



15. Frühlingszyklus

16. – 18. März 2022



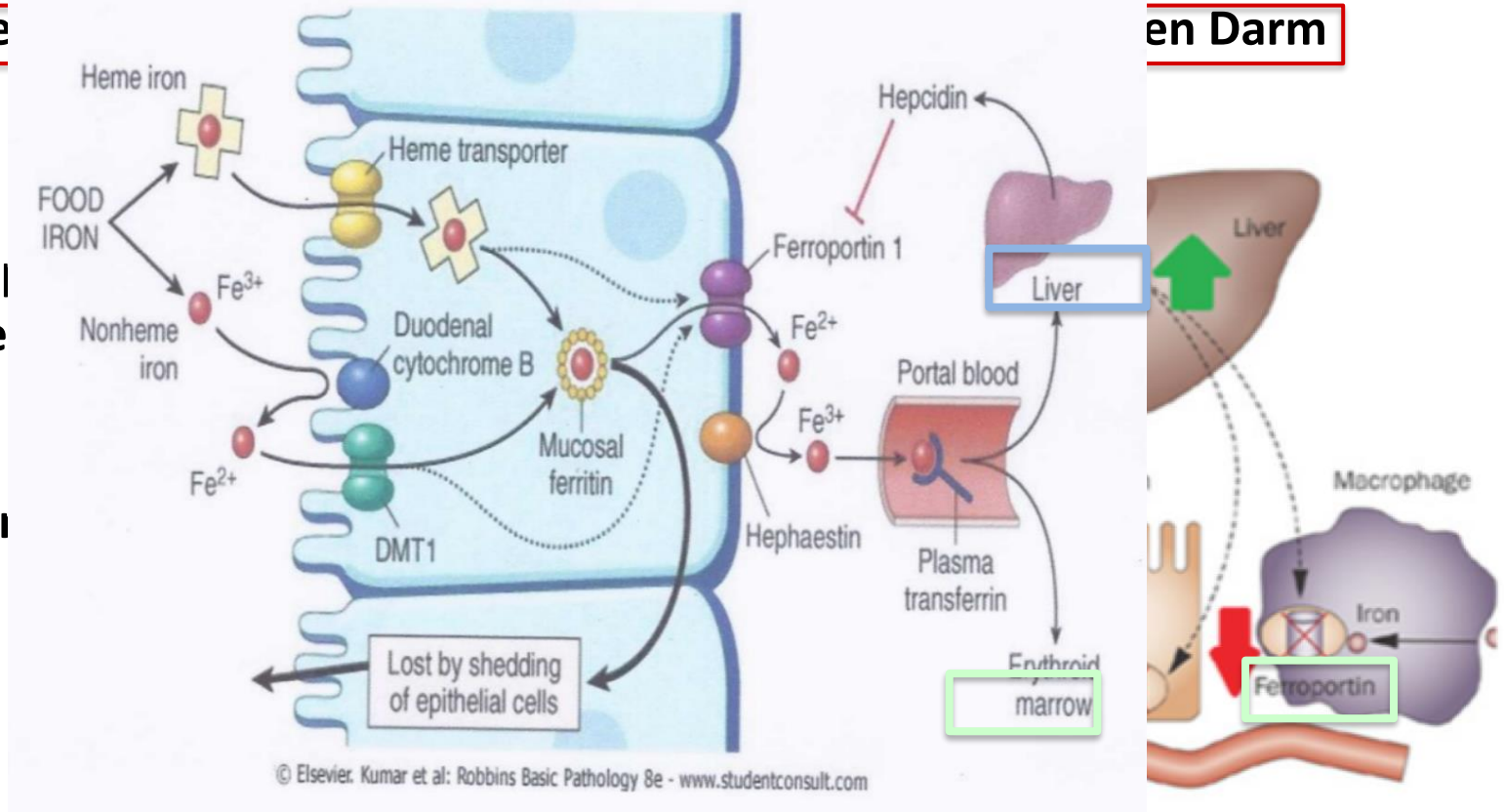
Eisenregulation im Körper

- Eisenaufnahme im Dünndarm
 - entweder: Speicherung intrazellulär (Ferritin)
 - oder: Export (Ferroportin / Transferrin (Transport) → system. Eisenpool
- Ausscheidung von überschüssigem Eisen ausschließlich via Blutverlust

