



Anemi

-Med fokus på järnomsättning

Mikael Olsson
Hematologmottagningen
Hallands sjukhus Varberg



Översikt

- Järnomsättning
- Järnbristanemi
- Sekundäranemi - Anemia of Chronic Disease/Inflammationsorsakad anemi
- Funktionell järnbrist
- Järnbehandling
- Andra anemier – när skall hematolog kopplas in?

Några siffror om järn

- Total järnmängd i kroppen är 3-4g
- Det mesta (ca 2,5g) cirkulerar bundet till Hb
- Ca 1g lagras i levern
- Knappt 0.5g finns i myoglobin och cytochrom
- Endast 3 mg cirkulerar bundet till transferrin
- Omkring 20 mg om dagen byggs in i nya blodkroppar/Hb



Några siffror om järn

- En man förlorar genomsnittligt ca 1 mg järn/dag
- Menstruerande kvinnor ytterligare -1 mg/dag
- En graviditet "drar" ungefär 1000 mg järn
- En ml blodförlust innebär ca 0.5mg förlust av järn – Venesection på 400 ml innebär alltså att man befriar kroppen på ca 200 mg järn

Järnabsorption

- Animaliskt (hem-bundet) järn absorberas lättare än vegetabiliskt järn
- Reducerat Fe^{2+} absorberas lättare än Fe^{3+}
- Mindre än 20% av järn absorberas i en typisk västerländsk diet
- Kroppen reglerar sitt järninnehåll genom att modifiera upptaget. Den kan inte öka de fysiologiska förlusterna
- Förenklat dagsbehov:
 - Barn och män 9 mg
 - Kvinnor 18 mg
 - Gravida 27 mg

Järnomsättning

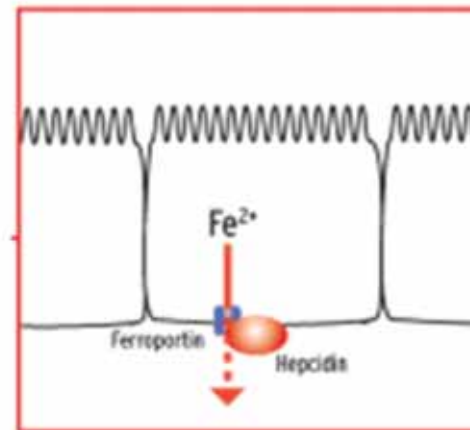
- Ferroportin
 - Kroppens järnexportör intra->extracellulärt
 - Transmembranprotein – järnkanal
 - Receptor för Heparin
 - Uttrycks på makrofager, hepatocyter och basolateralmembran av enterocyter

Järnomsättning

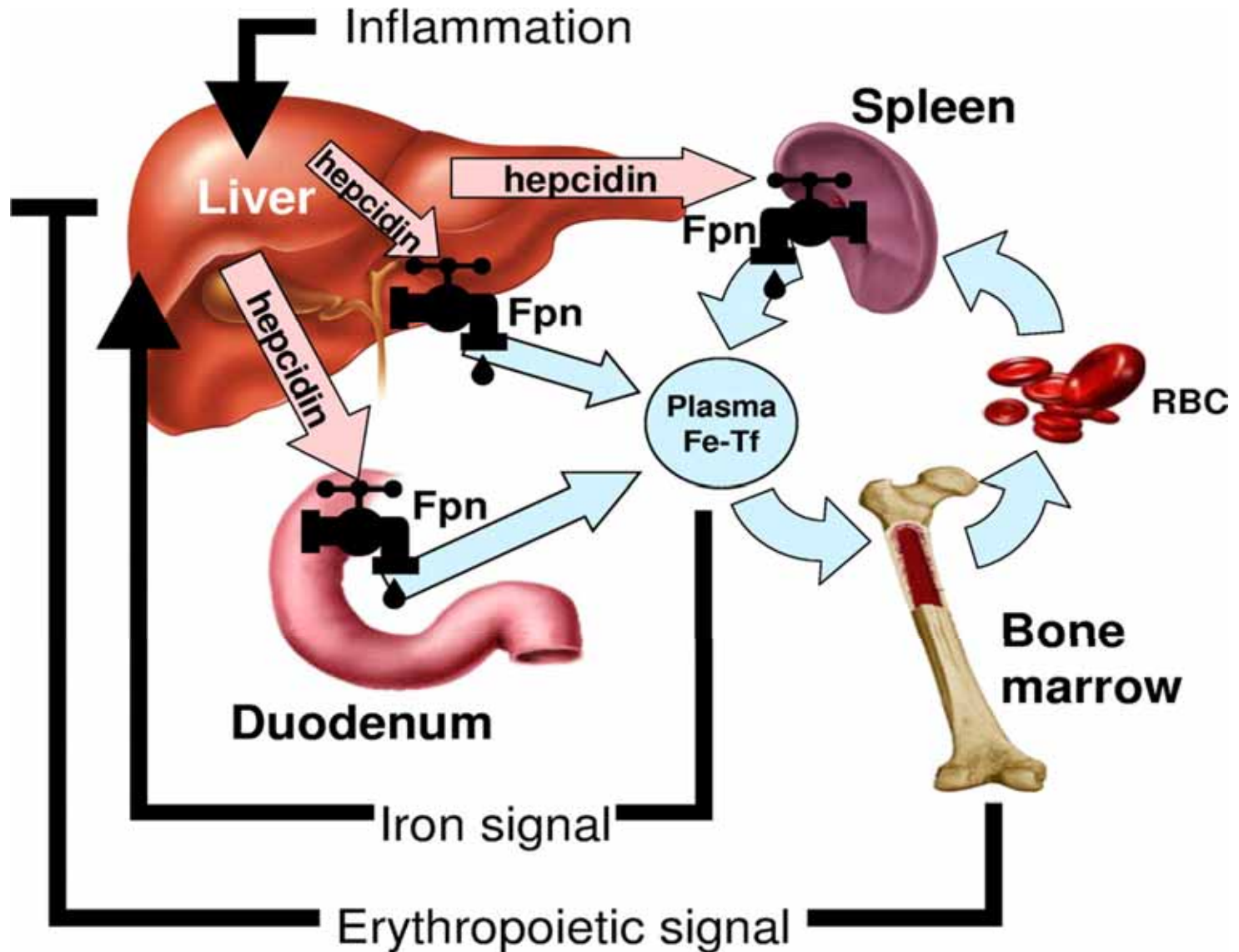
- Heparin
 - Kroppens centrala järnomsättningsregulator
 - 26 aa peptidhormon
 - Tillverkas huvudsakligen av hepatocyter
 - Binder till Ferroportin och komplexet internaliseras och förstörs -> Järntransporten till extracellulärrummet minskar

