



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Blutspenden mit Hämochromatose

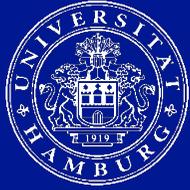
Was ist zu beachten?

AGTF Kassel 28.02.2015

Dr. Ulrike Denzer
Institut für Transfusionsmedizin

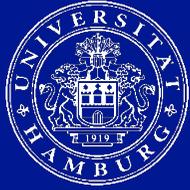


- Was ist Hämochromatose
- Aderlässe als Behandlung der Hämochromatose
- Neuere aus der Literatur
- Auswirkung auf die Spenderauswahl
- Beispiel für die sicher Integration von Personen mit Hämochromatose in einen Blutspendedienst
- Zusammenfassung



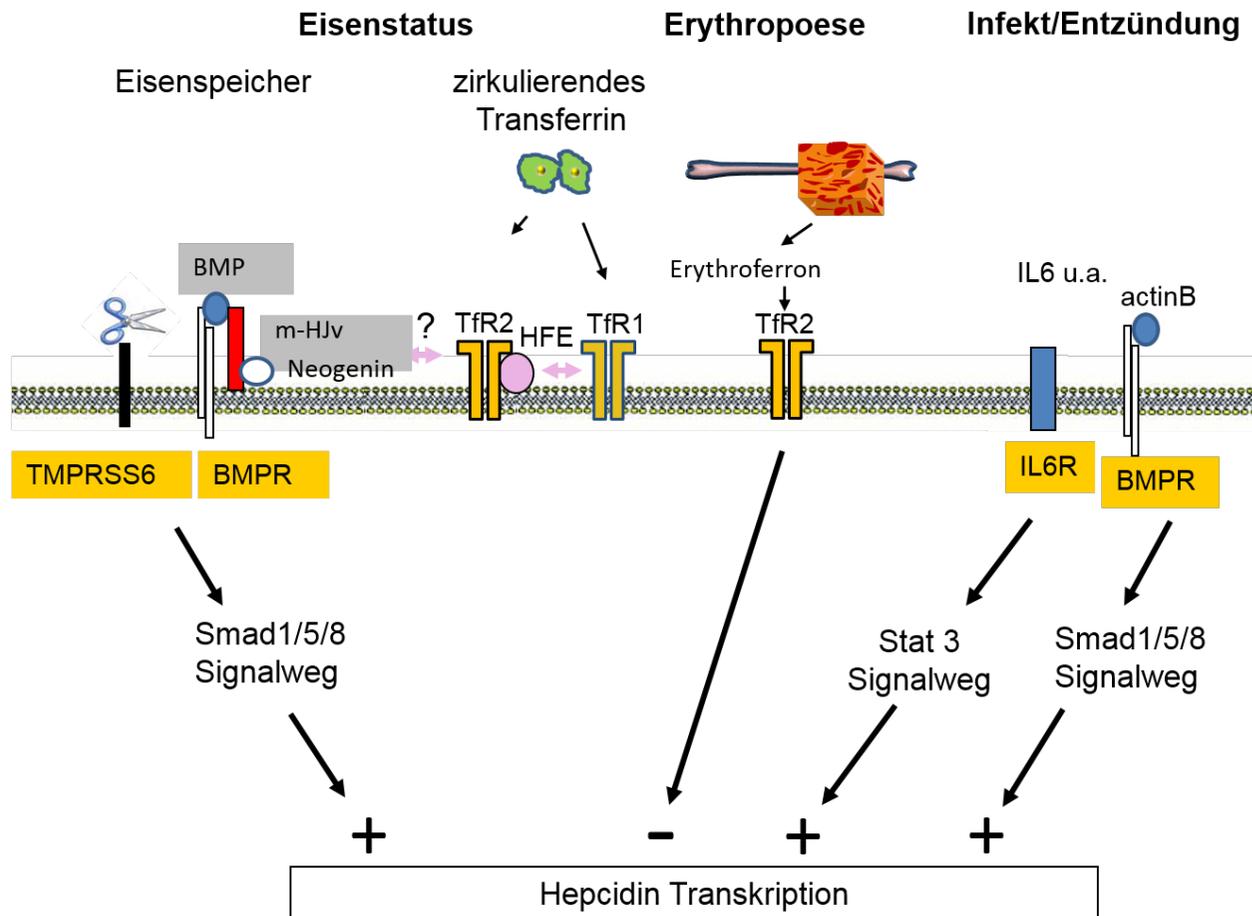
Mutationen, die zur Hämochromatose führen

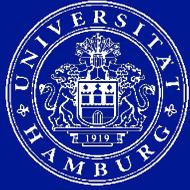
Typ	Betroffenes Gen/Protein	Charakteristischer Verlauf
Typ 1	HFE	Häufigste Form in Nordeuropa, USA, Australien (1 : 200-300); autosomal rezessiv; parenchymale Eisenspeicherung: variabler, häufig milder Phänotyp (Leber, Gelenke, endokrine Organe); spricht gut auf Aderlass an.
Typ 2A Typ 2B	HJV HAMP	Seltene Formen, Juvenile Hämochromatose, autosomal rezessiv; früh einsetzende Eisenüberladung: häufig schwere Organschäden (Leber, endokrine Organe); spricht gut auf Aderlass an.
Typ 3	TfR2	Häufiger in Südeuropa, autosomal rezessiv; parenchymale Eisenspeicherung: variabler, häufig milder Phänotyp (Leber, Gelenke, endokrine Organe); spricht gut auf Aderlass an.
Typ 4	IREC1/ Ferroportin	Autosomal dominant; retikuloendotheliale Eisenspeicherung: geringe Organbeteiligung, spricht schlecht auf Aderlass an.



