

Chelat Eisen unter den Bedingungen der Eisenüberladung (Hämochromatose)

von E. Blaurock-Busch, PhD

Biochemie

Eisen ist eines der am häufigsten vorkommenden Erdelemente, doch nur Spuren sind für lebende Zellen von Pflanzen und Tieren essentiell. Beim Menschen ist der größte Teil des Eisens im Porphyrinring von Häm in Proteinen wie Hämoglobin, Myoglobin, Katalase, Peroxidasen und Cytochromen enthalten, sowie Eisen-Schwefel-Proteine wie NADH-Dehydrogenase und Succinat-Dehydrogenase, in denen Eisen in Clustern mit anorganischem Schwefel vorliegt. In all diesen Systemen hat Eisen die Fähigkeit, reversibel mit Sauerstoff zu interagieren und bei Wahlübertragungsreaktionen zu funktionieren, was es biologisch unverzichtbar macht.

Pathophysiologie

Der durchschnittliche erwachsene Mann enthält ungefähr 4 Gramm Körpereisen. Etwa 65% bis 70% sind in Hämoglobin, 4% in Myoglobin und weniger als 1% in anderen eisenhaltigen Enzymen und Proteinen enthalten. Die restlichen 25% bis 30% repräsentieren den Speicherpool von Eisen. Im Gegensatz dazu haben Frauen eine viel kleinere Eisenreserve, wobei der Körper der erwachsenen Frau etwa 3 Gramm Eisen enthält. Frauen haben auch eine etwas niedrigere Hämoglobinkonzentration im Blut als Männer. Patienten mit Eisenüberladungskrankheiten können bis zu 20 g Eisen speichern.

Überschüssiges Eisen kann zu Zellverletzungen führen. Menstruation, Blutungen aufgrund von Verletzungen oder Blutvergießen helfen dabei, überschüssiges Eisen auszuscheiden. Davon abgesehen scheiden Menschen überschüssiges Eisen nicht effektiv aus.

Eine Eisenüberladung kann durch eine erhöhte Aufnahme von Eisen aus der Nahrung oder durch eine parenterale Verabreichung von Eisen verursacht werden. Wenn die Eisenbelastung die Fähigkeit des Körpers zur sicheren Lagerung überschreitet, kommt es zu weit verbreiteten Schäden an Leber, Herz, Gelenken, Bauchspeicheldrüse und anderen endokrinen Organen. ¹Es ist zu beachten, dass ein niedriger Eisengehalt im Serum allein kein Indikator für einen Eisenmangel ist. Serumferritin, Transferrinspiegel und die gesamte Eisenbindungskapazität müssen die Diagnose bestätigen, bevor Eisen ergänzt wird. Um die Eisenaufnahme

und -verwertung zu verbessern, müssen ausreichende Mengen an Vitamin C und B, insbesondere Folsäure, B6 und B12, bereitgestellt werden.

Erkrankungen der Eisenüberladung

Es gibt mehrere vererbte und erworbene Erkrankungen wie Hämochromatose, die beim Menschen zu einer chronischen Eisenüberladung führen können. Die wichtigsten klinischen Folgen sind Leberfibrose, Zirrhose, Leberzellkrebs, Herzerkrankungen und Diabetes. Die Lipidperoxidation ist eine Folge der Eisenüberladung.

Forscher der Abteilung für Innere Medizin des Health Sciences Center der Universität St. Louis in Missouri schreiben: "In der Leber ist diese Lipidperoxidation mit einer Beeinträchtigung der membranabhängigen Funktionen von Mitochondrien und Lysosomen verbunden. Eisenüberladung beeinträchtigt die Atmung der Mitochondrien in der Leber hauptsächlich durch Eine Abnahme der Cytochrom C-Oxidaseaktivität und der hepatozellulären Calciumhomöostase kann durch eine Schädigung der mitochondrialen und mikrosomalen Calciumsequestrierung beeinträchtigt werden. Es wurde auch berichtet, dass DNA ein Ziel einer Eisen-induzierten Schädigung ist, und dies kann Konsequenzen in Bezug auf die maligne Transformation haben. ""^{2,3}

Eisenüberladung oder erworbene Hämochromatose können eine Komplikation chronischer Anämien wie Thalassämie und sideroblastischer Anämie sein. Im Anfangsstadium der Eisenüberladung, die als Hämosiderose bezeichnet wird, bleiben die Gewebe anatomisch und funktionell normal. Mit zunehmender Eisenbelastung ähnelt das klinische Muster dem der Hämochromatose. Erworbene Hämochromatose kann durch häufige Bluttransfusionen oder übermäßige Eisenaufnahme verursacht werden. Die Bantu in Südafrika trinken selbst gebraute alkoholische Getränke mit einem sehr hohen Eisengehalt und haben daher eine hohe Inzidenz der Krankheit. Alkoholiker mit chronischen Lebererkrankungen wie Zirrhose sind auch anfällig für eine Zunahme der Eisenspeicherung.

