B., PLATZBECKER, U., ANTIN, J.
H. & WERMKE, M. 2014. Iron overload in allogeneic hematopoietic cell transplantation out-
come: a meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20, 1248-51.
- ARMAND, P., SAINVIL, M. M., KIM, H. T., RHODES, J., CUTLER, C., HO, V. T., KORETH,
J., ALYEA, E. P., NEUFELD, E. J., KWONG, R. Y., SOIFFER, R. J. & ANTIN, J. H. 2012.
Does iron overload really matter in stem cell transplantation? *Am J Hematol*, 87, 569-72.
- ARMAND, P., SAINVIL, M. M., KIM, H. T., RHODES, J., CUTLER, C., HO, V. T., KORETH,
J., ALYEA, E. P., NEUFELD, E. J., KWONG, R. Y., SOIFFER, R. J. & ANTIN, J. H. 2013.
Pre-transplantation iron chelation in patients with MDS or acute leukemia and iron overload
undergoing myeloablative allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*, 48, 146-7.
- ARTUL, T. N., LAILA NASSAR; SCHERB, INNA; EFRATI, EDNA; HENIG, ISRAEL; ZU-
CKERMAN, TSILA; KURNIK, DANIEL. Oral levetiracetam is associated with decreased sys-
temic busulfan exposure after oral dosing. 47th Annual Meeting of the European Association
of Bone and Marrow Transplantation (EBMT), 14. - 17. März 2021 2021 virtual.
- AVERBUCH, D. 2019. Bacterial Infections. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. &
KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and
Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer; Copyright 2019, EBMT and the Author(s).
- AYUK, F. & BALDUZZI, A. 2019. Donor Selection for Adults and Pediatrics. In: CARRERAS,
E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic
Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer; Copyright 2019,
EBMT and the Author(s).
- BACIGALUPO, A., BALLEEN, K., RIZZO, D., GIRALT, S., LAZARUS, H., HO, V., APPERLEY,
J., SLAVIN, S., PASQUINI, M., SANDMAIER, B. M., BARRETT, J., BLAISE, D., LOWSKI, R.
& HOROWITZ, M. 2009. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions.
Biol Blood Marrow Transplant, 15, 1628-33.
- BARTELINK, I. H., LALMOHAMED, A., VAN REIJ, E. M., DVORAK, C. C., SAVIC, R. M.,
ZWAVELING, J., BREDIUS, R. G., EGBERTS, A. C., BIERINGS, M., KLETZEL, M., SHAW,
P. J., NATH, C. E., HEMPEL, G., ANSARI, M., KRAJINOVIC, M., THÉORÊT, Y., DUVAL, M.,
KEIZER, R. J., BITTENCOURT, H., HASSAN, M., GÜNGÖR, T., WYNN, R. F., VEYS, P.,
CUVELIER, G. D., MARKTEL, S., CHIESA, R., COWAN, M. J., SLATTER, M. A.,

- STRICHERZ, M. K., JENNISSEN, C., LONG-BOYLE, J. R. & BOELENS, J. J. 2016. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol*, 3, e526-e536.
- BAUTERS, T. 2019. Clinically Relevant Drug Interactions in HSCT. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer; Copyright 2019, EBMT and the Author(s).
- BEARMAN, S. I., APPELBAUM, F. R., BUCKNER, C. D., PETERSEN, F. B., FISHER, L. D., CLIFT, R. A. & THOMAS, E. D. 1988. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 6, 1562-8.
- BOELAERT, J. R., DE LOCHT, M., VAN CUTSEM, J., KERRELS, V., CANTINIEAUX, B., VERDONCK, A., VAN LANDUYT, H. W. & SCHNEIDER, Y. J. 1993. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest*, 91, 1979-86.
- BRADLEY, S. J., GOSRIWITANA, I., SRICHAIRATANAKOOL, S., HIDER, R. C. & PORTER, J. B. 1997. Non-transferrin-bound iron induced by myeloablative chemotherapy. *British Journal of Haematology*, 99, 337-343.
- BREUER, W., GHOTI, H., SHATTAT, A., GOLDFARB, A., KOREN, A., LEVIN, C., RACHMILEWITZ, E. & CABANTCHIK, Z. I. 2012. Non-transferrin bound iron in Thalassemia: differential detection of redox active forms in children and older patients. *Am J Hematol*, 87, 55-61.
- BRISSOT, P., ROPERT, M., LE LAN, C. & LOREAL, O. 2012. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta*, 1820, 403-10.
- BROSNAHAN, G., GOKDEN, N. & SWAMINATHAN, S. 2008. Acute interstitial nephritis due to deferasirox: a case report. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 3356-8.
- BUFFERY, P. J., ALLEN, K. M., CHIN, P. K., MOORE, G. A., BARCLAY, M. L. & BEGG, E. J. 2014. Thirteen years' experience of pharmacokinetic monitoring and dosing of busulfan: can the strategy be improved? *Ther Drug Monit*, 36, 86-92.
- BUGGIA, I., ZECCA, M., ALESSANDRINO, E. P., LOCATELLI, F., ROSTI, G., BOSI, A., PESSION, A., ROTOLI, B., MAJOLINO, I., DALLORSO, A. & REGAZZI, M. B. 1996. Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo). *Anticancer Res*, 16, 2083-8.
- BUSCA, A., FALDA, M., MANZINI, P., D'ANTICO, S., VALFRÈ, A., LOCATELLI, F., CALABRESE, R., CHIAPPELLA, A., D'ARDIA, S., LONGO, F. & PIGA, A. 2010. Iron overload in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: quantification of iron burden by a superconducting quantum interference device (SQUID) and therapeutic effectiveness of phlebotomy. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 115-22.
- CAMASCHELLA, C., NAI, A. & SILVESTRI, L. 2020. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*, 105, 260-272.
- CAO, K., REN, G., LU, C., WANG, Y., TAN, Y., ZHOU, J., ZHANG, Y., LU, Y., LI, N., CHEN, X. & ZHAO, D. 2020. ABCC2 c.-24 C>T single-nucleotide polymorphism was associated with the pharmacokinetic variability of deferasirox in Chinese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 76, 51-59.
- CHANG, H. H., LU, M. Y., LIAO, Y. M., LIN, P. C., YANG, Y. L., LIN, D. T., CHIOU, S. S., JOU, S. T., LIN, K. H. & CHANG, T. T. 2011. Improved efficacy and tolerability of oral deferasirox by twice-daily dosing for patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *Pediatr Blood Cancer*, 56, 420-4.