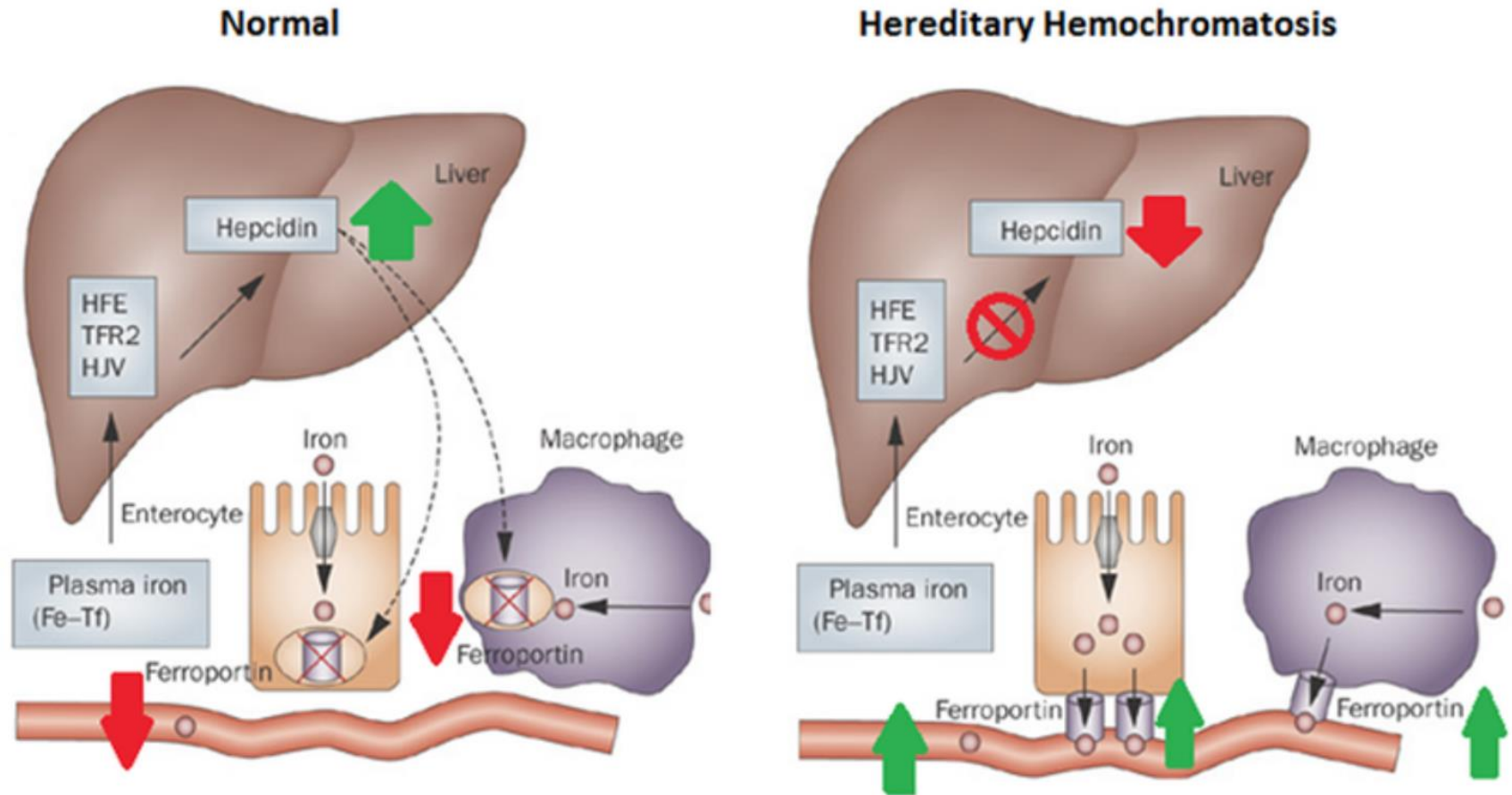
→ Re

en Darm

- 2 „Hauptwege“
- Heme
- Nonheme
- Fe²⁺
- Ferritin



Gestörte Eisenregulation bei Hämochromatose



Kompetenz, die lächelt.

Epidemiologische Aspekte



- Praxis: nur 10% der Hyperferritinämien infolge Eisenüberladung
- Ethnienunterschiede
 - Ferritinerhöhung in gesunden Asiaten / African-Americans
 - HFE-Hämochromatosen v.a. Nordeuropäer, nicht-HFE Hämochromatosen weltweit
- Komorbiditäten
 - je polymorbider der Patient, desto höher das Ferritin

Differentialdiagnosen

- Hyperferritinämie ohne Eisenüberschuss
- Hyperferritinämie

4 häufigste Ursachen (> 90% der Hyperferritinämien)

- Alkoholismus
- Inflammation
- Metabolisches Syndrom
- Zellschaden / Zytolyse

- (5. Extragrund falls TF-Sätt > 45%: hereditäre Hämochromatose)



Hyperferritinämie ohne Eisenüberladung

1. Alkohol

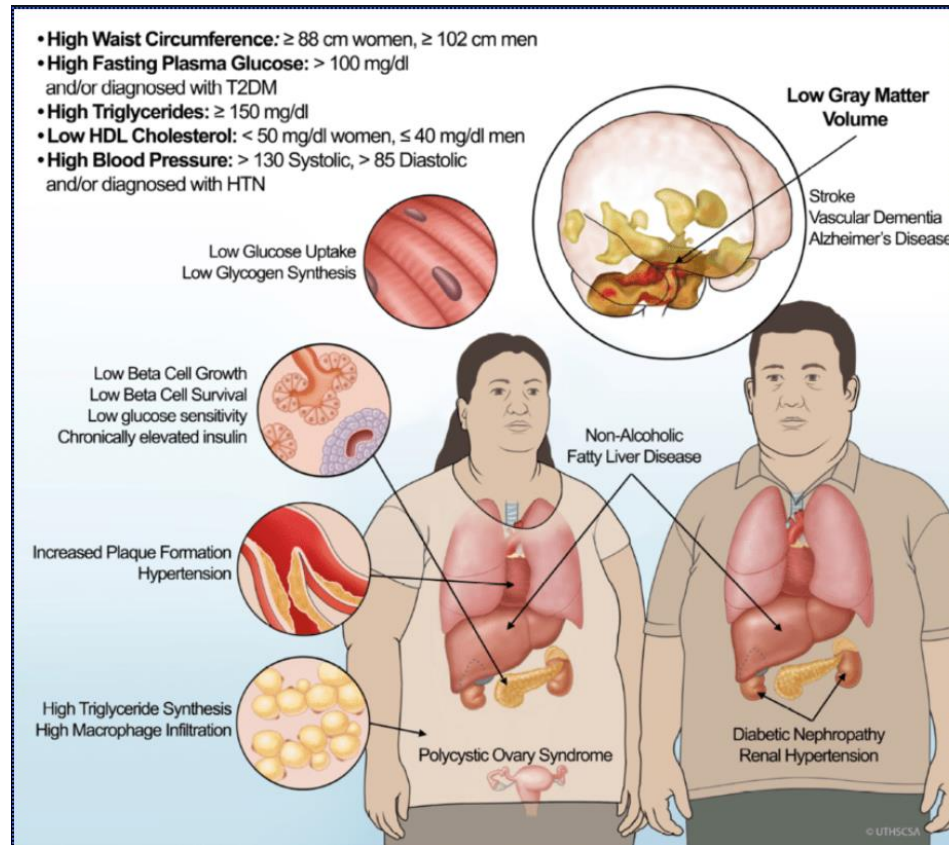
- stimuliert Ferritinsynthese / reduziert Hepcidinproduktion (CAVE: chron. Leberschaden)
- ca 15%: Ferritin > 1000 ug/g / Transferrinsättigung > 60%
- Bier >> Wein / Spirituosen
- Abstinenz: rascher Abfall
(Ferritin – 50% in 15 d, Normalisierung nach > 6 Wo)



Hyperferritinämie ohne Eisenüberladung

2. dysmetabolische Hyperferritinämie

- Bei wem ?



Hyperferritinämie ohne Eisenüberladung

2. dysmetabolische Hyperferritinämie

- wie ?

> [Liver Int.](#) 2016 Oct;36(10):1540–8. doi: 10.1111/liv.13124. Epub 2016 Apr 6.

Review

Hepcidin resistance in dysmetabolic iron overload

doi:

Dy
Iro
Cc



The Official Journal of the M
the Latin-American Associ
the Canadian Associati

Liv

ORIGINAL ARTICLE

25% in the adult population of Western countries.^{1,2} Patients with otherwise unexplained liver iron overload have MS with a high frequency.³ Hyperferritinemia (HF) is frequently present in patients with MS. This clinical entity has been named dysmetabolic hyperferritinemia (DH) or dysmetabolic hepatic iron overload.³ DH may or may not be associated with raised liver iron concentration. There are some publications that support that HF is associated with a raised liver iron concentration (LIC) in these patients, but some doubts persist.^{3,4}

olic

ents with
ritinemia

Kompetenz, die lächelt.

