

IJzer teveel: aderlaten, isovolemische hemodilutie of medicijnen?

Pierre W. Wijermans
Voorheen: afdeling hematologie
HagaZiekenhuis



Hereditaire Hemochromatose

- Hereditaire hemochromatose is een erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door een niet gereguleerde, te grote ijzerabsorptie uit de darm, terwijl het lichaam niet in staat is om de overmaat aan ijzer uit te scheiden. Dit leidt tot overmatige ijzerstapeling in weefsels waardoor deze beschadigd kunnen raken en een deel van hun functies kunnen verliezen.



Ferritine = ijzer Fe^{3+} Fe^{2+}

Fe^{2+} is zgn heme ijzer (vlees) en kan makkelijk worden opgenomen

Fe^{3+} is zgn non-heme ijzer (groenten) en moet (door maagzuur) eerst Fe^{2+} worden

Transferrine is een eiwit dat twee ijzeratomen kan binden en vervoeren

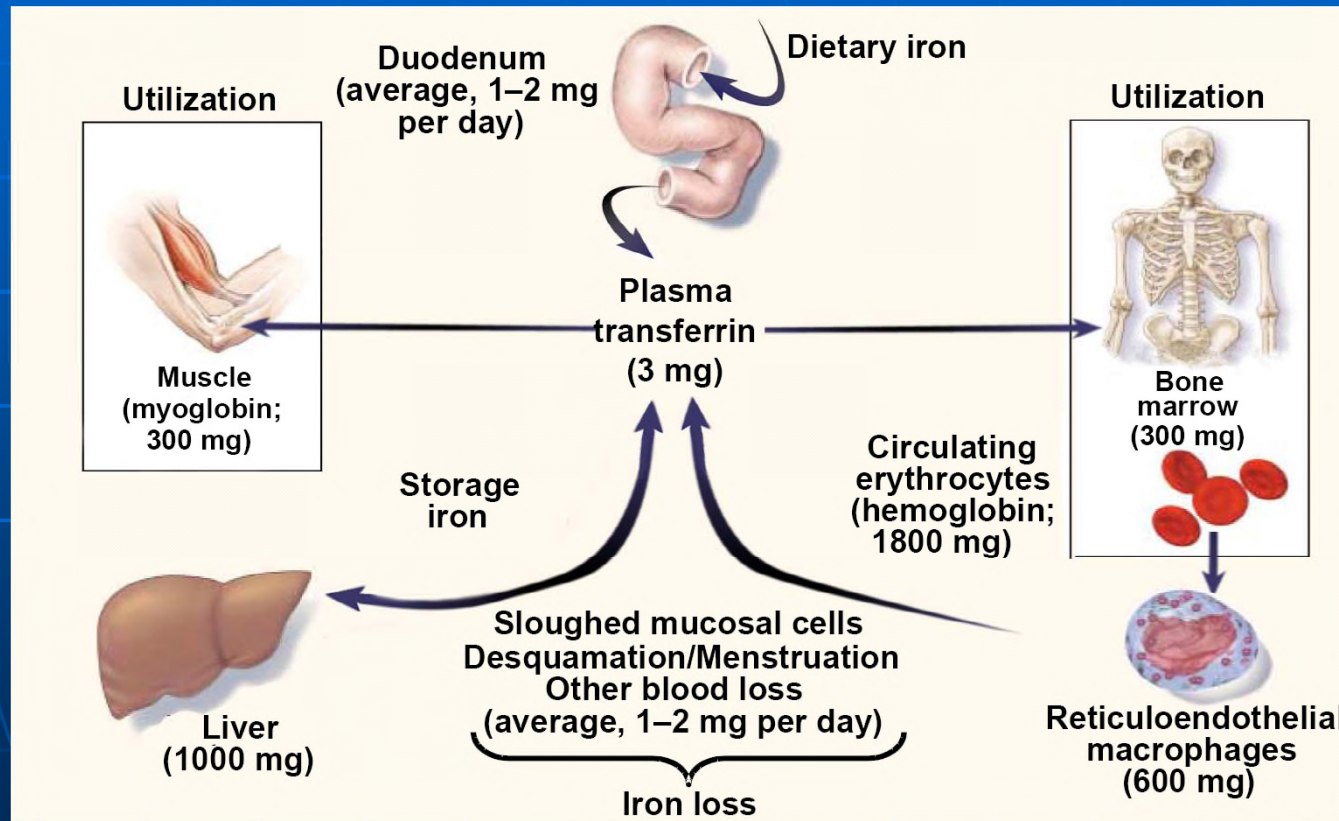
Bindt aan transferrine receptoren (TfRI en TfRII) en geeft dan ijzer af.

apoTransferrine is transferrine zonder ijzer

Hepcidine is ijzer een regulerend eiwit

Ferroportine is een eiwit dat er voor zorgt dat ijzer een darmcel in kan.

Body Iron Distribution and Storage

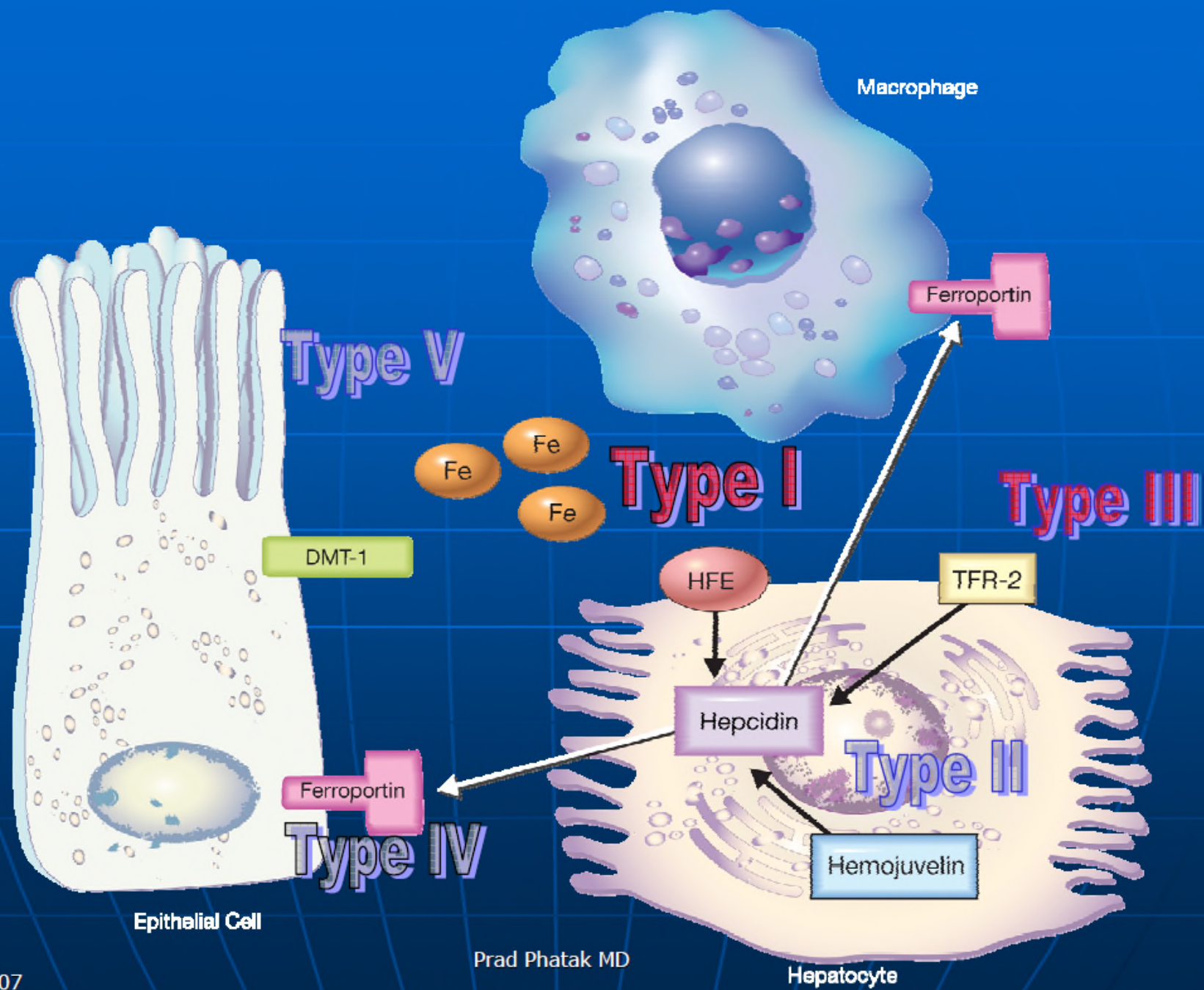


Adapted from Andrews NC. *N Engl J Med.* 1999;341:1986–1995

Prad Phatak MD

11/1/07

Totaal volgens Andrews 330 mg + 1000 mg + 1800 mg + 600 mg + 300 mg = ca 4000 mg



Hereditaire Hemochromatose

➤ HFE-gerelateerde hereditaire hemochromatose (type 1)

