

## **Therapeutische Empfehlungen bei HFE Hämochromatose mit dem homozygoten Genotyp p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y)**

Paul Adams, Albert Altes, Pierre Brissot, Barbara Butzeck, Ioav Cabantchik, Rodolfo Cançado, Sonia Distante, Patricia Evans, Robert Evans, Tomas Ganz, Domenico Girelli, Rolf Hultcrantz, Gordon McLaren, Ben Marris, Nils Milman, Elizabeta Nemeth, Peter Nielsen, Brigitte Pineau, Alberto Piperno, Graça Porto, Dianne Prince, John Ryan, Mayka Sanchez, Paulo Santos, Dorine Swinkels, Emerência Teixeira, Ketil Toska, Annick Vanclooster, Desley White,

Contributors and Hemochromatosis International Taskforce

eingereicht: 19. Dez. 2017 / revidierter Fassung akzeptiert: 8. März 2018 /  
online Publikation: 27. März 2018

Die Autoren 2018. Dieser Artikel wurde publiziert für freien Zugriff (Open Access) durch Springerlink.com. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>

\*korrespondierende Autoren:

Pierre Brissot - [pierre.brissot@univ-rennes1.fr](mailto:pierre.brissot@univ-rennes1.fr)

Paulo C J L Santos - [paulo.caleb@unifesp.br](mailto:paulo.caleb@unifesp.br)

### **Zusammenfassung und Einleitung**

Obwohl verschiedene Leitlinien für die hereditäre Hämochromatose verfügbar sind, wird ein großer Teil der jeweiligen Empfehlungen nicht von anderen Leitlinien geteilt. Unser Hauptziel ist es daher, einen objektiven, einfachen, kurzen und praktischen Satz von Empfehlungen zu therapeutischen Aspekten der homozygoten HFE-Hämochromatose (p.Cys282Tyr; C282Y/C282Y) zu liefern, die auch für Patienten und Personen ohne ärztliche Ausbildung verständlich sind. Grundlage sind veröffentlichte wissenschaftliche Studien und Richtlinien. Die endgültige Version dieses Manuskripts wurde auf dem Hemochromatosis International (HI) Meeting am 12. Mai 2017 in Los Angeles verabschiedet.

### **Wen behandeln und wann beginnen?**

Patienten mit HFE Hämochromatose mit homozygotem (p.Cys282Tyr; C282Y/C282Y) Genotyp und biochemischem Nachweis von Eisenüberladung, d.h. mit erhöhtem Serumferritin (> 300 µg/l bei männlichen und postmenopausalen Frauen und > 200 µg/l bei prämenopausalen Frauen) und erhöhter Nüchtern-Transferrinsättigung (≥ 45%) [2, 3].

## Berücksichtigung spezieller Empfehlungen

- Eine Beurteilung muss für jeden einzelnen Patienten unter Berücksichtigung seines Ferritinspiegels (nach lokalem Referenzwert), Alter, Geschlecht und Komorbiditäten (Begleiterkrankungen) erfolgen.
- Patienten mit anderen Genotypen sollten ggf. an Spezialisten überwiesen werden.
- Neuere Studien beobachteten die günstige Wirkung einer frühen und nachhaltigen Behandlung von Patienten mit Eisenüberladung, selbst wenn der Ferritin-Wert nur leicht oder mäßig erhöht ist. [4, 5].
- Erhöhte Serum-Ferritinwerte sind sehr häufig und meistens nicht mit genetischer Hämochromatose assoziiert, sondern oft mit dem sogenannten metabolischem Syndrom (Ferritin ist ein Akute-Phase-Protein), Alkoholismus oder Leberschäden. Daher ist es wichtig, die Ursache von hohen Serum-Ferritinwerten jeweils genau zu untersuchen. Die Suche nach einer erhöhten Plasma-Transferrinsättigung ist entscheidend für die Diagnose von Hämochromatose, da sie die grundlegendste und früheste biochemische Abnormität bei dieser Erkrankung darstellt.
- Magnetresonanztomographie (MRT), sofern verfügbar, kann zur Quantifizierung der Eisenüberladung in der Leber (oder in anderen Organen) verwendet werden.

## Behandlung

Die Aderlass-Therapie (Phlebotomie) wird seit mehr als 60 Jahren angewendet und stellt die Standardbehandlung für Patienten mit Hämochromatose dar. Aderlass-Therapie verringert sowohl die Häufigkeit von krankheitsbedingten Symptomen (Morbidität) als auch die Sterblichkeit (Mortalität) [6]. Eisenüberladung führt zu Gewebeschäden hauptsächlich durch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, die Zellmembranen und Organellen schädigen und mit dem Zelltod enden können. Es ist daher wichtig, frühzeitig mit der Behandlung zu beginnen.