Hyperferritinämie ohne Eisenüberladung

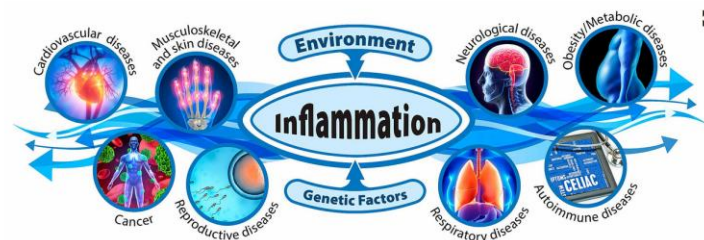
2. dysmetabolische Hyperferritinämie

- wie ?
 - erhöhte Eisenspeicher bei 1/3 NAFLD / metabol. Syndrom-Patienten
 - genaue Pathogenese weiterhin unklar
(Zusammenspiel Lebersteatose – Hyperinsulinämie / -resistenz und Zellschaden; Inflammation nicht dominant)
- Therapie
 - Therapie metabol. Syndrom (Diabetes, Cholesterin, ...)
 - Lebensstilanpassungen

Hyperferritinämie ohne Eisenüberladung

3. Inflammation / Infektion

- erhöhte Hepcidinsynthese
(protektiv: weniger Eisen (im Blut) schützt vor eisenabh. Mikroorg/
erleichtert Infektbewältigung)
- chronisch = problematisch
(weniger totale Eisenaufnahme / Retention in Makrophagen
→ Entzündungsanämie)
- Malignität / autoimmune Erkrankungen
(Inflammation (↑ Ferritinsynthese) und Zytolyse (Ferritinfreisetzung))



Hyperferritinämie ohne Eisenüberladung

4. Zellschaden / Zytolyse

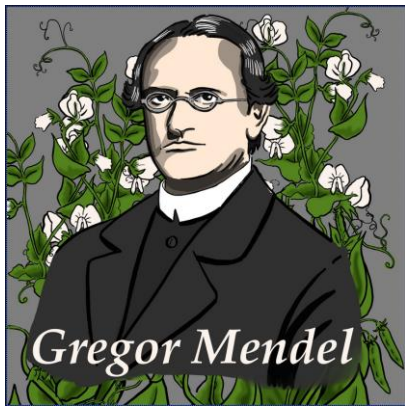


- muskulär
- Leberschäden (Hauptspeicher)
 - chron. Leberschäden: ev Transferrin tief
(Syntheseleistung ▼) -> hohe Sättigung (ohne Fe-Überladung)
- hämatologisch
 - sehr hohe Werte ($> 10'000 \text{ ug/l}$) DD hyperferritinämes Syndrom
(Still's disease, Makrophagenaktivierungs-Syndrom, (sept. Schock))

Hyperferritinämie mit Eisenüberladung

- HFE-Hämochromatose / non-HFE-Hämochromatose
- Eisenüberladungs-Anämien (kongenital, erworben)
 - zB Thalassämie, myelodysplast Syndrom
- afrikan. Eisenüberladung
- iatrogen (Ec / Fe-Substitution) / Hochleistungssportler



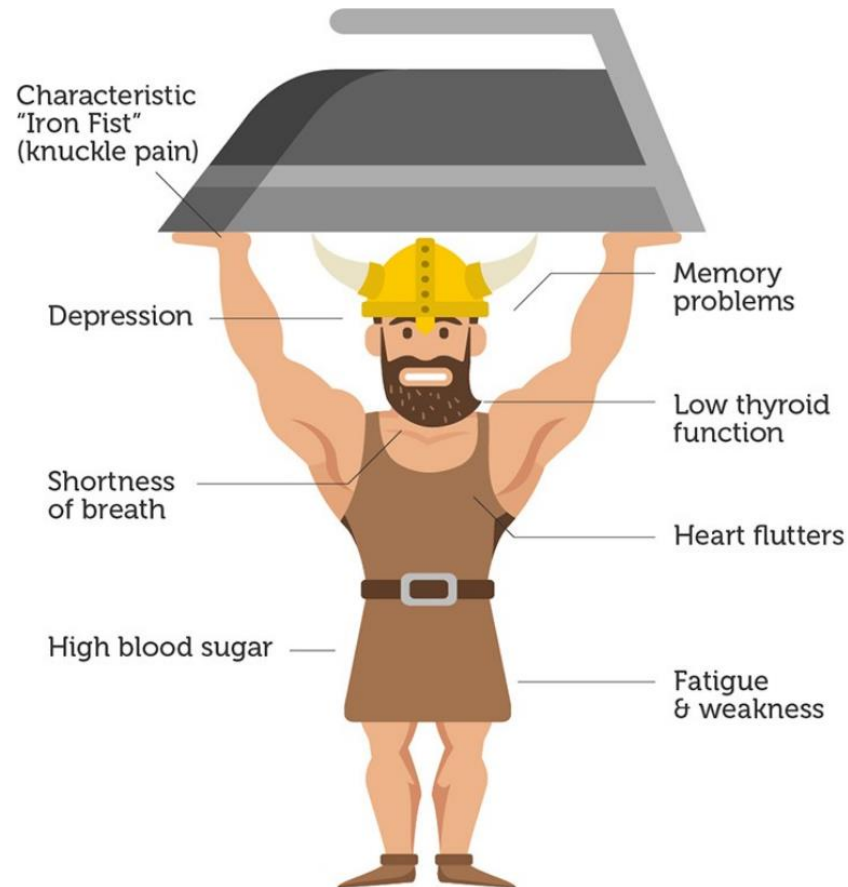


Hämochromatose

- autosomal-rezessiv, unvollständige Penetranz
- **HFE-Gen assoziierte** hereditäre Hämochromatose (häufigste Form)
 - häufigste HFE-Mutationen: C282Y, H63D, S65C
 - C282Y/C282Y („**homozygot**“) und C282Y/H63D („**compound heterozygot**“) relevante Eisenüberladung möglich;
andere („Träger“): Eisenüberladung unwahrs, Mutationsweitergabe
- **Nicht HFE-Gen assoziierte** Hämochromatose Genotypen (viel seltener)
(zB Hämojuvelin (HJV), FPN-Mutation (Ferroportin Erkrankung))

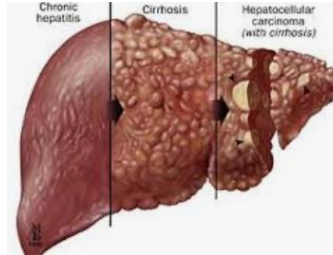
Symptome I

•
•
**DO YOU
HAVE THE
"VIKING
GENE"?**



Symptome II

- **Leber (75%)**
- **Herz (31%)**
- **Hormonell**
 - Diabetes mellitus 48%
 - Geschlechtshormone
 - > Männer: Impotenz (45%), Libidoverlust, Osteoporose
 - Frauen: fehlende Menstruation, frühzeitige Menopause
 - Schilddrüsen-Unterfunktion
- **Haut (70%)**
- **Gelenke (44%, v.a. Finger, symmetrischer Befall)**