- C282Y homozygotie
- C282Y/H63D samengestelde genotype

Non-HFE-gerelateerde hereditaire hemochromatose

Type 2A hemojuvelin mutaties

Type 2B hepcidin mutaties

Type 3 transferrin receptor-2 mutaties

Type 4 ferroportin mutaties

Overige

Hereditair Hyperferritinemie Cataract Syndroom (HHCS)

Heme oxygenase tekort

Neonatale ijzerstapeling

Aceruloplasminemie

Congenitale atranferrinemie of hypotransferrinemie

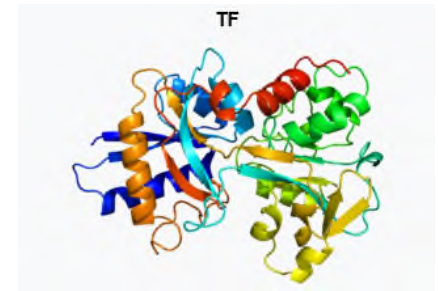
Dimetal transporter 1 mutaties



Diagnostiek volgens de richtlijn Hereditaire Hemochromatose

- Voor het beoordelen van de ijzerstatus wordt geadviseerd de serumijzer- en transferrinespiegel te bepalen, om hiermee de ijzerverzadigingsfractie of transferrinesaturatie te kunnen berekenen.
- De transferrinesaturatie is de meest gevoelige laboratoriumparameter voor de identificatie van de aanleg voor hemochromatose.
- Bepaling van de serumferritinespiegel wordt geadviseerd als maat voor de ijzervoorraad in het lichaam.

Transferrine saturatie



Serum ijzer

totaal ijzerbindingscapaciteit

x 100%

Normaal voor vrouwen 12-25%

Normaal voor mannen 15-50%

Geeft dus aan het % van transferrine aan dat ijzer aan zich heeft gebonden.

Algemeen wordt gesteld dat

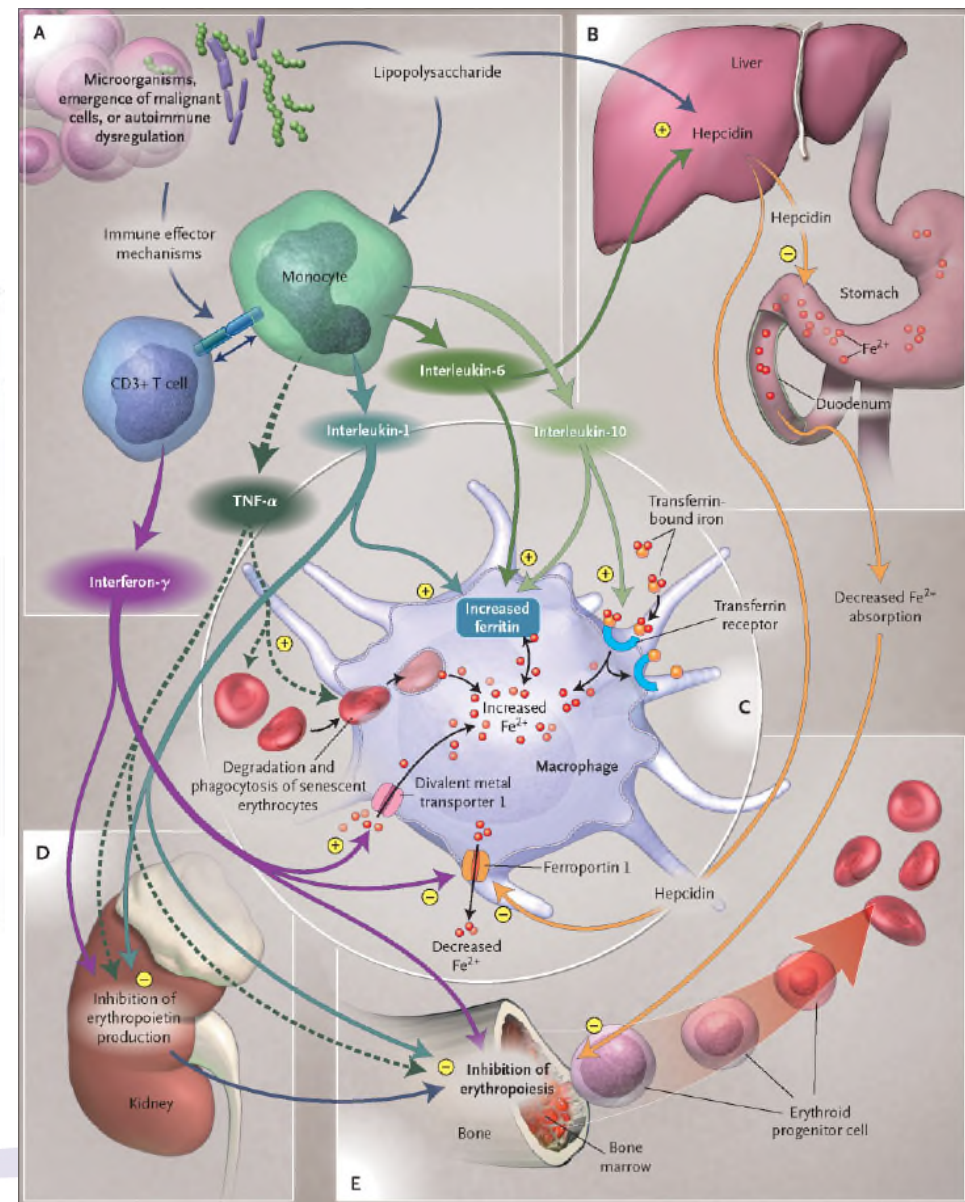
Transferrine saturatie < 20% kan duiden op ijzer tekort

Transferrine saturatie > 50% kan duiden op teveel ijzer

Anemie van de chronische ziekte

Table 3. Serum Levels That Differentiate Anemia of Chronic Disease from Iron-Deficiency Anemia.*

Variable	Anemia of Chronic Disease	Iron-Deficiency Anemia	Both Conditions†
Iron	Reduced	Reduced	Reduced
Transferrin	Reduced to normal	Increased	Reduced
Transferrin saturation	Reduced	Reduced	Reduced
Ferritin	Normal to increased	Reduced	Reduced to normal
Soluble transferrin receptor	Normal	Increased	Normal to increased
Ratio of soluble transferrin receptor to log ferritin	Low (<1)	High (>2)	High (>2)
Cytokine levels	Increased	Normal	Increased



Diagnostiek

- Een transferrinesaturatie van $> 45\%$ heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het opsporen van de aanleg voor hereditaire hemochromatose, maar dit afkappunt is niet zonder meer een goede maat voor klinische ziekte.
- Mutaties van het HFE-gen liggen hieraan ten grondslag
 - Homozygotie voor C282Y
 - Homozygotie voor H63D
 - Dubbel heterozygotie voor C282Y en H63Dzijn bewijzend voor de aanleg voor de ziekte hereditaire hemochromatose, maar geeft geen indicatie of er ook ijzerstapeling zal optreden en kan de ernst van ijzerstapeling en weefselschade niet voorspellen.



Richtlijn hereditaire hemochromatosis

- Een leverbiopsie is zelden nodig voor bevestiging van de diagnose hemochromatose, maar wel voor het vaststellen van leverschade indien de serumferritineconcentratie $> 1000 \mu\text{g/l}$ bedraagt.

Commentaar:

Leverbiopsie wordt vaak vervangen door een MRI.

Ook ijzerstapeling in hartweefsel kan in sommige centra middels een MRI bepaald worden

