

Hohe Ferritinwerte nach Eiseninfusion – gefährlich?

Walter A. Wuillemin^a, Stephan Krähenbühl^b

^aHämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Luzerner Kantonsspital, Universität Bern

^bKlinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital, Basel

Fallbeschreibung

Ein 68-jähriger Mann meldete sich mit Bluterbrechen beim Hausarzt. Die gastroenterologische Abklärung ergab ein blutendes Magenulkus, welches erfolgreich therapiert wurde. Im Labor wurde eine hyporegenerative und mikrozytäre Anämie diagnostiziert (Hämoglobin [Hb]: 99 g/l). Als Grund für die Anämie fand sich ein ausgeprägter Eisenmangel (Ferritin: 5 µg/l). Ein vorbestehender chronischer gastrointestinaler Blutverlust wurde als Ursache für den Eisenmangel angenommen.

Da eine perorale Eisentherapie wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen bereits früher nicht vertragen wurde, erfolgte die Behandlung der Eisenmangelanämie mit intravenösem Eisen. Bei einem errechneten Gesamteisenbedarf von rund 1500 mg zur Behebung der Anämie und zum Auffüllen des Eisenspeichers [1] wurde zunächst eine Ampulle Ferinject® à 500 mg verabreicht. Vier Tage nach der Eiseninfusion wurde ein sehr hohes Ferritin von 458 µg/l bestimmt. Der betreuende Arzt war beunruhigt und wies den Patienten deshalb zur spezialärztlichen Kontrolle zu, welche aus Termingründen einen Monat später stattfand. Das beim Hämatologen gemessene Ferritin lag bei 23 µg/l, das Hb war innerhalb eines Monats von 99 g/l auf 118 g/l gestiegen. Der Verlauf des Ferritins ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

Der betreuende Arzt hatte folgende Fragen an den Hämatologen:

1. Bedeutet der hohe Ferritinwert kurz nach Eiseninfusion eine Gefahr für den Patienten; besteht eine akute Eisentoxizität? Liegt eine klinisch relevante Eisenüberladung vor? Wurde der Eisenbedarf falsch berechnet und zu viel Eisen substituiert?
2. Gibt der innerhalb eines Monats aufgetretene Abfall des Ferritins um 435 µg/l einen Hinweis auf eine spezifische Pathologie, auf einen erneuten Blutverlust?

Kommentar

Die Fallbeschreibung schildert eine im Zusammenhang mit intravenöser (i.v.-)Eisensubstitution nicht seltene Beobachtung mit hohen Ferritinwerten nach i.v.-Eisengabe, welche innerhalb von Wochen wieder absinken. Die sich daraus ergebenden Fragen und Konsequenzen sollen diskutiert werden.

1. Frage nach der akuten Eisentoxizität bzw. der Eisenüberladung und Bedeutung der hohen Ferritinwerte nach intravenöser Eisengabe

Nach i.v.-Verabreichung von Eisen-Carboxymaltose wird diese vom retikuloendothelialen System (Makrophagen) – insbesondere der Leber, aber auch der Milz und dem Knochenmark – aus dem Blut aufgenommen. Nach Extraktion des Eisens aus dem Carboxymaltose-Komplex wird dieses entweder vom Eisenspeicherprotein Ferritin gespeichert oder an Transferrin abgegeben, welches das Eisen rasch zu den Zielorganen, in erster Linie den Erythroblasten im Knochenmark, transportiert [2, 3]. Die Eisenkonzentration im Serum steigt nach i.v.-Eisengabe dosisabhängig rasch an, um innerhalb von 2 Tagen praktisch wieder auf Normalwerte abzusinken [4].