- CHAUDHRY, H. M., BRUCE, A. J., WOLF, R. C., LITZOW, M. R., HOGAN, W. J., PATNAIK, M. S., KREMERS, W. K., PHILLIPS, G. L. & HASHMI, S. K. 2016. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 605-616.
- CHIRNOMAS, D., SMITH, A. L., BRAUNSTEIN, J., FINKELSTEIN, Y., PEREIRA, L., BERGMANN, A. K., GRANT, F. D., PALEY, C., SHANNON, M. & NEUFELD, E. J. 2009. Deferasirox pharmacokinetics in patients with adequate versus inadequate response. *Blood*, 114, 4009-13.
- CHUNG, H., YU, K. S., HONG, K. T., CHOI, J. Y., HONG, C. R., KANG, H. J., PARK, K. D., SHIN, H. Y. & LEE, S. 2017. A Significant Influence of Metronidazole on Busulfan Pharmacokinetics: A Case Report of Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit*, 39, 208-210.
- COATES, T. D. 2019. Iron overload in transfusion-dependent patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2019, 337-344.
- CORBACIOGLU, S., JABBOUR, E. J. & MOHTY, M. 2019. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25, 1271-1280.
- CREMERS, E. M. P., DE WITTE, T., DE WREEDE, L., EIKEMA, D. J., KOSTER, L., VAN BIEZEN, A., FINKE, J., SOCIÉ, G., BEELEN, D., MAERTENS, J., NAGLER, A., KOBBE, G., ZIAGKOS, D., ITÁLÁ-REMES, M., GEDDE-DAHL, T., SIERRA, J., NIEDERWIESER, D., LJUNGMAN, P., BEGUIN, Y., OZKURT, Z. N., ANAGNOSTOPOULOS, A., JINDRA, P., ROBIN, M. & KRÖGER, N. 2019. A prospective non-interventional study on the impact of transfusion burden and related iron toxicity on outcome in myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation(). *Leuk Lymphoma*, 60, 2404-2414.
- CUSATO, J., ALLEGRA, S., MASSANO, D., DE FRANCIA, S., PIGA, A. & D'AVOLIO, A. 2015. Influence of single-nucleotide polymorphisms on deferasirox C trough levels and effectiveness. *Pharmacogenomics J*, 15, 263-71.
- D'SOUZA, A., FRETAM, C., LEE, S. J., ARORA, M., BRUNNER, J., CHHABRA, S., DEVINE, S., EAPEN, M., HAMADANI, M., HARI, P., PASQUINI, M. C., PEREZ, W., PHELAN, R. A., RICHES, M. L., RIZZO, J. D., SABER, W., SHAW, B. E., SPELLMAN, S. R., STEINERT, P., WEISDORF, D. J. & HOROWITZ, M. M. 2020. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*, 26, e177-e182.
- DAAR, S., PATHARE, A., NICK, H., KRIEMLER-KRAHN, U., HMISSI, A., HABR, D. & TAHER, A. 2009. Reduction in labile plasma iron during treatment with deferasirox, a once-daily oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia. *Eur J Haematol*, 82, 454-7.
- DE SWART, L., HENDRIKS, J. C., VAN DER VORM, L. N., CABANTCHIK, Z. I., EVANS, P. J., HOD, E. A., BRITTENHAM, G. M., FURMAN, Y., WOJCZYK, B., JANSSEN, M. C., PORTER, J. B., MATTIJSSSEN, V. E., BIEMOND, B. J., MACKENZIE, M. A., ORIGA, R., GALANELLO, R., HIDER, R. C. & SWINKELS, D. W. 2016. Second international round robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron and labile plasma iron in patients with iron-overload disorders. *Haematologica*, 101, 38-45.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG E. V. 2018. *Referenzwerte Eisen* [Online]. Available: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/eisen/> [Accessed 25.04.2021 2021].
- DONNELLY, J. P., CHEN, S. C., KAUFFMAN, C. A., STEINBACH, W. J., BADDLEY, J. W., VERWEIJ, P. E., CLANCY, C. J., WINGARD, J. R., LOCKHART, S. R., GROLL, A. H., SORRELL, T. C., BASSETTI, M., AKAN, H., ALEXANDER, B. D., ANDES, D., AZOULAY, E., BIALEK, R., BRADSHAW, R. W., BRETAGNE, S., CALANDRA, T., CALIENDO, A. M., CASTAGNOLA, E., CRUCIANI, M., CUENCA-ESTRELLA, M., DECKER, C. F., DESAI, S.

- R., FISHER, B., HARRISON, T., HEUSSEL, C. P., JENSEN, H. E., KIBBLER, C. C., KONTOYIANNIS, D. P., KULLBERG, B. J., LAGROU, K., LAMOTH, F., LEHRNBECHER, T., LOEFFLER, J., LORTHOLARY, O., MAERTENS, J., MARCHETTI, O., MARR, K. A., MASUR, H., MEIS, J. F., MORRISEY, C. O., NUCCI, M., OSTROSKY-ZEICHNER, L., PAGANO, L., PATTERSON, T. F., PERFECT, J. R., RACIL, Z., ROILIDES, E., RUHNKE, M., PROKOP, C. S., SHOHAM, S., SLAVIN, M. A., STEVENS, D. A., THOMPSON, G. R., VAZQUEZ, J. A., VISCOLI, C., WALSH, T. J., WARRIS, A., WHEAT, L. J., WHITE, P. L., ZAOUTIS, T. E. & PAPPAS, P. G. 2019. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*.
- DÜRKEN, M., NIELSEN, P., KNOBEL, S., FINCKH, B., HERRNRING, C., DRESOW, B., KOHLSCHÜTTER, B., STOCKSCHLÄDER, M., KRÜGER, W. H., KOHLSCHÜTTER, A. & ZANDER, A. R. 1997. Nontransferrin-bound iron in serum of patients receiving bone marrow transplants. *Free Radic Biol Med*, 22, 1159-63.
- ESPOSITO, B. P., BREUER, W., SIRANKAPRACHA, P., POOTRAKUL, P., HERSHKO, C. & CABANTCHIK, Z. I. 2003. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*, 102, 2670-7.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2020a. *Produktinformation Exjade®* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exjade-epar-product-information_de.pdf [Accessed 06.04.2021].
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2020b. *Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Busulfan* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/busulfan-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/0464/201907_de.pdf [Accessed 06.04.2021].
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2021a. *Produktinformation Busilvex®* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/busilvex-epar-product-information_de.pdf [Accessed 06.04.2021].
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2021b. *Produktinformation Ferriprox®* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ferriprox-epar-product-information_de.pdf [Accessed].
- EVEN-OR, E., BECKER-COHEN, R. & MISKIN, H. 2010. Deferasirox treatment may be associated with reversible renal Fanconi syndrome. *Am J Hematol*, 85, 132-4.
- FILIPOVICH, A. H., WEISDORF, D., PAVLETIC, S., SOCIE, G., WINGARD, J. R., LEE, S. J., MARTIN, P., CHIEN, J., PRZEPIORKA, D., COURIEL, D., COWEN, E. W., DINNDORF, P., FARRELL, A., HARTZMAN, R., HENSLEE-DOWNEY, J., JACOBSON, D., MCDONALD, G., MITTMAN, B., RIZZO, J. D., ROBINSON, M., SCHUBERT, M., SCHULTZ, K., SHULMAN, H., TURNER, M., VOGELSANG, G. & FLOWERS, M. E. 2005. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11, 945-56.
- FRITSCH, A. 2014. *Einfluss der Eisenfreisetzung aus Eisenspeichern bei Patienten unter allogener Stammzelltransplantation*. Dissertation, Universität Hamburg.
- FRITSCH, A., LANGEBRAKE, C., NIELSEN, P., BACHER, U., BAEHR, M., DARTSCH, D. C. & KROEGER, N. 2011. Deferasirox (Exjade®) Given During Conditioning Regimen (FLAMSA/Busulfan/ATG) Reduces the Appearance of Labile Plasma Iron in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood*, 118, 3023-3023.
- GANZ, T. 2018. Iron and infection. *Int J Hematol*, 107, 7-15.
- GATTERMANN, N., FINELLI, C., PORTA, M. D., FENAUX, P., GANSER, A., GUERCI-BRESLER, A., SCHMID, M., TAYLOR, K., VASSILIEFF, D., HABR, D., DOMOKOS, G.,