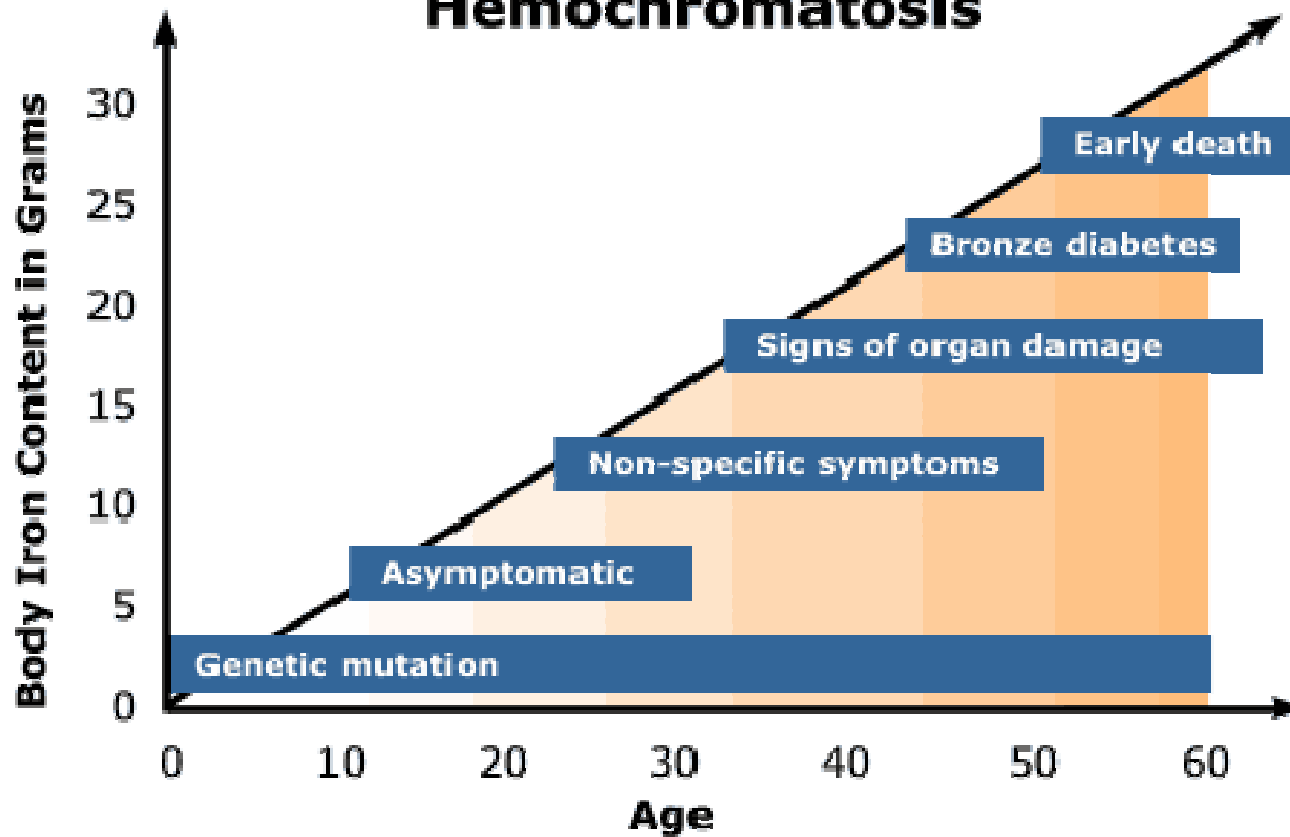


Richtlijn heriditaire hemochromatose

- Een kwantitatieve schatting van ijzer in de lever door middel van MRI is alleen geïndiceerd voor patiënten met biochemische criteria voor ijzerstapeling, die bij DNA onderzoek geen HFE-gerelateerde HH hebben.

Ziekte beloop zonder aderlating

Course of Hereditary Hemochromatosis



Bij vrouwen komen de symptomen gemiddeld 10 jaar later

Er bestaat een zeer grote
verscheidenheid!



© Can Stock Photo

maar ook een intra-individuele verscheidenheid





Richtlijn Hereditaire Hemochromatose: Behandeling

- De intensiteit van behandeling is empirisch bepaald, met tijdens de depletiefase veelal één flebotomie (500 ml) per week. De belangrijkste parameter voor voldoende ijzeronttrekking is de serumferritineconcentratie. De TS is geen parameter voor de therapie.
- Een ferritine onder 50 µg/l en/of een Hb onder de referentiewaarde en/of een MCV onder 89 fl dienen als grens om over te gaan op onderhoudsbehandeling.

Introductie

- Flebotomie of aderlating
 - Simpel en veilig
 - Kost weinig
 - Kan vaak herhaald worden
 - Bij aderlating wordt wel bijna een halve liter bloed afgenomen



Behandeling : Aderlaten



Introductie

Therapeutische erythrocytapherese (TE)

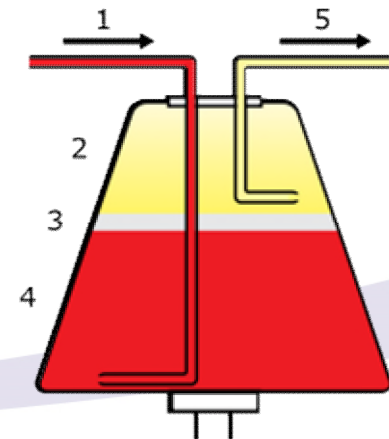
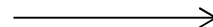
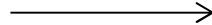
- Selectiever in afgenomen celmateriaal
- Meer rode bloedcellen per keer verwijderd
- Kosten: ca 3.5 x aderlating

Isovolemische hemodilutie

- Isovolemisch conditie = gelijkblijvend bloedvolume

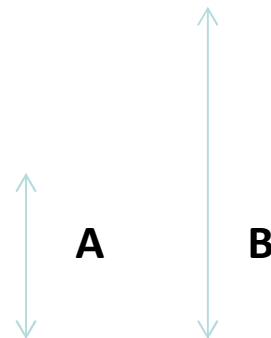
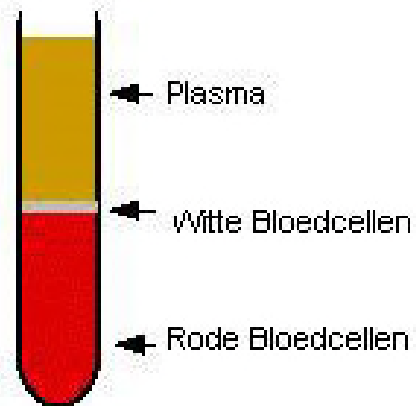


Van aderlating tot erythrocytaferese naar isovolemische hemodilutie



Wat is Hematocriet (Ht)

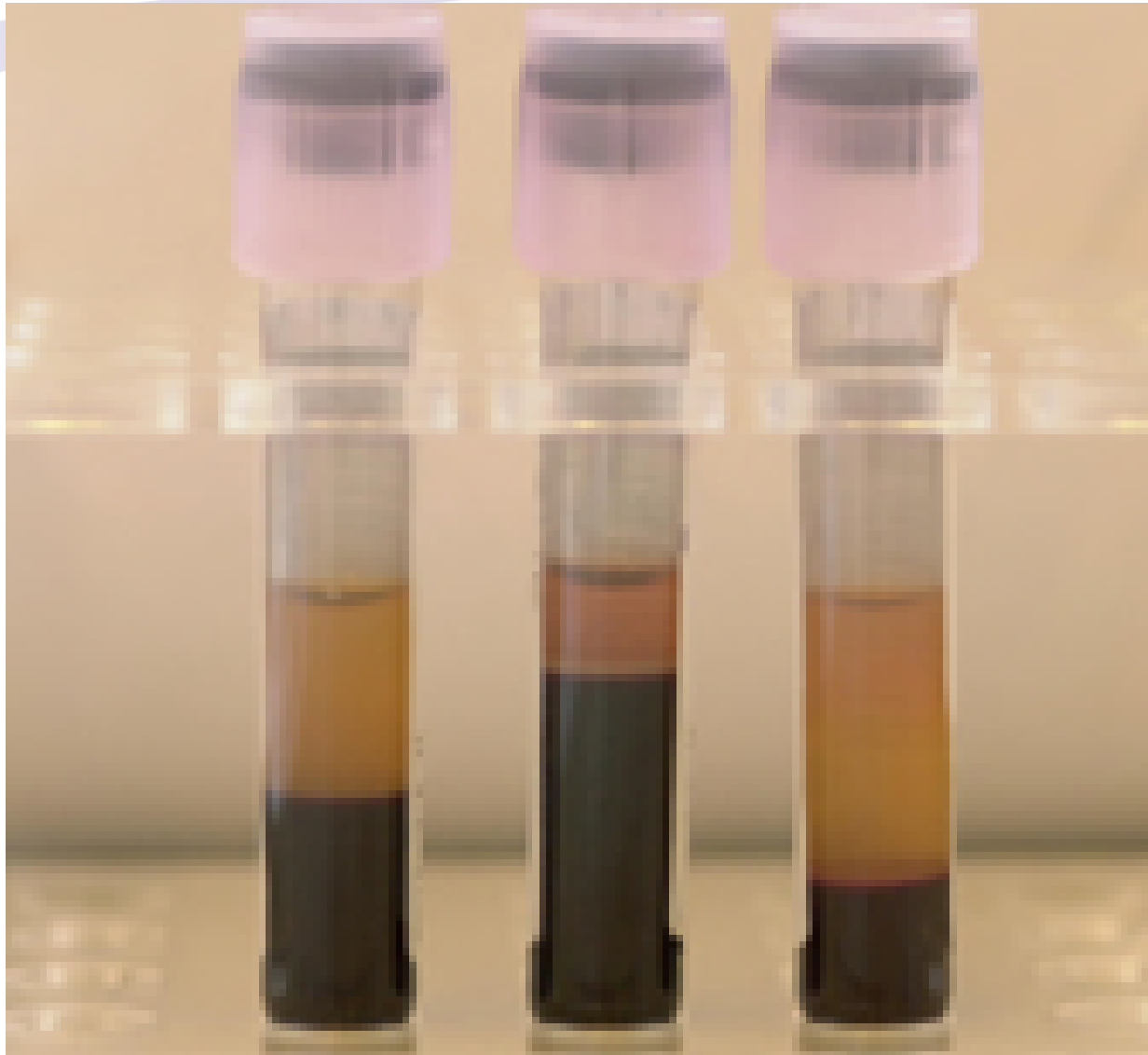
Samenstelling Bloed



$$Ht = A/B$$



T



Pre

**During
Collection**

Post



Wat is nu isovolemische hemodilutie?