Järntransport i enterocyterna

Lumen



The role of hepcidin in iron metabolism.





Järnomsättning

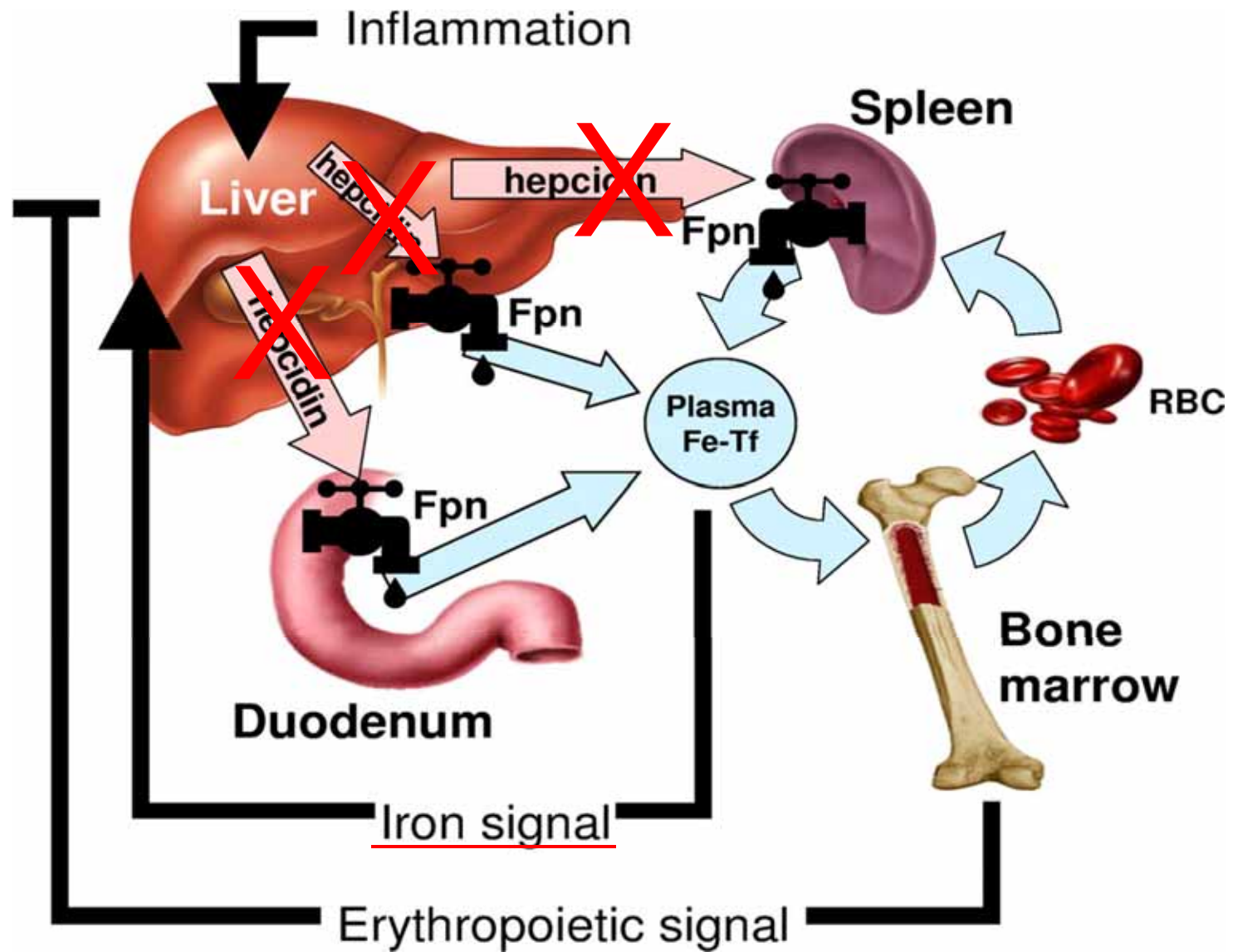
- Hepcidin regleras av:
 - Järntillgången
 - Hematopoetisk aktivitet
 - Inflammation



