

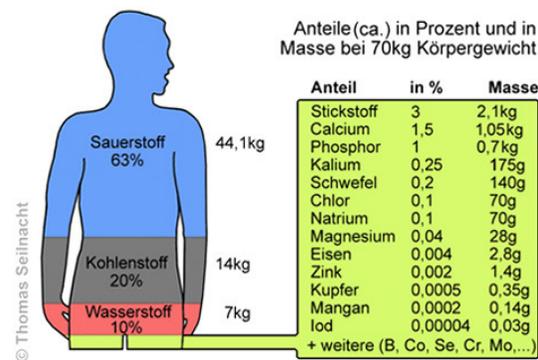
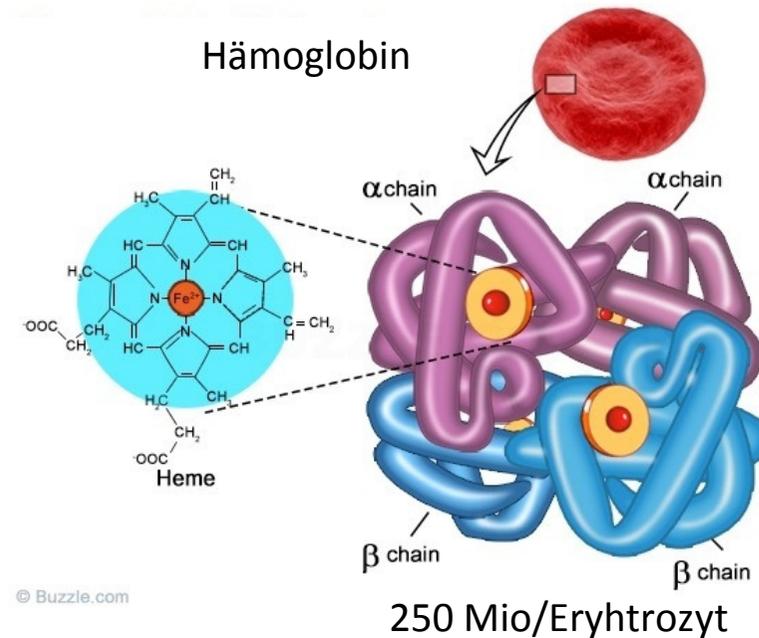
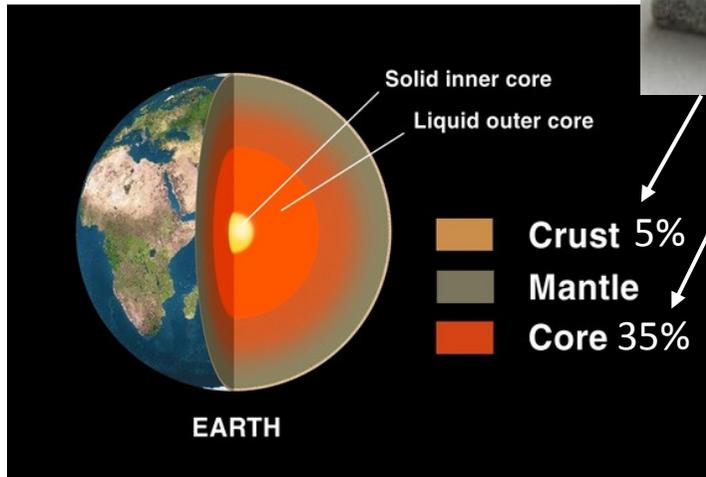
Eisen – AA – PNH - SZT viel hilft viel?

