



Überwachung der Eisenüberladung Hämatologie heute 2012 Berlin

Regine Grosse

Pädiatrische und Erwachsenen Hämatologie
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Zentrum für Frauen, Kinder und Jugendmedizin / Innere Medizin

Jedes Erythrozytenkonzentrat enthält ca. 200mg Fe



Nach 10 – 20 Transfusionen: behandlungsbedürftige Eisenüberladung

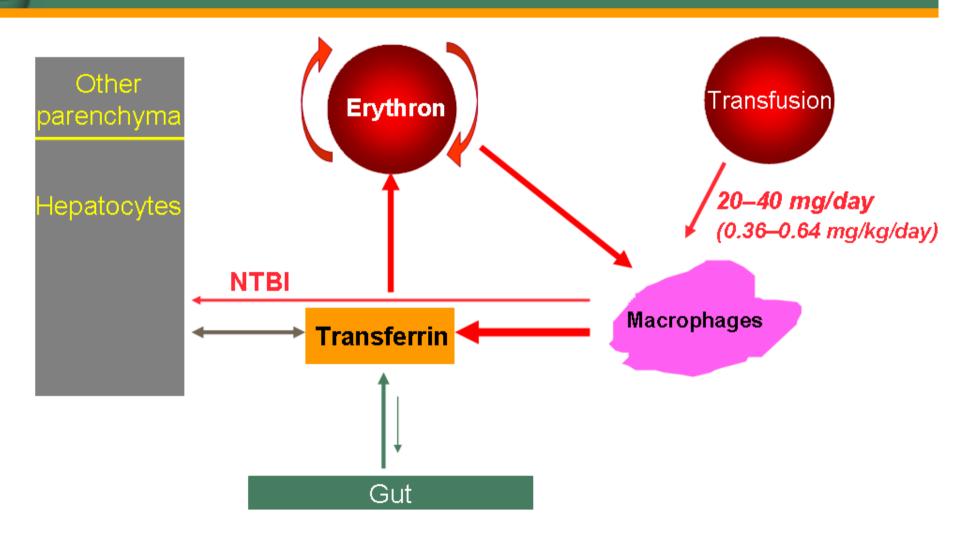
Eisenüberladung Physiologie

- normale Aufnahme im Dünndarm: 1 2 mg Fe/Tag
- normaler Verlust: 1 2 mg Fe/Tag, über Blutverluste und Hautabschilferung
- Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Abgabe
- bei regelmäßigen Transfusionen entsteht eine zusätzliche Eisenaufnahme von 20 - 40 mg/Tag,
- d.h. 4000 10 000 mg Fe/Jahr!

Eisenüberladung Physiologie

- Ab Transferrinsät-tigung ≥75% zusätzlich Nicht-Transferrin-gebundenes Eisen (NTBI) nachweisbar
- labiles Plasmaeisen wird in nicht regulierter Form von der Zelle aufgenommen
- Toxische Schäden durch Bildung von freien Radikalen

Iron turnover in transfusional overload

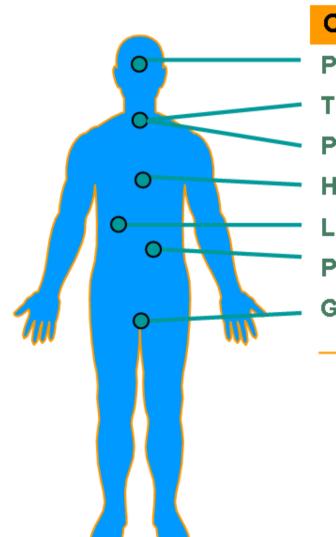


Porter JB. Hematol Oncol Clin North Am. 2005;19:1-6.

Eisenüberladung Physiologie

- Generierung von Hydroxylradi-kalen und Bildung toxischer redoxaktiver Metabolite
- oxidative Schäden von Membranlipiden,
 Proteinen sowie DNA-Schäden
- Stö-rung der mitochondrialen und lysosomalen Funktion
- Veränderungen der Gen-expression und Tumorsuppressorgene (p53)