Iso = gelijk. Hier bedoeld als gelijkblijvend

Volemisch = inhoud/ volume

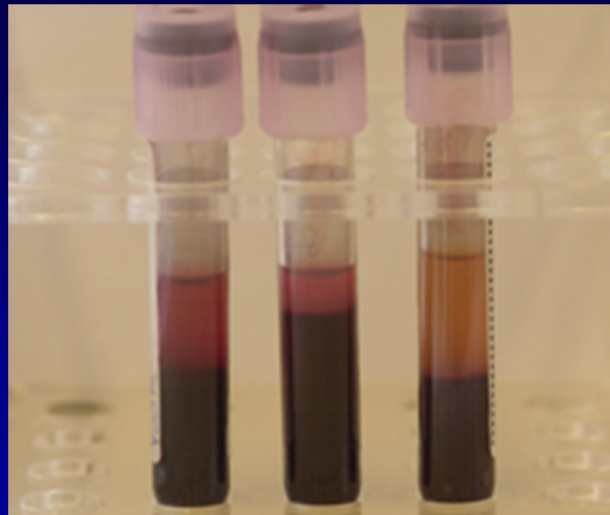
Hemo = bloed

Dilutie = verdunning

**Dus bloedverdunning terwijl het totale
bloedvolume gelijk blijft.**

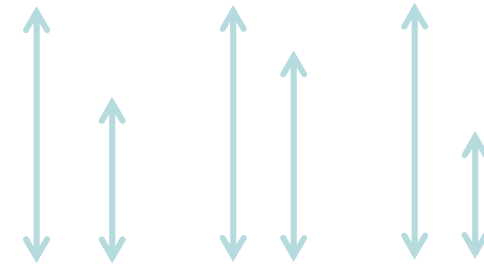
**In de praktijk wordt (bij isovolemische hemodilutie) het
verwijderd erythrocytenvolume aangevuld met albumine.**

Ht voor en na erythrocytaferese en in het erythrocytaferese product



Pre Collection Post

A1/B1 A2/B2 A3/B3



Hematocriet voor is
Hematocriet collectie is
Hematocriet na is

B1/A1 = 0.56
B2/A2 = 0.88
B3/A3 = 0.45

Aderlatingsresultaten bij verschillende bloedvolumes

Resp: bloedvolume, rode bloedcel volume, verwijderde volume cellen, percentage verwijderde ery's

	Verwijderd ery volume vrouw				Verwijderd ery volume man			
1.60 m 50 kg	3291	1580	216	14%	3713	1782	216	12%
1.60 m 75 kg	4116	1975	216	11%	4516	2165	216	10%
1.60 m 85 kg	4446	2134	216	10%	4837	2322	216	9%
1.75 m 60 kg	4071	1954	216	11%	4497	2159	216	10%
1.75 m 75 kg	4566	2195	216	9%	4979	2390	216	9%
1.75 m 90 kg	5061	2429	216	9%	5461	2621	216	8%
1.90 m 75 kg	5100	2448	216	9%	5529	2654	216	9%
1.90 m 90 kg	5595	2686	216	8%	6011	2885	216	7%
1.90 m 105 kg	6090	2923	216	7%	6493	3117	216	7%
2.00 m 80 kg	5672	2723	216	8%	6109	2932	216	7%
2.00 m 100 kg	6332	3039	216	7%	6751	3240	216	7%
2.00 m 110 kg	6662	3198	216	7%	7072	3394	216	6%
2.00 m 120 kg	6992	3357	216	6%	7393	3549	216	6%

Aderlating vergeleken met isovolemische hemodilutie

	Iso. vol (vrouw) ml 0.56-0.46				Iso. vol ml (man) ml 0.56-0.46			
1.60 m 50 kg	3291	14%	329	10%	3713	12%	371	10%
1.60 m 75 kg	4116	11%	412	10%	4516	10%	452	10%
1.60 m 85 kg	4446	10%	447	10%	4837	9%	484	10%
1.75 m 60 kg	4071	11%	407	10%	4497	10%	450	10%
1.75 m 75 kg	4566	10%	456	10%	4979	9%	498	10%
1.75 m 90 kg	5061	9%	506	10%	5461	8%	546	10%
1.90 m 75 kg	5100	9%	510	10%	5529	8%	553	10%
1.90 m 90 kg	5595	8%	560	10%	6011	7%	601	10%
1.90 m 105 kg	6090	7%	609	10%	6493	7%	649	10%
2.00 m 80 kg	5672	8%	567	10%	6109	7%	611	10%
2.00 m 100 kg	6332	7%	633	10%	6751	6%	675	10%
2.00 m 110 kg	6662	7%	666	10%	7072	6%	707	10%
2.00 m 120 kg	6992	6%	699	10%	7393	6%	739	10%



Een paar voorbeelden

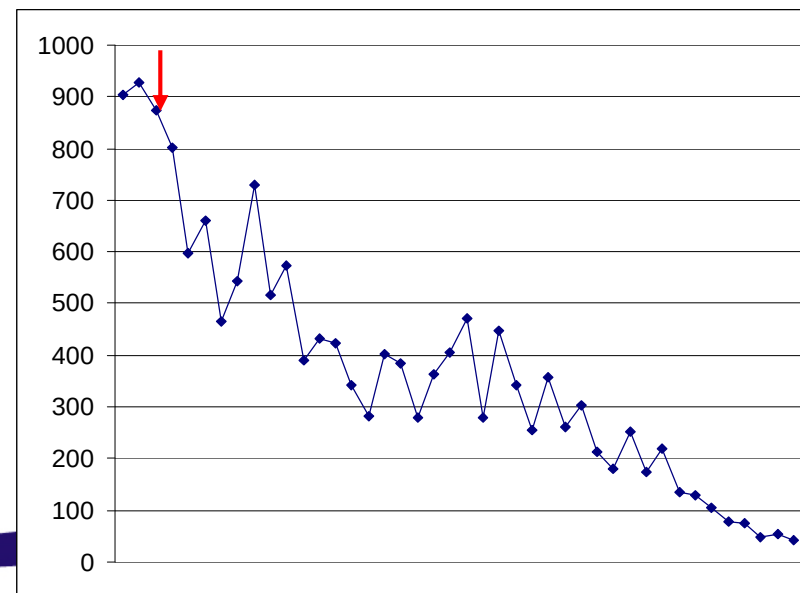
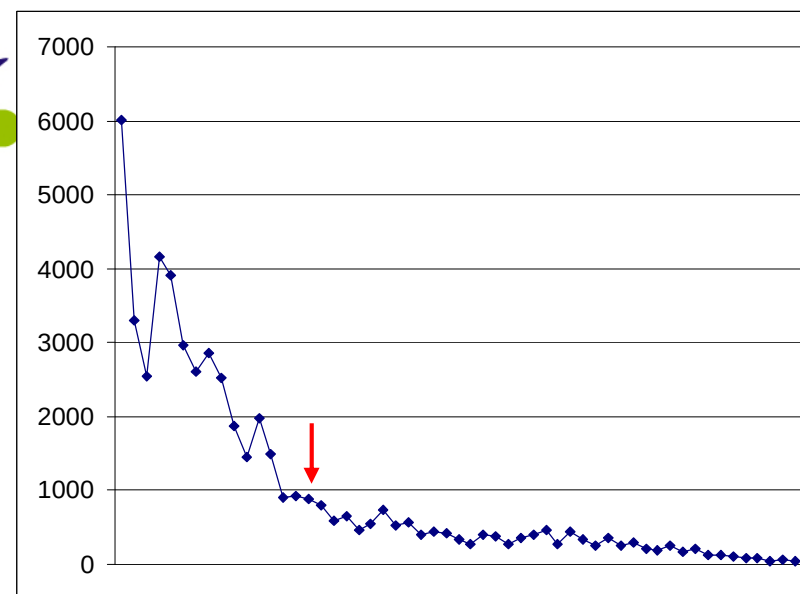
Mr C. 45 jaar
Hemochromatose,
homozygotie C282Y mutatie

Start ferritine 6000 ug/l

Na 27 x aderlaten + desferral
+ deferriprone geen verdere daling
van het ferritine.