Ulm, 22.03.2014

Jens Panse

Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation,
jpanse@ukaachen.de

Eisen

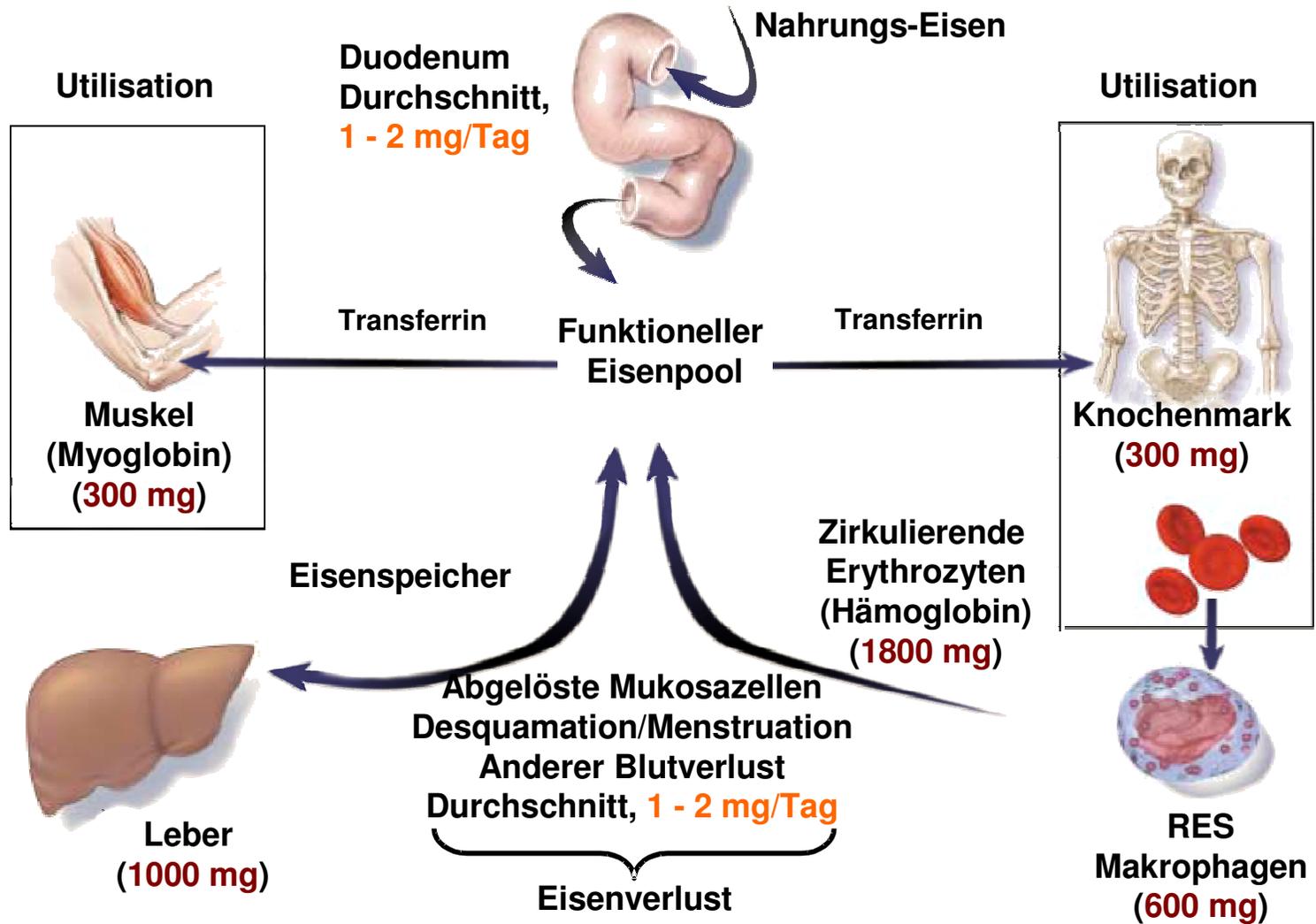


- größter Eisenanteil in den roten Blutkörperchen (Hämoglobin, Sauerstofftransport)
- im Muskel Myoglobin (Sauerstoffspeicherung im Muskel)
- Zytochrome ("Verbrennung" von Nahrung)

¹nasa.gov, ²chemwiki.ucdavis.edu

Eisenstoffwechsel 1

1 ml Blut = 0,4 mg Eisen
 1 L Blut = 400 mg Eisen
 1 EK = 200 mg Eisen



Eisenstoffwechsel 2

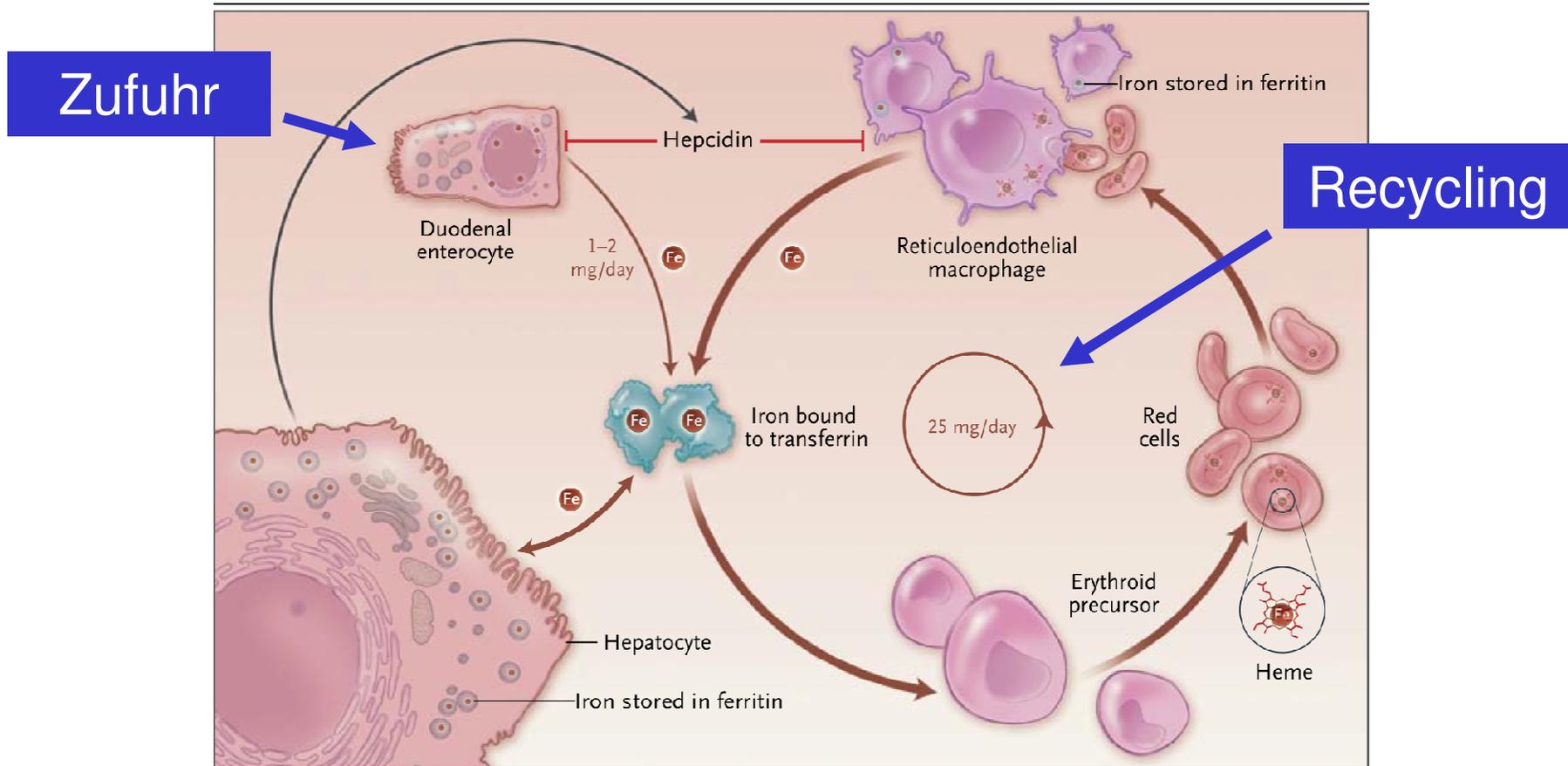


Figure 1. Iron Cycle.

Duodenal enterocytes absorb approximately 1 to 2 mg of iron per day to offset losses. Absorbed iron circulates bound to transferrin and is used primarily by erythroid precursors in the synthesis of heme. Reticuloendothelial macrophages clear senescent erythrocytes and release the iron from heme to export it to the circulation or store it in ferritin. Hepatocytes are another site of iron storage as ferritin and the principal site of production of the peptide hormone hepcidin. Hepcidin blocks the release of iron from enterocytes and reticuloendothelial macrophages by degrading the iron exporter ferroportin.