Diagnostischer workup Hyperferritinämie

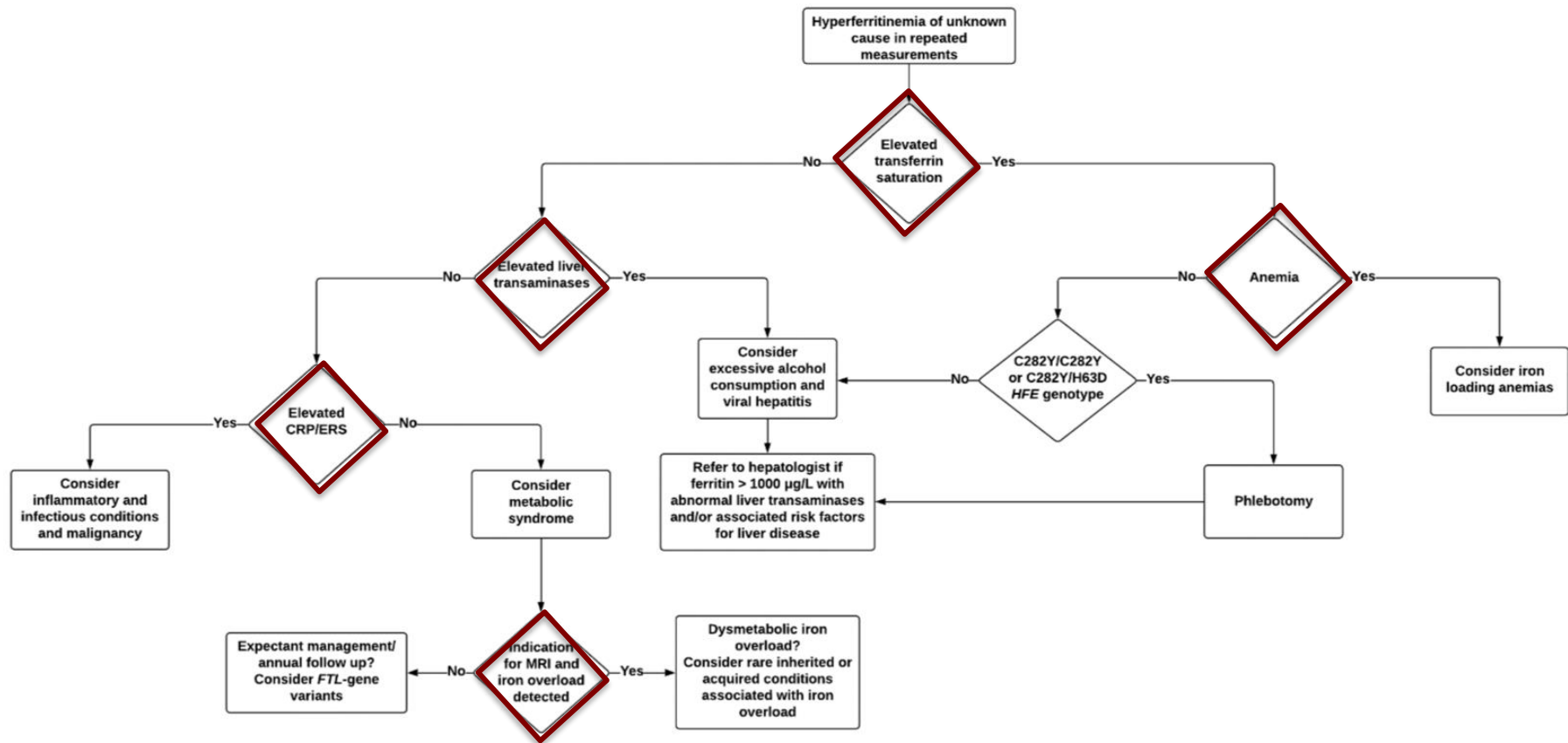


Figure 5. Diagnostic workup and management in hyperferritinemia of unknown cause. CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; MRI, magnetic resonance imaging.

Hyperferritinämie

Diagnostik

- "Eisen-Frage" klären: zu viel oder nicht?
 - Anamnese: Transfusionen/Eiseninfusionen ?
 - Blutbild (andere KH, «Aderlassfähigkeit»)
 - Eisenparameter
 - Leberbiopsie
 - MRI Leber
- Herkunft des Ferritins?
 - Hepatozyten
 - Macrophagen (RES)
 - Beides

Hohe Ferritinwerte nach Eiseninfusion – gefährlich?