Anzeichen und Symptome einer Hämochromatose hängen mit den beteiligten Organen zusammen, wie z. B.:

- Lebervergrößerung und Leberzirrhose;
- Hepatozelluläres Karzinom;
- Diabetes mellitus (bei etwa zwei Dritteln der Patienten);

- Erhöhung der Hautpigmentierung durch erhöhte Melaninproduktion bei 90% der Patienten;
- Herzbeteiligung, die zu Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen führen kann;
- Hodenatrophie;
- Verlust der Libido, verursacht durch einen Rückgang der Produktion von Gonadotropinen durch die beeinträchtigte Hypothalamus-Hypophysen-Achse.

Quellen für überschüssiges Eisen:

- eisenreiches Trinkwasser;
- Kochen von sauren Lebensmitteln in Eisenkochgeschirr;
- Übermäßige Eisenergänzung oder verlängerte Eisentherapie;
- Wiederholte Bluttransfusionen;
- Proteinmangelernährung.

Therapeutische Überlegungen:

- Die Phlebotomietherapie ist die Behandlung der Wahl.
- Eisenchelatbildung mit Deferoxamin oder anderen eisenspezifischen

Chelatbildnern

- Vegetarische Ernährung
- Blut auf Mangan-, Kupfer- und Zinkspiegel prüfen und Blutchemie ausgleichen.
- Vitamin C muss eingeschränkt werden. Die Dosen sollten nicht höher als 250–500 mg / Tag sein und sollten nur an den Tagen angewendet werden, an denen eine Desferal-Infusion oder eine andere Eisenchelatbildung durchgeführt wird. ⁶

Diagnose der Hämochromatose

Die Diagnose der Krankheit ist nicht schwierig. Grundsätzlich gibt es drei Tests, die eine Eisenüberladung bestätigen.

Test 1. Transferrinsättigung (TS) oder, wie in einigen Labors genannt, Prozentsatz der Sättigung: Messen Sie nach einer 12-stündigen Fastenzeit die gesamte Eisenbindungskapazität (TIBC) und das Serumeisen (SI). Um den Prozentsatz der Sättigung zu erreichen, teilen Sie den TIBC in SI.

Serumeisen SI

----- = Ausbeuten Transferrinsättigung (TS)

Gesamteisenbindung TIBC oder in einigen Labors Prozentsatz der Sättigung
Kapazität

Sicherer Bereich = 12–44%

Alle Werte über diesem Bereich müssen als diagnostisch für Hämochromatose angesehen

werden und sollten dazu führen sofortige Behandlung. Werte, die weit unter diesem Bereich liegen, können ein Zeichen für blutende Geschwüre, chronische Infektionen oder Krebs sein. Ärzte sollten nach der Ursache der Anämie suchen.

Test 2. Serumferritin (SF): Überprüfen Sie als nächstes mit dem Blut aus der ersten Entnahme die Menge an Speichereisen.

Sicherer Bereich = 5–150

Ein Hämochromatose-Patient muss sich am untersten Ende dieses Bereichs befinden. Unter 10 liegt das Behandlungsziel.

Test 3. Ungebundene Eisenbindungskapazität (UIBC), weniger häufig verwendet. Der sichere Bereich liegt über 146.

Wenn ein Patient diesen Testwert unterschreitet, muss er wegen Hämochromatose oder anderen Eisenüberladungszuständen behandelt werden.

Wie häufig sind Eisenüberladungskrankheiten?

Jeder dritte irische Ureinwohner ist genetisch prädisponiert. In den USA wird für irische Amerikaner eine Beförderungsrate von 20% angegeben. Auch Afroamerikaner haben in den USA eine Trägerrate von 20%. Typisch für diese Population ist, dass der Hauptwert des Screening-Labors - die Transferrinsättigung (TS) - manchmal normal erscheint. Um diese Gruppe zu bewerten, müssen Familienanamnese, Symptome und ein vollständiger Diagnoseplan wie oben beschrieben stärker berücksichtigt werden.

Menschen mit Hämochromatose sollten keine Eisen- oder Vitamin C-Präparate einnehmen, die die Eisenverfügbarkeit erhöhen. Personen mit Leberschäden sollten keine alkoholischen Getränke konsumieren oder rohe Meeresfrüchte essen.

