

Desferrioxamin-B ved hemokromatose

ARNE NORDØY, PÅL BJØRNSTAD &
PETER F. HJORT

Økt jernavleiring sees dels ved den primære hemokromatose og dels ved de sekundære hemokromatoser som kan utvikle seg ved enkelte kroniske anemier. For den siste gruppen spiller blodtransfusjoner ofte en viktig rolle. Jernet avleires i de fleste organer og særlig i lever, milt og pankreas.^{3, 7, 14} Organismens totale jerninnhold kan øke fra det normale 3—5 g til 50 g eller mere³, og jernet er bundet i ferritin og hemosiderin. Jernet i ferritin er lett tilgjengelig for erythropoiesen, og behandling med gjentatte årelatninger har tydelig vist at også det uopløselige hemosiderin kan mobiliseres.^{6, 10}

Jernavleiringene fører til fibrose og svikt i organenes normale funksjon, og behandlingen tar derfor sikte på å redusere legemets jerndepoter. BALFOUR & al.¹ innførte veneseksjon i terapien, og denne behandling har gitt gode resultater for de pasienter som ikke er anemiske. Siden 1 l blod inneholder ca. 500 mg jern, kan man på et år drenere ca. 13 g jern ved å tappe 1/2 l blod i uken. Forsøk med stoffer som dimerkaprol og EDTA (etylendiamintetraeddiksyre)^{5, 11} har vist liten effekt, vel fordi disse stoffer binder 2-verdig jern som bare finnes i små mengder i jerndepotene¹². Forsøk med dietylen-triamin-pentaeddiksyre (DTPA) har derimot gitt en betydelig økning av jernutskillelsen i urinen^{4, 13}, men stoffet øker

også utskillelsen av kopper, zink, mangan og andre livsviktige spormetaller, og medikasjon over lengere tid vil derfor sannsynligvis gi bivirkninger^{8, 13}.

I 1961 ble det ved Cibas laboratorier i Basel isolert et stoff med betydelig affinitet til 3-verdig jern.¹³ Stoffet, desferrioxamin-B, binder jern under dannelsen av ferrioxamin som har en molekylvekt på 597 og derfor lett skilles ut gjennom nyrene. Jern bindes i et stoichiometrisk forhold av 8 mg til 100 mg desferrioxamin-B. Andre metaller bindes ikke, og bivirkninger har hittil ikke vært registrert.¹³

Vi har hatt anledning til å prøve medikamentet hos en pasient med transfusjonshemokromatose og hos en pasient med primær hemokromatose.

Materialer och metoder

Desferrioxamin-B (Ciba) ble gitt i doser på 100—1.000 mg oppløst i 500 ml fysiologisk saltvann intravenøst i drypp i løpet av 4½—8 timer.

Urinen ble samlet i 24-timers porsjoner. Disse ble frosset ved —20°, og alle urinporasjoner ble undersøkt samlet etter hver forsøksperiode. Jerninnholdet i urinen ble bestemt ved våt foraskning ad modum BORIE² med mindre modifikasjoner. Jern ble derefter bestemt med 1,10-orto-fenantrolin etter HØYER⁹.

Tilfelle 1. 21 år gammel kvinne. Da hun var 2 år gammel, ble der etter langvarig observasjon, på grunnlag av en betydelig normokrom anemi med hypocellulær erythropoiese i benmargen, diagnostisert en aregeneratorisk anemi, som siden har vært behandlet med blodtransfusjoner, ialt ca. 220 l. Splenektomi i 1952 ga noen reduksjon av transfusjonsbehovet. Milten veide 230 g og viste fibrose og uttalt hemosiderose. I løpet av de siste 8 år er der kommet en tiltagende brunpigmentering av huden, og i det siste året har pasienten følt seg uvel med oppresjonsfornemmelse og brekninger. Hun har også anstrengelsesdyspnoe og har hatt enkelte nattlige dyspnoeanfall.

Hun var liten av vekst og hadde gråbrun hudfarve; slimhinnene var også pigmentert. Leveren var fast av konsistens og nådde til umbilicaltransversalen. De viktigste laboratoriefunn er angitt i tab. I. Ekg viste myocardiale funksjonsforstyrrelser. Glukosebelastningskurven viste diabetisk forløp. Sternalmargin viste nærmest normal myelopoiese, sparsom normoblastisk erythropoiese og meget få megakaryocytter. Jernfarvet preparat viste betydelige jernavleiringer.

Tab. I.