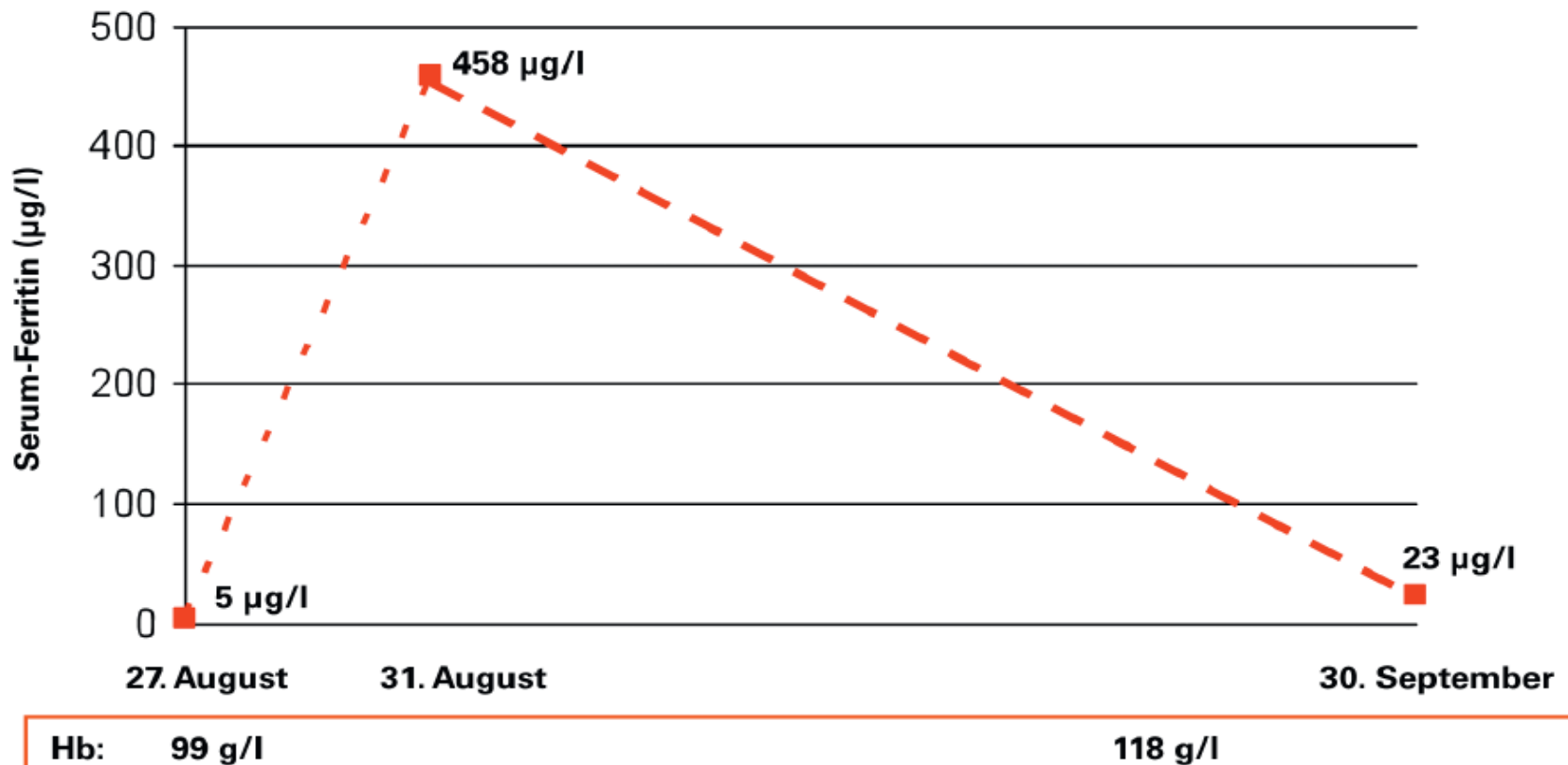


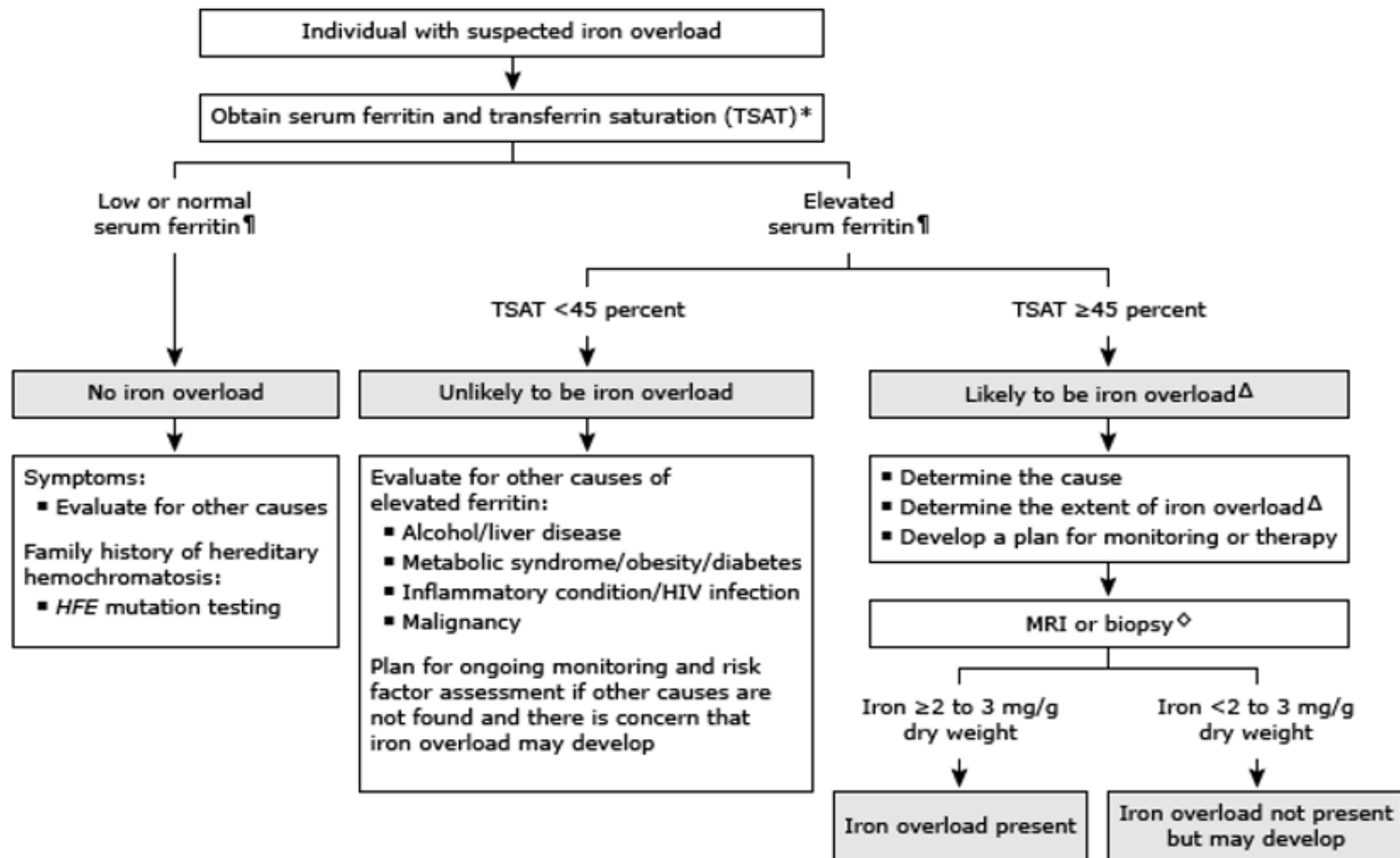
Abbildung 1

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.

Hyperferritinämie

Diagnostik

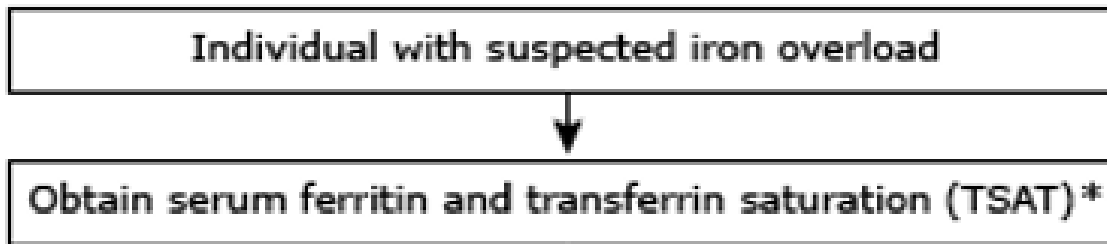
UpToDate



Hyperferritinämie

Diagnostik

UpToDate



Eisenparameter

- Ferritin
- Serumeisen
- Transferrin
- Transferrinsättigung
- löslicher Transferrinrezeptor
- MCH Reti (CHr) / % hypochrome Ery
- Eisenfärbung des Knochenmarks

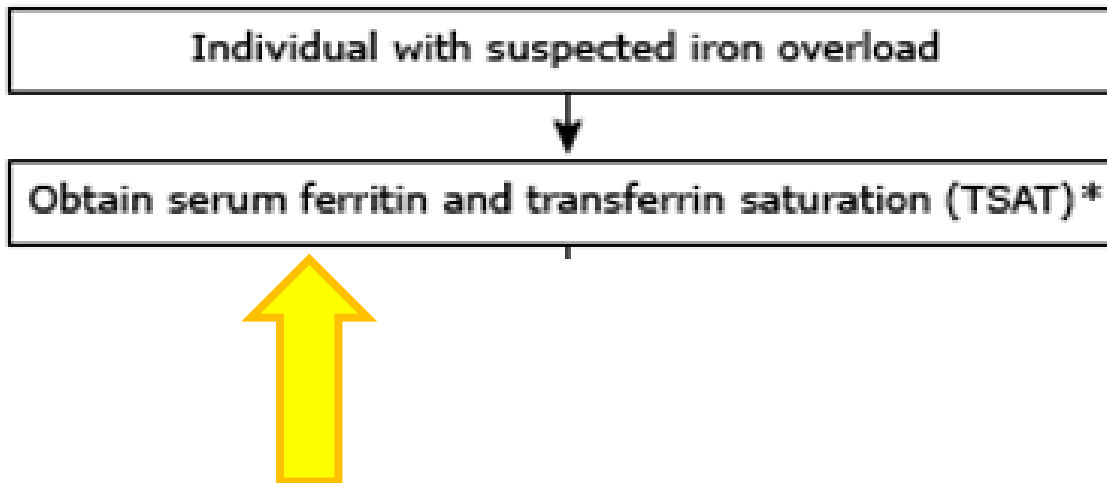
Eisenparameter

- Ferritin
- Serumeisen
- Transferrin
- Transferrinsättigung
- löslicher Transferrinrezeptor
- MCH Reti (CHr) / % hypochrome Ery
- Eisenfärbung des Knochenmarks