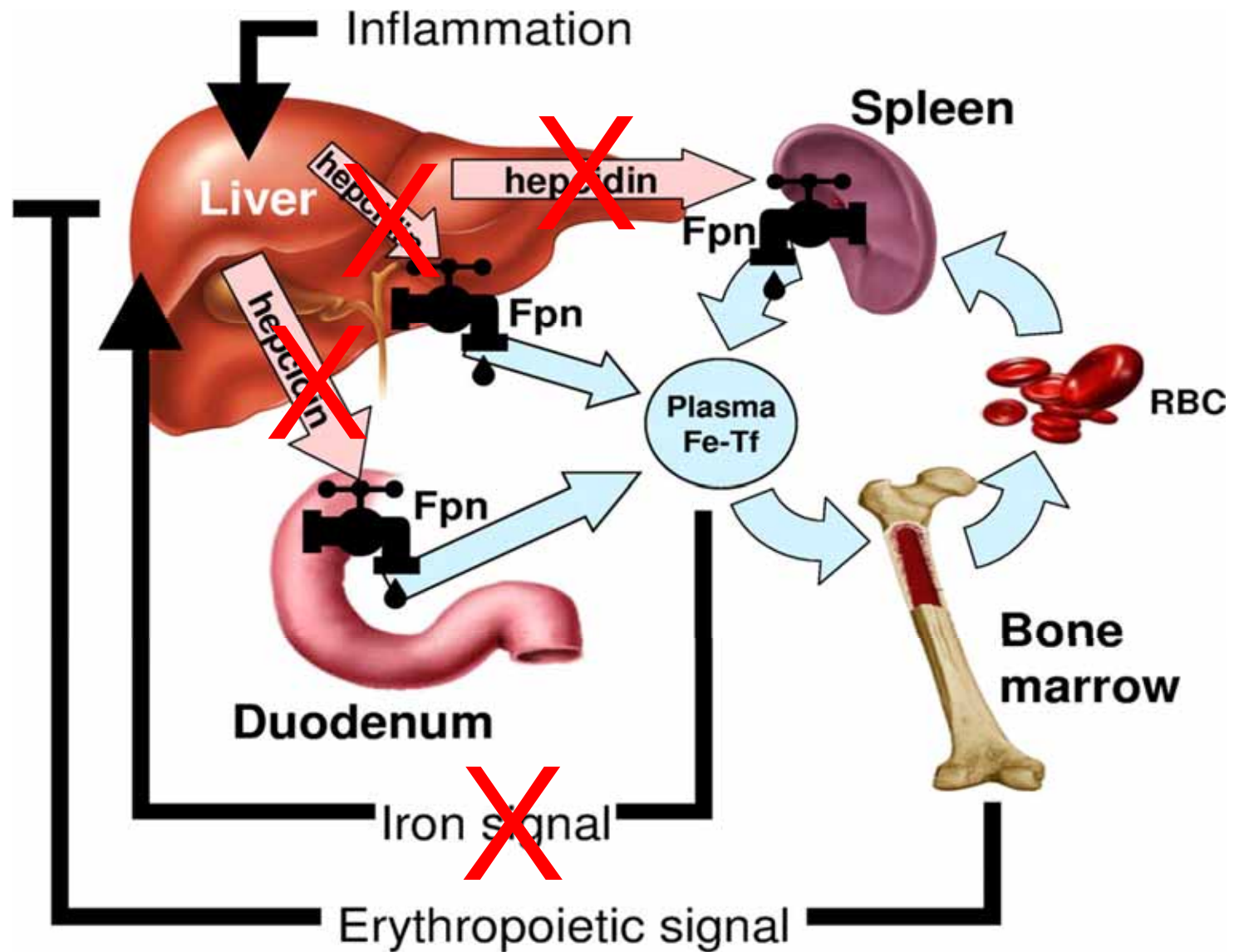
Järnomsättning

- Järnsignalering
 - Låga järnnivåer hämmar Hepcidin och ger ökad järnabsorption och mobilisering av lagrat järn
 - Höga järnmängder stimulerar Hepcidin bl.a. via signaler som HFE, resulterande i sänkt järnabsorption.
 - HFE är muterat vid hereditär hemokromatos

