Die Transfusionsassoziierte Eisenüberlastung

Das Wichtigste in Kürze für Nichthämatologen

Laura Infanti[a], Reto Krapf[b]

[a]Blutspendezentrum SRK Beider Basel, Basel, [b]Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz, Bruderholz

Quintessenz

- Dank der Erythropoetintherapie für die renale Anämie ist die Transfusionsassoziierte Eisenüberlastung heute selten geworden.
- Sie tritt auf bei kongenitalen Anämien, Störungen der Hämoglobinbildung (Thalassaemia major) und myelodysplastischen Syndromen.
- Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Serumkonzentration von Ferritin und dem Ausmass der Eisenüberlastung bzw. der Organschädigung durch Eisenüberlastung.
- Eine eisenchelierende Therapie soll beim Entscheid zu einer Langzeittransfusion evaluiert werden, spätestens bei Ferritinkonzentrationen 1000 µg/l im Serum um soll damit begonnen werden.
- Alle eisenchelierenden Medikamente sind sehr teuer, orale Präparate als Nachfolger oder Alternative zum Deferoxamin (Desferal®) haben aber die Therapie für die Patienten massiv vereinfacht (Deferipron [Ferriprox®] bzw. Deferasirox [Exjade®]).

Einführung

Eine immer noch kleine, aber aufgrund der steigenden Lebenserwartung doch zunehmende Zahl von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen wie myelodysplastischen Syndromen, Thalassämien und anderen mehr ist für das Überleben, aber ebenso auch zum Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität auf regelmässige Erythrozyten-Transfusionen angewiesen. Die Einführung des Erythropoetins hat die Transfusionsbedürftigkeit von Patienten mit terminalem Nierenversagen praktisch eliminiert und das in dieser Patientenpopulation vormals grosse Problem der Transfusionsassoziierten Eisenüberlastung massiv zurückgestuft.

Der menschliche Organismus weist ein effizientes und restriktiv wirkendes System zur Verhinderung einer diätetischen Eisenüberlastung auf. Sind die Eisenspeicher gefüllt, so synthetisiert die Leber das Protein Hepzidin, welches die duodenale Eisenresorption via Internalisierung des Eisentransporterproteins Ferroportin hemmt. Einmal in den Körper aufgenommenes Eisen kann aber nicht effizient und vor allem nicht reguliert ausgeschieden werden. Lediglich 1 mg Eisen verlässt den Körper pro Tag über abgeschilferte Haut- und intestinale Schleimhautepithelien.

Bei der Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates gelangen 200–250 mg Eisen in den Körper, zu deren Elimination also in etwa die gleiche Anzahl Tage benötigt wird. Bei rezidivierend und andauernd erforderlichen Erythrozytentransfusionen ist deshalb die Eisenüberlastung – ohne Gegenmassnahmen – eine obligatorische und kalkulierbare Folge.

100 Eisentransfusionen führen also zu einer Eisenüberlastung von ca. 20 g. Die Eisenüberlastung nach Transfusionen kann sich auch viel schneller als bei primären Eisenüberlastungserkrankungen wie der Hämochromatose entwickeln. Dies illustriert folgendes Rechenbeispiel: Während Patienten mit homozygoten Formen der Hämochromatose 2–3-mal mehr Eisen resorbieren als Gesunde, führt eine Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates schlagartig zu 100-mal mehr Eisen im Körper, als durch eine normale intestinale Resorption an einem Tag erfolgen würde.

Laura Infanti

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Folgen der Transfusionsassoziierten Eisenüberlastung