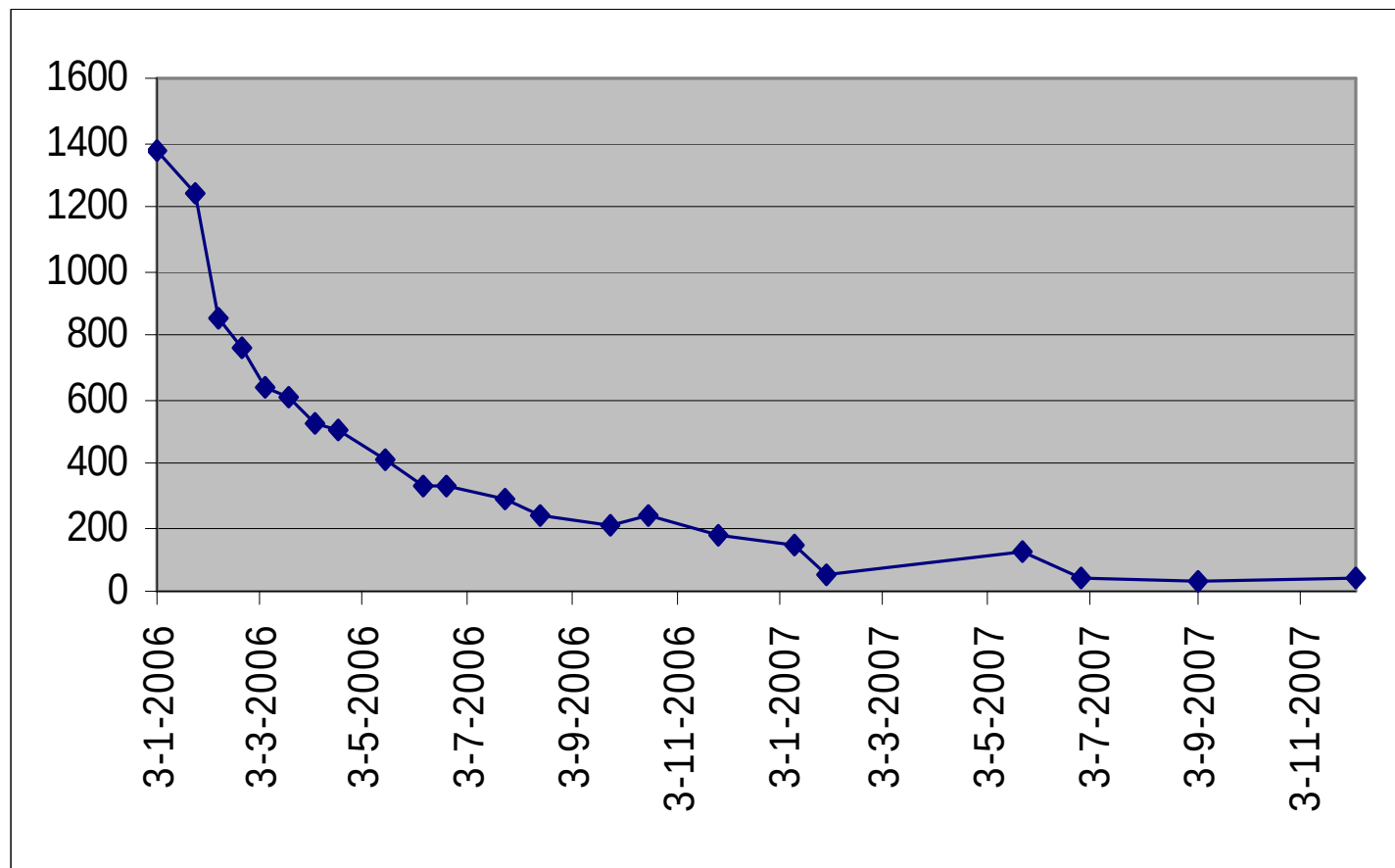
Start isovolemische hemodilutie

	Start	Final	Normal
ASAT	70	23	<40
ALAT	60	20	<45
Alk Phos	214	136	<120
gGT	73	31	<50



Patient L 17-06-1943

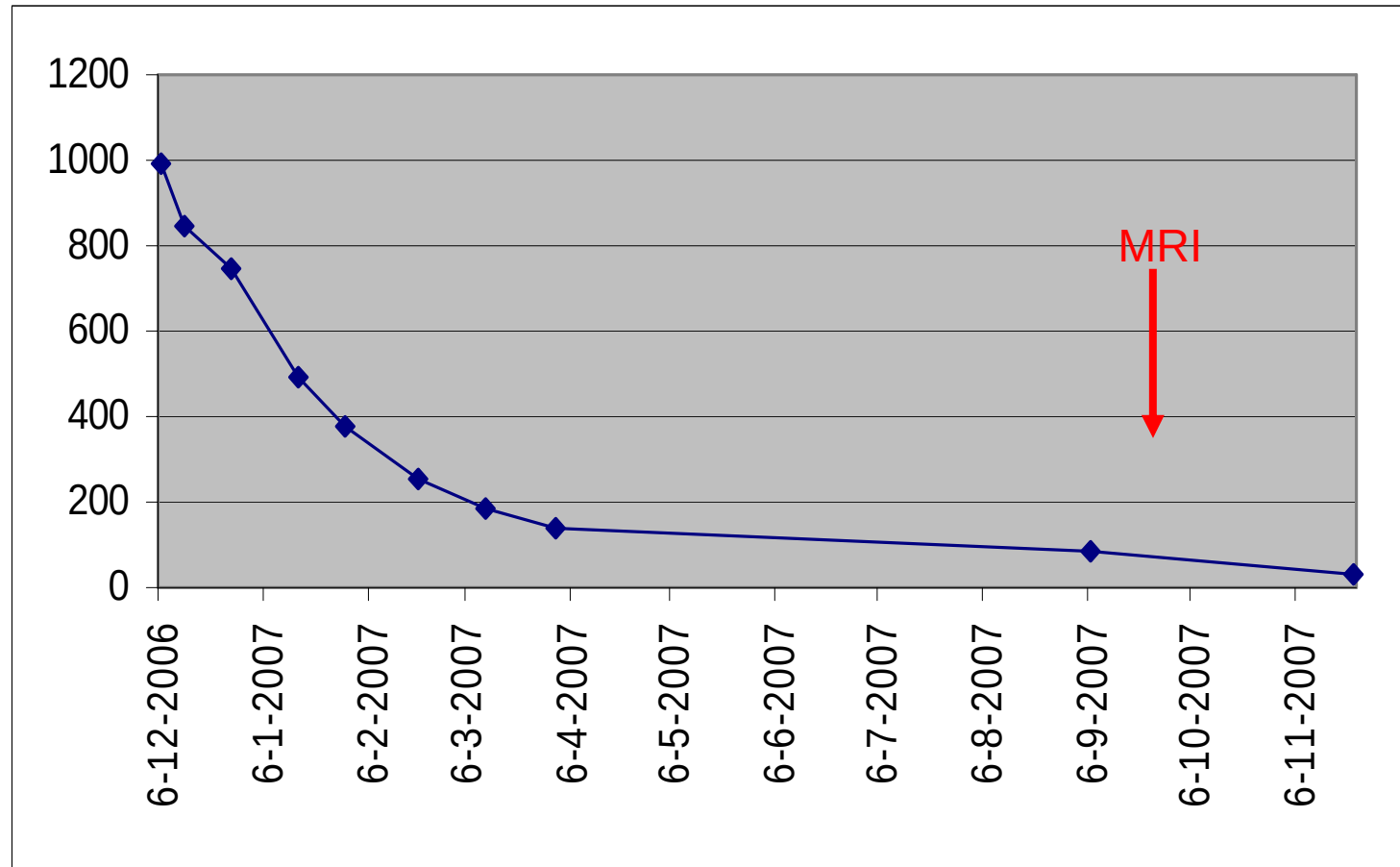
Homozygote C282Y mutatie



Om ferritine < 100 te krijgen: 7174 ml ery's verwijderd = 7750 mg ijzer
18 x isovolemische hemodilutie