NEJM 2012

Eisenmangel - Parameter

Parameter	Normwert	Anmerkung
Eisen	Bestimmung obsolet	nur zur Bestimmung der Transferrinsättigung notwendig
Transferrinsättigung	16-45%	nur bei starker Erniedrigung aussagekräftig
MCV/MCH	80-96 fl/28-33pg	erst bei manifestem Eisenmangel auffällig
Ferritin	F > 15µg/L M > 30 µg/L	Erfassung der Speichereisenreserve, Akutphaseprotein, erhöht bei Lebererkrankungen, SS, Entzündung, Malignom
Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)	testabhängig	Erhöhte Werte auch bei gesteigerter Erythropoese (z.B. Hämolyse), ↑sTfR bei ACD = zusätzlicher Eisenmangel
Anteil hypochromer Erythrozyten (HYPO)	< 2.5%	gut geeignet zur Eisenmangelerfassung bei Dialysepatienten unter EPO-Therapie
Retikulozytenhämoglobin CHR (Bayer Diagnostics) Re-He (Sysmex)	> 28 pg	zeitnaher Parameter zur Erfassung von eisendefizienter Erythropoese (funktioneller Eisenmangel)
Zinkprotoporphyrin (ZPP)	< 40 µmol/mol Häm	Screeningparameter für eisendefiziente Erythropoese

$$\text{Transferrinsättigung [\%]} = \frac{\text{Serumeisen } [\mu\text{mol/l}]}{\text{Transferrin im Serum } [\text{mg/dl}]} \times 398$$

Eisenmangel – i.v. Therapie

- dreiwertiger Glukonat-Komplex (**Ferrlecit[®]**) max. Tagesdosis 62,5 mg
- Eisen-Carboxymaltose (**Ferinject[®]**) max. Tagesdosis 1000 mg
- Hydroxid-Saccharose-Komplex (**Venofer[®]**) max. Tagesdosis 200 mg
- zu schnelle i.v. Applikation -> Flushsymptomatik -> LANGSAME Gabe.

Eisenmangel – orale Therapie

- zweiwertig (Fe^{2+})
(**Ferrosanol[®]**, **Ferrum Hausmann[®]**, **Ferrum Verla[®]**, **Ceferro[®]**, **Dreisafer[®]**,
Eisentabletten-RatiopharmN[®] und andere)
Tagesdosis 50 -200 mg, VOR Mahlzeiten einnehmen, kein Schwarzer Tee,
Kaffee, Milch
- dreiwertig (Fe^{3+}) (**Ferrum Hausmann Sirup[®]**)
Tagesdosis 50 -200 mg, ZU DEN Mahlzeiten einnehmen

Eisen - PNH

Aktuelle Leitlinien der DGHO, OeGHO und SGH+SSH zur Therapie der PNH ⁽¹⁾

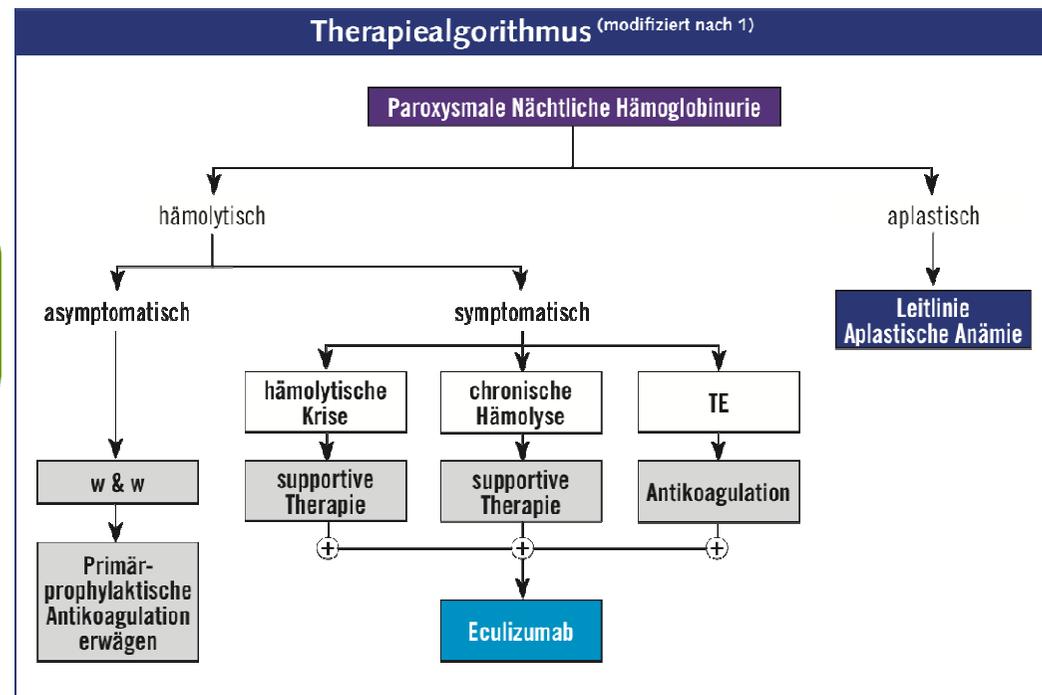
SOL12/GE10

Eine ausführliche Darstellung der PNH-Leitlinien finden Sie auf Onkopedia:

<http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/paroxysmale-naechtlige-haemoglobinurie-pnh>

Allgemeine Maßnahmen ⁽¹⁾

- Erythrozytentransfusion
→ kurzfristige Korrektur der Anämie
- Gabe von Folsäure
→ Stimulierung der Erythropoese
- **Orale Eisensubstitution**
→ bei Mangel unter Kontrolle der Eisenspeicher (Ferritin, Transferrin-Sättigung, Retikulozytenhä-moglobin)
- Bakterielle Infektionen
→ Gefahr der hämolytischen Krise frühzeitig und konsequent therapieren
- Bei hämolytischen Krisen ausreichende Hydratation
- Kurzfristige Steroidstoßtherapie
→ mögl. positiver Einfluss auf Schwere und Dauer hämolytischer Krisen
→ als Dauertherapie nicht empfohlen



- keine Aktivierung von terminalem Komplement
- keine Bildung des terminalen Komplementkomplexes