Bei progredientem Anstieg der Eisenspeicher kommt es zuerst zu einer vollständigen Sättigung des Transferrins und in Folge dann auch des intrazellulären Speicherproteins Ferritin. Sind diese Puffermechanismen erschöpft, so kommt es zur Bildung von Eisenbindung an andere, zirkulierende Moleküle (non-transferrin-bound iron [NTBI]) und zur Akkumulation von reaktiven Eisenkomplexen innerhalb von parenchymatösen Zellen. Im Rahmen des Elektrontransfers zwischen den Eisenmolekülen verschiedener Wertigkeit (Fe^{3+} und Fe^{2+}) kommt es in der Folge zur Ausbildung äusserst reaktiver freier Radikale wie Hydroxyl- und Sauerstoffradikale mit nachfolgender Gewebeschädigung. Von den Geweben sind namentlich endokrine Organe wie die Hypophyse, die Schilddrüse, die Inselzellen des Pankreas und die Gonaden betroffen. Von den parenchymatösen Organen werden primär das Herz und die Leber geschädigt. Klinisch wichtig ist, dass viele Patienten mit einer signifikanten Eisenüberlastung asymptomatisch sein können. Die initialen Symptome sind oft wenig spezifisch und umfassen Abgeschlagenheit, Arthralgien, Glukoseintoleranz, allenfalls Libidoverlust. Die Abbildung 1 illustriert den Zusammenhang zwischen den Serumferritinkonzentrationen und dem zu erwartenden Organschaden. Im Gegensatz zur hereditären Hämochromatose, bei der die Parenchymschädigung sich über Jahrzehnte entwickelt, ist bei der Eisen-assoziierten Eisenüberlastung der zeitliche Zusammenhang nicht klar etabliert, Schäden können aber innert weniger Jahre auftreten. Aus diesen Gründen ist die regelmässige Kon-

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 407 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

trolle der Eisenspeicher (am besten durch die Serumferritin-Konzentration, siehe unten) zur Verhinderung einer chronischen, bezüglich der Organschädigungen allenfalls nun irreversiblen Eisentoxizität entscheidend.

Diagnostik der Eisenüberlastung

In Tabelle 1 sind die diagnostischen Instrumente zur Diagnose einer Eisenüberlastung aufgeführt. Der Goldstandard ist nach wie vor die Leberbiopsie, doch weisen auch bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanz und das in den meisten Spitälern allerdings nicht verfügbare SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) eine gute Korrelation mit den Gewebeeisen konzentrationen und damit potentieller Organschädigung auf. In aller Regel genügt allerdings – wie bereits erwähnt – die Bestimmung der Serumferritinkonzentration. Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass Ferritin als Akutphasen- und «Entzündungsmarker» bei interkurrenten Erkrankungen aus anderen Gründen erhöht sein kann. Unter Berücksichtigung dieser Limitationen ist die Ferritinkonzentration nicht nur der wichtigste diagnostische Test, sondern auch der beste Verlaufsparameter unter Therapie und widerspiegelt das Ausmass der Eisenspeicher immer noch am besten.

Einmal in den Körper aufgenommenes Eisen kann nicht effizient und vor allem nicht reguliert ausgeschieden werden

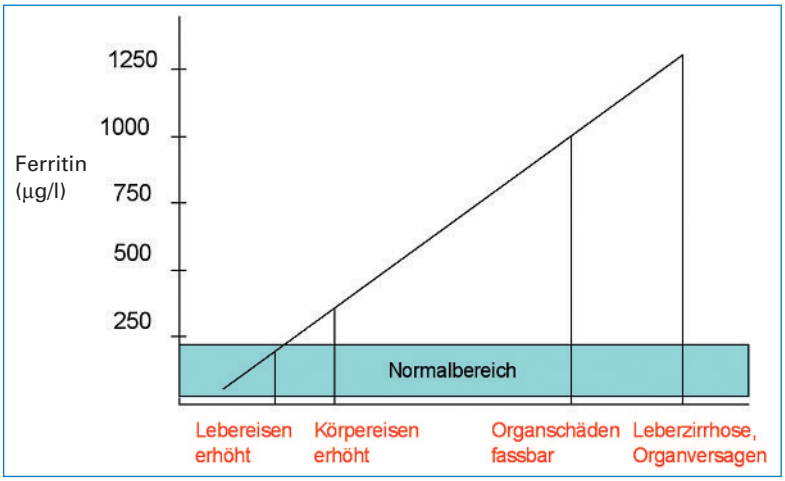

Abbildung 1
Beziehung zwischen Serumkonzentration von Ferritin und Ausmass bzw. Folgen der Eisenüberlastung.