Ionisiertes Eisen im Serum, vor allem Fe²⁺ aus oralen Eisenpräparaten, wurde mit der Bildung von Hydroxylradikalen und oxidativem Stress assoziiert [5–7]. Auch bei i.v. appliziertem Eisendextran und Eisenglukonat wurden im Tierexperiment erhöhte Werte von ionisiertem Eisen und toxische Gewebeschäden nachgewiesen [6–8]. Bei therapeutischer Dosierung von Eisen-Carboxymaltose ist jedoch mit keiner Lipidperoxidation zu rechnen, da Eisen vor allem im retikuloendothelialen System deponiert und rasch in die Zellen aufgenommen wird [3, 9]. Untersuchungen zeigten, dass auch einige Wochen nach der Verabreichung von Eisen-Carboxymaltose keine Anhaltspunkte für eine Lipidperoxidation im Gewebe vorlagen [10]. Selbst bei wöchentlicher Verabreichung von 4 × 500 mg oder 2 × 1000 mg Eisen-Carboxymaltose ist keine Eisenakkumulation im Serum nachweisbar [11]. Alle diese Daten sprechen gegen eine akute Eisentoxizität durch die Verabreichung auch hoher Einzeldosen von bis zu 1000 mg Eisen-Carboxymaltose.

Nun zur Frage nach dem Ferritinverlauf und der vermeintlichen Eisenüberladung: Ferritinwerte >300–500 µg/l sind bei Patienten mit primärer oder sekundärer Hämochromatose Ausdruck einer relevanten Eisenüberladung mit potentiellen Organschäden an Gelenken, Leber, Herz oder Pankreas [12–14]. Aufgrund dieses Wissens ist verständlich, dass hohe Ferritinwerte nach i.v.-Eisen Bedenken bezüglich Sicherheit auslösen. Im Gegensatz zur chronischen Eisenüberladung bei der Hämochromatose geht ein hohes Ferritin nach i.v.-Eisengabe jedoch nicht mit der Gefahr einer oxidativen Schädigung durch Eisenradikale einher und korreliert nicht mit dem Speichereisen. Nach i.v.-Eisentherapie steigt die Konzentration von Ferritin dosisabhängig, jedoch nicht linear, stark an und erreicht

WAW hat von der Firma Vifor Honorare für Fortbildungen erhalten, SK hat keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag.