Behandlung von Eisenüberladung

Ziel ist es, eine leichte Anämie auszulösen und aufrechtzuerhalten, bis das Speichereisen stark reduziert ist. Serumferritin ist das Maß für die Speicherung von Eisen und muss unter 10 gesenkt werden. Dies wird durch therapeutische Phlebotomien erreicht, die regelmäßig in einem medizinischen Umfeld durchgeführt werden müssen. Der Behandlungsplan kann je nach Eisenbelastung 6 Monate bis 3 Jahre dauern. Das Alter ist niemals ein Grund, jemanden von der Behandlung auszuschließen. Gebrechlichkeit, Kleinwuchs und extreme Jugend / Alter erfordern möglicherweise Anpassungen der entnommenen Blutmenge, jedoch niemals der Häufigkeit. Der Prozess des Blutvergießens kann die meisten Symptome zum Stillstand bringen oder umkehren und den Patienten zu einer normalen Lebensspanne zurückführen. Bei einigen Patienten kann es zu einer

vollständigen Umkehrung aller Symptome kommen. Leider kann die Behandlung die mit der etablierten Hämochromatose verbundenen Zustände nicht heilen, aber sie wird den meisten Erleichterung bringen. Die Hauptausnahme ist Arthritis, die sich auch nach Entfernung von überschüssigem Eisen nicht bessert. Einen Hämochromatose-Patienten aus irgendeinem Grund von der Behandlung auszuschließen, ist ein Todesurteil.

Chelatbildung

Chelatbildung kann eine Alternative sein, wenn Blutvergießen kontraindiziert ist. In den USA werden drei Wirkstoffe für die Eisenchelatformung verwendet: Exjade, Desferal (auch Deferoxamin oder Desferrioxamin genannt) und Deferiprone, die normalerweise auf Thalassämie major beschränkt sind.

Desferal kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Es wird nach der Verabreichung schnell resorbiert, aber in Gegenwart einer intakten Schleimhaut nur schlecht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Empfohlen werden Infusionen von 2 oder 2,5 Gramm; 100 mg können ungefähr 8,5 mg dreiwertiges (Eisen-) Eisen binden.

Um die Wirksamkeit der Desferal-Therapie zu bewerten, sollte am dritten Tag eine 24-Stunden-Urinsammlung zur Eisenbestimmung durchgeführt werden. Dieser Wert sollte mit einer 24-Stunden-Urineisenbestimmung vor der Infusion verglichen werden. Um von der Verwendung von Desferal profitieren zu können, ist im Allgemeinen eine 24-Stunden-Ausscheidung von 30 mg oder mehr Eisen erforderlich, insbesondere bei Patienten mit erheblichen laufenden Transfusionsanforderungen. Patienten sollten gewarnt werden, dass ihr Urin orange wird. Dies ist der Eisen-Desferal-Komplex (Ferrioxamin), der ausgeschieden wird.

Bei einigen Hämochromatose-Patienten wird Desferal über Nacht über einen Zeitraum von 12 Stunden mit einer tragbaren Pumpe zu Hause infundiert. In einigen Fällen ist die Infusionspumpe im Körper des Patienten installiert. ⁴ Monatliche Desferal-Behandlungen können 6000 bis 8000 US-Dollar kosten.

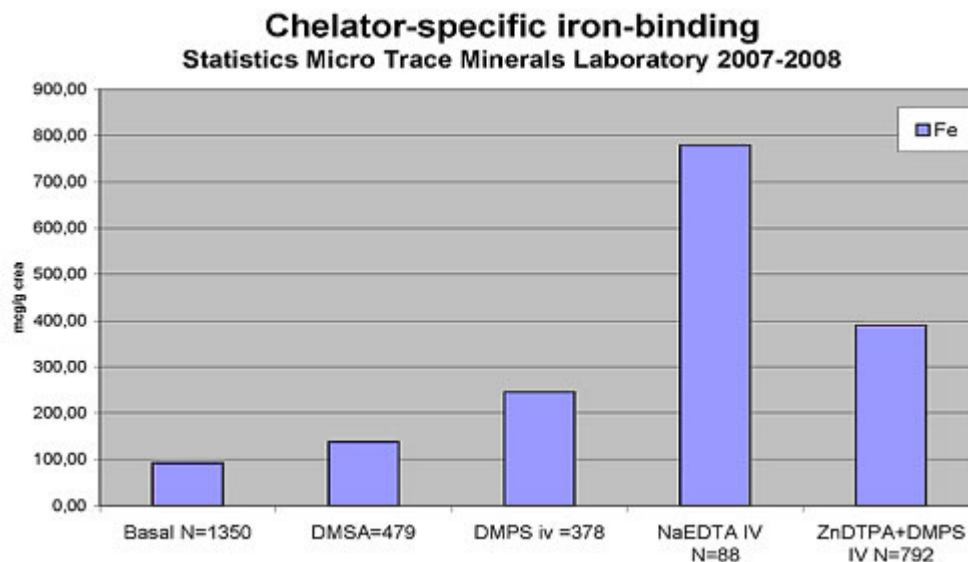
Exjade und Deferiprone ähneln in ihrer Wirkung Desferal, werden oral angewendet, haben weniger Nebenwirkungen und sind kostengünstiger. ⁵

Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)

EDTA hat eine gute Eisenbindungskapazität, und obwohl die intravenöse EDTA-Chelatbildung in keinem herkömmlichen medizinischen Lehrbuch erwähnt wird, bietet sie Optionen für leichte Fälle von Eisenüberladung oder als Wartungsplan für Hämochromatose. Die Behandlungskosten wären vergleichsweise günstig. Ein Behandlungsplan, der aus einer Infusion pro Woche besteht, würde 600 bis 1.000 USD pro Monat kosten. Interessanterweise hat die alternative Medizin die vorteilhaften Wirkungen der Eisenbindungsfähigkeit von EDTA noch nicht erkannt oder untersucht. Kontrollierte Studien sind erforderlich.

Die folgende Tabelle zeigt die Eisenbindungskapazität von EDTA im Vergleich zu DMPS (2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure) und DMSA (Meso-2,3-Dimercaptobernsteinsäure). Die Testwerte stellen ein 95. Perzentil dar und wurden von Personen mit normalem Eisenstatus erhalten. Es kann angenommen werden, dass eine an einem Hämochromatose-Patienten durchgeführte EDTA-Chelatbildung zu einer größeren Eisenbindung führen würde als in Tabelle 1 gezeigt Menschen, die kein Problem mit der Eisenüberladung haben. Es erklärt den entzündungshemmenden Nutzen der EDTA-Chelatbehandlung.

Tabelle 1



Wartung

Nachdem der Ferritinspiegel des Patienten unter 10 gesunken ist, wird er für deironed erklärt. Jetzt ist es an der Zeit, den Phlebotomieplan zu ändern, und dies ist oft eine Frage des Versuchs und Irrtums von Arzt und Patient. Serumferritin sollte regelmäßig, mindestens einmal jährlich, überprüft werden. Wartung muss

eine lebenslange Angelegenheit sein. Eisen wieder ansammeln zu lassen, bedeutet vorzeitigen Tod einzuladen.

Dr. E. Blaurock-Busch ist Labor- und Forschungsdirektor am Micro Trace Minerals Clinical Laboratory in Deutschland und in Boulder, Colorado. Sie ist wissenschaftliche Beraterin des IBCMT (International Board of Clinical Metal Toxicology) und der Deutschen Ärztekammer für Klinische Metalltoxikologie. Sie hat Bücher über Labordiagnostik und Chelatbildung geschrieben.

Weitere Informationen erhalten Sie vom Autor unter info@microtraceminerals.com.

-
1. Britton RS, Bacon BR, Recknagel RO. Lipidperoxidation und damit verbundene Funktionsstörung der Leberorganellen bei Eisenüberladung. *Chem Phys Lipids*. 1987 Nov-Dec; 45 (2-4): 207-239.
 2. Britton RS, Ramm GA, Olynyk J., Singh R., O'Neill R., Bacon BR. Pathophysiologie der Eisentoxizität. *Adv Exp Med Biol*. 1994; 356: 239 & ndash; 253.
 3. Britton RS, Leicester KL, Bacon BR. Eisentoxizität und Chelat-Therapie. *Int J Hematol*. 2002 Oct; 76 (3): 219 & ndash; 228.
 4. Porter JB. Eine Risiko-Nutzen-Bewertung der Eisen-Chelat-Therapie. *Drug Saf*. 1997 Dec; 17 (6): 407 & ndash; 421.
 5. Maggio A., D'Amico G., Morabito A. et al. Deferipron versus Deferoxamin bei Patienten mit Thalassämie major: eine randomisierte klinische Studie. *Blutkörperchen Mol Dis*. 2002 Mar-Apr; 28 (2): 196 & ndash; 208.
 6. Informationszentrum für Sichelzellen- und Thalassämieerkrankungen. Subkutanes Desferal® für transfusionsbedingte Eisenüberladung. Verfügbar unter: <http://sickle.bwh.harvard.edu/dfsc.html>.