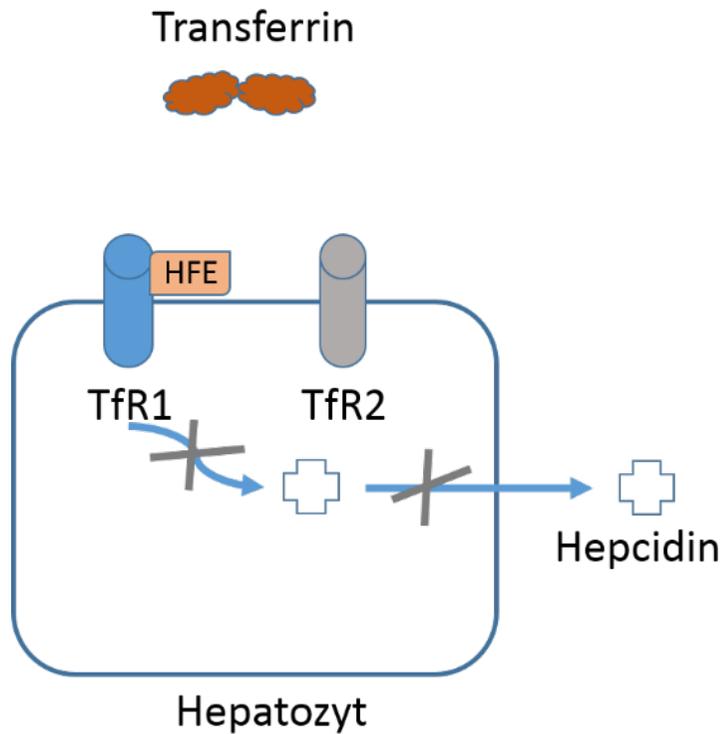
- Punktmutation im sog. HFE-Gen auf dem Chromosom 6
- Man unterscheidet zwei Typen:
 - Mutation im C282Y
 - Mutation im H63D
- Klinisch vor allem bedeutend: Mutation C282Y
- Häufigkeit der Anlage ca. 1 : 20
- Somit Häufigkeit der homozygoten
- (reinerbigen) Anlage 1 : 300 bis 1 : 400