Laborwerte unter Eculizumab bei PNH Patienten

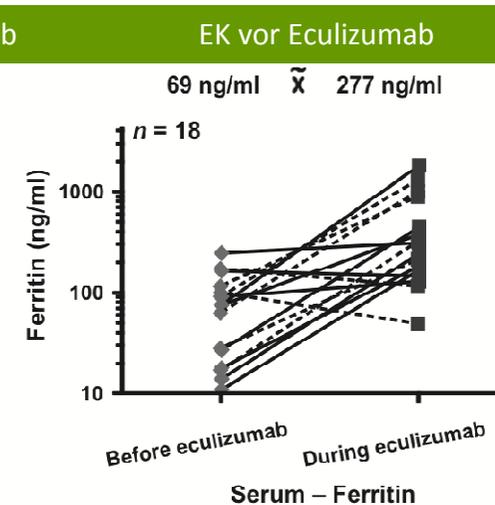
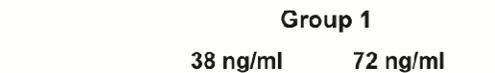
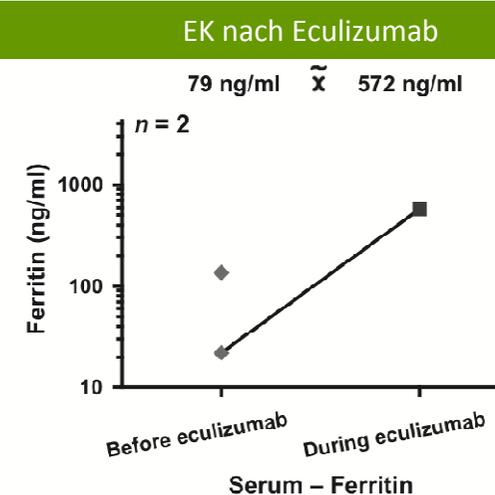
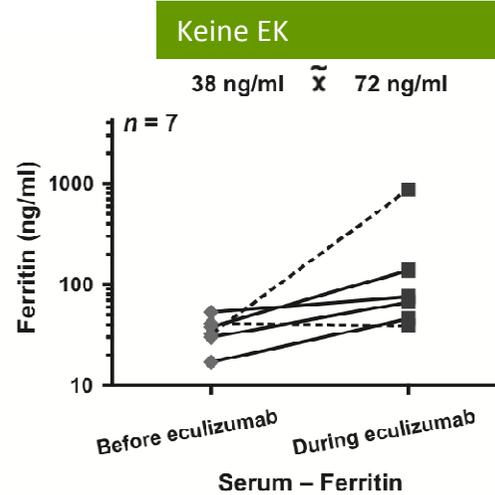
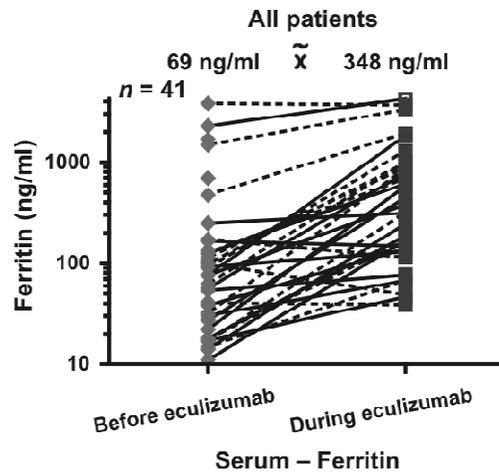
41 Pat. (23 Frauen/18 Männer)

Median (Min.-Max.)	Hb (g/dl)	LDH (U/l)	Bilirubin gesamt (μ mol/l)	Ferritin (ng/ml)
vor Eculizumab	9,2 (5,0-14,4)	1657 (344-5191)	29,8 (5,1-140,0)	69 (11-3821)
unter Eculizumab	10,3 (5,9-14,9)	258 (93-1829)	27,4 (5,1-77,0)	348 (39-4196)

B. Höchsmann et al., Vox Sang (2012), 102; 159-166

Ferritin unter Eculizumab bei PNH Patienten

41 Pat. (23 Frauen/18 Männer)

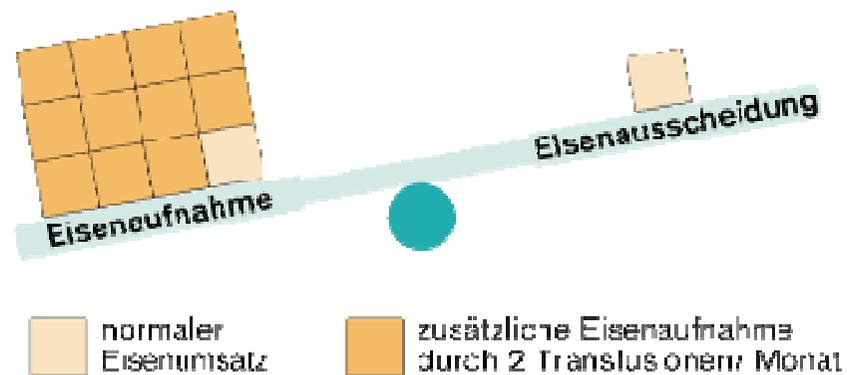


— Classical PNH
- - - PNH in context of another bone marrow disorder

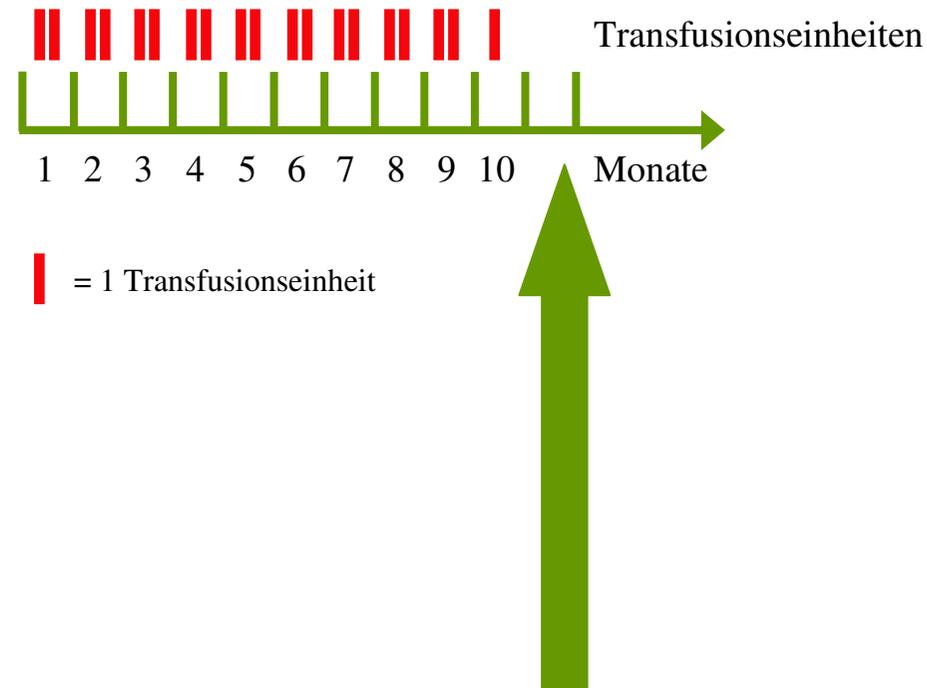
B. Höchsmann et al., Vox Sang (2012), 102; 159-166