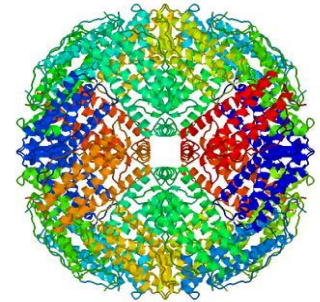
Hyperferritinämie

Diagnostik

UpToDate



Ferritin (CRP/ALAT)

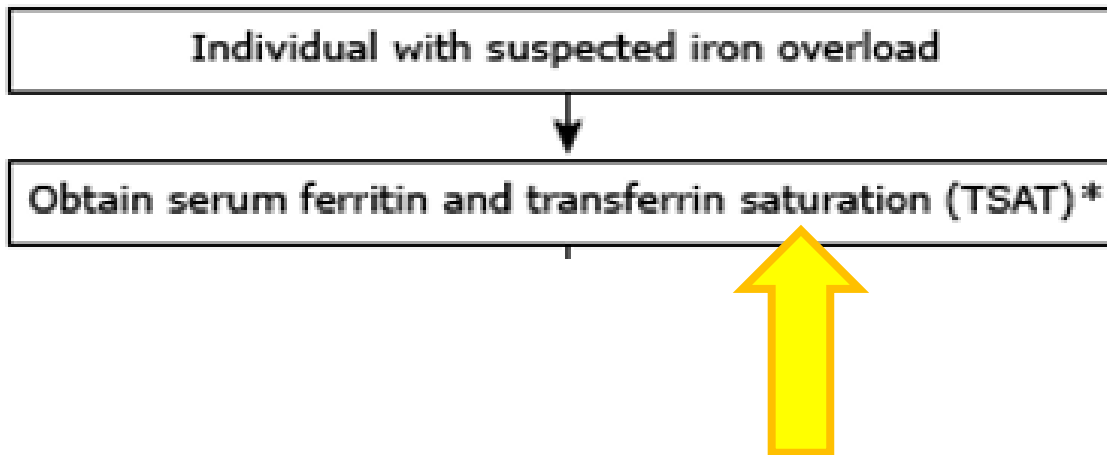


- Makromolekül (ca. 440 kD)
 - Proteinhülle (Apoprotein) aus 24 Untereinheiten
 - Eisenkern mit durchschnittlich ca. 2500 Fe^{3+}
- reagiert wie Akutphasen-Protein: release aus Makrophagen
- Leakage aus Leber!
- Korrelation Ferritin - Eisenspeicher
- Eisenmangel: einzige Ursache für sehr tiefes Ferritin

Hyperferritinämie

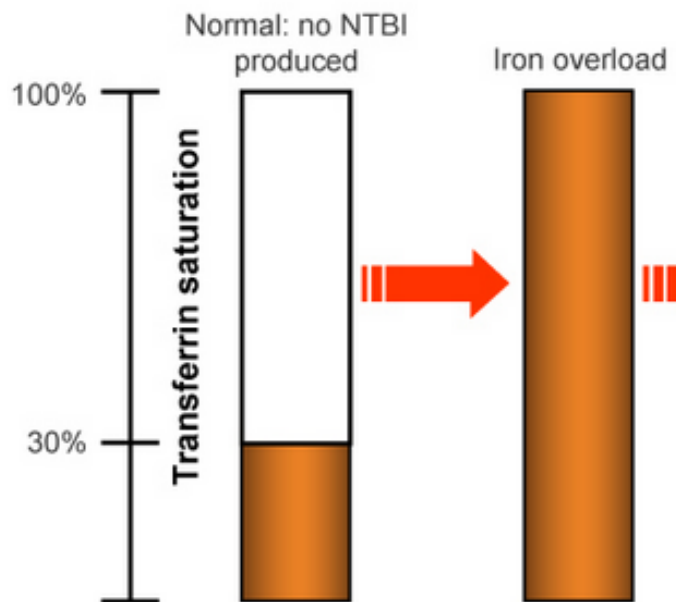
Diagnostik

UpToDate



Transferrinsättigung

- Wie viel Transferrin ist durch Eisen gesättigt ?



- Als Screeningtest:
 - Messung nüchtern
 - Keine anderen KH
 - zweimalig messen

Transferrin

■ Erhöht bei:

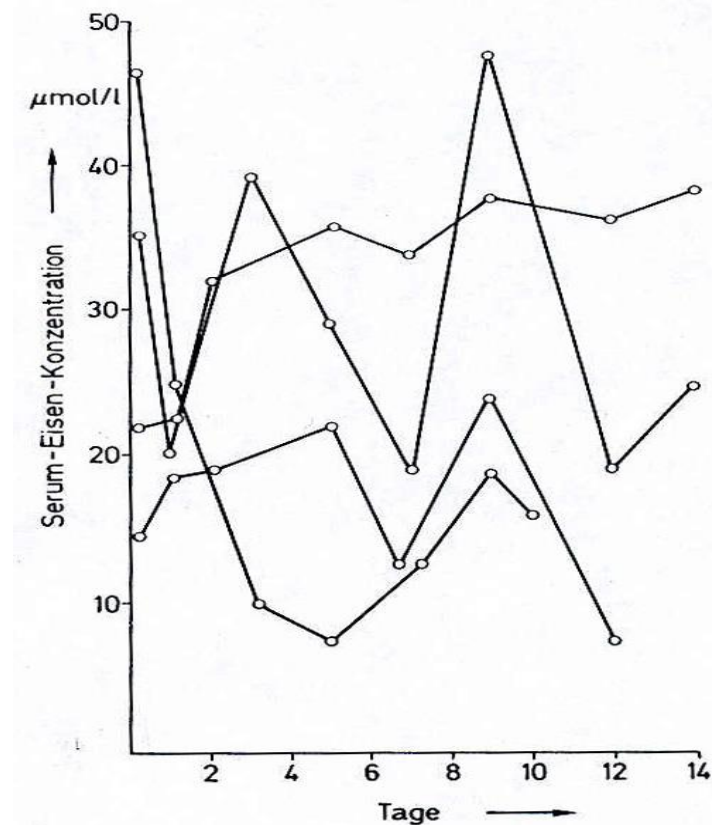
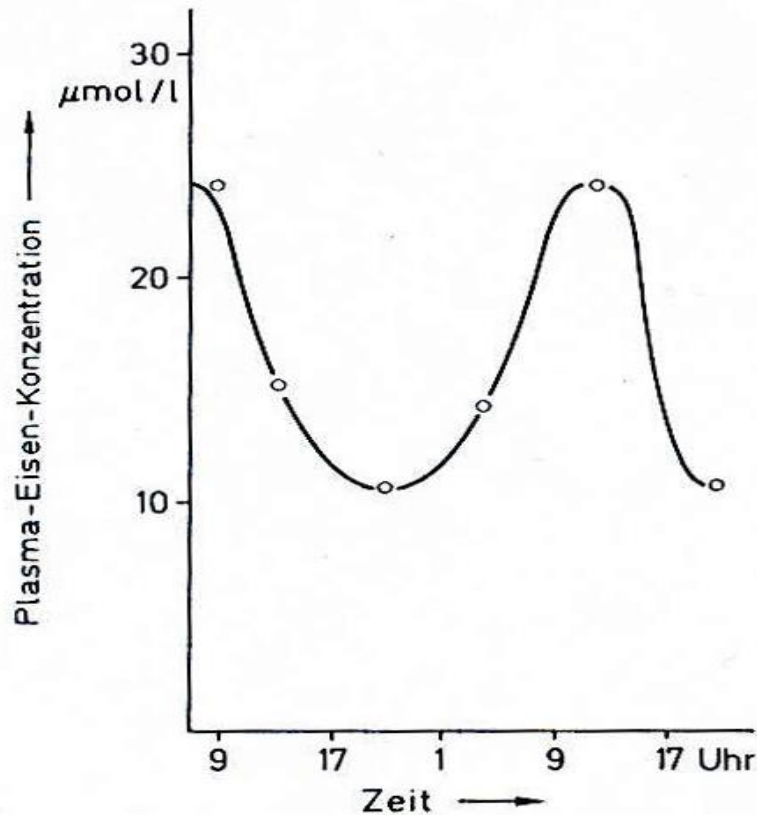
- Eisenmangelanämie
- Schwangerschaft
- akuter Hepatitis
- Medikamenten
 - Schilddrüsenhormone
 - Kontrazeptiva
 - Östrogene