Organ systems affected by iron overload



Organ Consequences

Pituitary gland Hypogonadotropic hypogonadism

Thyroid Hypothyroidism

Parathyroid Hypoparathyroidism

Heart Cardiomyopathy

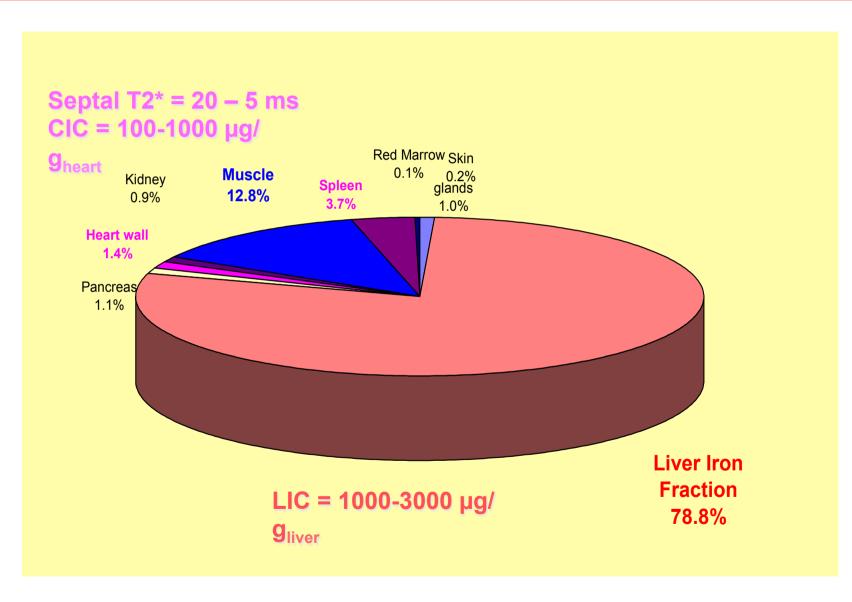
Liver Cirrhosis; carcinoma

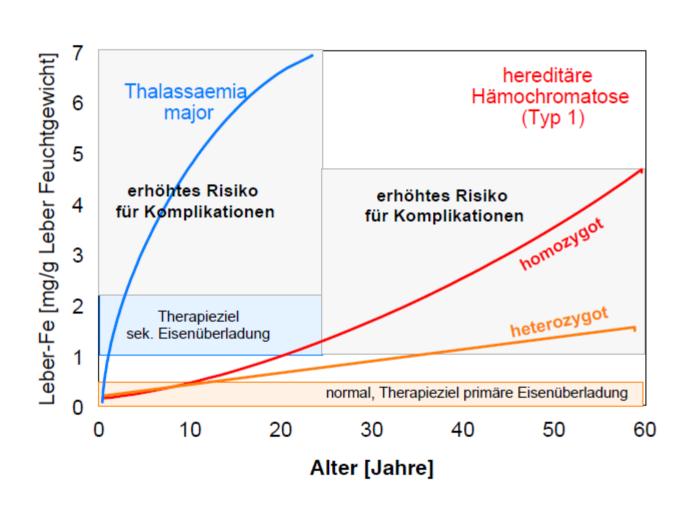
Pancreas Diabetes

Gonads Hypogonadotropic hypogonadism

Total Body Iron Distribution in Mild Thalassaemia

B. Modell, V. Berdoukas





Diagnostik der Eisenüberladung

Serumferritin

- Akut-Phase-Protein, regelmäßige Bestimmung, Verlaufsparameter,
- 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

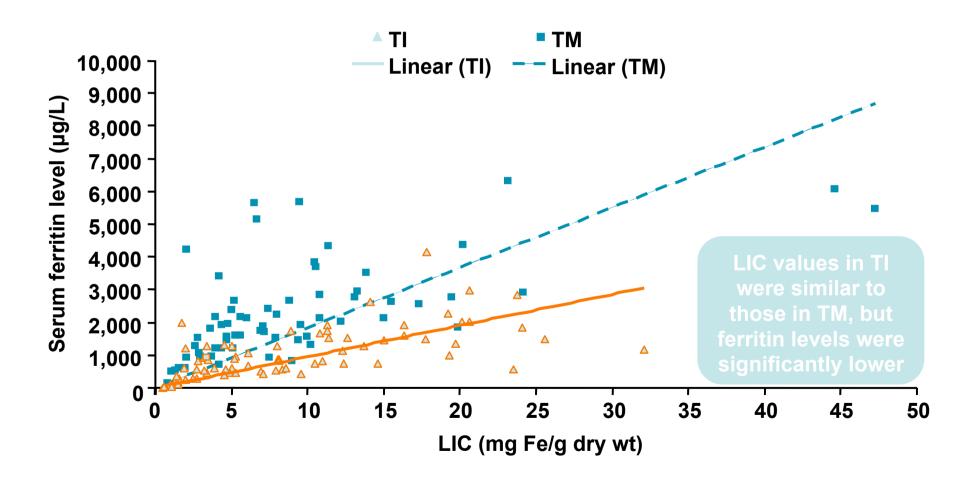
Lebereisen und Herzeisen korrelieren nicht miteinander!