Järnomsättning vid järnbrist



Järnomsättning vid hereditär hemokromatos





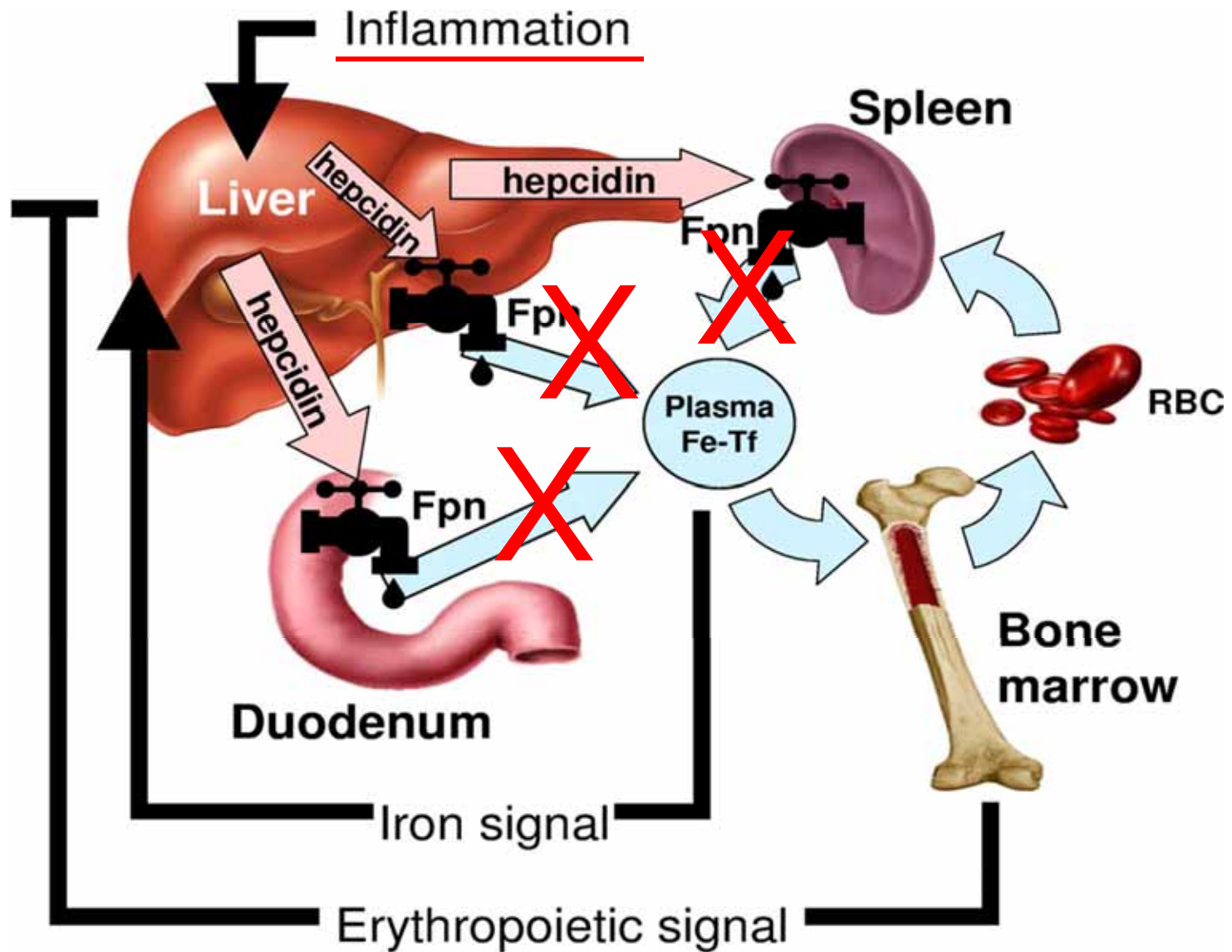
Järnomsättning

- Hematopoetisk aktivitet
 - Hämmar på oklart vis Hhepcidin, vilket ger ökad tillgänglighet av järn för den aktiva hematopoesen och ökad järnabsorption
 - Vid exempelvis kronisk hemolys kan man inte sällan notera höga järnvärden.
 - EPO-tillförsel sänker Hhepcidinnivåer i blod

Järnomsättning

- Inflammation
 - Är ett starkt stimulus för Hepcidin
 - Medieras via en rad olika cytokiner bl.a. IL-6
 - Höga Hepcidinnivåer vid:
 - Reumatisk systemsjukdom
 - IBD
 - Malignitet
 - Infektion
 - O.s.v.

Järnomsättning vid inflammation



Terminologi

- Järnbristig erythropoes – "iron-restricted hematopoiesis"
 - Äkta järnbrist – med tömda järndepåer
 - Funktionell järnbrist – med fyllda järndepåer
- Sekundäranemi
 - Inflammationsorsakad anemi
 - Anemia of chronic disease
 - Renal anemi
 - Anemi vid malignitet
 - etc



Värdering av järnstatus

- Enkelt vid isolerad järnbrist
- Svårt vid samtidig inflammation/inslag av sekundär anemi