Eisenstoffwechsel 3

- Gesamteisengehalt des Körpers: 3 - 4 g
- Täglicher Eisenbedarf: 1 - 2 mg
- Täglicher Eisenverlust: 1 - 2 mg (Epithelabschilferung und Blutungen)
- Der Körper besitzt keinen aktiven Ausscheidungsmechanismus für Eisen



Eisenüberladung (Beispiel MDS)



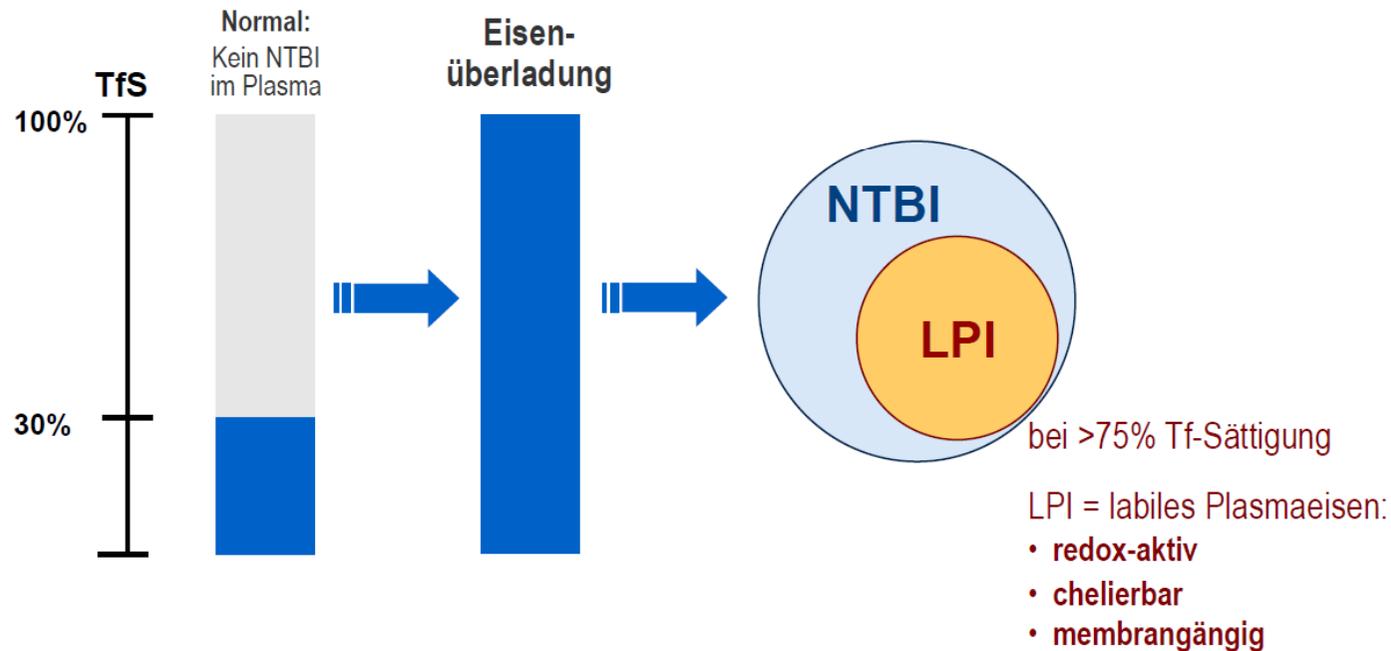
**Erreichen des Serumferritin-Schwellenwertes
von 1000 ng/ml**

- Im Mittel nach 10,8 Monaten
- Nach ca. 20 Einheiten/Jahr

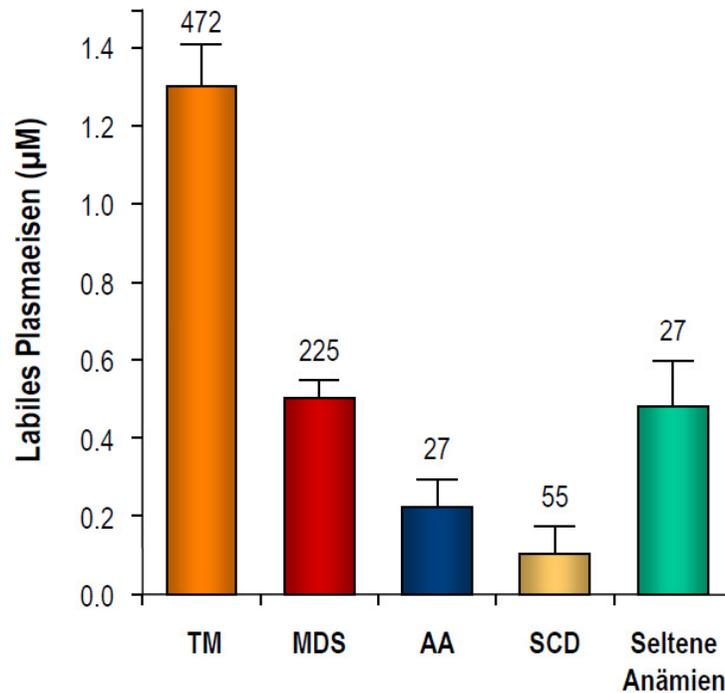
Malcovati et al., J Clin Oncol 2005;23(30):1-10

