

11th Iron Academy 2018

Wann ist zu wenig Eisen, wann zu viel vorhanden?

Am Donnerstag 17. Mai fand zum elften Mal das Symposium «Iron Academy» unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. Edouard Battegay, Zürich, und Dr. med. Jeroen Goede, Winterthur, statt. Die Vorsitzenden und die Organisatoren Vifor Pharma, Novartis, B. Braun und Sysmex durften einmal mehr ein interessiertes Publikum in einem gefüllten Vortragssaal begrüßen. Die Erwartungen der Teilnehmer wurden durch die hervorragende Auswahl an ausgewiesenen Experten und die Vielfalt an interessanten Themen restlos erfüllt. Der folgende Bericht gibt einen Überblick über ausgewählte Referate.

Nicht hämatologische Funktionen von Eisen

Schon Hippocrates (ca. 460 – 370 v. Chr.) stellte fest, dass Eisen nützlich zur Behandlung von Muskelschwäche ist, so **Dr. Diego Moretti**, Zürich. Eisenmangel ist weltweit eine der am meisten verbreiteten



Dr. D. Moretti

Spurenelemente-Mangelercheinungen. Schätzungsweise wird die Hälfte der Anämien durch Eisenmangel verursacht. Neue Erkenntnisse in der zellulären und systemischen Regulation des Eisenmetabolismus, die in den letzten 20 Jahren erarbeitet wurden, führten zu einem vertieften Verständnis des humanen Eisenstoffwechsels.

Als zentrales Regulationsmolekül hat sich Hepcidin etabliert. Hepcidin hemmt den Eisentransporter Ferroportin und dadurch sowohl die Eisenresorption im Darm als auch die Eisenaufnahme und Entzündung erhöhen die Hepcidin-Produktion, während eine Steigerung der Erythropoese die Hepcidin-Produktion senkt. Die Bindung von Hepcidin an Ferroportin bewirkt, dass Ferroportin beschleunigt abgebaut wird. Hepcidin wird durch Hypoxie, Eisenmangel, erythropoetischen «Stress», Entzündung (IL-6) und hormonelle Faktoren (Östrogene, Testosteron, Wachstumshormone) stark beeinflusst. Im Rahmen chronischer Entzündungen wird vermehrt Interleukin-6 sezerniert und führt zu einer gesteigerten Freisetzung von Hepcidin in der Leber. Durch die von Hepcidin bewirkte Hemmung der enteralen Eisenaufnahme kann sich eine Eisenverteilungsstörung entwickeln, die sich als Anämie bei chronischer Erkrankung manifestiert.

Da Hepcidin bei Niereninsuffizienz ansteigt, wird vermutet, dass es auch bei der renalen Anämie eine Rolle spielt.

Dagegen wird der zelluläre Metabolismus direkt vom zellulären Eisen und der zellulären Sauerstoffkonzentration gesteuert, was sich auf unterschiedliche Zelltypen und Gewebe auswirkt und allein weitreichende Konsequenzen für den gesamten Eisenhaushalt haben kann.

Die Eisenhomöostase auf zellulärem Niveau wird durch eine dem Bedarf angepasste Expression von Transferrin-Rezeptor und Ferritin bewerkstelligt, die für eine adäquate Aufnahme von Eisen in die Zelle und seine Speicherung sorgen. Die Expression dieser beiden Proteine geschieht posttranskriptional, wofür zwei zytoplasmatische Proteine, IRP1 und IRP2 (Iron Regulatory Protein) zuständig



Prof. E. Battegay

Dr. J. Goede

sind. Beide Systeme, die zelluläre und die systemische Regulation sind ineinander integriert.

Eisen ist für den Sauerstofftransport und die Blutbildung und daneben für eine Reihe nicht hämatologischer Funktionen von Bedeutung, wie beispielsweise in der DNA-Synthese und -Replikation, der RNA-Translation innerhalb der Elektronentransportkette und dem Energiehaushalt und bei der Muskelfunktion, wie der Referent ausführte. So wurden ausgeprägte Effekte von Eisen auf VO₂ bei Frauen mit Eisenmangel, die sich im Sport stark engagierten, festgestellt. Die Eisenbehandlung zeigt positive Effekte auf die physische wie auch die kognitive Leistungsfähigkeit.