Värdering av järnstatus

Inflammation försvårar
bedömningen av
järnbristig hematopoes

Röd – Ferritin

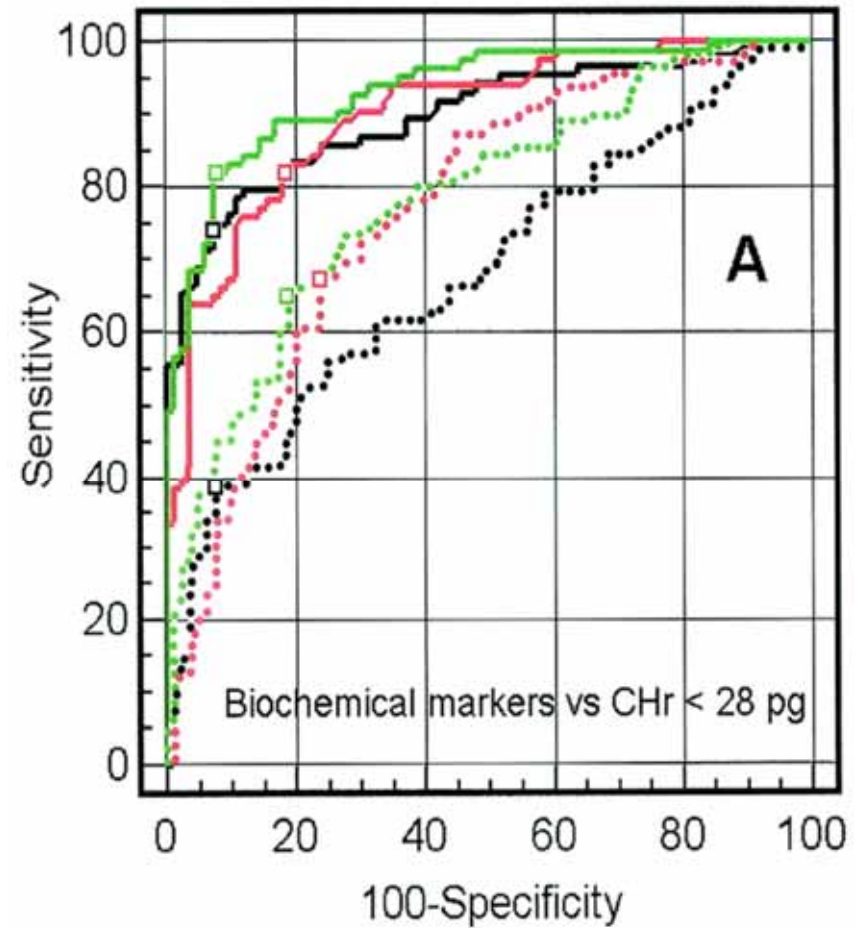
Grön – S-TrfR

Svart – S-TrfR/logFerritin

Hel linje – CRP < 5

Punktlinje – CRP > 5

Thomas C, Thomas L *Clinical Chemistry*
48: 1066-1076, 2002;





Värdering av järnstatus

- Benmärg
- Ret-He
- MCV
- S-Fe
- Transferrin/Transferrinmättnad
- Ferritin
- Transferrinreceptor
- Transferrinreceptor/logFerritin



Analys

- Benmärg
 - Anses vara "golden standard" för järnbrist
 - Sällan praktiskt nödvändigt för enbart järnfrågeställningen

Analys

- Ret-He
 - Retikulcyt hemoglobinekvivalent (pg)
 - Anger ett mått på hemoglobininnehållet i nybildade röda blodkroppar – ger aktuell bild av järnstatus för hematopoesen
 - "Golden standard" avseende aktuell järntillgång för erytropoesen – funktionell eller reell
 - Har använts som beslutsstöd för iv järn vid EPO-behandling (<29pg)

Analysen

- MCV
 - Storleken av blodkroppar påverkas av järnstatus då de bildas
 - Normal överlevnadstid av röda blodkroppar ligger kring 4 månader
 - Lågt MCV talar starkt för järnbristig erythropoes, men förändras långsamt!
 - OBS! Hemoglobinopati – Thalassemia minor ger mikrocytos, men inte järnbrist

Analyser

- S-Fe
 - Dygnsvariation med ökad tillgänglighet av järn på morgonen
 - Påverkas av inflammation etc
 - Dålig markör för järnbrist

Analys

- Transferrin
 - Viktigaste transportören av järn
 - Kan binda 2 järnmolekyler
 - Järnmättat transferrin binder mycket starkare än omättat transferrin till sin receptor
 - Syntetiseras huvudsakligen i levern
 - Syntesen stimuleras av låga järndepåer och hämmas vid inflammation

Analys

- Transferrin
 - Oftast (normalt) - högt vid renodlad järnbrist
 - Oftast (normalt) - lågt vid inflammationsorsakad anemi
- Transferrinmättnad
 - Lågt vid både järnbrist och inflammationsorsakad anemi
 - Har använts som beslutsstöd för iv järn vid EPO-behandling (Tsat < 20%)

Analys

- Ferritin

- Multimer av 24 proteiner av H eller L-typ – Blandning varierar med vävnad
- Kroppens depå av järn intracellulärt
- Kan lagra upp till 4000 järnmolekyler
- P-Ferritin utsöndras sannolikt aktivt och är relativt tomt på järn
- P-Ferritin deltar i princip inte i järnomsättningen
- Lågt P-ferritin <30 och i synnerhet <15 är en mycket pålitlig markör för järnbrist
- P-ferritin är även en inflammationsmarkör – Järnbrist kan föreligga även vid P-Ferritin 60-100 i närvaro av inflammation

Analys

- Transferrinreceptor
 - Finns i lever och framförallt på erytroblaster – förstadier till röda blodkroppar
 - Knoppas av från de röda blodkropparna när de har mognat och ej behöver bilda mer hemoglobin
 - Nivån i plasma korrelerar till järnbrist och även "erythroid mass"
 - Ej känsligt för inflammation

Analys

- Transferrinreceptor/logFerritin
 - Anses ge väldigt god information om järndepåer
 - Beslutsgränser påverkas av inflammation
 - Standardisering?
 - -Vid CRP>5 anger värde över 2.0 järnbrist
 - -Vid CRP<5 anger värde över 3.8 järnbrist



Analys – tolkning

"En man med en klocka vet vad klockan är, en man med två klockor är aldrig säker ..."