Modell der Regulation der hepatozellulären Hepcidin-Expression

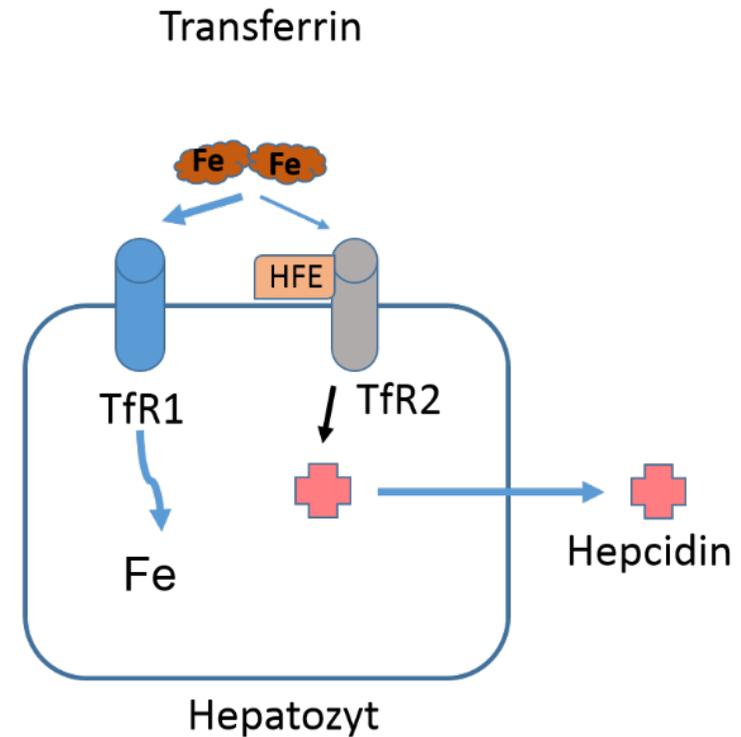




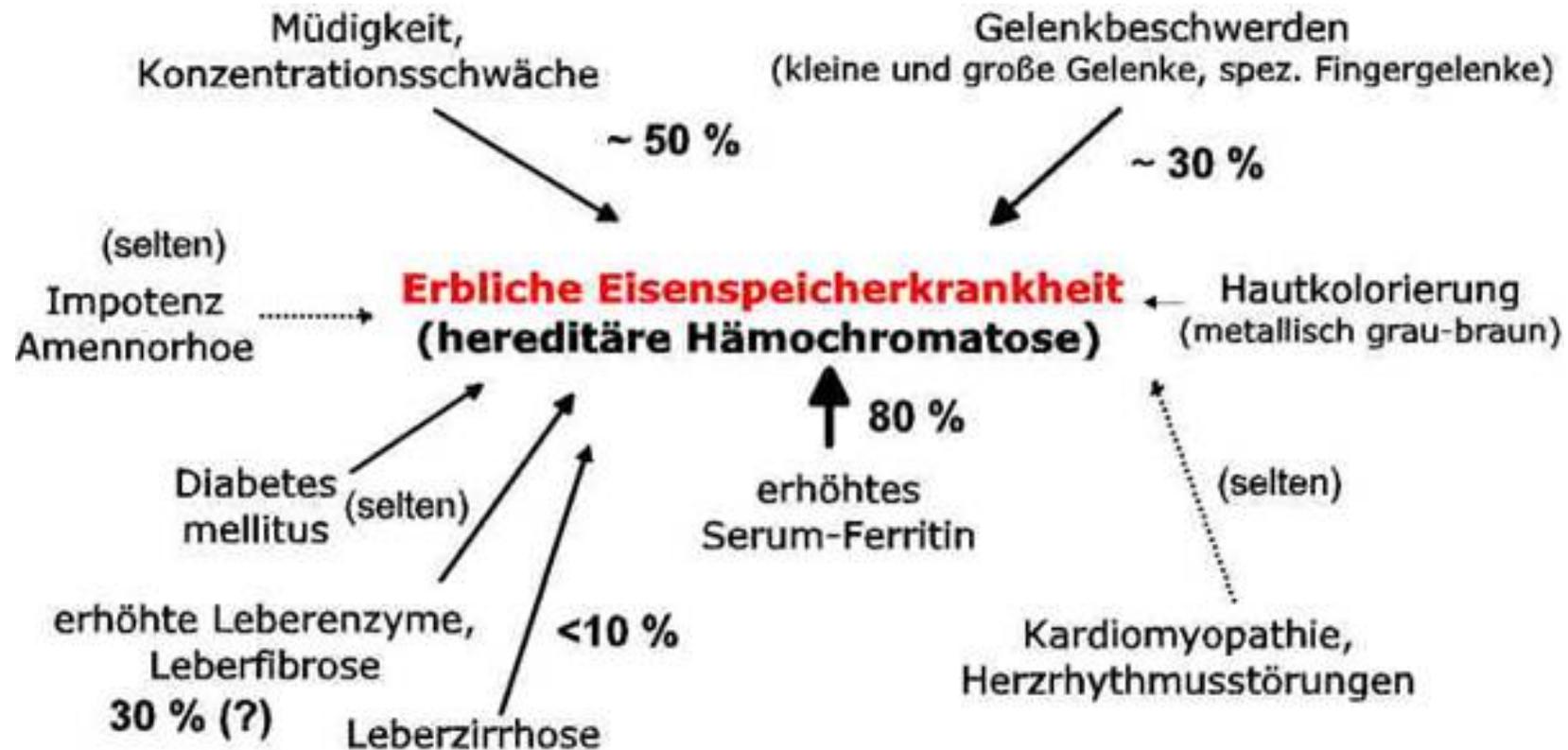
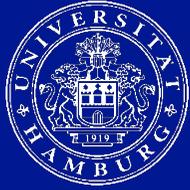
Model der Hepcidinsynthese in Hepatozyten