■ Erniedrigt bei:

- Infektionen
- Tumorerkrankungen
- Leberzirrhose
- nephrotischem Syndrom
- hereditäre (Atransferrinämie)
- Eisensupplementation

Serum-Eisen: Schwankungen

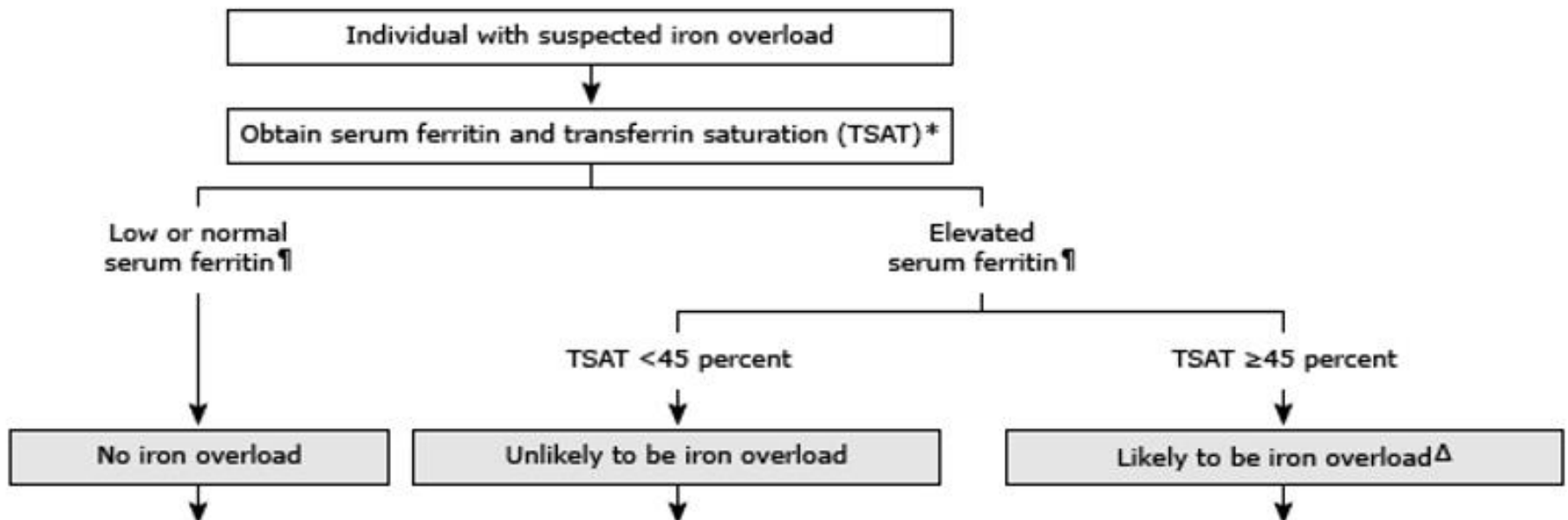
Circadianer Rhythmus Schwankungen von Tag zu Tag



Hyperferritinämie

Diagnostik

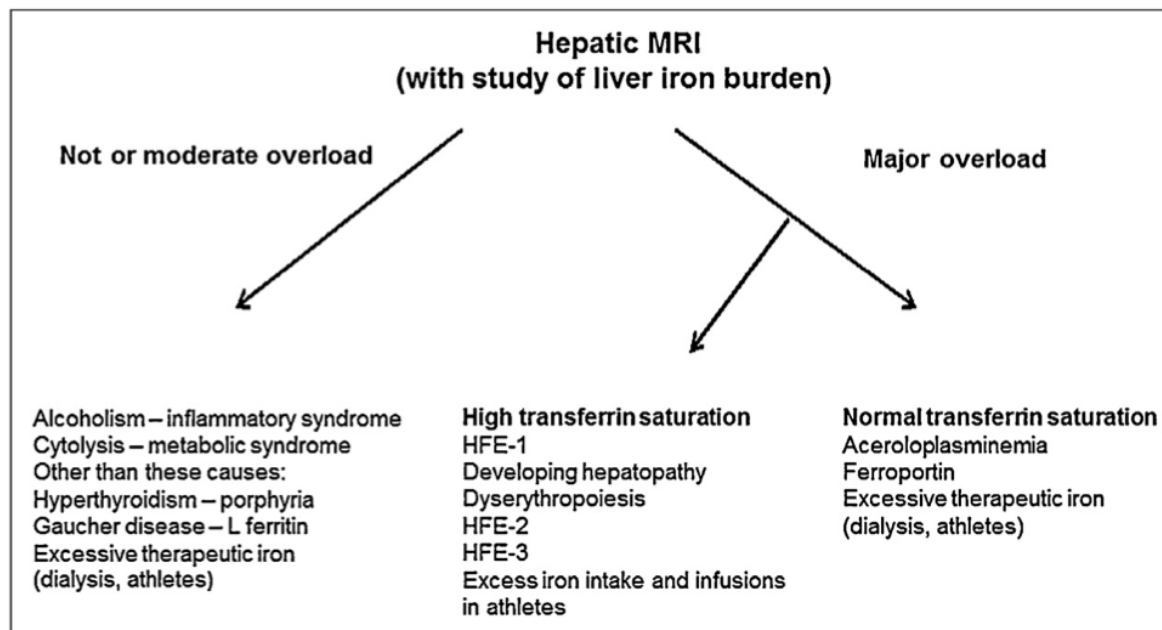
UpToDate



Diagnostik – MR Leber mit Eisenprotokoll

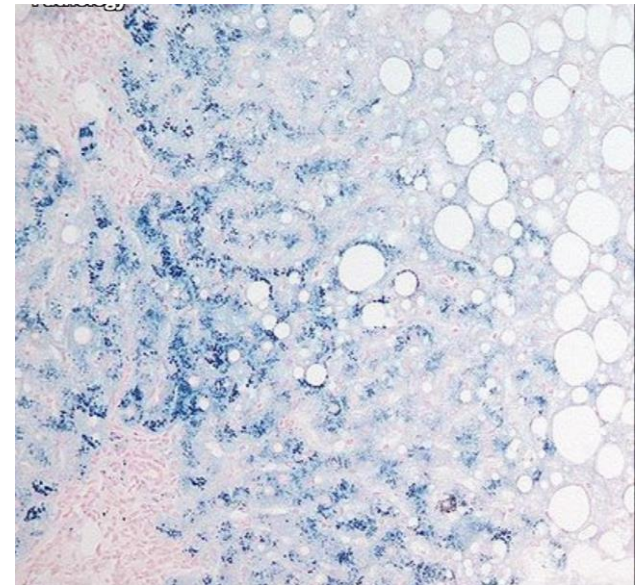


- nicht-invasiv
- Detektion schwere Fe-Überladung gut (milde Überladung: weniger sensitiv)
- keine Aussage bez Fe-Überladungsmuster und zellulärer Verteilung