	Tilfelle 1	Tilfelle 2
Hb (g per 100 ml)	6,2	12,9
Erythrocytter (mill./ μ l)	2,5	4,2
Leukocytter (μ l)	8.000	9.600
Trombocytter (μ l)	60.000	252.000
Senkningsreaksjon (mm/h)	10	64
Serumjern (μ g per 100 ml)	186	164
Serums jernbindende evne (μ g per 100 ml)	—	243
Totalprotein (g per 100 ml)	7,5	8,0
Albumin (g per 100 ml)	3,1	3,1
Gamma-globulin (g per 100 ml)	1,9	2,0
Thymol (E)	2	8
Protrombin-prokonvertin (%)	60	65
S-GOT (E)	59	14
Alkaliske fosfataser (Bodansky E) ..	1,7	6,6
Bromsulfaleinretensjon etter 30 min. (%)	—	12
Fastende blodsukker (mg per 100 ml)	—	253

Tilfelle 2. 44 år gammel mann. Omkring 1950 fikk han smerter i alle ledd og sluttet å arbeide. Det har imidlertid ikke utviklet seg objektive leddforandringer. Fra 1959 har han merket økende brunpigmenteringer på hender og legger, og fra 1961 har han vært plaget av tørste. I årevis har han drukket $\frac{1}{2}$ —1 flaske brennevin i uken. De siste år har han vært helt apatisk og for det meste sittet i en stol.

J januar 1962 ble han innlagt i psykiatrisk avdeling på grunn av apati. Ved innkomsten hadde han sukker i urinen og ble derfor overflyttet til medisinsk avdeling.

Han var i vanlig hold. Huden var skittenbrun med uttalte pigmenteringer på legger og hender. Hodehåret var tynt og silkeaktig; behåringen forøvrig var sparsom. Det var uttalt palmarerythem, men ikke spiders. Slimhinnene var normale. Leverkanten var fast og nådde ned til umbilicus. Milten var ikke palpabel.

Urinen inneholdt sukker, og Rotheras reaksjon var positiv. Den inneholdt ikke protein; nyrefunksjonen var normal. Ekg viste myocardiale funksjonsforstyrrelser, mens røntgen av cor var normalt. Eeg var normalt. Tab. I viser resultatet av de viktigste laboratorieprøver.

Leverbiopsi viste svær jernavleiring med fibrose; hudbiopsi viste avleiring av jern i corium; sternalmargen viste normal benmarg uten sikker økning av jerninnholdet. Utstryk av perifert blod var normalt.

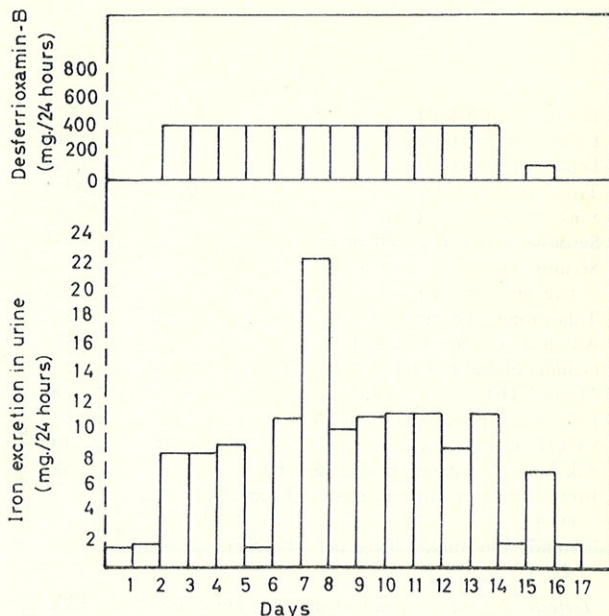


Fig. 1. Utskillelse av jern i urinen hos en pasient med transfusjonshemokromatose under behandling med desferrioxamin-B.

Resultater

Tilfelle 1: Jernutskillelsen i urinen i kontrolldøgnene var 1,43 og 1,62 mg jern. I første behandlingsperiode (fig. 1) med en dose på 400 mg desferrioxamin-B daglig var den gjennomsnittlige utskillelse 10,1 mg per 24 timer (1,3—22,11). I et døgn ble dosen redusert til 100 mg, og utskillelsen var da 6,9 mg. Medikasjonen varte hver dag i 8 timer, og diuresen varierte mellom 400 og 1.000 ml.

I annen behandlingsperiode (fig. 2) ble det etter to kontrolldøgn gitt 800 mg desferrioxamin-B daglig, og den gjennomsnittlige utskillelse var nå 11,2 mg per 24 timer. Dosen ble de siste tre døgn økt til 1.000 mg/dag i tre døgn. Den gjennomsnittlige døgnutskillelse var da 8,9 mg jern per 24 timer.