- ROUBERT, B. & ROSE, C. 2010. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res*, 34, 1143-50.
- GAZIEV, D., GIARDINI, C., ANGELUCCI, E., POLCHI, P., GALIMBERTI, M., BARONCIANI, D., ERER, B., MAIELLO, A. & LUCARELLI, G. 1995. Intravenous chelation therapy during transplantation for thalassemia. *Haematologica*, 80, 300-304.
- GLOTZBECKER, B., DUNCAN, C., ALYEA, E., CAMPBELL, B. & SOIFFER, R. 2012. Important Drug Interactions in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: What Every Physician Should Know. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 18, 989-1006.
- GRANGÉ, S., BERTRAND, D. M., GUERROT, D., EAS, F. & GODIN, M. 2010. Acute renal failure and Fanconi syndrome due to deferasirox. *Nephrol Dial Transplant*, 25, 2376-8.
- GREENBERG, P. L., KOLLER, C. A., CABANTCHIK, Z. I., WARSI, G., GLYNOS, T., PALEY, C. & SCHIFFER, C. 2010. Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*, 34, 1560-5.
- GULBIS, A. M., CULOTTA, K. S., JONES, R. B. & ANDERSSON, B. S. 2011. Busulfan and metronidazole: an often forgotten but significant drug interaction. *Ann Pharmacother*, 45, e39.
- HALL, A. M. & UNWIN, R. J. 2019. A Case of Drug-Induced Proximal Tubular Dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*, 14, 1384-1387.
- HASSAN, M., OBERG, G., BJÖRKHOLM, M., WALLIN, I. & LINDGREN, M. 1993. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer Chemother Pharmacol*, 33, 181-6.
- HILKEN, A., LANGEBRAKE, C., WOLSCHKE, C., KERSTEN, J. F., ROHDE, H., NIELSEN, P. & KRÖGER, N. 2017. Impact of non-transferrin-bound iron (NTBI) in comparison to serum ferritin on outcome after allogeneic stem cell transplantation (ASCT). *Ann Hematol*, 96, 1379-1388.
- HOLLER, E., GREINIX, H. & ZEISER, R. 2019. Acute Graft-Versus-Host Disease. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer; Copyright 2019, EBMT and the Author(s).
- HUEZO-DIAZ, P., UPPUGUNDURI, C. R., TYAGI, A. K., KRAJINOVIC, M. & ANSARI, M. 2014. Pharmacogenetic aspects of drug metabolizing enzymes in busulfan based conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Curr Drug Metab*, 15, 251-64.
- JAEKEL, N., LIEDER, K., ALBRECHT, S., LEISMANN, O., HUBERT, K., BUG, G., KRÖGER, N., PLATZBECKER, U., STADLER, M., DE HAAS, K., ALTAMURA, S., MUCKENTHALER, M. U., NIEDERWIESER, D. & AL-ALI, H. K. 2016. Efficacy and safety of deferasirox in non-thalassemic patients with elevated ferritin levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 51, 89-95.
- JANSON, D. 2018. *Einfluss der ATG-induzierten Hyperbilirubinämie auf das Überleben von Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation*. Dissertation, Universität Hamburg.
- KARIMI, M., HAGHPANAH, S., BAHOSH, G., ANSARI, S., AZARKEIVAN, A., SHAHSAVANI, A., BAZRAFESHAN, A. & JANGJOU, A. 2020. Evaluation of Efficacy, Safety, and Satisfaction Taking Deferasirox Twice Daily Versus Once Daily in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 42, 23-26.
- KUSHNER, J. P., PORTER, J. P. & OLIVIERI, N. F. 2001. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 47-61.

- KWIATKOWSKI, J., DUFFNER, U. & ABDEL-MAGEED, A. 2018. Deferasirox Decreases Busulfan Clearance. *Ann Pharmacother*, 52, 497-498.
- LANGEBRAKE, C. W., C.; CHRISTOPEIT, M.; MÜLLER, A.; KRÖGER, N. M. 2019. Busulfan PK-guided dose-adjustment in adult allogeneic stem cell transplantation - single-center experience. *Bone Marrow Transplantation*.
- LEE, J. W., KANG, H. J., KIM, E. K., KIM, H., SHIN, H. Y. & AHN, H. S. 2009. Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*, 44, 793-7.
- LEITCH, H. A., FIBACH, E. & RACHMILEWITZ, E. 2017. Toxicity of iron overload and iron overload reduction in the setting of hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 113, 156-170.
- LIST, A. F., BAER, M. R., STEENSMA, D. P., RAZA, A., ESPOSITO, J., MARTINEZ-LOPEZ, N., PALEY, C., FEIGERT, J. & BESA, E. 2012. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*, 30, 2134-9.
- MADDEN, T., DE LIMA, M., THAPAR, N., NGUYEN, J., ROBERSON, S., COURIEL, D., PIERRE, B., SHPALL, E. J., JONES, R. B., CHAMPLIN, R. E. & ANDERSSON, B. S. 2007. Pharmacokinetics of once-daily IV busulfan as part of pretransplantation preparative regimens: a comparison with an every 6-hour dosing schedule. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13, 56-64.
- MAERTENS, J. A. 2019. Invasive Fungal Infections. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer; Copyright 2019, EBMT and the Author(s).
- MCCUNE, J. S. & HOLMBERG, L. A. 2009. Busulfan in hematopoietic stem cell transplant setting. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 5, 957-969.
- MCGILL, M. R. & JAESCHKE, H. 2013. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*, 30, 2174-87.
- MICHONNEAU, D. & SOCIÉ, G. 2019. GVHD Prophylaxis (Immunosuppression). In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer; Copyright 2019, EBMT and the Author(s).
- MYERS, A. L., KAWEDIA, J. D., CHAMPLIN, R. E., KRAMER, M. A., NIETO, Y., GHOSE, R. & ANDERSSON, B. S. 2017. Clarifying busulfan metabolism and drug interactions to support new therapeutic drug monitoring strategies: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 13, 901-923.
- NAGLER, A. & SHIMONI, A. 2019. Conditioning. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer; Copyright 2019, EBMT and the Author(s).
- NAOUM, F. A., ESPOSITO, B. P., RUIZ, L. P., RUIZ, M. A., TANAKA, P. Y., SOBREIRA, J. T., CANCADO, R. D. & DE BARROS, J. C. 2014. Assessment of labile plasma iron in patients who undergo hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Haematol*, 131, 222-6.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. 2017. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0* [Online]. Available: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf [Accessed 14.04.2021].
- NEMETH, E., RIVERA, S., GABAYAN, V., KELLER, C., TAUDORF, S., PEDERSEN, B. K. & GANZ, T. 2004. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*, 113, 1271-6.