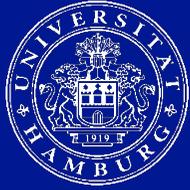


Eisenmangel



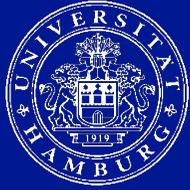
Erhöhte Eisenspeicher



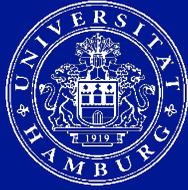


Auswirkung auf Aderlasstherapie bei Hämochromatose

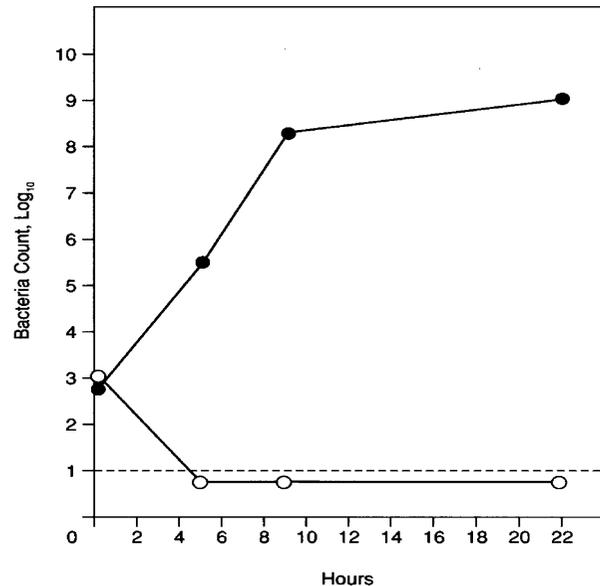
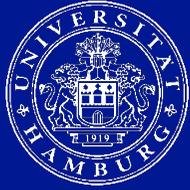
Symptome	Prävention möglich	Rückbildung oder Verbesserung
Gelenkerkrankung	unbekannt	nein
Müdigkeit	ja	ja, verbessertes Energielevel
graue Haut	ja	ja
Leberfibrose	ja	teilweise, bei Beginn in frühen Fällen
Leberzirrhose	ja	nein
Cardiomyopathie	ja	teilweise, bei Beginn in frühen Fällen
Diabetes mellitus	ja	nein
Hypogonatismus	ja	nein
Hypothyroidismus	ja	nein



- Personen mit stärkerer Hämochromatose benötigen Aderlässe
- In vielen Ländern müssen Personen mit Hämochromatose für ihre Aderlässe zahlen
 - Gefahr dass Spender falsche Angaben machen, um nicht für die Aderlässe zahlen zu müssen
 - Bei „bezahlten“ Spenden Gefahr der Gewinnerzielung durch häufiges Spenden
- **Dennoch gibt es keinerlei Hinweise dafür, dass Infektionen (HBV, HCV oder HIV) bei Hämochromatose-Spendern häufiger als anderen Spendern sind**



- **Beobachtung: Sepsis bei Patienten mit Leberschaden und Eisenüberladung mit Bakterien, die Eisen zum Wachstum benötigen**
- **Abhängigkeit des Bakterienwachstums vom Serumeisen und der Transferrinsättigung**
- **Antibakterielle Kapazität bei Hämochromatose während starker Eisenüberladung erniedrigt.**
- **Bei normalem Eisenspeicher ist die antibakterielle Kapazität von Personen mit Hämochromatose normal**
- **Keine Aussage zu kritischen Grenzwerten**



Growth of *Vibrio vulnificus* in clotted blood. Open circles indicate normal control; closed circles, patient 5 with hemochromatosis (generation time of bacteria between 0 and 5 hours, approximately 24 minutes); and broken line, minimum number of bacteria detectable.

Wachstum von *Vibrio Vulnificus* bei Personen mit und ohne Eisenüberladung

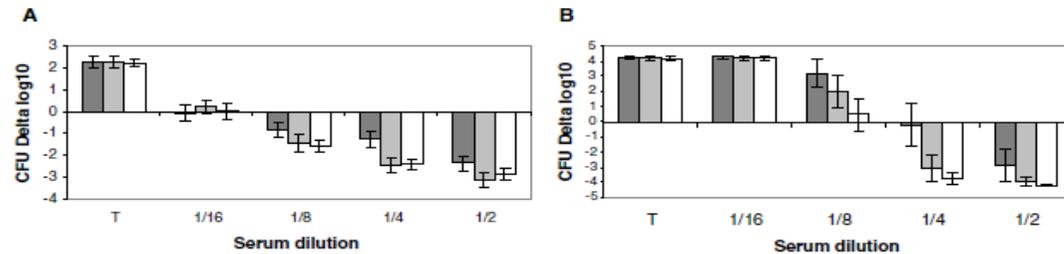


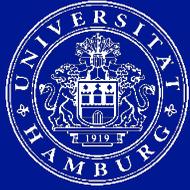
Figure 2. Serum antibacterial effect in the different studied groups: control (C; white boxes), iron-depleted hemochromatosis patients (DHH; light gray boxes), and iron-overloaded hemochromatosis patients (HH; dark gray boxes). (A) The measurement was performed after 3.5 h of incubation with various serum dilutions (1:2, 1:4, 1:8, and 1:16) within the cell culture medium and compared with the culture medium without serum supplementation. (B) The measurement was performed after 22 h of incubation. Delta log₁₀ = log₁₀ CFU (with serum addition).

Table 1. Serum Iron Metabolism Parameters Found in the Three Studied Groups (Mean Values and Standard Deviations)

	HH	DHH	Control	HH vs C (P Value)	DHH vs C (P Value)
Iron (μmol/L)	33.54 ± 10.46	21.29 ± 9.51	19.36 ± 4.94	<0.0001	NS
Transferrin (g/L)	1.80 ± 0.28	2.11 ± 0.26	2.50 ± 0.37	<0.0001	<0.0001
Transferrin saturation (%)	76.70 ± 26.2	41.95 ± 22.41	31.66 ± 9.33	<0.0001	NS
NTBI	2.16 ± 1.58	0.92 ± 1.53	0.40 ± 1.04	<0.0001	NS
Ferritin (μg/L)	1,118.38 ± 1,096.75	21.29 ± 11.85	108.03 ± 82.36	<0.0001	<0.0001

HH = iron-loaded hemochromatotic patients; DHH = iron-depleted hemochromatotic patients; C = control group (healthy patients); NTBI = non-transferrin-bound iron; vs = versus; NS = not significant.