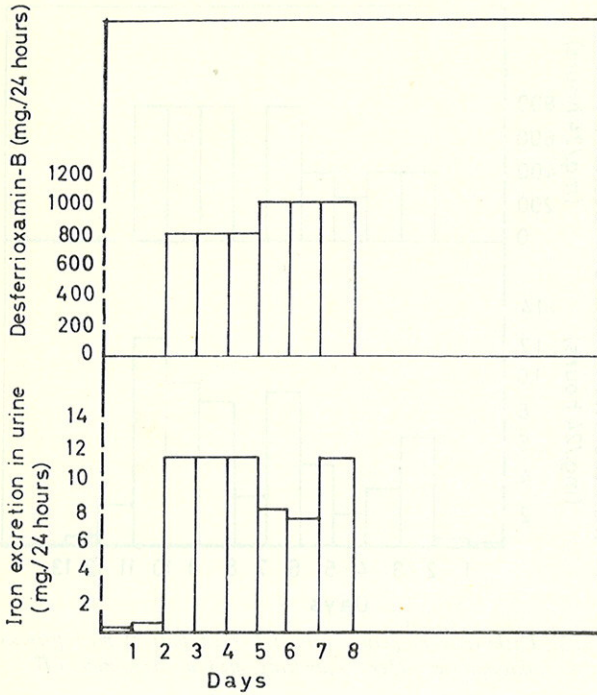


Fig. 2. Utskillelse av jern i urinen hos en pasient med transfusjonshemokromatose under behandling med desferrioxamin-B.

Tilfelle 2: Pasienten utskilte i urinen i kontroll-døgnene 0,16 og 0,28 mg jern per døgn. Desferrioxamin-B økte jernutskillelsen betydelig, og det var her tydelig sammenheng mellom dose og utskillelse; den laveste utskillelse (1,9 mg per 24 timer) kom etter den laveste dose av medikamentet (240 mg), og den høyeste utskillelse (12,2 mg jern per 24 timer) kom etter en dosering på 800 mg. Med 800 mg desferrioxamin-B daglig skilte pasienten ut gjennomsnittlig 9,7 mg jern per 24 timer (fig. 3).

Diskusjon

Jern kan fjernes fra organismen ved gjentatt vene-

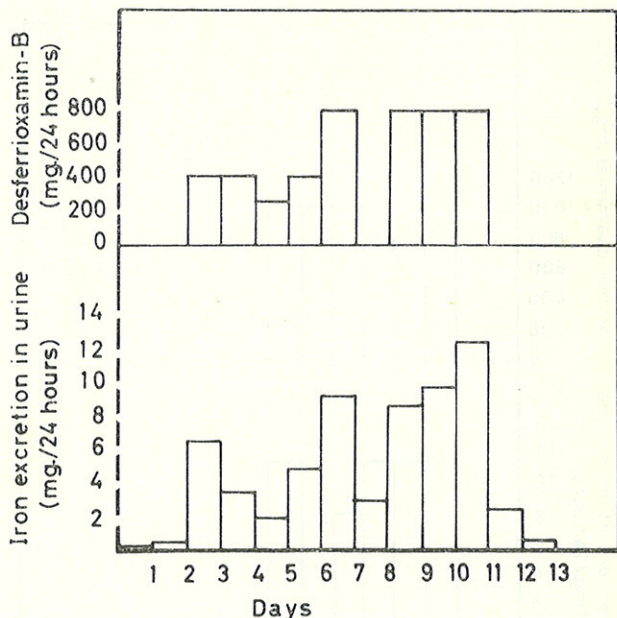


Fig. 3. Utskillelse av jern i urinen hos en pasient med primær hemokromatose under behandling med desferrioxamin-B.

seksjon, og praktisk erfaring viser at denne behandling kan ha god virkning ved primær hemokromatose.^{6, 10} Tapningene kan imidlertid være en påkjenning for pasienten, de må ofte gjentas ukentlig i flere år, og det må ansees uheldig at organismen mister store mengder plasma. Endelig er denne behandlingen som regel uteløst ved sekundær hemokromatose.

En behandling som tar sikte på en spesifikk eliminasjon av jernet, har derfor krav på den største interesse.

WÖHLER¹³ har oppnådd lovende resultater med desferrioxamin-B hos pasienter med både primær og sekundær hemokromatose. Opptil 80 mg jern ble utskilt per døgn, og en pasient skilte ut 6,8 g jern på 3 måneder. Samtidig ble hudpigmenteringene svakere, leverfunksjo-

nen bedre og insulinbehovet gikk ned hos en pasient med bronse-diabetes.