Diagnostik der Eisenüberladung

- Transferrin Fe Sättigung
 - ≥75% zusätzlich Nicht-Transferringebundenes Eisen (NTBI) nachweisbar
- Non Transferrin bound iron NTBI
- Nur im Rahmen von Studien

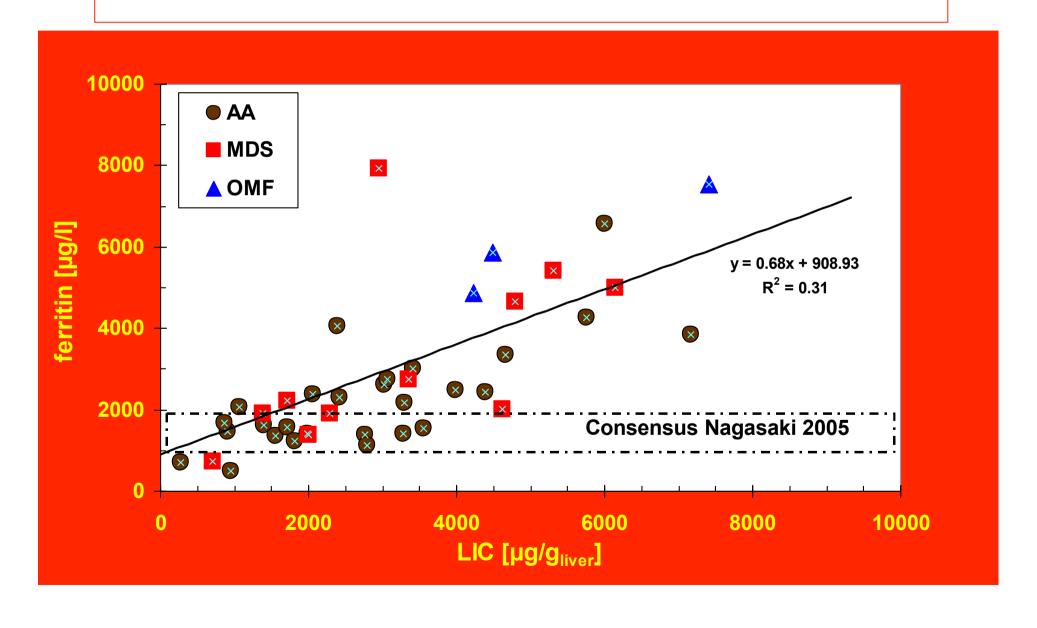
- Labiles Plasma Iron LPI
- Nur im Rahmen von Studien
- Hepcidin im Serum und Urin Schwierig zu bestimmen
- Gendiagnostik (Mutationen
- bei HFE1-4, α-,ß-
- Thalassämie, IRIDA)

Serum Ferritin im Vergleich 3-Thal. major und Thal. intermedia



¹Taher A et al. Haematologica 2008;93:1584–1586; ²Musallam KM, Taher AT. N Engl J Med 2011;364:1476

Korreliert Ferritin mit LIC?



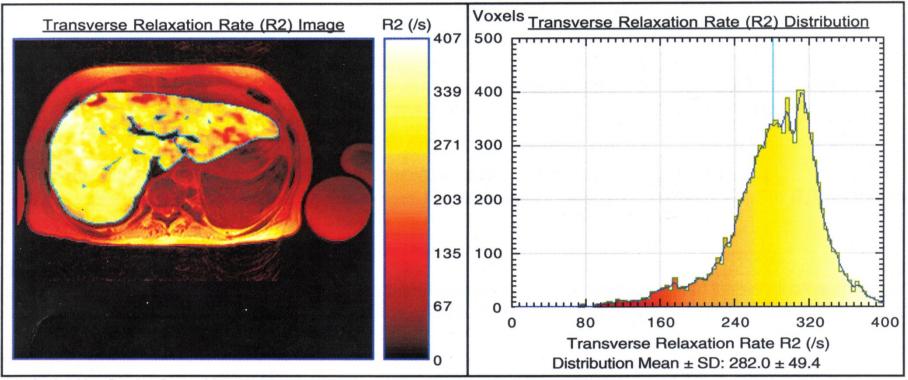
Diagnostik der Eisenüberladung MRT der Leber

- MRT-R2 (1/T2)-basierte, standardisierte Methode der Firma Resonance Health Inc. (Ferriscan®)
- Gandon et al. entwickelte MRT-SIR (R2*)-Methode, offen im Internet zugänglich, nur eingeschränkt tauglich für Patienten mit hoher Eisenüberladung
- verschiedene MRT-Verfahren auf Basis unterschiedlich verarbeiteter Leberbiopsieproben validiert, Absolutwerte der Messergebnisse nur eingeschränkt bzw. nach Konversion vergleichbar!