- NGUYEN, L., LEGER, F., LENNON, S. & PUOZZO, C. 2006. Intravenous busulfan in adults prior to haematopoietic stem cell transplantation: a population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 57, 191-8.
- NILSSON, C., ASCHAN, J., HENTSCHE, P., RINGDÉN, O., LJUNGMAN, P. & HASSAN, M. 2003. The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 31, 429-35.
- NOVARTIS PHARMA GMBH. 2020. *Fachinformation Desferal®* [Online]. Available: <https://www.fachinfo.de/pdf/000551> [Accessed 06.04.2021].
- PALMER, J., MCCUNE, J. S., PERALES, M. A., MARKS, D., BUBALO, J., MOHTY, M., WINGARD, J. R., PACI, A., HASSAN, M., BREDESON, C., PIDALA, J., SHAH, N., SHAUGHNESSY, P., MAJHAIL, N., SCHRIBER, J., SAVANI, B. N. & CARPENTER, P. A. 2016. Personalizing Busulfan-Based Conditioning: Considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 1915-1925.
- PANTOPOULOS, K., PORWAL, S. K., TARTAKOFF, A. & DEVIREDDY, L. 2012. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry*, 51, 5705-24.
- PASSWEG, J. R., BALDOMERO, H., CHABANNON, C., BASAK, G. W., CORBACIOGLU, S., DUARTE, R., DOLSTRA, H., LANKESTER, A. C., MOHTY, M., MONTOTO, S., PEFFAULT DE LATOUR, R., SNOWDEN, J. A., STYCZYNSKI, J., YAKOUB-AGHA, I. & KRÖGER, N. 2020. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant*, 55, 1604-1613.
- PENACK, O., PECZYNSKI, C., MOHTY, M., YAKOUB-AGHA, I., STYCZYNSKI, J., MONTOTO, S., DUARTE, R. F., KRÖGER, N., SCHOEMANS, H., KOENECKE, C., PERIC, Z. & BASAK, G. W. 2020a. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Advances*, 4, 6283-6290.
- PENACK, O., PECZYNSKI, C., VAN DER WERF, S., FINKE, J., GANSER, A., SCHOEMANS, H., PAVLU, J., NIITTYVUOPIO, R., SCHROYENS, W., KAYNAR, L., BLAU, I. W., VAN DER VELDEN, W., SIERRA, J., CORTELEZZI, A., WULF, G., TURLURE, P., ROVIRA, M., OZKURT, Z., PASCUAL-CASCON, M. J., MOREIRA, M. C., CLAUSEN, J., GREINIX, H., DUARTE, R. F. & BASAK, G. W. 2020b. Association of Serum Ferritin Levels Before Start of Conditioning With Mortality After alloSCT - A Prospective, Non-interventional Study of the EBMT Transplant Complications Working Party. *Front Immunol*, 11, 586.
- PETZER, V., WERMKE, M., TYMOSZUK, P., WOLF, D., SEIFERT, M., OVACIN, R., BERGER, S., ORTH-HOLLER, D., LOACKER, L., WEISS, G., HAAS, H., PLATZBECKER, U. & THEURL, I. 2019. Enhanced labile plasma iron in hematopoietic stem cell transplanted patients promotes *Aspergillus* outgrowth. *Blood Adv*, 3, 1695-1700.
- PONGTANAKUL, B. & VIPRAKASIT, V. 2013. Twice daily deferasirox significantly improves clinical efficacy in transfusion dependent thalassaemias who were inadequate responders to standard once daily dose. *Blood Cells Mol Dis*, 51, 96-7.
- ROSE, C., ERNST, O., HECQUET, B., MABOUDOU, P., RENOM, P., NOEL, M. P., YAKOUB-AGHA, I., BAUTERS, F. & JOUET, J. P. 2007. Quantification by magnetic resonance imaging and liver consequences of post-transfusional iron overload alone in long term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Haematologica*, 92, 850-3.
- RUSSELL, J. A., TRAN, H. T., QUINLAN, D., CHAUDHRY, A., DUGGAN, P., BROWN, C., STEWART, D., RUETHER, J. D., MORRIS, D., GLICK, S., GYONYOR, E. & ANDERSSON, B. S. 2002. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*, 8, 468-76.

SAHLSTEDT, L., EBELING, F., VON BONSDORFF, L., PARKKINEN, J. & RUUTU, T. 2001. Non-transferrin-bound iron during allogeneic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 113, 836-838.

SAHLSTEDT, L., VON BONSDORFF, L., EBELING, F., PARKKINEN, J., JUVONEN, E. & RUUTU, T. 2009. Non-transferrin-bound iron in haematological patients during chemotherapy and conditioning for autologous stem cell transplantation. *European Journal of Haematology*, 83, 455-459.

SAMEK, M., IVERSEN, K., BELMAR CAMPOS, C., BERNEKING, L., LANGEBRAKE, C., WOLSCHKE, C., AYUK, F., KRÖGER, N. & CHRISTOPEIT, M. 2020. Monocenter study on epidemiology, outcomes, and risk factors of infections in recipients of 166 allogeneic stem cell transplantations during 1 year. *Eur J Haematol*, 105, 126-137.

SIVGIN, S., BALDANE, S., AKYOL, G., KEKLIK, M., KAYNAR, L., KURNAZ, F., PALA, C., ZARARSIZ, G., CETIN, M., ESER, B. & UNAL, A. 2013. The oral iron chelator deferasirox might improve survival in allogeneic hematopoietic cell transplant (alloHSCT) recipients with transfusional iron overload. *Transfus Apher Sci*, 49, 295-301.

SPIERINGS, E. & FLEISCHHAUER, K. 2019. Histocompatibility. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer; Copyright 2019, EBMT and the Author(s).

STEFANOVA, D., RAYCHEV, A., AREZES, J., RUCHALA, P., GABAYAN, V., SKURNIK, M., DILLON, B. J., HORWITZ, M. A., GANZ, T., BULUT, Y. & NEMETH, E. 2017. Endogenous hepcidin and its agonist mediate resistance to selected infections by clearing non-transferrin-bound iron. *Blood*, 130, 245-257.

STEFANOVA, D., RAYCHEV, A., DEVILLE, J., HUMPHRIES, R., CAMPEAU, S., RUCHALA, P., NEMETH, E., GANZ, T. & BULUT, Y. 2018. Hepcidin Protects against Lethal Escherichia coli Sepsis in Mice Inoculated with Isolates from Septic Patients. *Infect Immun*, 86.

SWEISS, K., PATEL, P. & RONDELLI, D. 2012. Deferasirox increases BU blood concentrations. *Bone Marrow Transplant*, 47, 315-6.

SWEISS, K., QUIGLEY, J. G., OH, A., LEE, J., YE, R., RONDELLI, D. & PATEL, P. 2019. A novel drug interaction between busulfan and blinatumomab. *J Oncol Pharm Pract*, 25, 226-228.

TANAKA, C. 2014. Clinical pharmacology of deferasirox. *Clin Pharmacokinet*, 53, 679-94.

VALCÁRCEL, D. & SUREDA, A. 2019. Graft Failure. In: CARRERAS, E., DUFOUR, C., MOHTY, M. & KRÖGER, N. (eds.) *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer; Copyright 2019, EBMT and the Author(s).

VALLEJO, C., BATLLE, M., VÁZQUEZ, L., SOLANO, C., SAMPOL, A., DUARTE, R., HERNÁNDEZ, D., LÓPEZ, J., ROVIRA, M., JIMÉNEZ, S., VALCÁRCEL, D., BELLOCH, V., JIMÉNEZ, M. & JARQUE, I. 2014. Phase IV open-label study of the efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*, 99, 1632-7.

VISANI, G., GUIDUCCI, B., GIARDINI, C., LOSCOCCO, F., RICCIARDI, T. & ISIDORI, A. 2014. Deferasirox improves hematopoiesis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 49, 585-7.