Non-transferrin-bound iron (NTBI)

NTBI erscheint im Plasma, wenn die Eisenbindungskapazität des Transferrins überschritten wird (TfS > 60–70%)

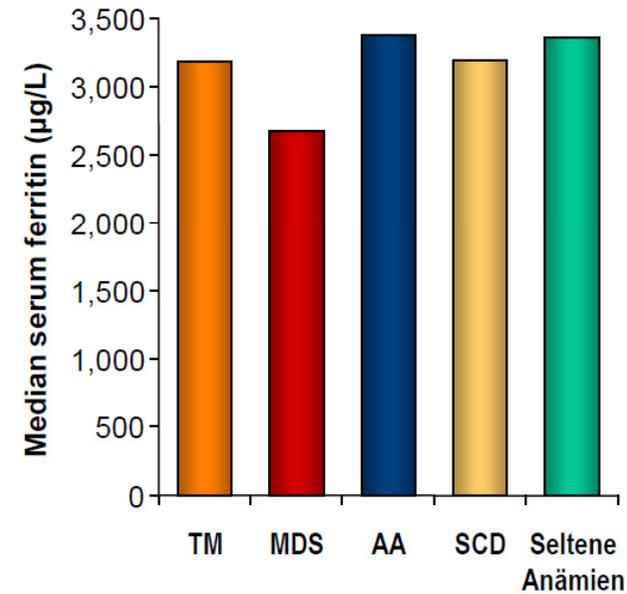


LPI bei MDS und anderen Erkrankungen (vergleichbare transfusionsbedingte Eisenüberladung)



LPI Ausgangswerte in der EPIC-Studie

AA = aplastische Anämie;
SCD = sickle cell disease;
TM = Thalassemia major.



Porter JB, et al. Blood. 2008;112:[abstract 3881].

© Folie Prof N. Gattermann, Düsseldorf

Eisenüberladung - Folgen

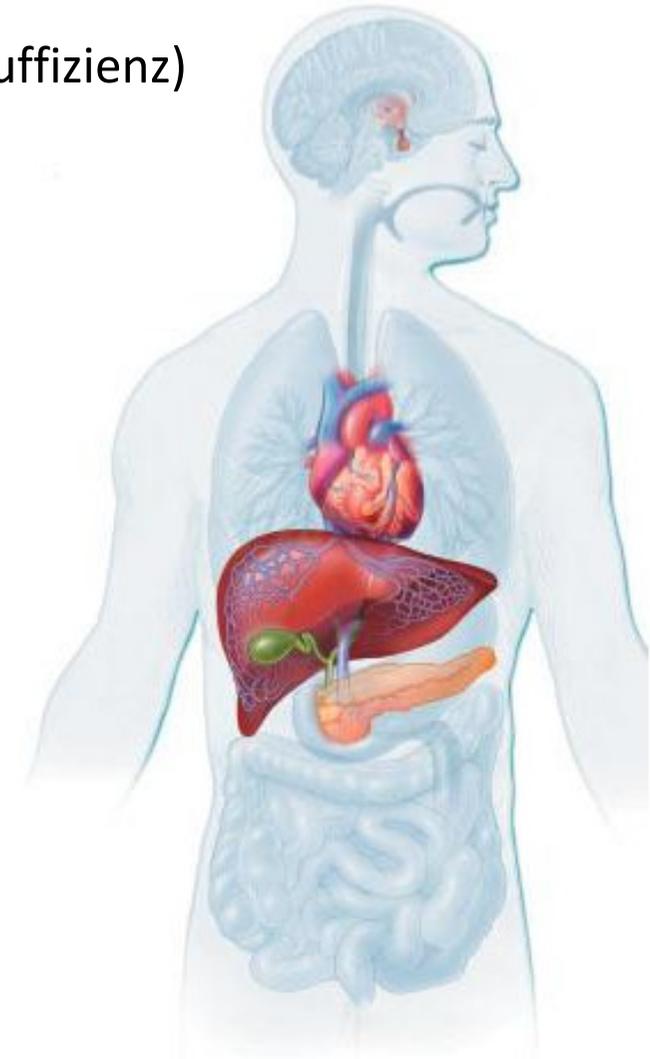
Herz → Herzschwäche (Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz)

Leber → Leberschaden (Leberzirrhose)

Pankreas → Blutzucker erhöht (Diabetes mellitus)

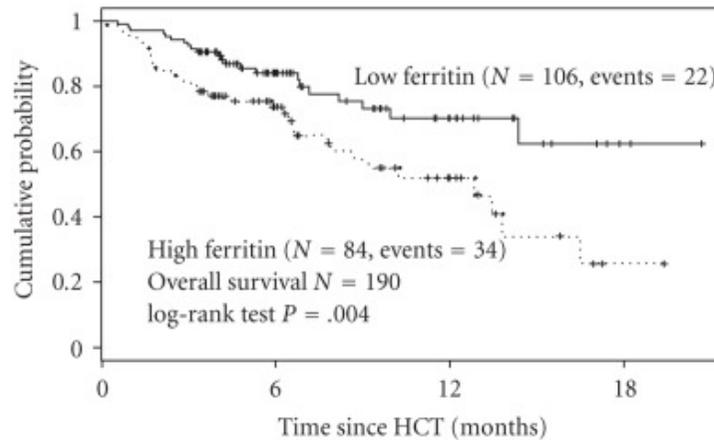
Hypophyse → Wachstumsstörung

Gonaden → Hypogonadismus und Infertilität

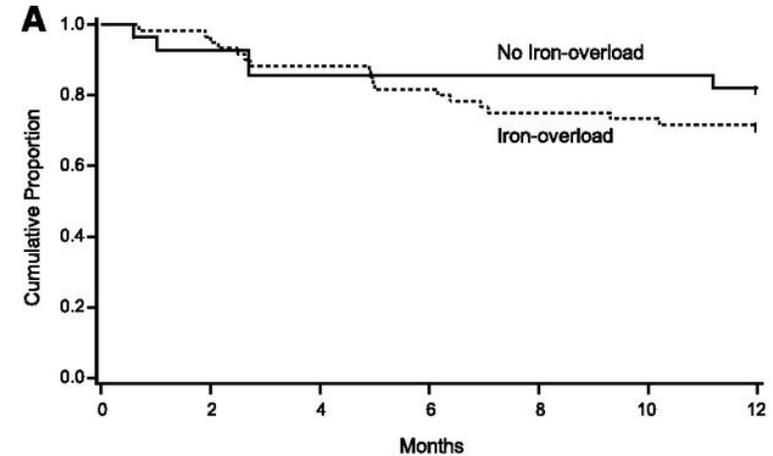


Eisenüberladung - Folgen

SZT?