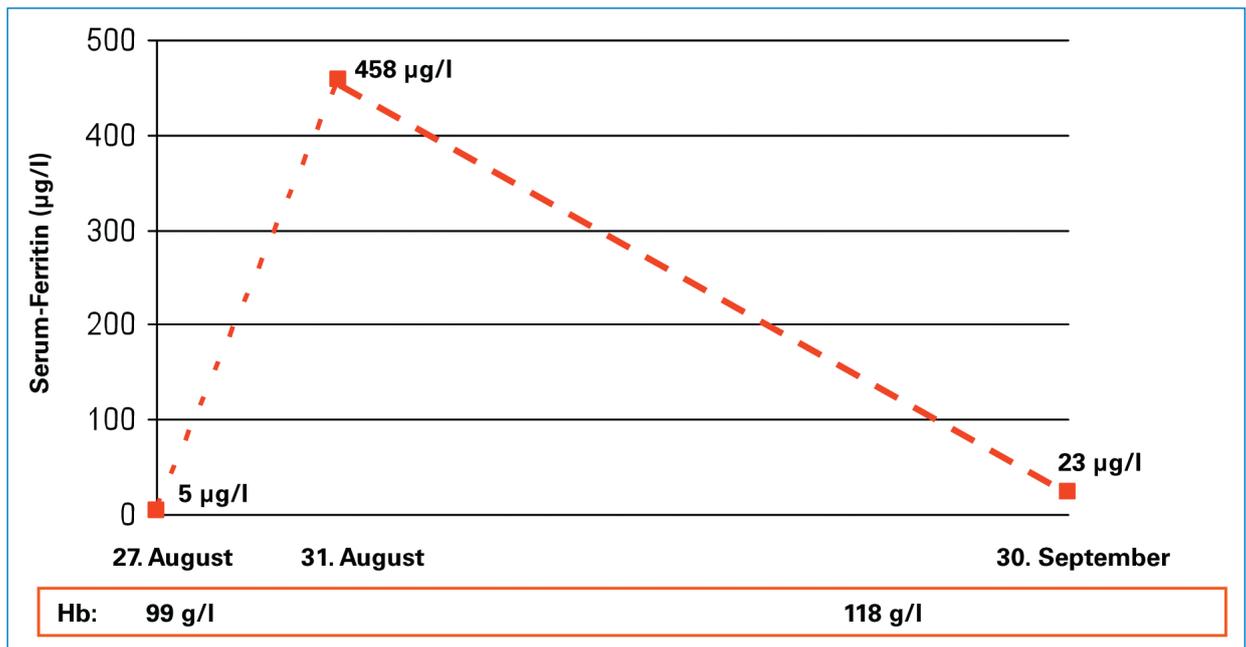


Abbildung 1

Ferritin- und Hämoglobinverlauf nach 500 mg Eisen-Carboxymaltose i.v. Durch die Injektion von 500 mg Eisen-Carboxymaltose (Ferinject®) steigt das Ferritin innerhalb von 4 Tagen von 5 auf über 450 µg/l an. Nach einem Monat liegt der Wert bei 23 µg/l. Das Hämoglobin (Hb) steigt leicht an. Diese Werte illustrieren den physiologischen Verlauf nach der Verabreichung von intravenösem Eisen.

nach 2–5 Tagen den Höhepunkt [4], um danach über ungefähr 3–4 Wochen wieder in den «Normalbereich» abzufallen. In einer Studie an 183 Patienten mit hämodialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurden nach repetitiven Eisen-Carboxymaltose-Injektionen 2–3-mal pro Woche Ferritinanstiege bis über 700 µg/l beobachtet, nach dosisäquivalenter Infusion von Eisen-Sucrose Ferritinwerte bis über 500 µg/l [15]. Bereits 4 Wochen nach der letzten Eisenverabreichung waren die Ferritinwerte in beiden Gruppen wieder deutlich abgesunken. Mangels aussagekräftiger Vergleichsstudien gibt es zurzeit keine Anhaltspunkte für eine Bevorzugung von Eisen-Sucrose oder Eisen-Carboxymaltose bezüglich Verträglichkeit; aufgrund der physiologischen Osmolarität und des neutralen pH [9] sind bei Eisen-Carboxymaltose weniger lokale Reaktionen an den Venen zu erwarten als bei Eisen-Sucrose.

Der Verlauf des Ferritins im Fallbeispiel entspricht den in Studien gut dokumentierten physiologischen Vorgängen nach i.v.-Eisenverabreichung. Der hohe Ferritinwert vier Tage nach Eisensubstitution kam durch die Stimulation der Ferritinsynthese zustande und war weder ein Zeichen für eine Eisenüberladung noch Ausdruck einer möglichen Eisentoxizität. Die Anämie sowie der durch die Ferritinbestimmung belegte Eisenmangel wurden korrekt behandelt, mit dem Ziel, die Anämie zu korrigieren und die Eisenspeicher aufzufüllen. Die Kontrollwerte nach einem Monat zeigten, dass die Anämie gut auf die Eisentherapie ansprach (das Hb zeigte nur noch eine leichte Anämie), der Eisenspeicher aber noch nicht im Bereich des Zielwertes lag (ca. 100 µg/l). Um dieses Ziel zu erreichen, muss der korrekt berechnete Gesamteisenbedarf von ungefähr 1500 mg Eisen substituiert werden. Der Gesamtbedarf kann nach der Ganzoni-Formel [16] oder aufgrund des

Hb-Defizits und des Speicherdefizits berechnet werden [1 oder www.ironmedline.ch].

Dieses Fallbeispiel macht klar, dass eine Bestimmung des Ferritins einige Tage nach Eiseninfusion oder -injektion als Therapiekontrolle nicht sinnvoll ist. Um den Therapieeffekt zu evaluieren, sollte mit der Ferritinbestimmung nach i.v.-Eisenverabreichung 8–12 Wochen gewartet werden [17, 18].