WERMKE, M., ECKOLDT, J., GOTZE, K. S., KLEIN, S. A., BUG, G., DE WREEDE, L. C., KRAMER, M., STOLZEL, F., VON BONIN, M., SCHETELIG, J., LANIADO, M., PLODECK, V., HOFMANN, W. K., EHNINGER, G., BORNHAUSER, M., WOLF, D., THEURL, I. & PLATZBECKER, U. 2018. Enhanced labile plasma iron and outcome in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic haemopoietic cell transplantation (ALLIVE): a prospective, multicentre, observational trial. *Lancet Haematol*, 5, e201-e210.

WERMKE, M., SCHMIDT, A., MIDDEKE, J. M., SOCKEL, K., VON BONIN, M., SCHÖNEFELDT, C., MAIR, S., PLODECK, V., LANIADO, M., WEISS, G., SCHEDELIG, J., EHNINGER, G., THEURL, I., BORNHÄUSER, M. & PLATZBECKER, U. 2012. MRI-Based Liver Iron Content Predicts for Nonrelapse Mortality in MDS and AML Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clinical Cancer Research*, 18, 6460-6468.

WOOD, J. C. 2014. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 210-5.

YEW, C. T., TALAULIKAR, G. S., FALK, M. C., CLAYTON, P., D'ROZARIO, J. & BROWN, M. 2010. Acute interstitial nephritis secondary to deferasirox causing acute renal injury needing short-term dialysis. *Nephrology (Carlton)*, 15, 377.

YIANNIKOURIDES, A. & LATUNDE-DADA, G. O. 2019. A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines (Basel)*, 6.

ZANNINELLI, G., BREUER, W. & CABANTCHIK, Z. I. 2009. Daily labile plasma iron as an indicator of chelator activity in Thalassaemia major patients. *Br J Haematol*, 147, 744-51.

Anlagen

Ethikvotum



Ärztekammer Hamburg | Postfach 76 01 09 | 22051 Hamburg

Herrn
Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger
Onkologisches Zentrum
Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20248 Hamburg



M.H
→ F. Lappach

22.09.2017
Ha/Vo

Bearb.-Nr.: PV5630 (Bitte stets angeben!)
Studientitel: Eisenchelation mit Deferasirox unter Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation

Sehr geehrter Herr Kollege Kröger,

über Ihr oben bezeichnetes, zur Primärberatung vorgelegtes Projekt hat die Ethik-Kommission in ihrer Sitzung am 19.09.2017 ausführlich beraten.

Das Vorhaben entspricht den ethischen und fachrechtlichen Anforderungen. Die Ethik-Kommission stimmt dem Vorhaben zu.

Die Kommission weist darauf hin, dass die Verantwortung des Versuchsleiters für das Forschungsvorhaben und seine Durchführung durch das obige Votum der Kommission nicht berührt wird.

Für den Fall der Durchführung der Studie in Zentren anderer Kammerbereiche geht die Kommission von der Einbindung der lokal zuständigen Ethik-Kommission aus.

Die Ethik-Kommission bittet um Unterrichtung über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, in Verbindung mit Ihrer Stellungnahme.

Die Kommission geht davon aus, dass die personenbezogenen Daten der Probanden/ Patienten den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden.

Zudem erlaubt sich die Kommission die unten folgenden Hinweise und empfiehlt eine entsprechende Überarbeitung der Dokumente. Ggf. im Nachgang vorgelegte, revidierte Unterlagen werden nicht erneut geprüft, da die Beratung der Kommission mit diesem Schreiben beendet ist.

1. Die Abbruchkriterien bzw. das Vorgehen bei veränderte Risikolage sind im Vorfeld zu definieren und anzugeben (vgl. Fragenkatalog, Punkt 4.3.6).

...2

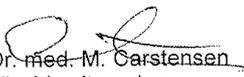
Bearb.-Nr.: PV5630

-2-

2. Die Patienteninformation und Einwilligungserklärung sollten in folgenden Punkten überarbeitet werden:
- a. Es sollte ein laienverständlicher Untertitel ergänzt und die Aufklärung allgemein laienverständlicher verfasst werden.
 - b. Auch die Studienziele sollten deutlich hervorgehoben werden.
 - c. Die Studienleiter sollten namentlich genannt werden.
 - d. Es sollte deutlicher gemacht werden, dass Deferasirox im Rahmen der Studie verabreicht wird und ab welchem Zeitpunkt dies erfolgt.
 - e. Der Lagerungsort der Blutproben muss beschrieben werden.
 - f. Die Folgen für den Teilnehmer im Falle eines Studienabbruchs sollten ebenfalls beschrieben werden.
 - g. Der Datenschutzpassus ist in der Einwilligungserklärung gemäß geltender Gesetze optisch hervorzuheben (Fettdruck, Umrandung o.ä.).
 - h. Es sollte verdeutlicht werden, dass Dritte bei Weitergabe der Daten keinen Zugriff auf die Schlüsselliste haben.
In diesem Zusammenhang sollte auch konkret angegeben werden, an welche Speziallabore eine Weitergabe erfolgt, da diese im Vorfeld bekannt sein sollten.
 - i. Es wird nicht ganz klar, worauf sich die eigentlichen „Einwilligungen“ beziehen. Dies sollte deutlicher gemacht werden (vgl. auch Muster auf der Homepage der EK).

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss des Projektes unaufgefordert ein Abschluss-Bericht übersandt wird (unter Angabe der Bearb.-Nr.), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Mit verbindlicher Empfehlung
im Auftrage der Kommission


Prof. Dr. med. M. Carstensen
- Stellv. Vorsitzender -

P.S. Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage deutschen Rechts und Berufsrechts sowie in Anlehnung an die ICH-GCP.



ETHIK-KOMMISSION DER
**ÄRZTEKAMMER
HAMBURG**
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Ärztekammer Hamburg | Postfach 76 01 09 | 22051 Hamburg

Herrn
PD Dr. rer. medic. C. Langebrake
Onkologisches Zentrum, Interdisziplinäre
Klinik und Poliklinik für
Stammzelltransplantation
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg

20.08.2018
JM/AA

Unsere Bearb.-Nr.: PV5630
Studie: Eisenchelation mit Deferasirox unter Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation
Revid. Unterlagen: Patienteninformation und Einwilligungserklärung Version 3.0

Sehr geehrter Herr Dr. Langebrake,

den Eingang Ihres Schreibens vom 20.07.2018 (eingegangen am 25.07.2018) mit den darin erwähnten Anlagen bestätigen wir.

Die Ethik-Kommission hat die eingereichten Unterlagen geprüft und erhebt keine Einwände gegen eine Fortführung der Studie. Das bereits mitgeteilte positive Beratungsergebnis bleibt hiervon unberührt.