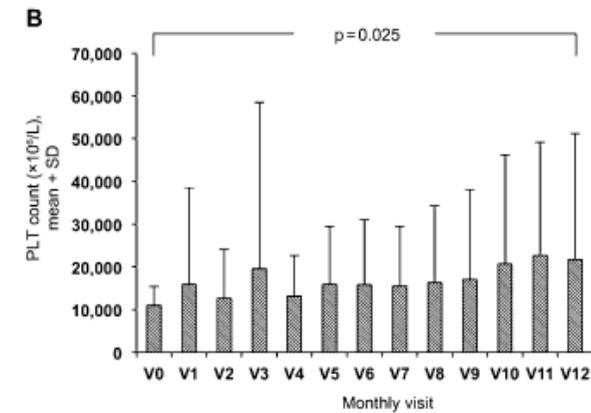
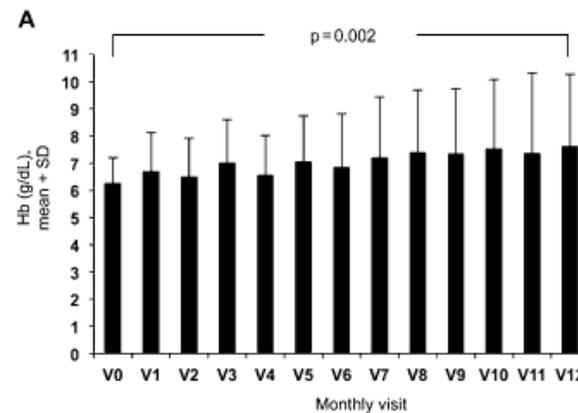


Pullarkat V; Adv Hematol. 2010



Trottier B J et al. Blood 2013;122:1678-1684

Blutbildung (Hämatopoese)



Cheong et al. Transfusion 2013

Diagnostik der Eisenüberladung

- **Serumferritin**
 - Akut-Phase-Protein, regelmäßige Bestimmung, Verlaufparameter,
 - **1 µg/l = 8 mg Speicher-Fe**
- **Lebereisenmessung**
 - Kernspintomografie (MRT), nur in ausgewiesenen Zentren,
 - SQUID-Biomagnetometrie für Leber & Milz, 4 Geräte weltweit
 - Biopsie, Nachteil: invasiv, Blutungsrisiko, „patchy“ Eiseneinlagerung, Vorteil: Histologie
- **Herzeisenmessung**
 - Kernspintomografie (MRT), Funktionsparameter des linken und rechten Ventrikels, nur in ausgewiesenen Zentren

Lebereisen und Herzeisen korrelieren nicht miteinander!

Eisenchelation

TABELLE

Eigenschaften zugelassener Eisenchelatoren (25)

eher nicht bei AA

	Deferoxamin (DFO) Desferal®	Deferipron (DFP) Ferriprox®	Deferasirox (DFX) Exjade®
Chelator-moleküle : Eisenatom	1 : 1	3 : 1	2 : 1
übliche Dosierung	25–40(–50) mg/kg	75–90 mg/kg	(10–)20–30 mg/kg
Verabreichung	subkutan, intravenös (8–12 h), 5 Tage in der Woche	oral, 2–3 × täglich	oral, 1 × täglich
Plasmahalbwertszeit	20–30 Min.	3–4 h	12–16 h
Ausscheidung	renal und biliär	renal (biliär)	biliäre Exkretion
Nebenwirkungen	lokale Entzündungsreaktionen, Seh- und Hörstörungen, Knochenwachstumsstörungen, allergische Reaktionen, pulmonale, renale und neurologische Symptome (selten, hauptsächlich bei hoher Dosierung)	gastrointestinale Symptome, Agranulozytose/Neutropenie, Arthralgie, erhöhte Leberenzyme	gastrointestinale Symptome, Hautausschlag, Kreatininanstieg, Seh- und Hörstörungen (selten)
Zulassung	zugelassen bei Thalassämien und anderen Anämien mit Transfusionsbedürftigkeit (SZA, DBA, PK-Mangel, MDS etc.)	zugelassen bei Thalassaemia major, falls der Einsatz von DFO kontraindiziert oder unangemessen ist	zugelassen für alle Thalassämia-major-Patienten älter als 6 J.; außerdem für jüngere Thalassämia-major-Patienten sowie Patienten mit anderen Anämien, wenn eine Deferoxamintherapie kontraindiziert oder unangemessen ist

SZA, Sichelzellenanämie; DBA, Diamond-Blackfan-Anämie; PK, Pyruvatkinase; MDS, myelodysplastisches Syndrom

Eisenüberladung (MDS) - Leitlinien

Sämtliche Leitlinien zur MDS-Behandlung empfehlen eine Eisenchelation bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS

Land	Transfusions-status	Serum ferritin (ng/mL)	Patient profile	Chelator
Italien	≥ 50 EK		• Lebenserwartung > 6 Monate	DFO
UK	~ 25 EK (5 g Eisen)		• Reine sideroblastische Anämie • del 5q	DFO
US (NCCN)	20-30 EK (≥5-10 g Eisen)	> 2500	• IPSS Low oder Int-1	DFO Deferasirox
International (Nagasaki)	transfusionsbedürftig	>1000-2000	• RA, RARS, del 5q • IPSS Low oder Int-1	
Japan	> 40 japanische EK	>1000	• Lebenserwartung > 1 Jahr	
Canada	transfusionsbedürftig	>1000	• RA, RARS, del 5q • IPSS: Low oder Int-1 • IPSS: Int-2 oder High (bei SF >1000 und SCT-Kandidat/Lebenserwartung >1J.)	DFO Deferasirox
Spanien	transfusionsbedürftig	>1000	• IPSS: Low oder Int-1 • WPSS: Very low, Low, oder Int • Spanischer Prognose-Index: Low risk	DFO Deferasirox
Österreich	transfusionsbedürftig	>2000	• Lebenserwartung > 2 Jahre	DFO, DFP, Deferasirox
MDS Foundation	2 EK/Monat über ≥1 Jahr	>1000	• Lebenserwartung > 1 Jahr	Ärztliche Entscheidung

© Folie Prof N. Gattermann, Düsseldorf

Wo kann FerriScan durchgeführt werden?