Antibakterielle Kapazität von Blut von Personen Hämochromatose und Eisenüberladung ist vermindert bei Versuchen mit *Salmonella enterica* Typhimurium LT2 ATCC 43971



- Hohe Eisen- oder Ferritin-
spiegel können zu veränderter
Gerinselbildung führen.
- **Auswirkung auf Transfusion
an Patienten unklar**

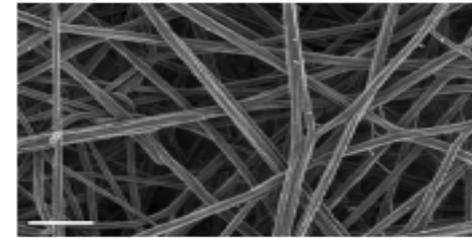


Figure 1. Microphotograph of normal human plasma clotted with thrombin. Characteristic thick fibrin fibres are readily digestible with plasmin. Scale = 1 μ m.

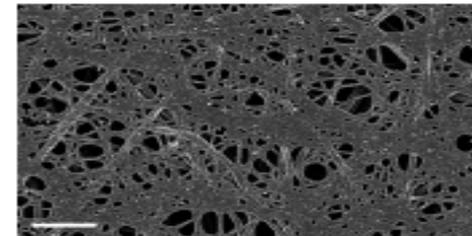


Figure 2. Microphotograph of normal human plasma acted upon with ferric chloride and thrombin. Tightly bound fibrin fibres in the form of dense matted deposits (DMDs) are resistant to enzymatic and chemical degradations. Scale = 1 μ m.

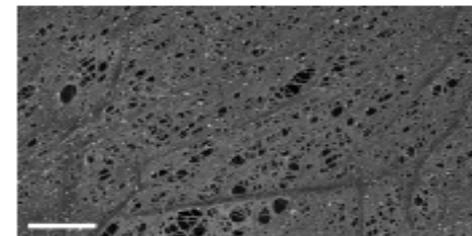
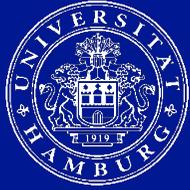


Figure 3. Microphotograph of a plasma smear from a thrombo-embolic ischaemic stroke patient. Tightly bound fibrin fibres in the form of dense matted deposits (DMDs) are present. Scale = 1 μ m.



Es gibt nur wenige Studien über die Unterschiede der Produktqualität von Normal Spendern und Personen mit Hämochromatose.

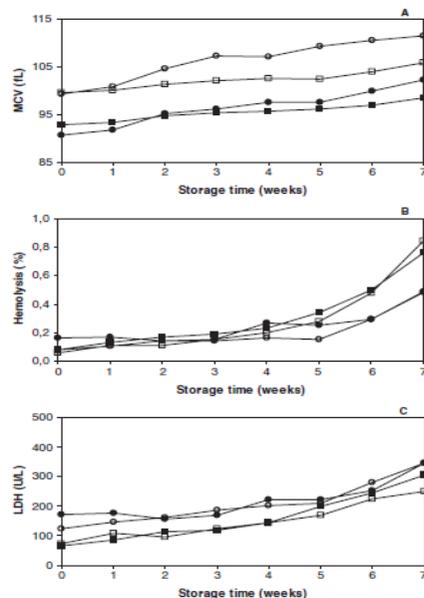


Fig. 1. Weekly measures of MCV (A), hemolysis (B), and LDH (C) during storage of RCCs of different conditions (□, HWB; ○, HEA; ■, DWB; and ●, DEA). n = 4 for HWB, HEA, and DEA and n = 11 for DWB. The data shown are the mean values; for reasons of clarity, the SD values are not shown. There were no significant differences between the various RCCs.

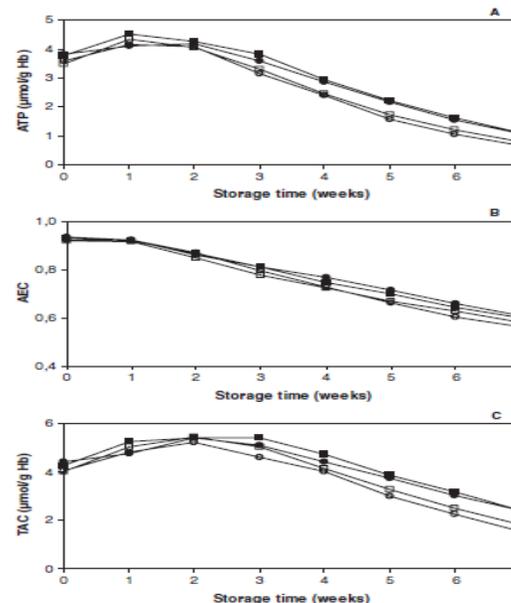


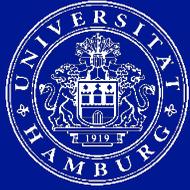
Fig. 2. Weekly measures of ATP concentration (A), AEC (B), and total adenylate content (C) during storage of RCCs of different conditions (□, HWB; ○, HEA; ■, DWB; and ●, DEA). n = 4 for HWB, HEA, and DEA and n = 3 for DWB. The data shown are the mean values; for reasons of clarity, the SD values are not shown. There were no significant differences between the RCCs.

