

---

# Transfusie-afhankelijkheid is geassocieerd met aanwezigheid van toxische ijzersoorten en slechtere overleving bij patiënten met een laag-risico myelodysplastisch syndroom

Marlijn Hoeks, internist-hematoloog Radboudumc Nijmegen  
PhD student CCTR Sanquin Leiden

---



Radboudumc

---

# Achtergrond

- Patiënten met een laag-risico MDS (LRMDS) zijn vatbaar voor ijzertoxiciteit door langdurige ijzerstapeling door RBC transfusies dan wel ineffektieve erythropoëse
- Niet aan transferrine gebonden ijzer (NTBI) en labiel plasma ijzer (LPI) zijn toxische ijzersoorten die kunnen mediëren in celschade via oxidatieve stress.

**Different mechanisms of increased iron uptake**

**When transferrin saturation exceeds 70 %:  
NTBI and LPI form in Plasma**

**Iron overload with organ damage**

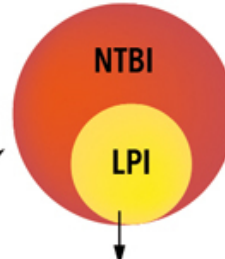
Intestinal iron hyperabsorption



Frequent blood transfusions

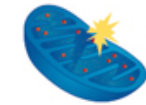


**Transferrin saturation**



Uncontrolled uptake by cells,  
formation of reactive oxygen species

**ROS**



Mitochondrial damage



Lipid-  
peroxidation



DNA-  
damage



Lysosomes



Protein-  
denaturation



Heart

Liver

Pancreas

Endocrine organs,  
e.g. pituitary,  
gonads

---

# Doel

- Beschrijven:
  - Veranderingen in ijzermetabolisme in de tijd
  - Aanwezigheid van toxische ijzersoorten
  - Impact op overleving

---

# Methoden

- EUMDS registratiestudie verzamelt prospectieve data van nieuw gediagnosticeerde LR-MDS patiënten uit 145 centra in 17 landen sinds 2008
- 247 patiënten elke 6 maanden: ferritine, transferrinesaturatie (TSAT), hepcidine-25, soluble transferrine receptor (sTfR) en toxische ijzersoorten (NTBI en LPI).
- Kaplan Meier curves en Cox model

---

# Resultaten

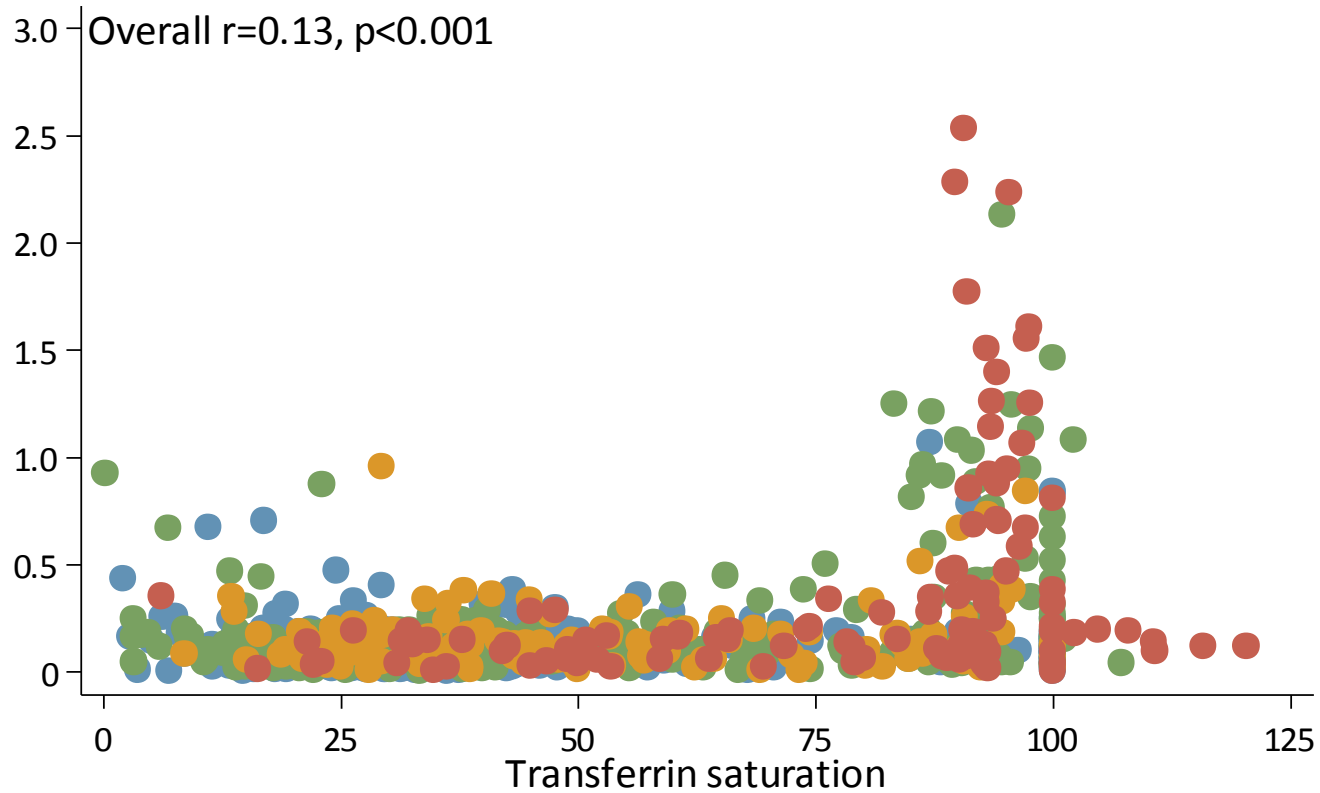
## Patiëntkarakteristieken

N=247	
Mannen	66%
Mediane leeftijd	73.0 jr
IPSS-R:	
-Zeer laag/laag	66.0%
-Intermediair	12.1%
-Hoog/zeer hoog	1.6%
-onbekend	20.2%
Groep:	
-Non-RS transfusie-onafhankelijk	57.1%
-Non-RS transfusie-afhankelijk	17.8%
-RS transfusie-onafhankelijk	17.8%
-RS transfusie-afhankelijk	7.3%