FerriScan kann derzeit in folgenden Zentren in Deutschland genutzt werden:

- Berlin, Charité
- Bochum, Grönemeyer-Institut für Mikrotherapie
- Bonn, Universitätsklinikum
- Düsseldorf, Universitätsklinikum
- Frankfurt, Praxis Adickesallee
- Göttingen, Universitätsmedizin
- Greifswald, Universitätsmedizin
- Hannover, Medizinische Hochschule
- Mainz, Universitätsmedizin
- Nürnberg, Klinikum Nord
- Ulm, Universitätsklinikum

Eine aktuelle Liste finden Sie unter www.resonancehealth.com/resonance/FindCentres

In der Regel werden die Kosten für die Untersuchung nicht von den Krankenkassen übernommen. Daher sollten Sie sich im Einzelfall vorher über die Kosten informieren und sich gegebenenfalls an Ihre Krankenkasse wenden.

Wie funktioniert FerriScan?

Da FerriScan eine reine Dienstleistung ist und keinerlei Investition in Geräte oder Software erfordert, kann es mit fast jedem MRT-Gerät genutzt werden.

Das Scannen des Patienten im MRT dauert etwa 10 Minuten. Die anonymisierten Bilddaten des MRT werden über gesicherte Verbindungen zur Auswertung an die Firma Resonance Health gesendet. Dort analysieren Experten die Bilddaten mit Hilfe einer speziellen Software. Der Lebereisenwert wird dem Radiologischen Zentrum bzw. dem behandelnden Arzt innerhalb von zwei Arbeitstagen zur Verfügung gestellt.

Quellen

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Haemochromatosis. J Hepatol (2010).doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001 C 2010 European Association for the Study of the Liver <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14710>
2. Summers, KM. Halliday, JW. And Powell, L Identification of Homozygous Hemochromatosis Subjects by Measurement of Hepatic Iron Index. Hepatology 1990; 12 (1), 20-25
3. St Pierre, TG et al Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood 2005; 105: 855-861.
4. Olynyk, J. Duration of Hepatic Iron Exposure Increases the Risk of Significant Fibrosis in Hereditary Haemochromatosis. A new role for Magnetic Resonance Imaging. American J Gastroenterol 2005; 100: 1-5.

Wenn Sie oder Ihr Arzt an weiteren Informationen über FerriScan interessiert sind, sprechen Sie uns an.

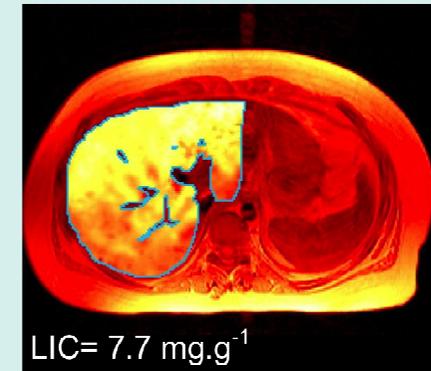
Kontakt

Hämochromatose Vereinigung Deutschland e.V. (HVD)
Linder Weg 88 A
51147 Köln
info@haemochromatose.org
www.haemochromatose.de



sananet GmbH
Tilo Stolzke
Breite Str. 6-8
23552 Lübeck
stolzke@sananet.com
Tel: +49 (0)451 / 400 83 01
Fax: +49 (0)451 / 400 83 02
www.liver-products.com

Resonance Health
Tel: +61 8 9286 5300
info@resonancehealth.com
www.resonancehealth.com



**Nichtinvasive
Lebereisenmessung**

FerriScan - MRT

Eiseninfo

Eiseninfo

Eisenstoffwechselambulanz, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg Hs N41, Tel. 040-7410-52389, Fax -54797

Eisen: das vitale Spurenelement



Eisen in biologischen Systemen

Obwohl es in sehr geringer Konzentration vorliegt, spielt Eisen eine sehr wichtige Rolle im Körper fast aller Lebewesen auf dieser Erde.

Es hat viele Funktionen im Stoffwechsel nicht nur im Sauerstofftransport, kann aber im Übermaß auch toxisch wirken. Eisenmangel und Eisenüberladung sind weltweit sehr häufige Krankheiten, die medizinisch und sozioökonomisch große Bedeutung haben.

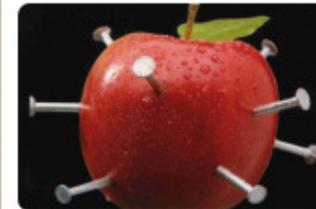
Eisenmangel ist medizinisch gesehen weltweit immer noch ein ungelöstes Problem. Neben Proteinmangel, Vitamin A- und Jodmangel zählt der Mangel an dem essentiellen Spurenelement Eisen zu den vier großen Nahrungsdefiziten, die für viel Leid und Elend in Entwicklungsländern verantwortlich sind. Große Anstrengungen müssen übernommen werden, um wenigsten schwangere Frauen und Kleinkinder ausreichend mit Eisen zu versorgen.

Eisenüberladung ist aber auch häufig, allein jeder 300. Bundesbürger hat genetisch eine Eisenüberladungs-erkrankung (Hämochromatose Typ1), meist ohne dies zu wissen. Dies gilt es frühzeitig zu erkennen.

Auf unserer kleinen homepage erhalten Sie Informationen über den Eisenstoffwechsel, über Eisenmangel und Eisenüberladung aus medizinischer Sicht. Hintergrund sind unsere langjährigen Erfahrungen mit entsprechenden Patienten aus unserer Eisenstoffwechselambulanz im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE).

(Eisenstoffwechselambulanz, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg Hs N41, Tel. 040-7410-52389, Fax - 54797)

Eisenmangel



altertümliche Therapie des Eisenmangels (wenig wirksam!)

Eisenüberladung



Messung von Eisen in der Leber mit dem Biomagnetometer (Referenzmethode bei Eisenüberladung)