4 Hämochromatose-spender für Vollblut

4 Hämochromatose-spender für Apherese

Nur 4 dieser Personen haben noch eine Eisenüberladung

M. Luten et al.; TRANSFUSION 208; 48: 436 - 441

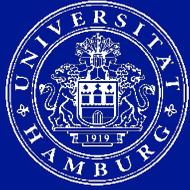


- Häufigkeit der homozygoten Anlage 1 : 300 bis 1 : 400

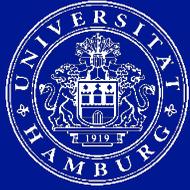


Mindestens 200.000 Betroffene in Deutschland

- Großes Potential an möglichen Spendern
- Immer mehr Personen in Grenzbereichen
- Viele offene Fragen zur Spenderzulassung in Bezug auf die Produktqualität und –sicherheit:
 - Welche Screening Parameter sind geeignet
 - Grenzwerte für Laborparameter
 - Gerinnungsänderungen In vivo
 - Eisenüberladung und bakterielles Infektionsrisiko bei gesunden Personen
 - Produktqualität in größerer Serie



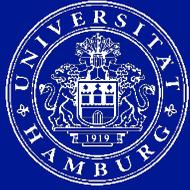
- Blutspendedienste sind nicht diagnostisch tätig
- Blutspendedienste sind nicht therapeutisch tätig
- Blutspendedienste können sich daher nur mit gesunden Personen beschäftigen
 - Personen mit kritischer oder unsicherer Eisen-Stoffwechsellaage können wieder entgleisen
 - Komplikationen durch Eisenüberladung werden möglicherweise nicht erkannt oder behandelt
 - Hausärztliche Untersuchungen können zwar angeraten aber die Umsetzung nicht überwacht werden
- **Voraussetzung für das Blutspenden mit Hämochromatose:
Hohe Eigenverantwortung des Spenders**



I	Personen ohne Symptome keine oder nur gering vermehrte Eisenaufnahme	Blutspenden problemlos möglich
II	Personen ohne Organschäden aber mit Eisenüberladung	Prophylaktische Aderlässe, zunächst wöchentlich, später zur Erhaltung 2 – 6 mal im Jahr, Blutspenden fraglich
III	Personen mit Organschäden und schwerer Eisenüberladung	Therapeutische Aderlässe, Blutspende generell nicht möglich



- Durch Screening Angebote wie in Australien würden viel mehr Personen mit Eisenüberladung erkannt werden
- Auf Grund der Häufigkeit der Hämochromatose wäre unser Gesundheitssystem mit der Durchführung von Aderlässen überfordert
- Blutspenden statt Aderlässe als einfache Prophylaxe vor Organschäden
- Durch die viel frühere Erkennung einer Eisenüberladung würden die meisten Personen der Gruppe I angehören
- Personen mit Hämochromatose sind meist unproblematische Spender
- Personen der Gruppe I benötigen keine Überwachung

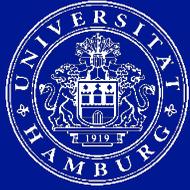


2.1.1. Blutspender

Blutspender erbringen freiwillig und unentgeltlich ^[1] eine wichtige Leistung für die Gemeinschaft. Die Sorge um das Wohl der Spender ist eine der vordringlichsten Aufgaben der Transfusionsmedizin.

Jeder Blutspender muss sich nach ärztlicher Beurteilung in einem gesundheitlichen Zustand befinden, der eine Blutspende ohne Bedenken zulässt.

Dies gilt sowohl im Hinblick auf den Gesundheitsschutz des Spenders als auch für die Herstellung von möglichst

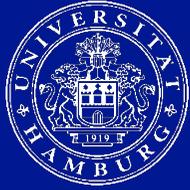


2.5 Vollblutspende

Die Eignung zur Spende und die Spendetauglichkeit wird entsprechend den Abschnitten 2.1.4.1 und 2.1.4.2 ermittelt.