2. Interpretation des Ferritinabfalls innerhalb von einem Monat nach i.v.-Eisengabe

Wie bereits erwähnt, steigt das Ferritin wegen der Stimulation der Synthese durch die intravenöse Eisenverabreichung kurzfristig stark an und sinkt danach kontinuierlich ab [3]. Dieser Abfall ist nicht Zeichen eines Blut- oder Eisenverlusts, sondern Ausdruck des Wegfalls der Ferritinsynthesestimulation sowie der Umverteilung des Eisens in die Eisenspeicher und der Abgabe des Eisens an das Knochenmark zur Hämoglobinsynthese [19]. Ferritin kann in dieser dynamischen Zeit nicht für die Beurteilung des Eisenspeichers herangezogen werden. Dass ein Ferritinabfall von 435 µg/l innerhalb von knapp 5 Wochen nicht durch einen Blutverlust bedingt sein kann, zeigt folgende Berechnung: 435 µg/l Ferritin entsprechen in etwa 4350 mg Eisen (10 mg Eisen pro µg/l Ferritin) [20]. Ein Gramm Hämoglobin bindet 3,4 mg Eisen. Der Verlust von 4350 mg Eisen entspräche also einem Blutverlust von 1280 g Hämoglobin oder ca. 10 Litern Blut (bei einem Hb von 120 g/l). Ein solcher Blutverlust in fünf Wochen kann klinisch nicht unbemerkt bleiben. Diese einfache Rechnung hilft in solchen Situationen abzuschätzen, wie gross ein vermuteter Blutverlust bei Absinken des Ferritins sein müsste. Ein Beispiel einer solchen Berechnung an einem Pa-

Tabelle 1. Berechnungsbeispiel Blutverlust gemäss Ferritinabfall nach Aderlass.

Datum	Ferritin	Aderlass insgesamt
23.1.2009	634 µg/l	
12.2.2010	273 µg/l	$361 \times 10 / 3,4 / 120$ = 8,8 Liter Blut

tienten nach Hämochromatose-Therapie mittels Aderlass zeigt Tabelle 1 .

Schlussfolgerungen

Die i.v.-Eisensubstitution ist – auch hoch dosiert – bei entsprechender Indikation eine gut verträgliche und sichere Alternative zur peroralen Eisengabe, wie eine Reihe von Studien an Patienten mit verschiedenen Grundleiden belegen konnte [4, 15, 21–23]. Der Gesamteisenbedarf errechnet sich aus dem Hb-Defizit bei Anämie und dem Ausmass der Eisenspeicherdepletion. Die Berg-und-Tal-Fahrt des Ferritins widerspiegelt lediglich die physiologischen Vorgänge nach intravenöser Eisenverabreichung; die initial hohen Werte sind ausdrücklich nicht Zeichen einer bedrohlichen Eisentoxizität oder einer Eisenüberladung und der anschliessende Abfall kein Anhaltspunkt für einen erneuten

Eisen- bzw. Blutverlust. Die Kontrolle des Ferritins zur Beurteilung des Ansprechens auf die intravenöse Eisentherapie macht erst 8–12 Wochen nach Intervention Sinn, da das Ferritin erst dann wieder mit dem Speichereisen korreliert.

Dank

Dr. med. Daniel Desalmand, Mediscope, wird die Unterstützung bei der Manuskripterstellung herzlich verdankt.

Korrespondenz:

Prof. Walter A. Wuillemin
Chefarzt Abteilung Hämatologie
und Hämatologisches Zentrallabor
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
walter.wuillemin@ksl.ch

Empfohlene Literatur

- Martius F. Eisenmangel ohne Anämie – ein heisses Eisen? Schweiz Med Forum. 2009;9(15–16):294–9.
- Brunner C, Wuillemin WA. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Therapeut Umsch. 2010;67:219–23.
- Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. Blood Rev. 2009;23:95–104.
- Demarmels Biasiutti F. Die Regulation des Eisenstoffwechsels: Neue Erkenntnisse. Schweiz Med Forum. 2009;9:630–2.