A. Einstein 1875-1955



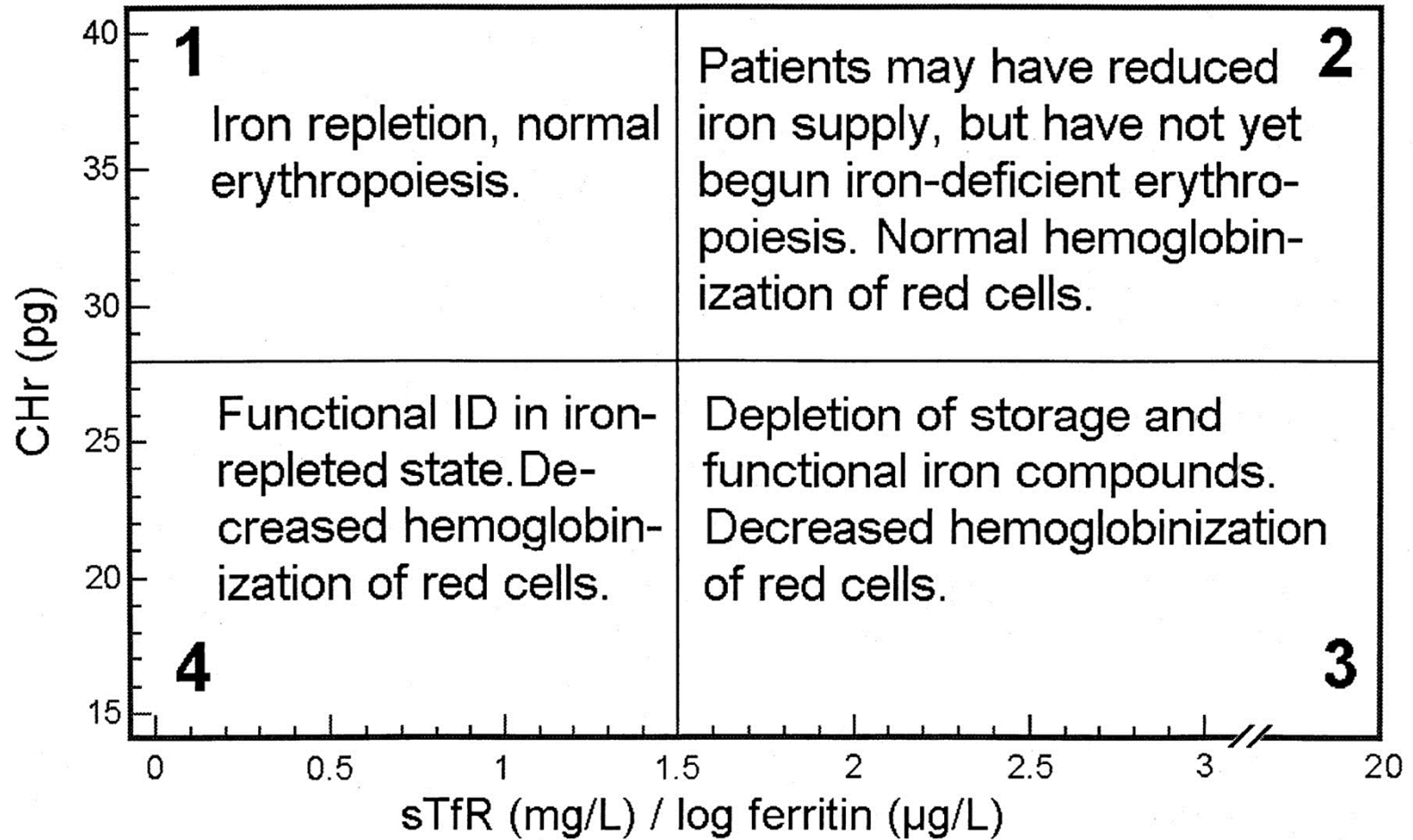
Analyser - tolkning

- Har patienten en järnbrist?
- Har patienten en funktionell järnbrist?
- Har patienten adekvat järntillgång? Bör man utreda eller behandla anemin på annat sätt?