Dhr K 10-04-1972

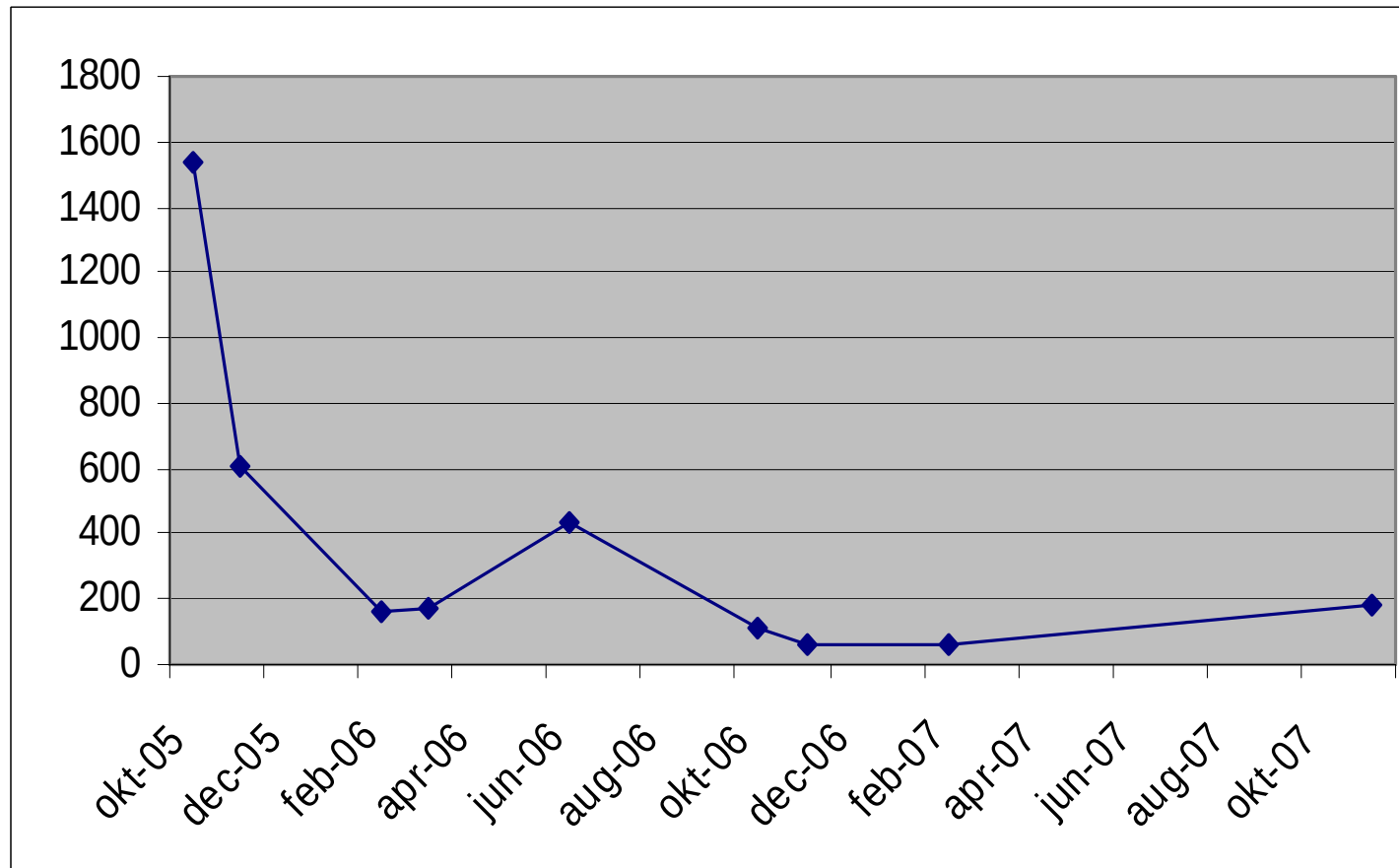
homozygous C282Y mutation



Om ferritine < 100 te krijgen: 3857 ml ery's verwijderd = 4165 mg iron
MRI lever bij begin 200 $\longrightarrow$ 35 ugram/gram (n= <36ug)

Patient N 8-8-1948

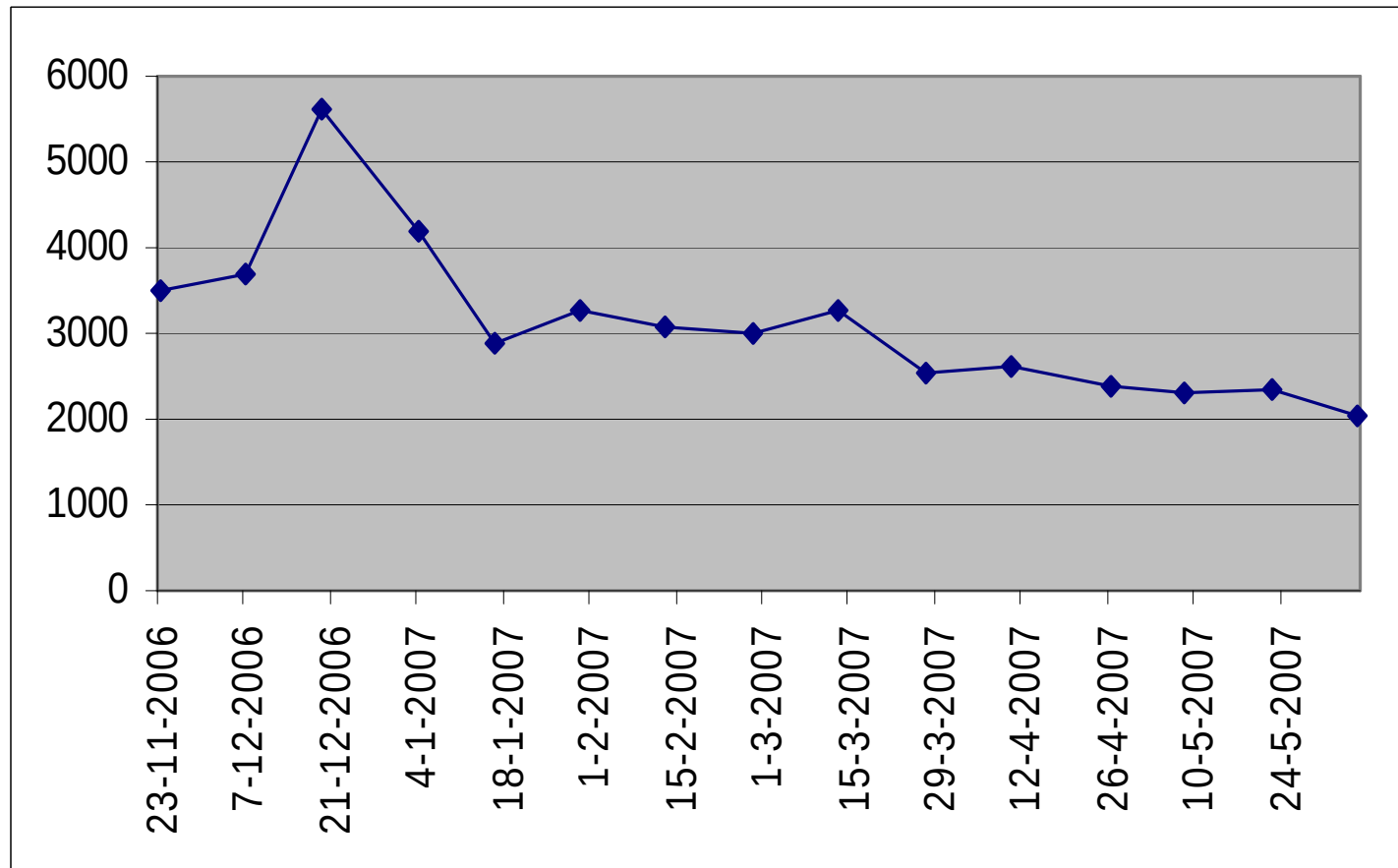
heterozygous C282Y mutation



Om ferritine < 100: 3625 ml ery's has been removed = 3915 mg iron.