Menstruation: Wann ist der Blutverlust noch normal?

Eine normale Menstruation ist zwischen Menarche und Menopause für das Wohlbefinden einer Frau zentral. Sie ist charakterisiert durch eine Frequenz von 24 bis 38 Tagen, einer Dauer von zwei bis acht Tagen und einem Blutverlust von weniger als 80 ml. Eine genaue Anamnese über die Länge und Regelmässigkeit und die Menge der Menstruationsblutung kann auch in der Hausarztpraxis erhoben werden. Abnorme uterine Blutungen (AUB) während der reproduktiven Lebensphase zählen zu den häufigsten Gründen für ambulante gynäkologische Konsultationen, so **Dr. med. Anne Raggi Nüssli**, Olten. Beim diagnostisch-therapeutischen Vorgehen ist eine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer AUB notwendig. Eine chronische AUB kann zu körperlichen, sozialen, emotionalen und materiellen Folgen führen. Eisenmangel und die dazu gehörenden Symptome sind eine der häufigsten Konsequenzen der AUB. Der Hausarzt/ die Hausärztin sollte demzufolge einen vermehrten Eisenverlust (bei Menstruationsblutung >80ml) entweder mit oralen oder intravenösen Eisenpräparaten kompensieren, bei jeglichen Abweichungen des Menstruationszyklus weitere Abklärungen einleiten und bei Bedarf die Patientin einem Spezialisten zuweisen.



Dr. A. Raggi Nüssli

Empfehlungen für die Praxis:

- ▶ Anamnese über den Blutverlust durchführen und Blutverlust quantifizieren.
- ▶ Eisenmangel mit oder ohne Anämie diagnostizieren
- ▶ Eisentherapie bei Eisenmangelanämie (<12g/dl, Ferritin < (15) 30 µg/l, Ferritin zwischen 30-50µg/l und symptomatischer Pa-

tientin) : orale Eisentherapie und intravenöse Eisentherapie bei unwirksamer oder nicht durchführbarer oraler Therapie

Transfusionen und Eisenüberladung – wo liegen die Gefahren?



Prof. A. Tichelli

Eisenüberladung ist eine unvermeidliche und potenziell tödliche Folge von regelmässigen Bluttransfusionen. Mit jeder Bluttransfusion werden ca. 250 mg Eisen verabreicht. Benötigt ein Patient mit einer Thalassämie oder einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) alle zwei Wochen zwei Erythrozytenkonzentrate, speichert er innerhalb eines Jahres 12 g Eisen (normale Eisenspeicher betragen 2-4g). Der menschliche Organismus kann aber den Eisenüberschuss nicht aktiv ausscheiden, so **Prof. Dr. med. André Tichelli**, Basel.

Hämoglobin-, Transferrin- und Ferritin-gebundenes Eisen ist nützlich und ungefährlich, während freies Eisen für den Körper toxisch wirkt. Bei einer Eisenüberladung wird zuerst das Transferrin vollständig gesättigt. Mit einer Transferrin-Sättigung von über 75% steigt das freie Plasma-Eisen progressiv an. Freies Eisen begünstigt in den Zellen chemische Reaktionen, bei denen Sauerstoffradikale entstehen. Diese Radikale können Zellorganellen schädigen und zu Zelltod, DNA-Instabilität und Fibrose führen. Bei Thalassämie- und MDS-Patienten ist die Eisenüberladung nicht allein durch die regelmässigen Transfusionen zu erklären. Vielmehr haben diese Patienten eine sogenannte «iron loading anemia» mit ineffektiver Erythropoese, die durch unterdrückte Produktion von Hcpicidin zu einer chronisch gesteigerten intestinalen Eisenresorption führt.