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

Hohe Ferritinwerte nach Eiseninfusion – gefährlich?

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Brunner C, Wuillemin WA. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. *Therap Umsch.* 2010;67:219–23.
- 2 Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric Carboxymaltose: a Review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69:739–56.
- 3 Beshara S, Sörensen J, Lubberink M, Tolmachev V, Långström B, Antoni G, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of ⁵²Fe/⁵⁹Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol.* 2003;120:853–9.
- 4 Geisser P, Banké-Bochita J. The pharmacokinetics, safety and tolerability of ferric carboxymaltose: data from a dose escalating study in patients with iron deficiency anaemia. 45th Congress of the ERA and EDTA, 2008, Abstract MP382.
- 5 Crichton RR, Danielson BG, Geisser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. 4th edition. Bremen, London, Boston: Uni-Med Verlag; 2008.
- 6 Dresow B, Petersen D, Fischer R, Nielsen P. Non-transferrin-bound iron in plasma following administration of oral iron drugs. *Biometals.* 2008;21:273–6.
- 7 Hutchinson C, Al-Ashgar W, Liu DY, Hider RC, Powell JJ, Geissler CA. Oral ferrous sulphate leads to a marked increase in pro-oxidant nontransferrin-bound iron. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:782–4.
- 8 Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Arzneimittelforschung.* 1992;42:1439–52.
- 9 Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert.* 2009;23:1–6.
- 10 Toblli J. Different toxicity of renal tissues between new and old original intravenous iron preparations in normal rats. *Am J Kid Disease.* 2008;51:535–7.
- 11 UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Public assessment report (decentralised procedure): Ferinject 50 mg iron/ml solution for injection/infusion (PL 15240/0002; UK/H/0894/001/DC) [online]. Available from URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-unit1/documents/websiteresources/con014025.pdf> [Accessed 2008 Dec 9].
- 12 Heim M. Hereditäre Hämochromatose: Fortschritte – Auswirkungen. *Schweiz Med Forum.* 2004;4:971–5.
- 13 Ayonrinde OT, Milward EA, Chua AC, Trinder D, Olynyk JK. Clinical perspectives on hereditary hemochromatosis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45:451–84.
- 14 Janssen MC, Swinkels DW. Hereditary haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23:171–83.
- 15 Schaefer RM, Khasabov NN, Todorov NG, Evenepoel P. Intravenous ferric carboxymaltose or iron sucrose to treat iron deficiency anaemia in haemodialysis patients. 45th Congress of the ERA and EDTA, 2008, Abstract.
- 16 Ganzoni AM. Eisen-Dextran intravenös: therapeutische und experimentelle Möglichkeiten. *Schweiz Med Wochenschr.* 1970;100:301–3.
- 17 Martius F. Eisenmangel ohne Anämie – ein heisses Eisen? *Schweiz Med Forum.* 2009;9:294–9.
- 18 Fehr J, Favrat B, Schlieffenbaum B, Krayenbühl PA, Kapanci C, von Orelli F. Diagnose und Behandlung von Eisenmangel ohne Anämie. *Praxis.* 2009;98:1445–51.
- 19 Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2008;13:393–404.
- 20 Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Klinik und Labor, Eisenstoffwechsel und Anämien, 7. erweiterte Auflage. Wien, New York: Springer-Verlag, Bailie GR, Mason NA, Valaoras TG. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Hemodial Int.* 2010;14:47–54.
- 21 Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436–48.
- 22 Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1182–92.
- 23 Qunibi W, Benjamin J, Dinh Q. Safety and tolerability profile of ferric carboxymaltose (FCM), a new high dose IV iron, across ten multi-center clinical trials. 45th Congress of the ERA and EDTA, 2008, Abstract MP 383.