Tabelle 1. Diagnostik der Eisenüberlastung.

1. Serumferritinspiegel
2. Leberbiopsie
3. Magnetresonanz-Bildgebung der Leber
4. SQUID (Superconducting Quantum Interference Device)

Tabelle 2. Verhinderung der Transfusionsassoziierten Eisenüberlastung.

1. Berücksichtigung der Hämoglobinwerte in den Transfusionsempfehlungen*: a Transfusionen bei einem Hämoglobin <7 g/dl b Keine Transfusionen bei einem Hämoglobin >10 g/dl c Bei Hämoglobinwerten zwischen 7 und 10 g/dl: individuelle Beurteilung (Komorbidäten)
2. Erythropoetintherapie, falls möglich und wirksam
3. Eisenchelatortherapie bei Ferritinwerten von 1000 µg/l
* Adaptiert nach [3].

Tabelle 3. Thalassämien: Spezialfall bezüglich Transfusionen und Eisenchelatortherapie.

1. Beginn der Transfusionstherapie bei Hämoglobin von ca. 8 g/dl oder sogar früher (z.B. bei Wachstumsstillstand).
2. Konzept der Hypertransfusion (Ziel-Hämoglobin bei 10 g/dl) zur Unterdrückung der gesteigerten, ineffektiven Erythropoiese.
3. Ermutigung zu erhöhtem Tee- und Zerealienkonsum (Tannine bzw. Phytate binden diätetisches Eisen).
4. Splenektomie bei grossem Transfusionsbedarf.
5. Eisenchelatortherapie beginnen bei Entscheid zur Langzeittransfusion, in der Regel zwischen dem 5. und 8. Lebensjahr.

Prävention und Therapie der Eisenüberlastung

In Tabelle 2 sind die wichtigsten Aspekte einer Präventionsstrategie der Eisenüberlastung aufgeführt, während Tabelle 3 den Spezialfall – der hier nicht weiter detailliert besprochen wird – der homozygoten Thalassämie zusammenfasst.

Als wichtigste präventive Massnahme ist – in Würdigung der gesamten klinischen Situation des Patienten – eine zurückhaltende Transfusionsstrategie zu nennen: «So wenig wie möglich, so viel wie nötig». Dabei sei daran erinnert, dass eine restriktive Transfusionsstrategie bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom ohne wesentliche Komorbiditäten viel besser durchführbar ist als beispielsweise bei Kindern mit Thalassämie.

Während bei der renalen Anämie die Erythropoetintherapie den Bedarf an Transfusionen praktisch auf Null reduziert hat, ist der Stellenwert der Erythropoetinzufuhr bei den heutigen klassischen Langzeitindikationen für Erythrozytentransfusionen naturgemäss limitiert, weil es sich ja um Bildungsstörungen der Erythropoese handelt. Allerdings kann eine konkommittierende Erythropoetinsubstitution in gewissen Fällen zur Reduktion des Transfusionsbedarfes oder einem Aufschub der regelmässig notwendigen Transfusionen führen. Namentlich bei älteren Patienten mit myelodysplastischem Syndrom oder solchen mit zusätzlich eingeschränkter Nierenfunktion lohnt sich die Bestimmung der Erythropoetinspiegel. Liegen diese unter 200 U/l, ist ein Substitutionsversuch sinnvoll.

Die Wirkung einer diätetischen Interferenz mit der Eisenresorption durch vermehrte Zufuhr Phytat-reicher Speisen wie Zerealien oder eisenbindenden Tannins in Form von Tee ist aus quantitativen Gründen limitiert oder gar vernachlässigbar. Bei eingeschränkter Erythropoese und reichlichen Eisenspeichern sind nämlich hohe Hepzidin-Spiegel und damit eine zusätzliche Hemmung der duodenalen Eisenresorption zu erwarten. Die Situation ist bei der Thalassämie etwas anders, da hier die Erythropoese gesteigert, das Hepzidin deshalb zumindest beim Fehlen

einer relevanten Eisenüberlastung noch tief und die duodenale Eisenresorption deshalb stimuliert ist.