750 mmol/kg dry tissue

(NR: 3-33)

Normal range (NR) is taken from Bassett et. al., Hepatology 1986; 6: 24-29.



Authorised by: Service Centre Manager

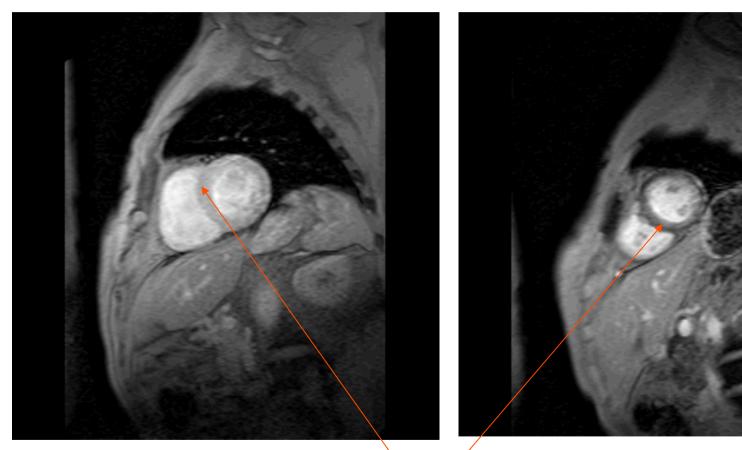
Die MRT-R2 (1/T2)-basierte, standardisierte Methode der Firma Resonance Health Inc. (Ferriscan®)⁵ ist von der FDA positiv begutachtet wor-den und in der EU zugelassen.

Diagnostik der Eisenüberladung MRT des Herzens

- trotz niedriger Lebereisenkonzentrationen und niedriger Serumferritinwerte kann ein erhöhtes Herzeisen vorliegen
- Seit 2001 Messung des Herzeisens mithilfe der Gradienten-Echo-Methode T2* bzw. R2* (1/T2*)
- Relaxationszeit T2* bzw. die transversale Relaxationsrate R2* im Septum
- Funktionsparameter des linken und insbesondere des rechten Ventrikels drei-dimensional
- Rechtsherzversagen bei einer Siderose-bedingten Kardiomyopathie häufig!

MRT Bild des Herzens

Vergleich Normalperson zu eisenüberladenem Patienten



Normal: T2* = 39 ms

β-Thal. maj: T2* = 9 ms

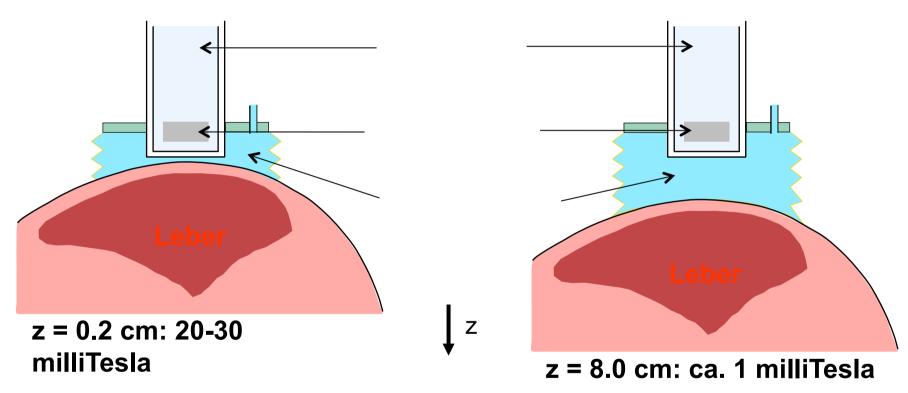
Septum, wenigste Artefakte

Diagnostik der Eisenüberladung MRT des Herzens

- T2* > 20ms, Normalwert für Thalassämiepatienten
- T2* 10 20ms, Chelatortherapie verbessern, Compliance verbessern
- T2* < 5ms, Gefahr der Herzinsuffizienz, intensivierte Chelatortherapie