Patient N 24-08-1971

Homozygous C282Y mutation

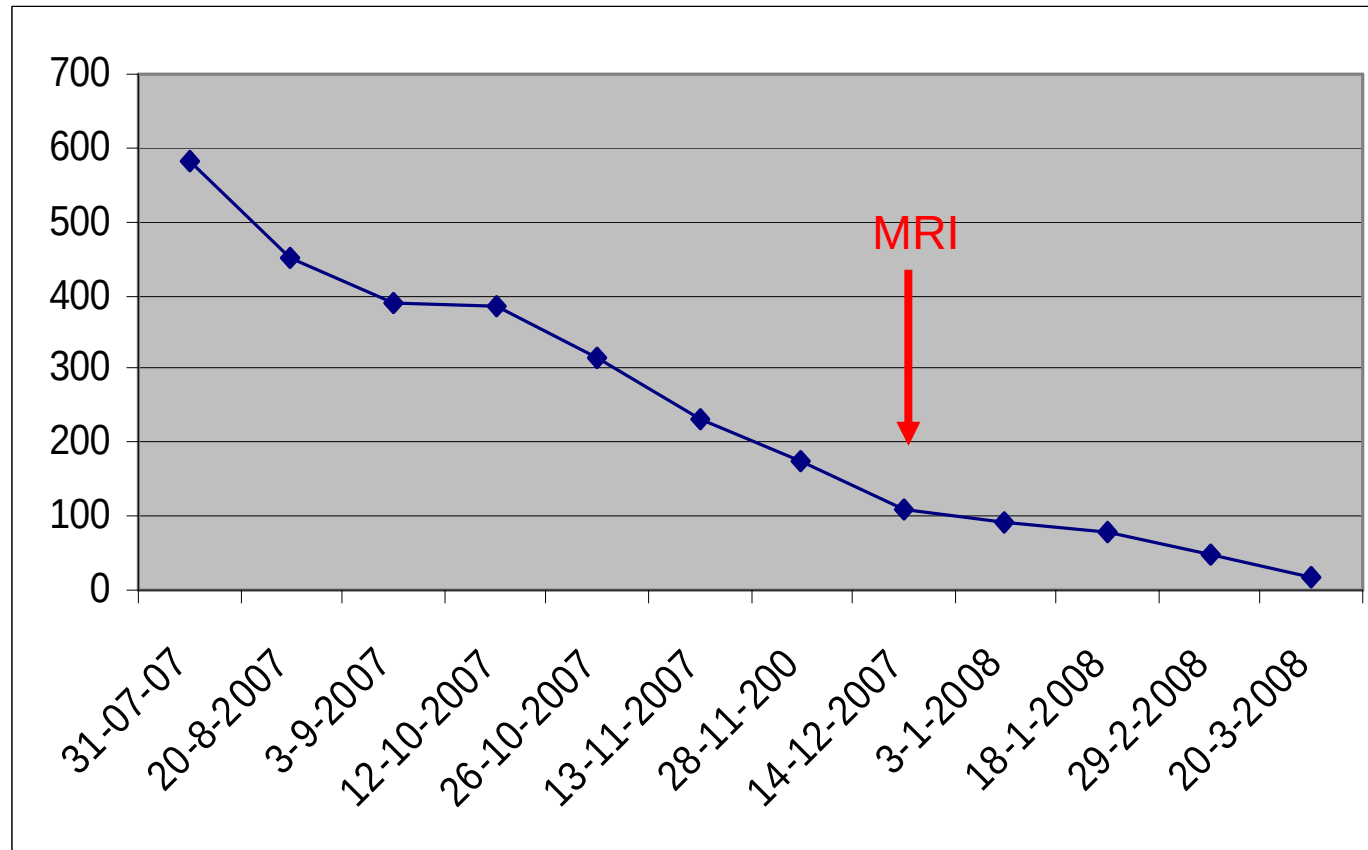


Verwijderd: erythrocyte volume 6442 ml ery's = 6960 mg iron.

Beoogd resultaat niet bereikt!

Patient vdV 27-10-1947

C282Y en H63D compound heterozygosity



Om ferritine < 100 te krijgen : 3330 ml ery's verwijderd = 3596 mg ijzer

MRI leverijzer 220



55 ugram/gram (n= <36ug)



HagaZiekenhuis van Den Haag



Hemachromatosis

Aantal 35 patiënten

Isovolemische hemodilutie

Aantal procedures 384

	succes	aantal
Mislukt	< dan 1 aderlating	3
Geen succes	1-1,5 x aderlating	39
Matig succes	1,5 -2 x aderlating	120
Succes	2-3 x aderlating	183
Mooi succes	3-4 x aderlating	35
Extreem succes	> 4 aderlating	2

Hemachromatosis

Isovolemische hemodilutie

Aantal 35 patiënten

Gemiddeld resultaat per patiënt

Bloedvolume

3-4 liter

geen succes	2
matig succes	4
succes	1

4-5 liter

geen succes	1
matig succes	2
succes	5

5-6 liter

matig succes	3
succes	12

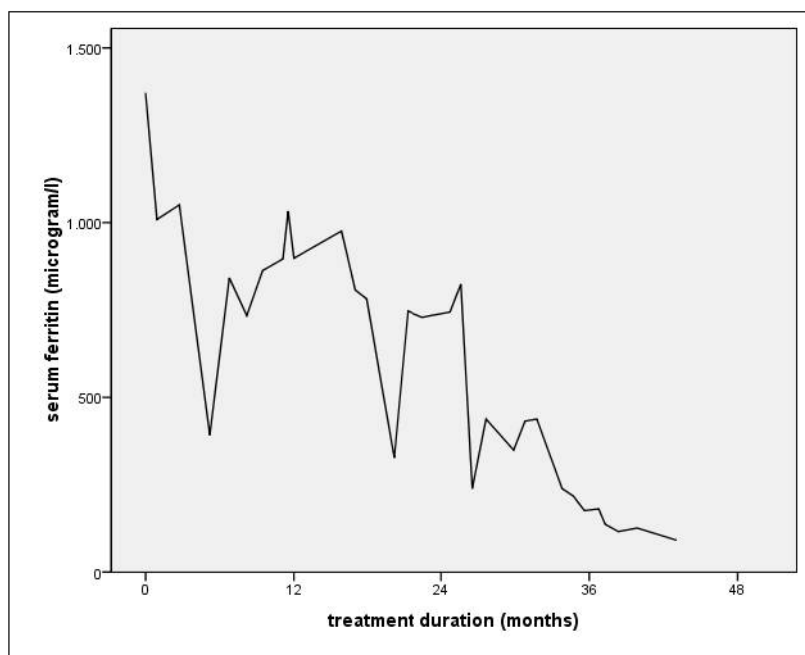
>6 liter

succes	3
mooi succes	2



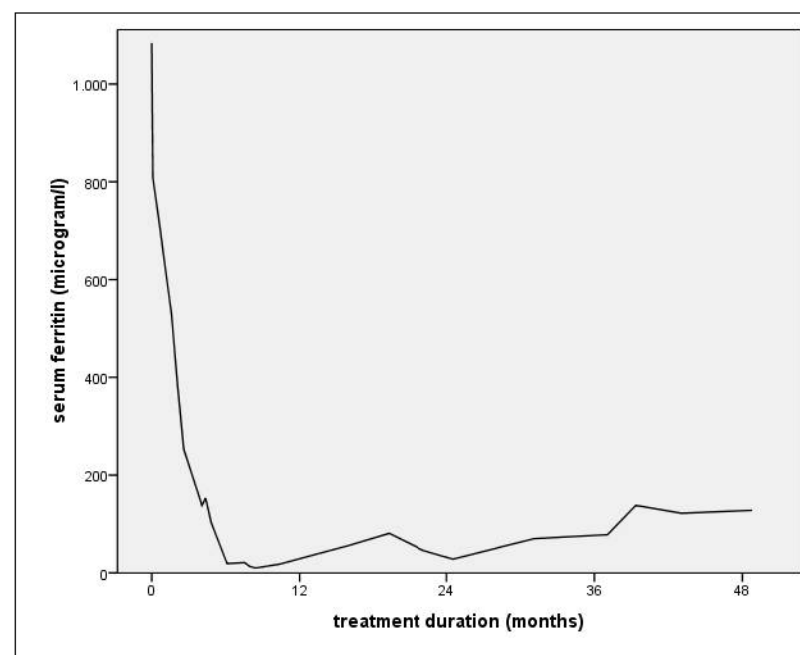
Wordt deze procedure ook uitgevoerd bij patiënten met een andere diagnose?

Sikkelcelziekte patiënt



Behandeling ijzerstapeling
en HbSS vervangen door HbAA

Thalassemie patiënt



ijzerstapeling

Polycythemia vera

Een aandoening waarbij het beenmerg teveel rode bloedcellen aanmaakt.

Wanneer door het toegenomen aantal rode bloedcellen het bloed zeer dik en stroperig wordt (hoge hematocrietwaarden), kunnen ernstige complicaties optreden:

hoofdpijn, duizelingen, kortademigheid, vermoeidheid

jeuk (vooral na het zwemmen of douchen), huiduitslag

rood gelaat

jicht of nierstenen door een verhoogd gehalte aan urinezuur

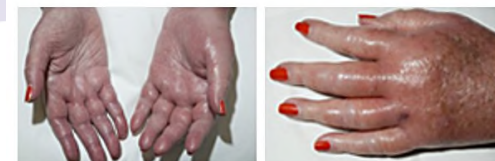
vergrote milt (splenomegalie)

trombose

aderontstekeningen

beroertes, hartinfarcten

maagzweren, maagbloedingen





Secundaire ijzerstapeling

Bij aandoeningen waarbij vaak bloedtransfusies gegeven moet worden kan dit leiden tot ijzerstapeling



Hoe zit het nu met ontijzerings
medicijnen?



Deferasirox in patients with iron overload secondary to hereditary hemochromatosis: results of a 1-yr Phase 2 study.

[Cançado R¹](#) et al

Phase 2 study evaluated the safety and efficacy of deferasirox (10 ± 5 mg/kg/d) in patients with hereditary hemochromatosis (HH) and iron overload refractory to or intolerant of phlebotomy.

[Ten patients](#) were enrolled and all completed the 12-month treatment period.

There were significant decreases from baseline to end of study (i.e., 12 months) in:

- median serum ferritin ($P < 0.001$),
- mean transferrin saturation ($P < 0.05$),
- median liver iron concentration ($P < 0.001$), and
- mean alanine aminotransferase ($P < 0.05$).

[The median time to achieve serum ferritin reduction \$\geq 50\%\$ compared to baseline was 7.53 months.](#)

The most [common adverse events were mild, transient diarrhea \(\$n = 5\$ \) and nausea \(\$n = 2\$ \).](#)

No patient experienced an increase in serum creatinine that exceeded the upper limit of normal.

These data confirm that deferasirox was well tolerated and effective in reducing iron burden in patients with hereditary hemochromatosis and could be a safe alternative to phlebotomy in selected patients.