Eisenchelatortherapie

In der Schweiz sind drei Eisenchelatoren zugelassen, deren wichtigste Eigenschaften in Tabelle 4 zusammengefasst sind. In jedem Fall ist eine Eisenchelatortherapie aufwendig und teuer. Vom lediglich parenteral zuführbaren Deferoxamin ist als bisher einzigem Präparat gezeigt worden, dass es auch die biologisch relevanten Langzeitfolgen der Eisenüberlastung («harte Endpunkte») wie kardiale und hepatische Schäden wirksam verhindert. Auf Grund pathophysiologischer Überlegungen und der vorliegenden Daten über den Verlauf der Eisenspeicher ist dies auch von den anderen peroral zuführbaren Medikamenten zu erwarten, wenn dies auch noch nicht bewiesen ist. Bezüglich Stabilisierung bzw. Reduktion der Eisenspeicher sind die neuen oralen Präparate dem «therapeutischen Goldstandard» Deferoxamin gemäss vergleichenden Studien anscheinend ebenbürtig.

Die Applikation von Deferoxamin ist mühsam und erfordert eine mehrstündige (z.B. über Nacht) subkutane oder intravenöse Zufuhr. Diese aufwendige Verabreichung ist leider auch die Erklärung für das hohe Mass an Malcompliance unter den Patienten und damit für das Therapieversagen. Allerdings ist – da-von abgesehen – das Deferoxamin ein meist sehr gut toleriertes Medikament. Das Ausmass der Eisenmobilisation kann durch Askorbinsäure (Vitamin C) gefördert werden. Seh- und Hörverluste durch Deferoxamin müssen mit Beschränkung der Ein-zeldosis auf weniger als 2500 mg pro Infusion zu verhindern versucht werden. Eine eigenartige, seltene, den oralen Präparaten nicht eigene Nebenwirkung ist die Infektanfälligkeit auf Mukor-Pilze und Yersinien. Der Komplex Deferoxamin-Eisen (genannt Feroxamin) ist für beide Mikroben ein sogenannter Siderophor, wodurch die Eisenaufnahme und das mikrobielle Wachstum gefördert werden.

Als wichtigste präventive Massnahme ist eine zurückhaltende Transfusionsstrategie zu nennen: «So wenig wie möglich, so viel wie nötig»

Das erste oral verfügbare Eisenchelatorpräparat, das Deferipron (Ferriprox®), ist durch seine, wenn auch seltene Eigenschaft, eine grundsätzlich reversible Neutropenie bis Agranulozytose zu verursachen, belastet (ca. 0,5 Agranulozytosen auf 100 Patientenbehandlungsjahre), wobei einige Todesfälle aufgetreten sind. Zusätzlich besteht der noch nicht eliminierte Verdacht, dass dieses Präparat die Fibrosierung in Leber und Herzen stimulieren könnte. Obwohl es im Vergleich zu den anderen Präparaten relativ kostengünstig ist, bedeutet die Vielzahl von Tabletten, die täglich einzunehmen sind, für die Patienten doch auch eine gewisse Belastung. Einige kleinere Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine Kombination von Deferoxamin und Deferipron zu einer stärkeren Eisenmobilisierung führen kann als Maximaldosen der Einzelpräparate, allerdings mit dem Nachteil der additiven Nebenwirkungen.

Das patientenfreundlichste Präparat ist heute das Deferasirox (Exjade®), dessen Tagesdosis mit 3 bis 5 Tabletten zu erreichen ist, das aber auch mit Abstand das teuerste Medikament für diese Indikation auf dem Markt ist. Bei Deferasirox wurde gezeigt, dass es – je nach Transfusionsfrequenz – in einer Dosis von 20 mg/kg KG/Tag die Eisenspeicher stabilisieren (Nullbilanz, Zufuhr = Mobilisation) und in einer Dosis von 30 mg/kg KG/Tag eine Nettomobilisation von Eisen erreichen kann. Langzeitstudien mit mehr als 3,5 Jahren Follow-up zeigen, dass die Tagesdosis gemäss den Trends der Ferritinspiegel über 3–6 Monate eintitriert werden muss. Trotz der ansehnlichen Follow-up-Periode bestehen Empfehlungen des entsprechenden Monitorings namentlich potentieller, bislang aber anscheinend nicht progredienter nephrotoxischer, hämatotoxischer, ototoxischer und ophthalmotoxischer Nebenwirkungen (Tab. 5). Mindestens zu Beginn der Therapie sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen und Bauchschmerzen mit 20% und Hautreaktionen bis zur leukozytoklastischen Vaskulitis mit bis zu 10% aber relativ häufig.