Die Kommission erlaubt sich allerdings folgende Hinweise:

1. Der Datenschutzpassus in der Patienteninformation und Einwilligungserklärung könnte deutlicher markiert werden.
2. Die Kommission empfiehlt, vor Verwendung der Abkürzung „DSGVO“ (ICF S. 5 ff./Einwilligung S. 3 ff.) einmal die vollständige Bezeichnung „EU- Datenschutz Grundverordnung“ zu nennen.
3. In beiden Formularen werden die Begriffe *Pseudonymisieren* und *Anonymisieren* erklärt. Die in Klammern genannten Fundstellen in § 3 Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) gelten aber nicht mehr. Die Legaldefinition für Pseudonymisierung ist geregelt in Art. 4 Ziff. 5 DSGVO. Der Begriff Anonymisierung ist nicht mehr gesetzlich geregelt. Die Erklärung kann aber so bestehen bleiben, allerdings ohne Verweis auf BDSG oder DSGVO.
4. Die Einwilligungserklärung hinsichtlich des Datenschutzes ist missverständlich. Richtig sollte es heißen: „*Ich willige ein in die Verwendung meiner personenbezogenen Daten für dieses Forschungsvorhaben: Ja/Nein*“.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag der Ethik-Kommission


Prof. Dr. med. M. Carstensen
Stellv. Vorsitzender

Bankverbindung: Deutsche Apotheker- und Ärztekbank
IBAN: DE71 3006 0601 0001 3461 13 | BIC: DAAEED33XXX

Weidestraße 122 b | 22083 Hamburg
Telefon: 040 / 20 22 99-240 | Fax: 040 / 20 22 99-410
ethik@aekhh.de | www.aerztekammer-hamburg.de

Patientenaufklärung



Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation
Direktor: Prof. Dr. med. N. Kröger

Zentrum für Onkologie

Martinstraße 52
20246 Hamburg

Gebäude O 24, Raum 113

Telefon: +49 (0) 40 7410-55250

Telefon: +49 (0) 40 7410-54851

Fax: +49 (0) 40 7410-53795

n.kroeger@uke.de

bmt@uke.de

www.uke.de

Patientenaufklärung Untersuchung von Blut

„Eisenchelation mit Deferasirox unter Konditionierung bei allogener Stammzelltransplantation (Pilotstudie)“

(Medikamentöse Behandlung der Eisenfreisetzung während der Konditionierung vor allogener
Stammzelltransplantation)

Version 3.1 vom 27.08.2018

Vorname, Name und Geburtsdatum des
Patienten bzw. Patientenaufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist eine allogene Stammzelltransplantation/Knochenmarktransplantation geplant. Aus diesem Grund werden Sie eine Konditionierungs-Chemotherapie erhalten. Durch den erwünschten durch die Therapie ausgelösten und gewollten Untergang von Zellen kommt es in vielen Fällen zu einer Freisetzung von Eisen. Darüber hinaus liegt bei Ihnen eine chronische Eisenüberladung vor, da Sie



Gerichtsstand: Hamburg
Körperschaft des öffentlichen Rechts
USt-Id: DE 21 8618 948

Bank: HSH Nordbank | BIC: HSHNDE33
BLZ: 210 500 00 | Konto: 104 364 000
IBAN: DE9721 0500 0001 0436 4000

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorstandsvorsitzender)
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus | Joachim Pröllß | Martina Saurin (komm.)



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

wahrscheinlich in der Vergangenheit bereits Erythrozytenkonzentrate („rotes Blut“) erhalten haben, wodurch Ihnen größere Mengen an Eisen zugeführt worden sind. Eine solche Eisenüberladung kann zu einer Organschädigung führen.

Studienziel

In der vorliegenden Untersuchung wollen wir untersuchen, ob eine Therapie mit Deferasirox (einem zugelassenen Medikament, das bei chronischer Eisenüberladung eingesetzt wird), die akute Eisenerfreisetzung während der Konditionierungstherapie reduzieren kann. Des Weiteren möchten wir untersuchen, ob die Therapie mit Deferasirox einen Einfluss auf die Blutspiegel von Busulfan hat. Standardmäßig erfolgt in unserer Klinik bei Patienten, die Busulfan erhalten, eine Überprüfung der Blutspiegel sowie sich daraus ergebenden Dosisanpassungen.

Ablauf

Sie erhalten vom Beginn der Konditionierungstherapie bis zum Tag +3 nach der Stammzelltransplantation einmal täglich das Medikament Deferasirox (Exjade Filmtabletten) zum Einnehmen, sofern bei Ihnen eine chronische transfusionsbedingte Eisenüberladung vorliegt, welche vor Beginn der Therapie mittels eines Laborwerts (Ferritin) festgestellt werden kann.

Um den Einfluss von Deferasirox auf die Eisenerfreisetzung während der Konditionierungstherapie zu bestimmen, werden wir aus Ihrem Blut folgende Parameter messen: Labiles Plasmaeisen (LPI), Serum-Eisen, Serum-Ferritin und Transferrin (zur Berechnung der Transferrin-Sättigung). Dazu benötigen wir an den Tagen der Konditionierungstherapie (je nach Therapieprotokoll 5 bis 10 Tage) sowie an den Tagen +4, +7 und +14 nach der Transplantation eine Blutprobe (ca. 10ml) von Ihnen. Diese wird Ihnen – im Rahmen der routinemäßigen täglichen Blutentnahmen – über den zentralen Venenkatheter entnommen, so dass für diese Untersuchung keine zusätzlichen Blutentnahmen und/oder Venenpunktionen notwendig sind. Wenn eine Entnahme über den zentralen Venenkatheter nicht möglich sein sollte, entfällt die Blutentnahme für diesen Tag (d.h. bei Ihnen wird in einem solchen Fall keine Venenpunktion durchgeführt, um Blut für die hier beschriebenen Untersuchungen zu erhalten). Die Blutproben werden im Forschungslabor der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des UKE (Campus Forschung, Gebäude N27) gelagert.

Um bessere Erkenntnisse über Eisenüberladung und deren Therapie zu gewinnen, möchten wir Sie um die Zustimmung bitten, dieses Blutmaterial aufbewahren zu dürfen, um es dann gegebenenfalls auf weitere Parameter hin untersuchen zu können. Das gewonnene Material wird im Forschungslabor der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation aufbewahrt.

Die Resultate der Blutuntersuchungen werden mit Ihren klinischen Daten (z.B. Auftreten von Nebenwirkungen, Auftreten von Infektionen, Auftreten von Spender-gegen-Wirt-Reaktion [GvHD], Blutspiegel von anderen Medikamenten etc.) kombiniert. Diese Daten werden pseudonymisiert, d.h. es erfolgt durch Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale [z.B. Geschlecht] durch eine spezielle Kennzeichnung zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Diese Maßnahme dient dazu, die Kenntnisnahme der klinischen Daten und der Materialdaten durch Dritte ohne Ihre Einwilligung auszuschließen.

Die geplanten Untersuchungen werden ausschließlich in der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des UKE durchgeführt. Eine Weitergabe an Dritte ist nur in Ausnahmefällen vorgesehen. Diese Ausnahmefälle liegen vor, wenn bestimmte wissenschaftliche Methoden nur in entsprechenden Speziallabors durchgeführt werden können. In diesem Fall werden die Daten pseudonymisiert, d.h. Ihr Name und andere Identifikationsmerkmale werden durch ein Kennzeichen ersetzt. Das dient dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Insbesondere erhalten Dritte keinen Zugriff auf die so genannte Schlüsselliste, über die eine Zuordnung der Proben oder Daten zu einer bestimmten Person möglich ist.



Klinische Forschung ist dringend notwendig, um die Behandlung von Kranken stetig zu verbessern. Die Verantwortung als Leiter der klinischen Studie trägt Prof. Dr. med. Nicolaus M. Kröger, Direktor der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Der wissenschaftliche, pharmakologische Teil der Studie wird von Frau PD Dr. rer. medic. Claudia Langebrake, Apothekerin, geleitet. Für die Einhaltung aller gesetzlichen Anforderungen zur Durchführung dieser Beobachtungsstudie haben alle Beteiligten Sorge zu tragen.