Die einzelne Spende soll ein Volumen von 500 ml Vollblut (zuzüglich Untersuchungsproben) nicht überschreiten. **Der Zeitraum zwischen zwei Blutspenden soll im Regelfall 12 Wochen, mindestens aber 8 Wochen (Tag der Blutspende plus 55 Tage) betragen. Die jährlich entnommene Blutmenge darf 2.000 ml bei Frauen und 3.000 ml bei Männern nicht überschreiten.**

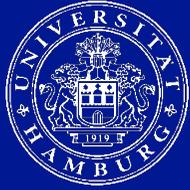
Bei mehrfachen Blutspenden pro Jahr ist insbesondere bei Frauen die Entwicklung eines Eisenmangels zu beachten, der eine prophylaktische Eisengabe erforderlich machen kann.



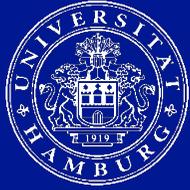
- Nachweis, dass der Spender durch die Eisenüberladung keine wesentlichen Organschäden hat
- Interessenkonflikt: notwendiger Eisenentzug – Konservensicherheit
- Der HFE-Spender darf keine materiellen Vorteile von der Spende haben
- Schnittstellenproblematik, das heißt der Spender verliert den betreuten Patientenstatus und wird eigenverantwortlich für die Einstellung seines Eisenspeichers



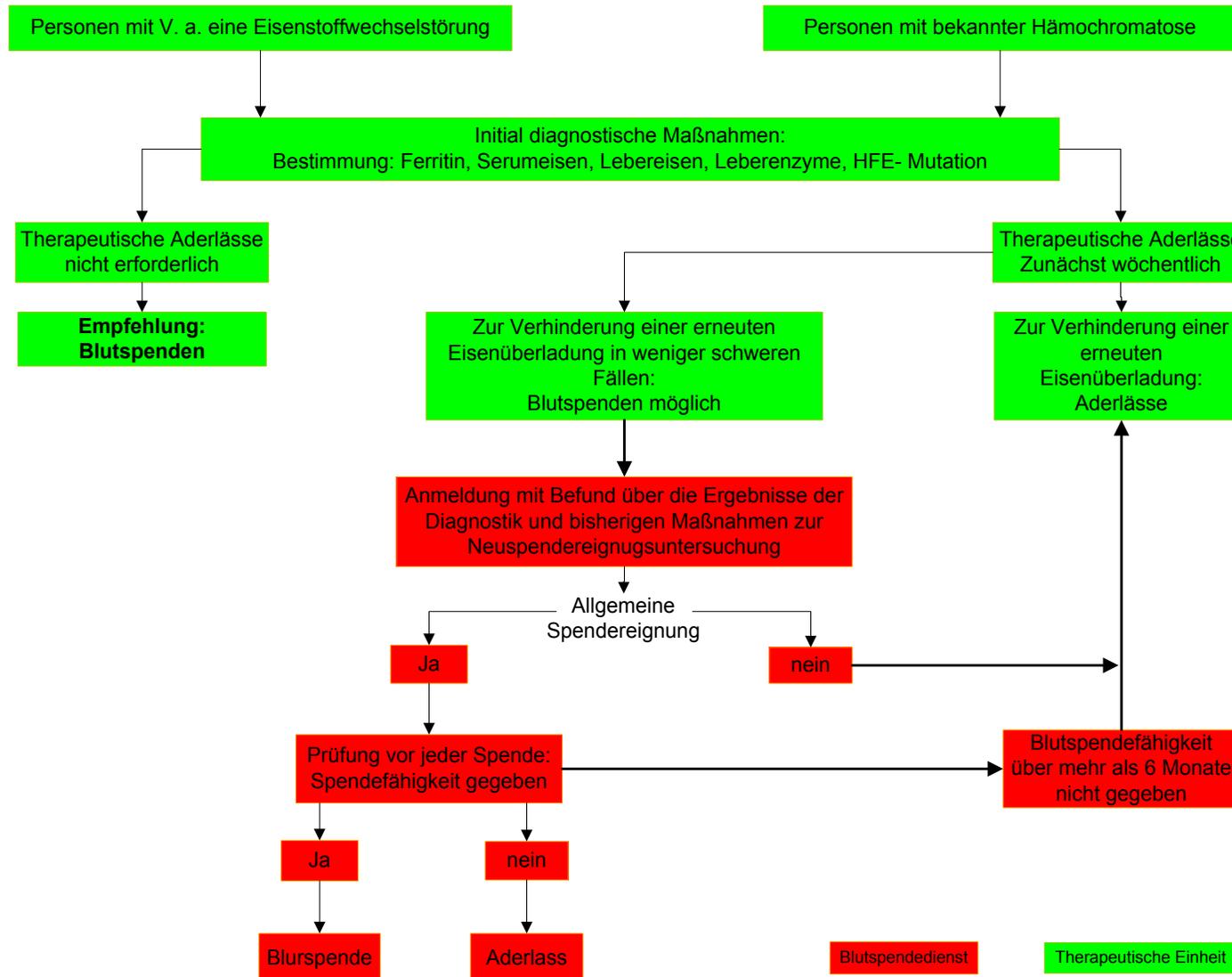
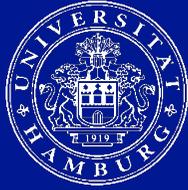
- Gesetzliche Vorgaben wurden nicht berührt
- Proband erhält aber ein zusätzliches Informationsblatt und muss ein Einverständnis für die Projektteilnahme unterschreiben
- Bei aktueller Spendeunfähigkeit: Aderlass statt Spende
- Kontakt zu einer festen medizinischen Einheit, die einen standardisierten Befund erstellt
- Spendedokumentation ermöglicht dem Spender seinen Eisenhaushalt selbst zu überwachen