Hos vår pasient med transfusjonshemokromatose økte jernutskillelsen betydelig, dog ikke mere enn til vel 10 mg/døgn. På grunn av anemien må hun tilføres $\frac{1}{2}$ l blod (250 mg jern) hver 3. uke, og hun har i årenes løp ialt fått ca. 100 g jern ved transfusjoner. Desferrioxamin-B har derfor liten praktisk betydning for denne pasient; selv med daglig tilførsel av preparatet ville hun såvidt holde likevekt med tilførselen av jern i blodtransfusjonene, og jerndepotene ville forbli urørt.

Pasienten med primær hemokromatose fikk en jernutskillelse i urinen som var opptil 100 ganger større enn uten behandling, men heller ikke her var jernutskillelsen større enn ca. 10 mg/døgn.

Desferrioxamin-B utskillels så hurtigt gjennom nyrene at den intravenøse administrering bør strekke seg over lengst mulig tid.¹³ Pasienten bør derfor ligge med drypp i 8 timer/dag så lenge behandlingen pågår. Selv med denne teknikk har vi oppnådd en utskillelse på bare ca. 10 mg jern per døgn. Dette er så lite i forhold til de jerndepoter det dreier seg om at behandlingen ikke kan sies å ha praktisk betydning. Veneseksjon bør derfor fortsatt være standardbehandlingen ved primær hemokromatose. Ved de sekundære hemokromatoser har man ingen annen måte å fjerne jern på, men heller ikke her synes det rimelig å gi pasienten en såvidt plagsom behandling når resultatene er så beskjedne.

Konklusjon

Desferrioxamin-B synes å representere det hittil mest effektive og spesifikke »iron chelating agent». I sin nåværende form er imidlertid behandlingen med dette stoff, bedømt utifra det foreliggende materiale, uten særlig verdi på grunn av de alt for små jernmengder som kan elimineres.

LITTERATUR

1. BALFOUR, W. M., HAHN, P. F., BALE, V. F., POMMERENKE, W. T., WHIPPLE, C. H.: *J.exp.Med.* 1942:76:15.
2. BORIE, H.: *Biochem.Z.* 1943:314:359.
3. DUNCAN, G. G.: *Diseases of metabolism.* Saunders, Philadelphia 1960.
4. FAHEY, J. L., RATH, C. E., PRINCIOTTO, J. V., BRICK, I. B. & RUBIN, M.: *J.Lab.clin.Med.* 1961:57:436.
5. FIGUERA, W. G., ADAMS, W. S., BASSETT, S. H., ROSOVA, L. & DAVIS, F.: *Amer.J.Med.* 1954:17:101.
6. FINCH, S. C. & FINCH, C. A.: *Medicine* 1955:34:381.
7. HEILMEYER, L.: *Med.Klin.* 1962:57:121.
8. HEILMEYER, L.: *Münch.med.Wschr.* 1962:104:157.
9. HØYER, G.: *Scand.J.clin.Lab.Invest.* 1950:2:125.
10. MCALLEN, P. M., COGHILL, N. F. & LUBRAN, M.: *Quart.J.Med.* 1957:26:251.
11. OHLSSON, W. T., KULLENDORF, G. T. & WUNGBERG, K. L.: *Acta med.scand.* 1953:145:410.
12. WESTERFIELD, W. W.: *Fed.Proc.* 1961:20:159.
13. WÖHLER, F.: *Proc. VII.congr.Europ.soc.haemat., Wien* 1961. Karger, Basel 1962.
14. WÖHLER, F. & FULGRAFF, M.: *Acta haemat. (Basel)* 1961:25:337.

NORSK MAGASIN FOR LÆGEVIDENSKAPEN, NORGE

Desferrioxamin-B in haemochromatosis

ARNE NORDØY, PÅL BJØRNSTAD & PETER F. HJORT

Desferrioxamin-B (Ciba) is an efficient and specific chelating agent of iron. Parenterally administered it forms the corresponding iron complex Ferrioxamine B which is rapidly excreted in the urine. Therefore, the substance has potential value in the treatment of haemochromatosis.

We have treated one patient with primary haemochromatosis and one with transfusion-haemochromatosis. Both patients received 400—800 mg Desferrioxamin-B as a daily intravenous infusion, each infusion lasting 4—8 hours. The excretion of iron increased markedly in both patients, averaging 10 mg/day on the highest dosage. This effect is too small, however, to be of practical value in most patients, but in patients excreting more than 30 mg iron daily after intramuscular injection the practical aspects are more evident.

(Rikshospitalet, Oslo:

Medisinsk avdeling A; Head: P. O. OWREN;

Sentrallaboratoriet; Head: L. ELDJARN.

Ullevål sykehus, Avdeling VIII, Oslo; Head: E. BLEGEN)

6.IX.1962