Die Studie wurde der zuständigen Hamburger Ethik-Kommission vorgelegt, durch die eine berufsrechtliche Beratung erfolgte.

Ihre Zustimmung zur Untersuchung des Blutmaterials ist vollkommen freiwillig und kann von Ihnen jederzeit widerrufen werden. In diesem Falle erfolgt die Löschung all Ihrer gespeicherten Daten und die Vernichtung vorhandenen Blutmaterials. Es entstehen Ihnen daraus keine Nachteile für Ihre weitere Behandlung.

Ihre Zustimmung zur Untersuchung Ihres Bluts ist unabhängig von Ihrer ggf. vorliegenden Zustimmung zur Teilnahme an einer Therapiestudie.

Datenschutzrechtliche Informationen

Die im Rahmen des Forschungsvorhabens nach Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Sie werden in Papierform und auf Datenträgern in der Klinikapotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ (verschlüsselt) für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung¹ (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, haben neben den Studienleitern Prof. Dr. med. Nicolaus M. Kröger und PD Dr. rer. medic. Claudia Langebrake nur von diesen ausdrücklich dazu autorisierte Personen in der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation und der Klinikapotheke im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter¹ Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter² Form. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Die geplanten Untersuchungen werden fast ausschließlich im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Eine Weitergabe an Dritte ist nur in Ausnahmefällen vorgesehen. Diese Ausnahmefälle liegen vor, wenn bestimmte wissenschaftliche Untersuchungsmethoden nur in entsprechenden Speziallabors durchgeführt werden können. In diesen Fällen werden die Daten in pseudonymisierter Form weitergegeben.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen.

Dieses Forschungsvorhaben ist durch die zuständige Ethik-Kommission ethisch und fachrechtlich beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsichtnahme in die Studienunterlagen gewährt werden.

Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der „Schlüssel“ gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert².

Im Falle eines Widerrufs der Einverständniserklärung werden die bereits erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert² und in dieser Form weiter genutzt. Eine Löschung bereits anonymisierter² Daten ist nicht möglich.

¹**Pseudonymisieren** ist das Ersetzen eines Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

²**Anonymisieren** ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmbaren natürlichen Person zugeordnet werden können.

Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) festgelegten Rechte informiert (Artikel 12 ff. DSGVO):

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bildet bei klinischen Prüfungen Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DSGVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis. Bei Arzneimittel-Studien ist zusätzlich das Arzneimittelgesetz Rechtsgrundlage, bei Medizinprodukte-Studien entsprechend das Medizinproduktegesetz anzuwenden. Zeitgleich mit der DSGVO tritt in Deutschland das überarbeitete Bundesdatenschutzgesetz (BDSG-neu) in Kraft.

Für die Datenverarbeitung verantwortliche Person

Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf als Sponsor der klinischen Prüfung vertreten durch den Leiter der klinischen Prüfung Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger.

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Prüfung erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer kostenfreien Kopie) (Artikel 15 DSGVO, §34 BDSG-neu).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht, Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DSGVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DSGVO, §35 BDSG-neu).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht, eine Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, aber nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DSGVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die sie betreffenden personenbezogenen Daten, die sie dem Verantwortlichen für die klinische Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DSGVO).



Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DSGVO, §36 BDSG-neu). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DSGVO). Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Im Falle des Widerrufs müssen Ihre personenbezogenen Daten grundsätzlich gelöscht werden (Artikel 7, Absatz 3 DSGVO). Es gibt allerdings Ausnahmen, nach denen die bis zum Zeitpunkt des Widerrufs erhobenen Daten weiter verarbeitet werden dürfen, z.B. bei Studien nach dem Arzneimittelgesetz (siehe § 40 Abs. 2a Nr. 3 a–c AMG) oder wenn die weitere Datenverarbeitung zur Erfüllung einer rechtlichen Verpflichtung erforderlich ist (Art. 17 Abs. 3 b DSGVO).

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an den Prüfer Ihres Prüfzentrums.

Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DSGVO verstößt:

Datenschutz: Kontaktdaten der Aufsicht des Leiters der klinischen Prüfung

Datenschutzbeauftragter	Datenschutz-Aufsichtsbehörde
Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf	Der Landesbeauftragte für den Datenschutz Hamburg
Martinstraße 52	Klosterwall 6
20246 Hamburg	20095 Hamburg
040 / 7410 - 56890	040 / 42854 - 4040
m.jaster@uke.de	mailbox@datenschutz.hamburg.de



Weitere Informationen

Falls im Verlauf der Studie wichtige neue Erkenntnisse bekannt werden, die sich auf Ihre weitere Teilnahme an dieser Studie auswirken könnten, werden Sie darüber umgehend informiert.

Bitte nutzen Sie die Gelegenheit und stellen Sie uns weitere Fragen, wenn Unklarheiten bestehen. Wir hoffen auf Ihre Zustimmung zu diesem Forschungsprojekt.

Ansprechpartner und Studienleiter sind:

PD Dr. rer. medic. Claudia Langebrake

Fachapothekerin für Klinische Pharmazie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation / Klinikapotheke

Martinistraße 52 – 20246 Hamburg

Telefon: 040/7410-56583

E-Mail: c.langebrake@uke.de

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger (LKP)

Direktor der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation

Martinistraße 52 – 20246 Hamburg

Telefon: 040/7410-54851

E-Mail: n.kroeger@uke.de

Patienteneinwilligung



Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation
Direktor: Prof. Dr. med. N. Kröger

Zentrum für Onkologie

Martinistraße 52
20246 Hamburg

Gebäude O 24, Raum 113

Telefon: +49 (0) 40 7410-55250

Telefon: +49 (0) 40 7410-54851

Fax: +49 (0) 40 7410-53795

n.kroeger@uke.de

bmt@uke.de

www.uke.de

Einwilligungserklärung für Patienten/innen zur Studie

„Eisenchelation mit Deferasirox unter Konditionierung bei allogener Stammzelltransplantation (Pilotstudie)“

(Medikamentöse Behandlung der Eisenfreisetzung während der Konditionierung vor allogener
Stammzelltransplantation)

Version 3.1 vom 27.08.2018

Name, Vorname, Geburtsdatum der/des Patientin/Patienten

Ich wurde durch _____

Name, Vorname des aufklärenden Prüfarztes

über die Studie informiert. Ich habe die schriftliche Information zur oben genannten Studie erhalten. Mir wurde eine Kopie meiner unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie ausgehändigt. Ich habe beide Dokumente erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel, den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.



Gerichtsstand: Hamburg
Körperschaft des öffentlichen Rechts
USt-Id: DE 21 8618 948

Bank: HSH Nordbank | BIC: HSHNDE33
BLZ: 210 500 00 | Konto: 104 364 000
IBAN: DE9721 0500 0001 0436 4000

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorstandsvorsitzender)
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus | Joachim Pröllß | Martina Saurin(komm.)