Analys - tolkning

- Lågt s-Ferritin (<15-30) är en robust indikator på järnbrist. Vid inflammation kan järnbrist föreligga vid värden <60-100
- Ret-He < 29 är en bra indikator på järnbristig erythropoes – "MCV i realtid"
- Kvoten S-Trfrec/log ferritin anses korrelera starkt till järndepåer även vid inflammation
- Övriga analyser måste ses i sitt sammanhang med framförallt förekomsten av inflammation och njursvikt i åtanke
- Lågt s-Fe är en usel indikator på järnbrist

Analyser - tolkning



Fall

- Äldrad man med grava nutritionsproblem pga. Zenckerdivertikel
- Hb 87, MCV 80, MCHC 307, CRP 30-70, Krea 50
- Slutsats: lågt MCV och MCHC talar starkt för långvarigt järnbristig hematopoes
- Äkta eller funktionell järnbrist?

Fall

- S-Fe 6, Transf 1,22(lågt!), Transfmätt 20%
- Trrec 2.9, Ferritin 140
- Trrec/logFer 1,35 (relativt lågt talande för intakta järndepåer)
- Bedömning: Långdragen uttalad sekundär anemi ACD, med sannolikt funktionell järnbrist.
- Åtgärd: "Kausal". Divertikel ej operabel, men man anlägger fistel för enteral nutrition. Åtgärd för anemin i framtiden?



Järnbehandling - historik

- Järnbehandling har använts i över 300 år - Sydenham 1681
- Mer standardiserad behandling under 1800-talet med järnsulfat
- I.v. Järn i början av 1900-talet "ferric hydroxide" – snabb järnfrisättning och stor toxicitet
- 1947 Nissim – järnet "förpackat" i sackarid – långsammare frisättning



Järnbehandling - historik

- 1954 – HMW ID – järndextran – förhindrar snabb frisättning av järn, men preformerade eller förvärvade antikroppar ger risk för allvarliga allergiska reaktioner
- 80-90-tal – utveckling av andra "förpackningar" – LMW-dextran, gluconat, sackaros etc.
- Retrospektiva studier visar lägre risk för allvarliga reaktioner på modernare iv järnpreparat



Järnbehandling

- Med en adekvat substitution stiger Hb med åtminstone 1g/l per dag
- I v järnbehandling kan höja Hb snabbare
- Transfusion är endast undantagsvis lämplig för behandling av järnbristanemi

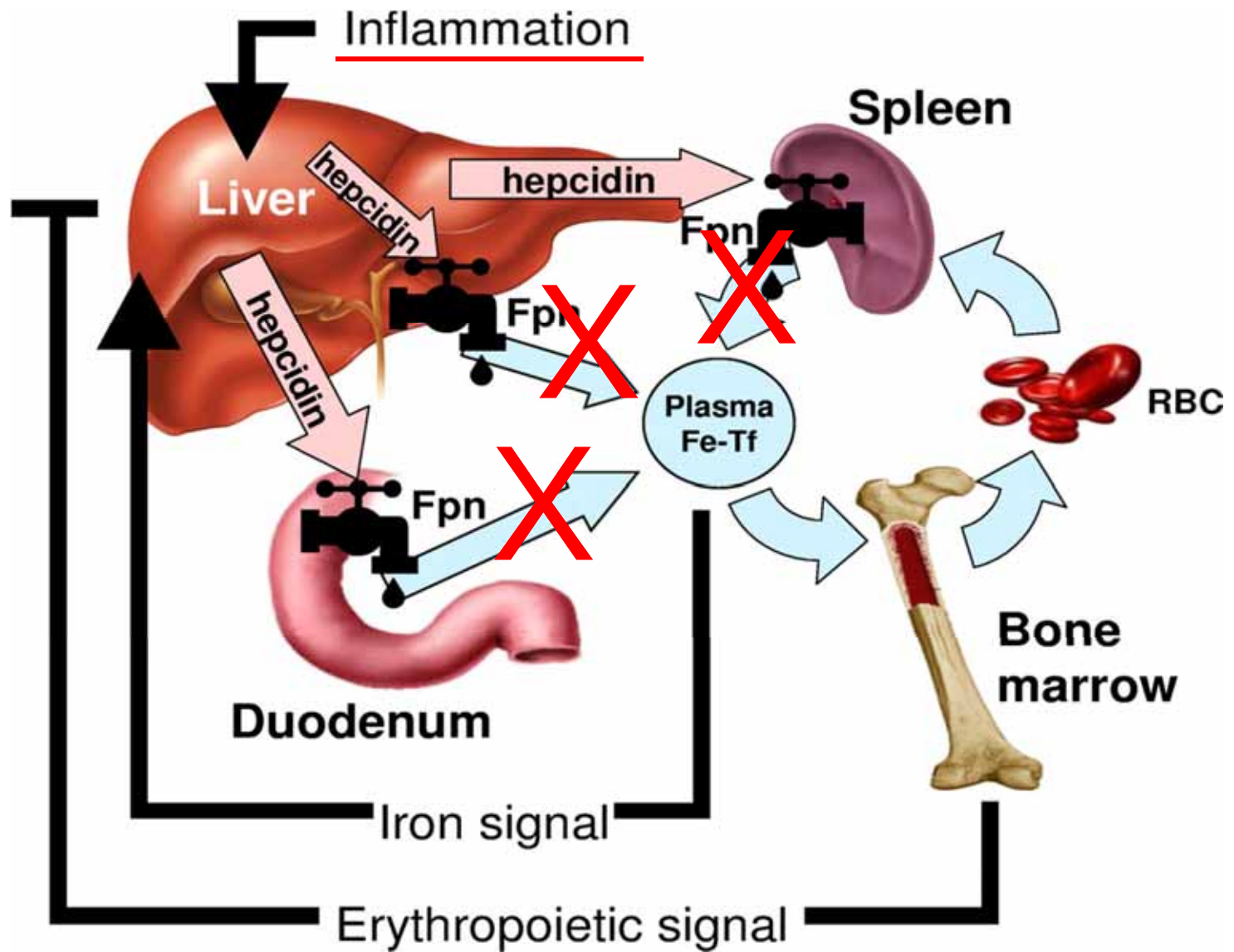
Järnbehandling – p.o.