Die sekundäre Eisenüberladung kann zu Organschäden führen, wie der Referent erklärte. Überflüssiges, freies Eisen lagert sich im Herz, in der Leber und den endokrinen Organen ab und führt zu Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Diabetes und Hypogonadismus. Die Folgen einer transfusionsbedingten Eisenüberladung und der Nutzen einer Behandlung mit Eisen-Chelation wurden bei Patienten mit Thalassämie major eindrücklich beschrieben. Unbehandelt verstarben Thalassämie-Patienten zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr an den Folgen einer Eisenüberladung. Mit der Einführung der Eisen-Chelation hat sich heute die Prognose wesentlich verbessert. Bei MDS-Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie ist die Problematik der Eisenüberladung allerdings komplexer. Neben den eisenüberladungsbedingten Organschäden können Sauerstoffradikale klonale Mutationen begünstigen und die bereits durch die Knochenmarkserkrankung gestörte Blutbildung verschlechtern. Zudem treten MDS vorwiegend bei älteren Patienten mit möglichen Komorbiditäten auf. Nicht zuletzt spielt auch die Lebenserwartung infolge der Knochenmarkserkrankung eine entscheidende Rolle. Folgen einer Eisenüberladung sind nur bei Patienten mit einem Niedrigrisiko-MDS, bei denen eine mehrjährige Lebenserwartung besteht, zu erwarten.

Bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten mit Eisenüberladung führt eine konsequente Eisen-Chelation zu einer Verminderung des Lebereisens und der Ferritinwerte, höheren Überlebenschancen, geringerer Mortalität durch Herzversagen und Verbesserung der hämatologischen Parameter. Es stehen aktuell drei Medikamente zur Eisen-Chelation zur Verfügung: Deferiprone, Deferasirox in zwei verschiedenen Arzneiformulierungen und Deferoxamin.

Herzinsuffizienz: Was gibt es 2018 Neues?

Im Mai 2016 hat die Heart Failure Association (HFA) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ihre neuen Richtlinien herausgegeben. Diese beinhalten wichtige Neuerungen, deren adäquate Umsetzung die Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz und damit den Verlauf und die Prognose dieser Erkrankung entscheidend beeinflussen können. Diesbezüglich sind vor allem die Einführung von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) als neue prognostisch wirksame Therapie sowie die Empfehlung zur Verabreichung von Eisencarboxymaltose (Ferinject®) bei Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFrEF, LV-EF <40%) zu nennen, so **PD Dr. med. Thomas Dieterle**, Basel.



Dr. T. Dieterle

In der PARADIGM-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Sacubitril/Valsartan nicht nur die Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz signifikant reduziert, sondern auch die kardiovaskuläre Mortalität. Als häufigste Nebenwirkung traten in PARADIGM Hypotonien auf, während Elektrolytstörungen unter Sacubitril/Valsartan signifikant seltener auftraten als unter dem ACE-Hemmer Enalapril. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die intravenöse Eisengabe bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Eisenmangel die Symptomatik, die körperliche Belastbarkeit und auch die Rehospitalisationen signifikant zu verbessern vermag, stellte der Referent fest. Darüber hinaus weisen Metaanalysen darauf hin, dass die Eisensubstitution bei herzinsuffizienten Patienten auch die Mortalität senken könnte. Interessanterweise konnten diese Effekte bei peroraler Eisengabe nicht nachgewiesen werden, weshalb die parenterale Eisensubstitution als Mittel der Wahl bei symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten empfohlen wird. Die intravenöse Eisensubstitution sollte bei Eisenmangel, definiert als Ferritin <100 ng/ml oder Ferritin 100-300 ng/ml und Transferrinsättigung <20% unabhängig vom gleichzeitigen Bestehen einer Anämie in Erwägung gezogen werden. Die CONFIRM-HF-Studie hat erfolgreich ein gegenüber der FAIR-HF-Studie deutlich vereinfachtes Schema der Eisensubstitution geprüft.

Nach wie vor werden Sacubitril/ Valsartan wie auch die intravenöse Eisensubstitution nur sehr zurückhaltend eingesetzt. Ein konsequenter Einsatz dieser hochwirksamen Therapien kann die Lebensqualität und die Prognose der Patienten mit Herzinsuffizienz deutlich verbessern und sollte immer zumindest in Erwägung gezogen werden.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**

Quelle: 11. Iron Academy, Zürich, 17. Mai 2018