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile bei der weiteren Behandlung entstehen.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen. Diese wurden mir zufriedenstellend und vollständig beantwortet. Zusätzlich zur schriftlichen Information wurden folgende Punkte besprochen:

Ich wurde über folgende datenschutzrechtliche Informationen aufgeklärt:

Die im Rahmen des Forschungsvorhabens nach Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Sie werden in Papierform und auf Datenträgern in der Klinikapotheke des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ (verschlüsselt) für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung¹ (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, haben neben den Studienleitern Prof. Dr. med. Nicolaus M. Kröger und PD Dr. rer. medic. Claudia Langebrake nur von diesen ausdrücklich dazu autorisierte Personen in der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation und der Klinikapotheke im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter¹ Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter² Form. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Die geplanten Untersuchungen werden fast ausschließlich im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Eine Weitergabe an Dritte ist nur in Ausnahmefällen vorgesehen. Diese Ausnahmefälle liegen vor, wenn bestimmte wissenschaftliche Untersuchungsmethoden nur in entsprechenden Speziallabors durchgeführt werden können. In diesen Fällen werden die Daten in pseudonymisierter Form weitergegeben.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen.

Dieses Forschungsvorhaben ist durch die zuständige Ethik-Kommission ethisch und fachrechtlich beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsichtnahme in die Studienunterlagen gewährt werden.

Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der „Schlüssel“ gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert².

Im Falle eines Widerrufs der Einverständniserklärung werden die bereits erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert² und in dieser Form weiter genutzt. Eine Löschung bereits anonymisierter² Daten ist nicht möglich.

¹**Pseudonymisieren** ist das Ersetzen eines Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

²**Anonymisieren** ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können.

Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) festgelegten Rechte informiert (Artikel 12 ff. DSGVO):

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bildet bei klinischen Prüfungen Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DSGVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis. Bei Arzneimittel-Studien ist zusätzlich das Arzneimittelgesetz Rechtsgrundlage, bei Medizinprodukte-Studien entsprechend das Medizinproduktegesetz anzuwenden. Zeitgleich mit der DSGVO tritt in Deutschland das überarbeitete Bundesdatenschutzgesetz (BDSG-neu) in Kraft.

Für die Datenverarbeitung verantwortliche Person

Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf als Sponsor der klinischen Prüfung vertreten durch den Leiter der klinischen Prüfung Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger.

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Prüfung erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer kostenfreien Kopie) (Artikel 15 DSGVO, §34 BDSG-neu).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht, Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DSGVO).

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DSGVO, §35 BDSG-neu).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht, eine Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, aber nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DSGVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die sie betreffenden personenbezogenen Daten, die sie dem Verantwortlichen für die klinische Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DSGVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DSGVO, §36 BDSG-neu). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DSGVO). Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Im Falle des Widerrufs müssen Ihre personenbezogenen Daten grundsätzlich gelöscht werden (Artikel 7, Absatz 3 DSGVO). Es gibt allerdings Ausnahmen, nach denen die bis zum Zeitpunkt des Widerrufs erhobenen Daten weiter verarbeitet werden dürfen, z.B. bei Studien nach dem Arzneimittelgesetz (siehe § 40 Abs. 2a Nr. 3 a–c AMG) oder wenn die weitere Datenverarbeitung zur Erfüllung einer rechtlichen Verpflichtung erforderlich ist (Art. 17 Abs. 3 b DSGVO).

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an den Prüfer Ihres Prüfzentrums.

Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DSGVO verstößt:

Datenschutz: Kontaktdaten der Aufsicht des Leiters der klinischen Prüfung

Datenschutzbeauftragter	Datenschutz-Aufsichtsbehörde
Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf	Der Landesbeauftragte für den Datenschutz Hamburg
Martinstraße 52	Klosterwall 6
20246 Hamburg	20095 Hamburg
040 / 7410 - 56890	040 / 42854 - 4040
m.jaster@uke.de	mailbox@datenschutz.hamburg.de



Ich erkläre hiermit meine freiwillige Einwilligung zur Teilnahme an der oben genannten Studie (Eisenchelation mit Deferasirox unter Konditionierung bei allogener Stammzelltransplantation). Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert. Mir ist bekannt, dass bei dieser Beobachtungsstudie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach den gesetzlichen Bestimmungen. Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde mir ausgehändigt.

Ich willige in die Teilnahme an dem oben genannten Forschungsvorhaben ein: ja/nein

Ich willige in die Verwendung meiner personenbezogenen Daten für dieses Forschungsvorhaben ein: ja/nein

Alle meine Fragen wurden ausreichend beantwortet: ja/nein

Mir wurden Abschriften/Kopien der Information und Einwilligungserklärung ausgehändigt.

Name, Vorname der/des Patientin/Patienten

Ort/Datum (eigenhändig)

Unterschrift der/des Patientin/Patienten

Bestätigung des aufklärenden Arztes

Die/Der Patientin/Patient wurde von mir nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes und den ICH-GCP Richtlinien über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Teilnahme an der Studie in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt. Ich konnte ihre/seine Frage/n zur Zufriedenheit beantworten. Die/Der Patientin/Patient hat ohne Zwang die Einwilligung in die Studienteilnahme erklärt. Eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung habe ich der/dem Patientin/Patienten ausgehändigt.

Name, Vorname der/des aufklärenden Ärztin/Arztes

Ort/Datum (eigenhändig)

Unterschrift der/des aufklärenden Ärztin/Arztes

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand zwischen Juli 2018 und April 2021 an der Klinik für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter der Anleitung von Frau PD Dr. rer. medic. Claudia Langebrake.

Bei ihr möchte ich mich nicht nur für die Bereitstellung des Themas und die großartige fachliche Anleitung, sondern auch von ganzem Herzen für ihre engagierte Betreuung bedanken. Sowohl die konstruktiv-inhaltlichen Diskussionen und persönlichen Gespräche als auch ihre Fähigkeit für das wissenschaftliche Arbeiten zu begeistern, haben die Fertigstellung dieser Arbeit erst möglich gemacht.

Herrn Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger möchte ich für die Überlassung des Themas danken und für die Möglichkeit während der Beschäftigung an der Klinik einen Einblick in das spannende Feld der hämatopoetischen Stammzelltransplantation zu erhalten.

Meinen ärztlichen Kolleg:innen danke ich für die Hilfe beim Identifizieren und Einschließen der Studienpatient:innen. Zudem gilt mein großer Dank den Stationssekretärinnen und den Mitarbeiter:innen der Pflege für die zuverlässige Koordination und Durchführung der Probenentnahme und den Mitarbeiter:innen des KMT-Labors für die Aufbereitung und Lagerung des Studienmaterials.

Herrn Dr. Marco Heestermans und Frau Kristin Klätschke vom Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin gilt mein herzlicher Dank für die Beratung und die praktischen Hilfestellungen bei der Durchführung der LPI-Messungen.

Herrn Adrin Dadkhah aus der Klinikapotheke möchte ich für sein Mitwirken bei den pharmakokinetischen Berechnungen und für die Analyse der GST-Polymorphismen danken.

Für das kritische Korrekturlesen, die hilfreichen Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge bedanke ich mich bei Anne, Dietlinde, Martin und Vivian.

Dankbar bin ich auch meinen Freunden für den Zuspruch in dieser Zeit und meinem Freund Martin, der mich nicht nur bei technischen und mathematischen Fragen unterstützt, sondern auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit auch immer wieder bestärkt und aufgemuntert hat. Vielen Dank, dass ihr die Nerven behaltet als ich sie längst verloren hatte!

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir nicht nur mein Medizinstudium und damit den Zugang zu einem wunderbaren Beruf ermöglicht haben, sondern auch nie daran zweifeln, dass ich meine angestrebten Ziele erreichen kann.

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Ort/Datum

Unterschrift