Jeder 500-ml-Aderlass entzieht dem Körper etwa 250 mg Eisen, das für die kompensatorische Neublutbildung im Knochenmark aus dem eisenüberladenen Gewebe (insbesondere der Leber) freigesetzt wird. Durch die wiederholten Aderlässe

in einer Serie kommt es dadurch zu einer vollständigen Entfernung des überschüssigen Körpereisens.

## **Wie behandelt man?**

### **Anfangs- oder Induktionsphase**

Eine Serie von Aderlässen in der Größenordnung von 400-500 ml Blutentzug, unter Berücksichtigung des Körpergewichts, wöchentlich oder alle 2 Wochen, wurde vorgeschlagen [2, 7].

Das Ziel in dieser Phase ist normalerweise ein Serumferritin bei 50 µg /l zu erreichen, ohne dass eine Blutarmut (Anämie, Hb < 12 g/dl) entsteht.

Das Serum-Ferritin sollte einmal im Monat überprüft werden, bis die Werte den oberen Normalwert erreicht haben, danach alle 2 Wochen, bis das Endziel des Serum-Ferritins von 50 µg/l eingestellt ist [2, 3, 5].

### **Berücksichtigung spezieller Empfehlungen**

- Das Volumen und die Häufigkeit der Aderlässe sollten an die klinischen Merkmale und die (individuelle) Verträglichkeit des Patienten angepasst werden.
- Verträglichkeit: klinische Daten (allgemeine klinische Verträglichkeit, arterieller Blutdruck), Hämoglobin-Werte (sollten nicht unter 11 g/dl absinken [7]).
- Aderlässe können in einer Klinik, einem Krankenhaus, Transfusions- / Blutspendezentren oder unter bestimmten Umständen zu Hause (durch Krankenschwester/-pfleger unter ärztlicher Aufsicht) durchgeführt werden.
- Die Patienten sollten gut hydriert und ernährt sein.

### **Erhaltungsphase**

Die Erhaltungsphase folgt der Induktionsphase. Der Patient mit Hämochromatose braucht eine lebenslange Nachsorge.

Ein Aderlass alle 1-4 Monate, abhängig vom Eisenstatus des Patienten [2, 7].

Wirksamkeit: Das übliche Ziel ist es, Ferritinspiegel um 50 µg/l bei normalem Hb-Wert (>12g/l) zu erhalten [2, 3, 5].

## **Berücksichtigung spezieller Empfehlungen**

- Die Häufigkeit der Erhaltungspflebotomie variiert zwischen den einzelnen Patienten und reicht von einem Aderlass pro Monat bis zu einem pro Jahr [3].
- Hämoglobinspiegel sollten nicht  $<11$  g /dl liegen.
- Der Hämoglobinwert sollte typischerweise vor dem Aderlass beurteilt werden, insbesondere bei älteren Patienten, die anfälliger für Anämie und chronische Blutverluste sind.
- Das Serumferritin sollte bei jedem 2. Aderlass, mindestens einmal jährlich, zusammen mit dem Hb-Wert überprüft werden.
- Eine Nüchternbestimmung der Transferrin-Sättigung sollte mindestens einmal jährlich erfolgen.
- In manchen Ländern spenden immer mehr Patienten mit unkomplizierter Hämochromatose Blut oder qualifizieren sich auch als Dauerblutspender. Blut, das aus der therapeutischen Phlebotomie entnommen wurde, kann nach Ermessen des betreffenden Blutspendedienstes als reguläre Blutspende verwendet werden [8].

## **Wann soll ich aufhören?**

Patienten, die eine Eisenüberladung hatten, sollten niemals aufhören, ihren Eisenstatus überwachen und ggf. behandeln zu lassen. Die individuelle Behandlung sollte mit Hinblick auf ihren Eisenstatus, ihren Allgemeinzustand und ihr Alter erfolgen.

## **Weitere Empfehlungen**

### **Ernährung**

Es wird eine gesunde, abwechslungsreiche Ernährung empfohlen, wobei künstlich mit Eisen supplementierte Nahrungsmittel wie einige Frühstückszerealien zu vermeiden sind. Eisen- und Vitamin C-Ergänzung sowie hoher Alkoholkonsum sollten ebenfalls vermieden werden [3]. In bestimmten geographischen Regionen (besonders in den Subtropen) sollte der Verzehr von rohen Schalentieren und ungekochtem Schweinefleisch wegen des Risikos schwerer Infektionen vermieden werden.