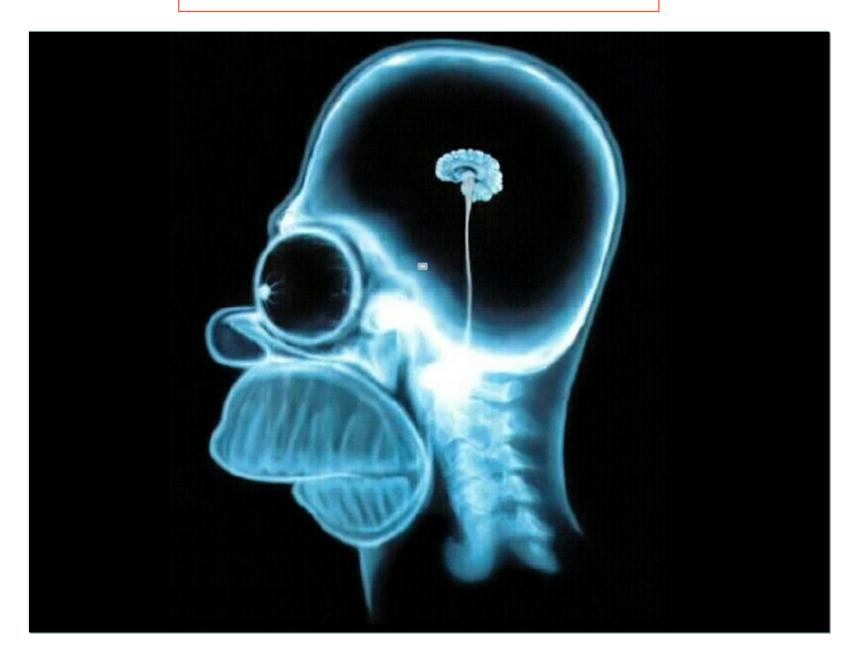
Prinzip der SQUID Biomagnetometer Leber Suszeptometrie



<u>Differenz-Methode zur Messung der Lebereisenkonzentration:</u> Vertikaler Skan von 5 – 10 cm im inhomogenen Magnetfeld (*von links nach rechts*).

Die Änderung der Magnetisierung (paramagnetisches Hämosiderin- / Ferritin-Lebereisen) wird als Funktion des Abstandes in den Detektorspulen und SQUIDs in 13 Sekunden gemessen.

Zukunftsaussichten?

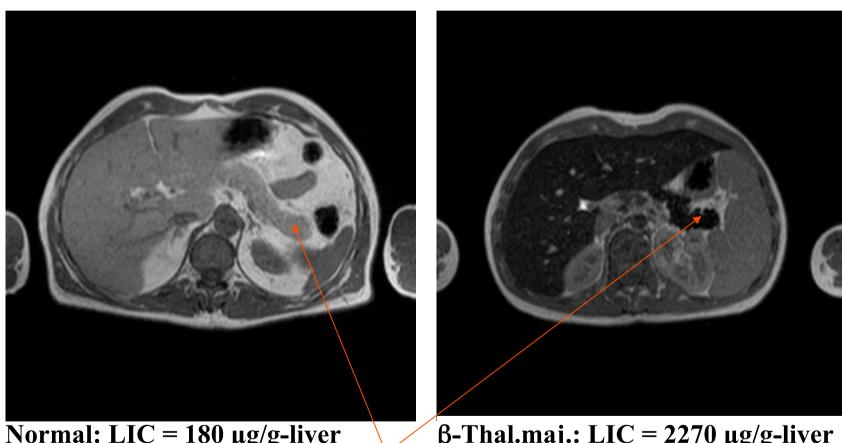


MRT Bild der Hypophyse



Messung des Fe-Gehaltes in der Hypophyse und des Volumens

MRT Bild von Leber und Pankreas Vergleich Normalperson zu eisenüberladenem Patienten