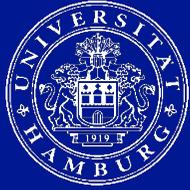


- **Proband nimmt telefonisch Kontakt zum Blutspendedienst auf**
- **Er bringt zu Neuspenderuntersuchung einen Brief aus der betreuenden medizinischen Einheit mit**
- **Aushändigung eines zusätzlichen Informations- und Einverständnisbogens**
- **Im Arztgespräch wird auf die Fragen bezüglich HFE gesondert eingegangen**
- **Eingeben von Anweisungen bezüglich HFE in die EDV (kein Eisen mitgeben, Ferritin und Serumeisen bei jeder Spende)**

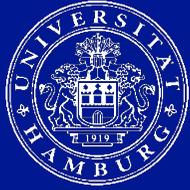


- **Einarbeitung des Integrationsmodells in das Qualitätssicherungshandbuch** (Erstellung einer gesonderten Verfahrensanweisung, Entwerfen eines Informations- und Einverständnisbogens)
- **Schulung der Mitarbeiter**
- **Beachtung der Besonderheiten bei der Spender-eignungsuntersuchung** (s. nächste Folie)
- **Einzelfallentscheidung Spende – Aderlass durch den Arzt** (Dokumentation in der EDV)
- **Information des Spenders über die gemessenen Ferritin- und Serumeisenwerte bei der letzten Spende**

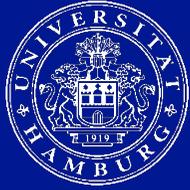




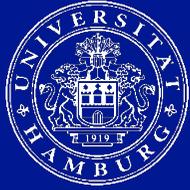
- **Das vorgestellte Modell erwies sich nach anfänglichen Unsicherheiten beim Blutspendepersonal im Umgang mit HFE-Spendern als völlig unproblematisch und wenig arbeitsintensiv.**
- **Die Spendewilligen verließen das Projekt zum Teil wieder, weil sie offensichtlich mit den doch sehr unterschiedlichen Bedingungen im Vergleich zur Arztpraxis nicht einverstanden waren.**
- **Die im Projekt verbliebenen Spender zeigen eine hohe Zufriedenheit, da sie sich durch die professionelle Art der Blutentnahme und dem offenen Umgang mit Ihrer Eisenstoffwechselstörung sehr gut betreut fühlen.**



- Kennzeichen der Hämochromatose: Eisenüberladung
- Prophylaxe und Therapie: Aderlässe bzw. Blutspenden
- Risiken bei Blutspenden:
 - Fehlender Altruismus
 - Starke Vermehrung von bestimmten Bakterien bei hohem Eisenspiegel
 - Möglicherweise Änderungen der Gerinnung bei Eisenüberladung
 - Nur wenige Studien über Blutproduktqualität bei Eisenüberladung
 - Ungenügende Spenderüberwachung
 - Unzureichende Beachtung der Spenderausschlusskriterien
- Chancen für Blutspenden mit Hämochromatose:
 - Große Anzahl von Personen kann problemlos kompetent betreut werden
 - Verhütung bleibender Organschäden
 - Problemlose Blutspender, da nicht vom Eisenmangel bedroht
 - Entlastung von Spendern ohne Eisenstoffwechselstörung
- PEI besteht auf die strikte Einhaltung der bestehenden Richtlinien, eine Anpassung der Spendehäufigkeit ist kurzfristig nicht zu erwarten.



- Susan F. Leitmann, Hematology 2013, 645 - 650
- G. Penning, J Med Ethics 2005; 31: 69 - 72
- A. M. Sanchez, JAMA, September 26, 2001- Vol 286, No 12; 1475 – 1481
- J. J. Bullen et. Al., Eur. J. Clin. Microbiol. Dis., August 1991, p. 613 – 617
- Jolivet-Gougeon et al., Am J Gastroenterol 2008; 103:2502 - 2508
- Pretorius and Lipinski, Heart, Lung and Circulation 2013; 22: 447 -449
- M. Luten et al.; TRANSFUSION 2008; 48: 436 - 441
- S. Waldvogel-Abramovski et al; Blood Reviews 27 (2014) 289 295
- E. De Buck et al.; Journal of Hepatology 2012 vol.57/ 1126 – 1134
- N. S, Pauwels et al.; Vox Sanguinis (2013) 105, 121 – 128
- O. Stefashyna et al.; Vox Sanguinis (2014) 106, 111 – 117



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Vielen Dank



Photo Fridurika Görtzen