Eine eisenarme Ernährung kann die Aderlasstherapie keinesfalls ersetzen.

## **Chelat-Therapie**

Eine Behandlung mit sogenannten Eisenchelatoren, die Eisen im Körper binden und ausscheiden lassen, ist normalerweise bei Eisenüberladung im Zusammenhang mit chronischen Anämien angezeigt, bei denen wiederholte Bluttransfusionen notwendig sind, die dem Körper große Mengen Eisen zuführen. Jedoch sind Eisenchelatoren auch eine alternative Behandlung (oder Adjuvans) in seltenen und speziellen Fällen von genetisch bedingter Hämochromatose, wenn Aderlässe medizinisch kontraindiziert, aufgrund schlechter Venenzustände technisch unmöglich sind, oder eine ausreichende Wirksamkeit mit Aderlässen nicht erreicht werden kann.

## **Mögliche Zukunft von HH-Therapeutika**

Hepcidin-basierte Therapien könnten zukünftig eine mögliche Begleitbehandlung zur Aderlasstherapie in der Induktionsphase oder als Ersatz für die Phase der Phlebotomie-Erhaltung darstellen. Die Möglichkeit, Hepcidin zu verwenden, beruht auf der typischen Verringerung der Hepcidin-Spiegel bei Hämochromatose-Patienten, die für eine erhöhte Nahrungseisenaufnahme, damit erhöhte Eisen- und Transferrinsättigung im Serum und anschließend für eine Eisenüberladung im Gewebe verantwortlich sind [9].

## **Danksagung**

Wir danken für die Unterstützung der HI-Mitglieder, der International Biolron Society und aller konsultierten Experten. Prof. Paulo Santos und Prof. Pierre Brissot waren die Vorsitzenden bei der Entwicklung dieser Empfehlungen.

## **Einhaltung ethischer Standards**

Interessenskonflikte: MS, PA, AP, AA, AV, BB, BM, BP, DW, DP, ET, GM, GP, KT, NM, PE, PS, RE, PN, RC, RH, JR und SD erklären keine konkurrierenden finanziellen Interessen. PB erhielt Honorare für die Beratung von La Jolla und Novartis. DS erhielt Honorare für die Beratung von "Silence-Therapeutika", die einen Hepcidin-Agonisten für die klinische Anwendung entwickeln. DG war als Berater (Beirat) für La Jolla Pharmaceutical und Silence Therapeutics in Bezug auf die mögliche Anwendung von Hepcidin-Agonisten zur Behandlung von Eisenstörungen tätig und auch als Sprecher für Vifor Fresenius Medical Pharma. IC ist ein Berater für Hinoman Ltd in Fragen im Zusammenhang mit Eisen Ernährung in grünen

Wasserlinsen und für Aferrix, Ltd auf Methoden zum Nachweis von potenziell toxischen Formen von Eisen im Plasma / Serum anderer Flüssigkeiten von Menschen oder Tieren. EN ist ein Berater der La Jolla Pharmaceutical Company und Protagonist, sowie als ein wissenschaftlicher Gründer und Gesellschafter von Intrinsic LifeSciences, ein Unternehmen in der Entwicklung von Diagnostika und Therapien für hereditäre Hämochromatose beteiligt. TG ist ein Berater von La Jolla Pharmaceutical Company, und als ein wissenschaftlicher Gründer und Gesellschafter von Intrinsic LifeSciences, Unternehmen in der Entwicklung von Diagnostika und Therapien für hereditäre Hämochromatose beteiligt.

## Literatur

1. Vanclooster A, et al. The quality of hereditary haemochromatosis guidelines: a comparative analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39(2):205–214.
2. *European Association For The Study Of The Liver*. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53(1):3–22.
3. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54(1):328–343.
4. Bardou-Jacquet E, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2015;62(3):682–689.
5. Ong SY, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2017;4(12):607–614.
6. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313(20):1256–1262.
7. Brissot P. Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(3):359–370.
8. De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compernelle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol* 2012;57(5):1126–1134.
9. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hepcidin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(14):e3150.