---

# Resultaten

- Transfusie-afhankelijk + ringsideroblasten: ↑↑ waardes van:
  - Serum ferritine, transferrine saturatie, LPI en NTBI
- Transfusie-onafhankelijk - ringsideroblasten: ↓↓ waardes van:
  - Serum ferritine, transferrine saturatie, LPI en NTBI
- Sterkste stijging van serum ferritine en NTBI in transfusie-afhankelijke groep (+ en - ringsideroblasten)



● non-RS, TI:  $r=-.03$ ,  $p=0.482$

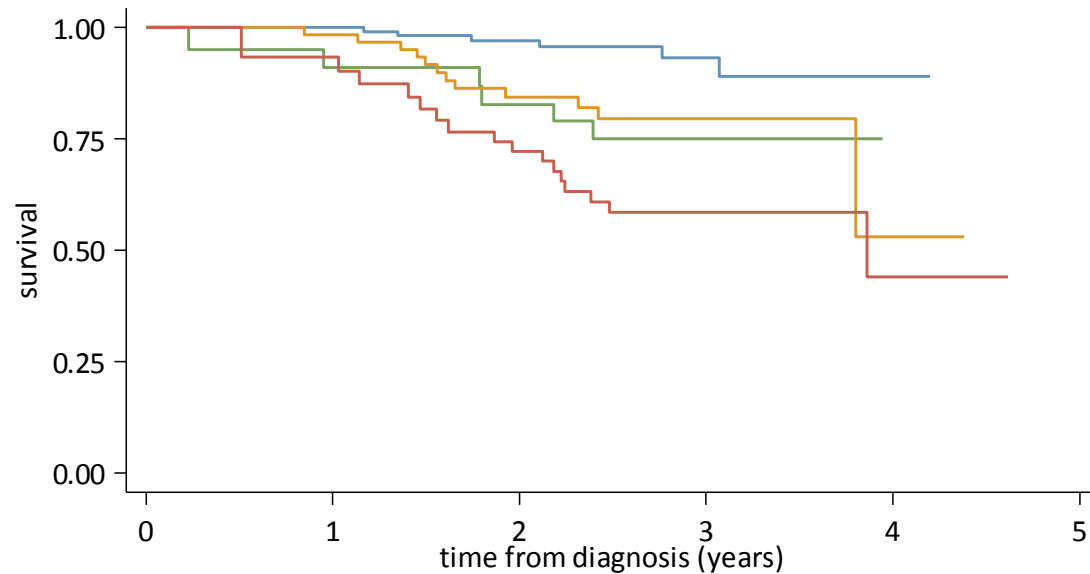
● non-RS, TD:  $r=0.21$ ,  $p=0<0.001$

● RS, TI:  $r=0.05$ ,  $p=0.538$

● RS, TD:  $r=0.39$ ,  $p=0<0.001$



## Kaplan Meier totale overleving gestratificeerd voor LPI en transfusie-afhankelijkheid



Number at risk

lpi<llod,TI	165	126	73	29	1	0
lpi>=llod,TI	22	23	21	12	0	0
lpi<llod,TD	52	60	43	8	2	0
lpi>=llod,TD	8	31	32	11	2	0

— lpi<llod,TI — lpi>=llod,TI — lpi<llod,TD — lpi>=llod,TD

Vergelijkbare resultaten voor progressie-vrije overleving

Cox model of overall survival by labile plasma iron level (above or below lowest level of detection) and transfusion status as time varying variables

	Unadjusted		Adjusted <sup>1</sup>	
	Hazard ratio (95% CI)	p	Hazard ratio (95% CI)	p
Labile plasma iron < LLOD <sup>2</sup>	1	-	1	-
Labile plasma iron ≥ LLOD <sup>2</sup>	3.1 (1.6 - 5.8)	<0.001	3.0 (1.5 - 5.7)	0.001
Labile plasma iron < LLOD <sup>2</sup> , TI <sup>3</sup>	1	-	1	-
Labile plasma iron ≥ LLOD <sup>2</sup> , TI <sup>3</sup>	4.1 (1.3 - 12.7)	0.02	4.1 (1.3 - 12.6)	0.02
Labile plasma iron < LLOD <sup>2</sup> , TD <sup>4</sup>	3.9 (1.4 - 10.3)	0.007	2.8 (1.0 - 7.9)	0.046
Labile plasma iron ≥ LLOD <sup>2</sup> , TD <sup>4</sup>	7.7 (3.0 - 19.9)	<0.001	6.0 (2.2 - 16.2)	<0.001

<sup>1</sup>adjusted for age at diagnosis and IPSS-R category; <sup>2</sup>below the lowest level of detection; <sup>3</sup>transfusion independent; <sup>4</sup>transfusion dependent.

---

# Conclusie

- Transfusie-afhankelijkheid en aanwezigheid ringsideroblasten geassocieerd met toxische ijzersoorten
- Toxische ijzersoorten zijn geassocieerd met een slechtere overleving

---

# Plannen

- MDA metingen incorporeren als a marker oxidatieve stress
- Updaten referentiewaarden LPI en MDA n.a.v. metingen in referentiepopulatie >65 jaar, gezonde deelnemers.

---

# Vragen?