Deferasirox

Oraal middel

Halfwaardetijd 8-16 uur

Middel met potentiële bijwerkingen:

Deferasirox was the #2 drug on the list of 'Most frequent suspected drugs in reported patient deaths' compiled by the Institute for Safe Medical Practices in 2009. There were 1320 deaths reported, perhaps explained by an update to the ADE data of Novartis

Contra-indicaties:

Slechte nierfunctie. Laag aantal bloedplaatjes.

Interacties met veel medicijnen:

Warfarine, antacida met aluminium, bisfosfonaten, corticosteroiden, NSAID's
Simvastatine en orale anticonceptiva

Desferasirox

Adverse Reactions

CNS

Anxiety, dizziness, fatigue, sleep disorder (0.1% to 1%).

Dermatologic

Rash (11%); pigmentation disorder (0.1% to 1%); leukocytoclastic vasculitis .

EENT

Early cataract, hearing loss, maculopathy (0.1% to 1%).

GI

Abdominal pain (28%); nausea (23%); vomiting (21%); diarrhea (20%); cholelithiasis, duodenal ulcers, gastric ulcer (including multiple ulcers), gastritis, GI hemorrhage

Genitourinary

Renal tubulopathy (Fanconi syndrome) (0.1% to 1%); acute renal failure.

Hematologic-Lymphatic

Cytopenias, including agranulocytosis, neutropenia, and thrombocytopenia .

Hepatic

Hepatic failure, some with fatal outcome.

Hypersensitivity

Anaphylaxis, angioedema.



Deferasirox indicaties volgens het farmacotherapeutisch kompas

Chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met β -thalassemie major.

Behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies wanneer behandeling met deferoxamine gecontra-indiceerd is

Behandeling van chronische ijzerstapeling waarbij chelatietherapie noodzakelijk is en deferoxamine gecontra-indiceerd is of inadequaat is bij patiënten van ≥ 10 jaar met niet-transfusie-afhankelijke thalasseemiesyndromen.



Deferasirox indicaties

IJzerstapeling na transfusies

MDS

Sikkelcelziekte

IJzerstapeling door aandoening

Thalassemie

(Hemachromatosis)

A record number of fatalities in many categories of patients treated with deferasirox: loopholes in regulatory and marketing procedures undermine patient safety and misguide public funds?

[Kontoghiorghe GJ. Expert Opin Drug Saf. 2013 Sep;12\(5\):605-9](#)

A record 4113 fatalities were reported in 2012 in a postmarketing surveillance of patients treated with deferasirox.

Among the fatal cases reported were many young individuals and about 500 patients with normal iron stores such as cancer, leukaemia, cardiovascular and neurological diseases.

The iron-loaded patient categories included myelodysplasia, sickle cell disease, haemochromatosis and thalassaemia.

The rate of fatalities and the number of patient categories involved suggest that there has been an indiscriminate and uncontrollable use of deferasirox.

These findings raise major concerns on patient safety and question the role, practices and procedures adopted by pharmaceutical companies, regulatory authorities, physicians, etc. in the development of new drugs and their safety.

Maagzuurproductie vermindering?

Proton Pump Inhibitors Reduce the Frequency of Phlebotomy in Patients With Hereditary Hemochromatosis.

van Aerts RM¹, van Deursen CT², Koek GH³.

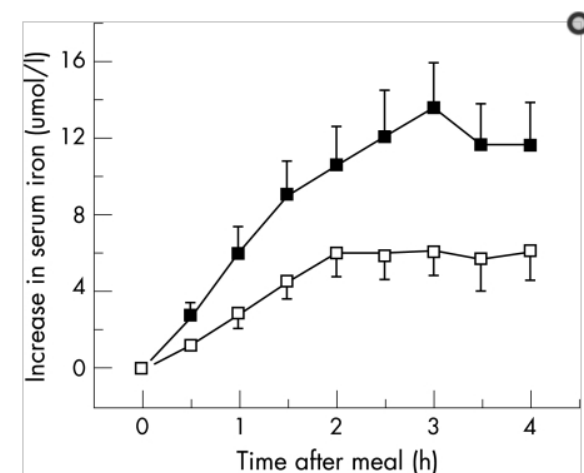
9 patiënten met PPI en 36 patiënten zonder PPI

CONCLUSIONS: On the basis of a retrospective analysis, in patients with HH homozygous for the C282Y mutation in HFE, treatment with PPIs for 2 or more years significantly reduced the number of phlebotomies required to maintain serum levels of ferritin below 100 µg/L.

Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis.

Hutchinson C¹, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A.

CONCLUSIONS: Administration of a PPI to patients with HH can inhibit the absorption of non-haem iron from a test meal and the habitual diet.





Heeft een dieet zin?



A very overlooked point as most of the food in the U.S. is overloaded with iron from iron fortification programs.

Cereals, breads, pastas etc all have this added iron. Now found to have 50-90 percent more than on the label as inconsistencies vary in processing.

In the 1940s Sweden began food fortification programs. In the 70s they discontinued the programs as a 350 percent rise in cancer had occurred.

The U.S. has over-fortified everything by FDA food fortification programs and as a result this has added to the now epidemic cancer rates, bacterial infections, viral infections, cirrhosis, hepatitis and hemochromatosis.

Is veel thee drinken te adviseren?

Bekend is dat veel thee drinken samen met een ijzerarm dieet kan leiden tot een ijzertekort.

Dit komt door binding van non-heme ijzer aan tannines.

Er wordt wel gesuggereerd dat thee drinken bij hemochromatose patiënten zou leiden tot minder ijzerstapeling

Review

Tea consumption and iron status

E H M Temme and P G A Van Hoydonck

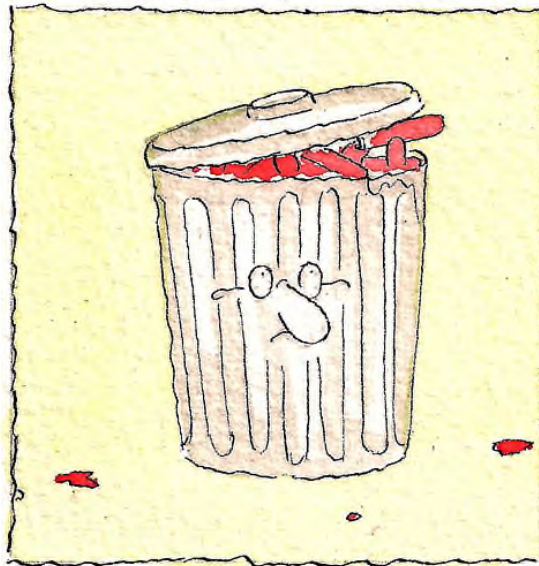
KU Leuven, Department of Public Health, Division of Nutritional Epidemiology, Leuven, Belgium

Conclusion: This overview shows that tea consumption does not influence iron status in Western populations in which most people have adequate iron stores as determined by serum ferritin concentrations. Only in populations of individuals with marginal iron status does there seem to be a negative association between tea consumption and iron status.



Wat gebeurt er met mijn bloed?

Q. A friend has hemochromatosis, a common genetic disorder that is treated by regular drawing of blood. Can that blood be donated?



September 26, 2001

Prevalence, Donation Practices, and Risk Assessment of Blood Donors With Hemochromatosis

Ana M. Sanchez, MHS; George B. Schreiber, DSc; James Bethel, PhD; [et al](#)

» [Author Affiliations](#)

JAMA. 2001;286(12):1475-1481. doi:10.1001/jama.286.12.1475

Results One hundred ninety-seven respondents (0.4%) identified themselves as hemochromatosis patients and 50 079 (95.1%) as non-health-related donors. An estimated 0.8% of all donations were from hemochromatosis patients, 45.8% of whom reported that they had donated blood to treat their illness. The proportion of repeat donors was higher in hemochromatosis patients than in non-health-related donors (83.5% vs 76.5%; $P = .03$). Among repeat donors, 68.7% of hemochromatosis patients reported donating at least 3 times in the past year compared with 49.1% of non-health-related donors ($P < .001$). The prevalence of unreported deferrable risks for TTVIs was similar in hemochromatosis patients (2.0%) and non-health-related donors (3.1%) as was the overall prevalence of positive screening test results (1.3% of hemochromatosis patients vs 1.6% of non-health-related donors).

Conclusions Although significant numbers of hemochromatosis patients reported donating blood for therapeutic reasons, our findings suggest that this population does not present a greater risk to blood safety than other donors.



Kosten

Isovolemische hemodilutie kost ca 3,5 x een aderlating.

Behandeling met deferoxamine kost per patiënt gemiddeld circa € 8.261,74.

Behandeling met deferasirox kost per patiënt gemiddeld circa € 5.634,75



Conclusies:

Isovolemische hemodilutie:

- Vermindert het aantal noodzakelijke procedures

- Kan leiden tot ontijzing van organen

- Wordt als minder belastend ervaren