Tabelle 4. Merkmale von in der Schweiz zugelassenen Eisenchelatoren*.

	Deferoxamin (Desferal®)	Deferipron (Ferriprox®)	Deferasirox (Exjade®)
Übliche Tagesdosis (mg/kg/Tag)	25–60	75	20–30
Applikationsart	Subkutan/intravenös 8–12 (24) Stunden, 5 Tage/Woche	Oral, 3-mal täglich	Oral, 1-mal täglich
Halbwertszeit	20–30 Minuten	3–4 Stunden	8–16 Stunden
Eliminationsweg	Urin, Faeces	Urin	Faeces
Hauptsächlichste Nebenwirkungen	Hautreaktionen inkl. Urtikaria, selten: Katarakte, Taubheit, Mukor-Mykose, Yersinien-Infekte	Neutropenie/Agranulozytose, Leberenzymerhöhungen, Arthralgien, gastrointestinale Beschwerden	Gastrointestinale Beschwerden (ca. 20%), Hautausschläge (ca. 10%), Zytopenien, Hörbeeinträchtigung, Kataraktbildung, leichte Niereninsuffizienz
Kosten pro Monat in CHF (75-kg-Individuum)	1100–2150 (plus Kosten für Personal, Infusionen usw.)	1520	2846–4270
Anzahl Tabletten/Tag (75-kg-Individuum)		11	3–5

* Adaptiert nach [1].

Tabelle 5. Therapiekontrolle bei Deferasirox (Exjade®-)Therapie*.

Kontrollparameter	Kontrollfrequenz
Transfusionszahl	Dauernd
Serumferritin	Monatlich, Dosisadaptation basierend auf den 3–6-monatlichen Ferritintrends
Serumkreatinin	Doppelbestimmung als Baseline, dann monatlich
Proteinurie/Albuminurie	Monatlich
Leberfunktionsteste	Monatlich
Hämatologie	Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten monatlich
ORL und ophthalmologische Untersuchungen	Eine Baseline-Untersuchung, dann jährlich

* Adaptiert nach [1].

Zusammenfassend ist die Eisenüberlastung durch Langzeittransfusionen ein seltenes, für die betroffenen Patienten und deren Ärzte aber ein wichtiges und eine andauernde Therapie und Kontrolle erforderndes Problem. Alle Therapien sind teuer. Beim parenteralen Deferoxamin ist die Methode der Applikation umständlich, das Medikament wird aber von den Nebenwirkungen her gut toleriert. Das orale Deferipron verursacht leider Agranulozytosen. Das Deferasirox ist das praktikabelste Medikament, dessen Konvenienz aber durch seinen sehr hohen Preis und seine zu Therapiebeginn häufige gastrointestinale und kutane Nebenwirkungen sowie die Notwendigkeit eines Monitorings, zur Kontrolle diverser potentieller Langzeitschäden, erkauft wird.

Korrespondenz:
Dr. med. Laura Infanti
Blutspendezentrum SRK Beider Basel
Hebelstrasse 10
CH-4031 Basel
infantil@uhbs.ch

und

Prof. Reto Krapf
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
reto.krapf@ksbh.ch

Empfohlene Literatur

– Masche UP. Deferasirox. Pharma-Kritik. 2006;2:6.
– Cohen AR, et al. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in thalassemia major. Blood. 2008;111:583–94.
– Matmani M, et al. Influence of iron chelators on myocardial iron and cardiac function in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol. 2008;141:882–90.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.