- Förstahandsalternativet vid ren järnbrist
- 100-200mg/dygn, ev glesare vid intolerans
- Fortsätt 2-3 månader till efter Hb restituerats, eventuellt längre tid vid pågående järnförluster
- Kostnad ca 250:-
- Påtaglig frekvens av intolerans – dålig compliance (30-50%)
- Begränsat upptag – svårt att tillföra tillräcklig mängd vid stora järnförluster

Järnbehandling – i.v.

- Iv järn omhändertas snabbt i retikuloendoteliala systemet och görs tillgängligt för transferrin-transport via makrofager
- Kan göra järn tillgängligt för erytropoesen i närvaro av inflammation eller högt hepcidin

Järnomsättning vid inflammation





Järnbehandling – i.v. FASS-indikationer

- Kliniskt behov av att snabbt leverera järn till järndepåer
- Då perorala järnpreparat inte tolereras av patienten och vid bristande följsamhet,
- Aktiv inflammatorisk tarmsjukdom hos patienter då perorala järnpreparat är ineffektiva.
- Diagnosen måste vara baserad på laboratorieprov

Järnbehandling – i.v. indikationer

- Vid inflammatorisk tarmsjukdom
 - Potentiellt negativ effekt av po järn
 - Pågående järnförluster
 - Inflammation -> Heparinpåslag -> sämre po järnupptag
- Effektiv behandling vid stora järnförluster exempelvis menorrhagi
- Kan minska behovet av EPO-medicinering
 - Vid kronisk njursvikt
 - Vid hematologisk malignitet (lymf sjd, MDS)
 - Vid kemoterapi för malignitet



Järnbehandling – i.v. - Preparat

- Venofer
- Ferinject
- Cosmofer

Venofor

- Ytterligt väldokumenterad avseende säkerhetsdata. Mycket låg frekvens av allvarliga biverkningar
- Lång klinisk erfarenhet
- 100-200 mg/dos som långsam injektion eller infusion 30 min, max 3ggr/v
- Max 25mg första kvarten
- En typisk dos på 1500 mg kan ges:
 - På 8 doseringtillfällen (kostnad?)
 - Läkemedelskostnad 2679:-

Ferinject

- Nyare preparat – mindre erfarenhet
- Sammanställning av ca 2000 patienter i studier visar inga allvarliga anafylaktoida reaktioner
- 1000 mg /max 15mg/kg kan ges som infusion på en kvart – minsta vikt 66 kg för en dos på 1000 mg
- Typisk dos på 1500 mg kan ges:
 - Med 2 infusioner med en veckas mellanrum
 - Läkemedelskostnad 5925:-

Cosmofer

- Nyare preparat – mindre erfarenhet
- Låg frekvens allvarliga anafylaktoida reaktioner
- Testdos 25mg – vänta 60 minuter innan resterande infusion
- Kan ge infusion upp till 20 mg/kg (för 1000mg - >vikt minst 50 kg)
- Enligt FASS säger man att denna "totaldosinfusion" bör ges på sjukhus
- Typisk dos på 1500mg kan ges:
 - Vid en infusion (4-6h) hos person med vikt >75kg
 - Läkemedelskostnad 2350:-

Sammanfattning

- Hepcidin är en central regulator av järnabsorption och –tillgänglighet
- Förståelsen för s.k. funktionell järnbrist har ökat markant på senare år
- I utvalda situationer finns det diagnostiska metoder att tillgå för att identifiera funktionell järnbrist
- I.v., men inte p.o järn kan användas för att övervinna funktionell järnbrist
- I.v. järn är en säker, effektiv och välbeprövad behandling, som kan introduceras i öppen vård

Anemi - Indikation för hematologbedömning?

- Tecken till malign hematologisk sjukdom
 - Splenomegali
 - Lymfadenopati
 - M-komponent
 - Samtidig trombocytopeni eller leukopeni
 - Avvikande diff
 - Förekomst av blaster – AKUT REMISS!
 - Lymfocytos – poliklinisk remiss
 - Leukotrombocytos är oftast reaktiv, men är ett typiskt fynd vid KML – remiss endast om persisterande, anmärkningsvärda värden, ssk om basofili föreligger. Övriga fall utredes avseende inflammation, blödning osv



Anemi - Indikation för hematologbedömning?

- Refraktär anemi – MDS?
- Hemolystecken
 - Lågt haptoglobin (mycket känslig metod!)
 - Retikulocytos
 - Bilirubinstegring (sent tecken!)