## Affiliations / Zugehörigkeiten

Paul Adams<sup>1</sup> • Albert Altes<sup>2</sup> • Pierre Brissot<sup>3,4</sup> • Barbara Butzeck<sup>4,5,6</sup> • Ioav Cabantchik<sup>7,8</sup> • Rodolfo Cançado<sup>9</sup> • Sonia Distante<sup>10</sup> • Patricia Evans<sup>4,5</sup> • Robert Evans<sup>4,11,12</sup> • Tomas Ganz<sup>13</sup> • Domenico Girelli<sup>14</sup> • Rolf Hultcrantz<sup>15</sup> • Gordon

McLaren<sup>16</sup> • Ben Marris<sup>4,17</sup> • Nils Milman<sup>18</sup> • Elizabeta Nemeth<sup>19</sup> • Peter Nielsen<sup>20</sup> • Brigitte Pineau<sup>21</sup> • Alberto Piperno<sup>22,23</sup> • Graça Porto<sup>24,29,33</sup> • Dianne Prince<sup>4,17</sup> • John Ryan<sup>25</sup> • Mayka Sanchez<sup>2</sup> • Paulo Santos<sup>4,26,27</sup> • Dorine Swinkels<sup>28</sup> • Emerência Teixeira,<sup>4,24,29,34,35</sup> • Ketil Toska<sup>4,30</sup> • Annick Vanclooster<sup>31,36</sup> • Desley White<sup>4,32</sup> • Contributors and Hemochromatosis International Taskforce

<sup>1</sup> University Hospital, Western University, London, ON, Canada.

<sup>2</sup> Asociación Española de Hemocromatosis, Santa Coloma, Spain.

<sup>3</sup> Inserm Unit 1241, University Hospital Pontchaillou, Rennes, France.

<sup>4</sup> HI - Haemochromatosis International, London, UK.

<sup>5</sup> European Federation of Associations of Patients with Haemochromatosis, Croissy s/Seine France.

<sup>6</sup> Hämochromatose-Vereinigung Deutschland, Hürth, Germany.

<sup>7</sup> International Bioiron Society, Schaumburg, USA.

<sup>8</sup> Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel.

<sup>9</sup> Division of Hematology, Santa Casa Medical School of Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.

<sup>10</sup> Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Oslo, Norway.

<sup>11</sup> Department of Electronic and Computer Engineering, School of Engineering and Design, Brunel University, Uxbridge, UK.

<sup>12</sup> The Haemochromatosis Society, Hertfordshire, UK.

<sup>13</sup> David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.

<sup>14</sup> Department of Medicine, University of Verona Veneto Region Referral Center for Iron Metabolism Disorders, Verona, Italy.

<sup>15</sup> Karolinska Institutet, Department of Medicine, Unit of Gastroenterology and Rheumatology, Stockholm, Sweden.

<sup>16</sup> Division of Hematology/Oncology, University of California, Irvine, CA, USA.

<sup>17</sup> Haemochromatosis Australia, Meridan Plains, Australia.

<sup>18</sup> Danish Haemochromatosis Association, Copenhagen, Denmark.

<sup>19</sup> Center for Iron Disorders, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.

<sup>20</sup> Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, University Medical Center Hamburg, Hamburg, Germany.

<sup>21</sup> Fédération Française des Associations de Malades de l'hémochromatose, Paris, France.

<sup>22</sup> Department of Medicine and Surgery, Centre for Rare Diseases, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy.

- <sup>23</sup> Association for the Study of Hemochromatosis and Iron Overload Diseases, Monza, Italy.
- <sup>24</sup> IBMC - Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
- <sup>25</sup> Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK.
- <sup>26</sup> Department of Pharmacology, Universidade Federal de Sao Paulo, São Paulo, Brazil.
- <sup>27</sup> Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.
- <sup>28</sup> Department of Laboratory Medicine, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands.
- <sup>29</sup> i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
- <sup>30</sup> Norwegian Haemochromatosis Association, Bergen, Norway.
- <sup>31</sup> University Hospitals Leuven, Gasthuisberg, Louvain, Belgium.
- <sup>32</sup> University of Plymouth, Plymouth, UK.
- <sup>33</sup> CHP-HAS – Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, Porto, Portugal.
- <sup>34</sup> FCUP – Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto, Portugal.
- <sup>35</sup> APH – Associação Portuguesa de Hemocromatose, Porto, Portugal.
- <sup>36</sup> Haemochromatosis Vereniging Vlaanderen, Leuven, Belgium.

Deutsche Übersetzung – Mai 2018

Prof. Peter Nielsen, Eisenstoffwechselambulanz, Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Dr. Barbara Butzeck, Hämochromatose-Vereinigung Deutschland e.V.