Normal: LIC = 180 μ g/g-liver β -Thal.maj.: LIC = 2270 μ g/g-liver Pankreas

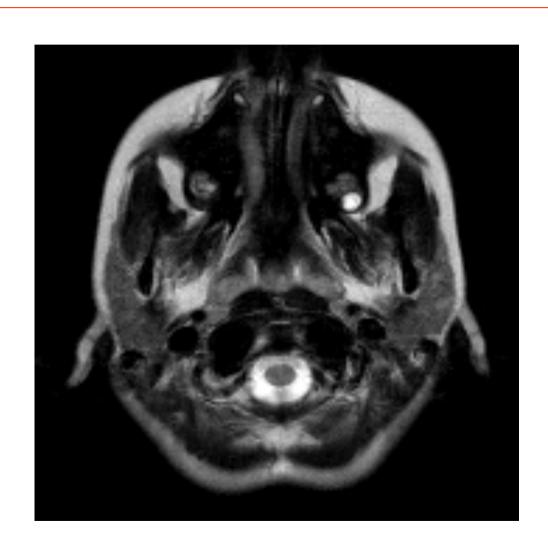
J. Yamamura, R. Grosse, et al., Pediatric Blood and Cancer, Oct. 2011
PANCREATIC EXOCRINE FUNCTION AND CARDIAC IRON IN PATIENTS
WITH IRON OVERLOAD AND WITH THALASSEMIA

Extramedulläre Erythropoese

bei Thalassämie intermedia



Extramedulläre Erythropoese



Ferritin reicht nicht aus zum alleinigen Monitoring einer Eisenüberladung!!

Eisenüberladung Folgen

- Anscheinend gibt es "sensible Phasen", in denen schon verhältnismäßig geringe Eisenüberladungen zu Organschäden führen (Kindesalter, Wachstumsphase, Hypophyse)
- Deshalb ist es wichtig schon im Kindesalter mit einer Eisenchelatortherapie zu beginnen!
- Eine Eisenüberladung kann man weder sehen, fühlen noch schmecken!

Überwachung der Eisenüberladung Zusammenfassung

- Serum Ferritin zu jeder Transfusion
- 1x jährlich Lebereisenmessung
- ab 10.LJ 1x jährlich Herzeisenmessung
- Regelmäßige Wachstumskontrollen
- Endokrinologische Kontrollen, OGT
- Cave: Leberzell-Ca, Hep.-C pos.
- Amylase und Lipase evt. als Screening

Leitlinie: www.awmf.org

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.



Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie

Autoren

Cario, H. (Ulm), Grosse, R. (Hamburg), Janssen, G. (Düsseldorf), Jarisch, A. (Frankfurt), Meerpohl, J. (Freiburg), Strauss, G. (Berlin)

In die Leitliniendiskussion einbezogene Experten Dickerhoff, R. (Bonn), Eber, S. (München), Gattermann, N. (Düsseldorf, DGHO), Kohne, E. (Ulm), Kulozik, A.E. (Heidelberg), Janka, G. (Hamburg), Lobitz, S. (Berlin), Pekrun, A. (Bremen)

Erstellungsdatum 04/2010

Zur Bedeutung von Eisen



Otto von Bismarck, (30 September 1862 vor dem Preußischer Landtag)

"Nicht durch Reden und Majoritätsbeschlüsse werden die großen Fragen der Zeit entschieden sondern durch

"Eisen und Blut"

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



www. Seltene Anämien Deutschland eV

SAM

Empfohlene Grenzwerte zur Steuerung der Eiseneliminationstherapie anhand der Lebereisenkonzentration (LIC)

LIC in vivo		LIC th	LIC frisch	LIC paraffin	Kommentar
(mg/g _{liver})	(µmol/g _{w.w.})	(mg/g _{d.w.})	(mg/g _{d.w.})	(mg/g _{d.w.})	Kommentai
1	18	3,33	4,5 ± 0,8	5,5 ± 1,0	Untergrenze des akzeptablen Bereiches
2,1	38	7,0	9,6 ± 1,7	11,7 ± 2,1	Obergrenze des akzeptablen Bereiches
4,5	80	15	20,1 ± 3,6	24,6 ± 4,5	Risikoschwellenwert für schwere Organsiderose#

LIC in vivo aus direkter in vivo Bestimmung durch SQUID oder Feuchtgewichtsanalyse aus Biopsat.

LIC *th* kalkuliert mit Konversionsfaktoren basierend auf 70% Wassergehalt, definiert 1977 in *Ciba-Geigy, Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Ltd. Basel*,

LIC *frisch* Bestimmung aus frischem Lebergewebe,

LIC *paraffin* Bestimmung aus in Paraffin eingebetteten Proben. d.w. = Trockengewicht, w.w. = Feuchtgewicht

[#] Patienten mit Lebereisenkonzentrationen oberhalb dieses Schwellenwertes haben ein deutlich erhöhtes Risiko insbesondere kardialer Siderosekomplikationen nach Fischer et al