Diagnostik – Leberbiopsie

- Eisenverteilungsmuster
 - Parenchymüberladung: Hämochromatose, Zirrhose, Eisenüberladungsanämien
 - Mesenchym- / gemischte: NAFLD, C2, dysmetabolisch, Virushepatitis
- Quantifizierung des Eisengehalts
 - Errechnung hepat. iron index (HII)
 - < 1.0 normal / > 1.9 Eisenüberladung
- Fibrose-/ Zirrhosegrad



trotzdem keine Diagnose ?



Verlaufsbeobachtung

- uU adäquater als invasive Abklärung
(Ferritin < 1000 / Fe-Überladung unwahrs $\rightarrow$ 1° lifestyle change)
- ggf. Aderlasstrial (invasiver diagnostischer Approach)
 $\rightarrow$ Aderlass 1x/Wo ohne Anämieentwicklung = Hinweis für Eisenüberladung
- Eisenüberladung detektiert $\rightarrow$ Therapie indiziert
 - Hämochromatose / $HII > 1.9$
 - Porphyria cutanea tarda (Zielferritin < 25 ug/l)

Hämochromatose

Therapie



Hämochromatose

Therapie

- Aderlass
- Erythrozytapherese
- Eisenchelatoren
- Therapie und Prävention von:
 - Organschäden
 - Weitere Leberschädigung (Aethyl)

Hämochromatose

Aderlass Indikation

UpToDate

IRON REMOVAL

Removing excess iron, typically by phlebotomy, is the mainstay of treatment for individuals with HH who have iron overload.

Phlebotomy

Indications and contraindications — Therapeutic phlebotomy is the preferred approach to removing iron in individuals with HH because it is highly effective and relatively devoid of toxicities, as long as the patient is not severely anemic.

- Serum ferritin ≥ 1000 ng/mL (≥ 2247 pmol/L) and often ≥ 500 ng/mL (≥ 1124 pmol/L).
- Evidence of tissue injury (eg, increased hepatic transaminase levels, reduced hormone levels, reduced cardiac ejection fraction).
- Increased tissue iron by magnetic resonance imaging (MRI), other imaging study, or tissue biopsy.

Hämochromatose

Aderlass

- Aderlass von 450 ml, entspricht 200-250 mg Eisen
- 100 ng Ferritin ~ 1000 mg Eisen
- 4-5 Aderlässe senken Ferritin um 100 ng/ml
- Induktion: Ferritin 50 ng/ml, Aderlass alle 1-2 Wochen
- Erhaltung: Ferritin 100 ng/ml, 2-4 Aderlässe/Jahr ...
- Start bei Ferritin über 200-300 ng/ml (400, 500 ?)

remove excess iron from all people with hereditary haemochromatosis who have an elevated serum ferritin concentration, irrespective whether they are symptomatic or not.

Aderlass am LUKS



Therapie mit Blutegeln ...

bjh images in haematology

Michael Nagler

Walter A. Wuillemin

*Division of Haematology and Central Haematology Laboratory,
Kantonsspital, Lucerne, Switzerland.*

Leeching as a substitute for phlebotomy



Beatrice Geering

Dipl. Naturheilpraktikerin WAM

Dipl. Blutegeltherapeutin EAH

Hauptstrasse 44, 6280 Hochdorf

info@Naturheilpraxis1a.ch -

www.Naturheilpraxis1a.ch

Blutspenden ?

Hämochromatose - Information für behandelnden Arzt

Am 01.01.2011 sind bei der Blutspende SRK Schweiz neue Richtlinien betreffend Hämochromatose in Kraft getreten. Neu können Hämochromatose-Patienten zur Blutspende zugelassen werden, falls

- eine genetische Veranlagung ohne Eisenüberladung vorhanden ist
- eine Hämochromatose ohne Organbeteiligung (ausgenommen Arthropathie) vorliegt
- der aktuelle Ferritinwert im Normbereich liegt und die Aderlass-Intervalle 3 - 4 Monate betragen

Ausschluss von Spendern mit klinisch relevanter Organbeteiligung (ausgenommen Arthropathie).

Blutspenden ?

Falls Sie Hämochromatose-Patienten zur gegebenenfalls normalen Blutspende zuweisen möchten, benötigen wir zur Beurteilung folgende Informationen:

- Genetische Diagnose
- Aktueller Ferritinwert / CRP
- Informationen zur möglichen Organbeteiligung (Hepatopathie, Myokardschädigung, etc.)
- Sonstige Erkrankungen sofern vorhanden
- Spendefrequenz

Therapie mit Chelatoren

- Schweiz: drei Eisenchelatoren zugelassen:
 - Deferoxamin (Desferal[®]) i.v.
 - Deferipron (Ferriprox[®]) p.o.
 - Deferasirox (Exjade[®]) p.o.

¹Limitatio:

Desferal[®]

Als Monotherapie zur Chelatbildung bei chronischer Eisenüberladung:

- Transfusionshäm siderosen
- idiopathische (primäre) Hämochromatose, wenn ein Aderlass nicht möglich ist
- Eisenüberladung bei Porphyria cutanea tarda wenn ein Aderlass nicht möglich ist

Reduction of body iron in *HFE*-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial



Sim Y Ong, Lyle C Gurrin, Lara Dolling, Jeanette Dixon, Amanda J Nicoll, Michelle Wolthuizen, Erica M Wood, Gregory J Anderson, Grant A Ramm, Katrina J Allen, John K Olynyk, Darrell Crawford, Louise E Ramm, Paul Gow, Simon Durrant, Lawrie W Powell, Martin B Delatycki

Control group: sham treatment by plasmapheresis

Treatment group: iron reduction by erythrocytapheresis

Results show that iron depletion in individuals with HH with moderately elevated serum ferritin improved mental wellbeing. Iron depletion was also associated with improvement in Hepascore and plasma F₂-isoprostanes.

... even for asymptomatic individuals

➤ Serum ferritin normalisation should be recommended for all individuals

Hämochromatose

Familienabklärung

- Ferritin mit CRP und ALAT
- Genetik?
 - Abhängig vom Ferritinwert
 - Ab 200 ng/ml?
- Evtl. Kontrolle alle 2-5 Jahre

besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit

