



## Anbefalet behandling af personer med HFE-hæmokromatose, der er homozygote for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) genotypen

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> · Emerencia 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 Haemochromatosis International Taskforce

Received: 19 December 2017 / Accepted: 8 March 2018 / Published online: 27 March 2018

©The Author(s) 2018. This article is published with open access at Springerlink.com

Denne artikel er oversat fra engelsk til dansk af speciallæge Dr. Nils Thorm Milman på opfordring af Dansk Hæmokromatose Forening og Haemochromatosis International. Virum den 1. maj 2021.

### Resume

Blandt de eksisterende guidelines for behandling af genetisk hæmokromatose er der betydelige forskelle på anbefalingerne, som gives i de forskellige guidelines. Formålet med denne artikel er at præsentere et objektive, enkelt, kortfattet og praktisk sæt anbefalinger vedrørende de behandlingsmæssige aspekter af personer med HFE-hæmokromatose, der er homozygote for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) genotypen. Anbefalingerne er baseret på publicerede videnskabelige studier og guidelines og skrevet i et sprog, der er nogenlunde forståeligt for patienter og personer uden sundhedsfaglig uddannelse. Den endelige version af disse anbefalinger blev godkendt på et møde i Haemochromatosis International i Los Angeles den 12. Maj 2017.

### Introduktion

Selv om der foreligger en del guidelines for genetisk hæmokromatose (GH), er de fleste forskellige, da der ikke er overensstemmelse mellem anbefalingerne i de foreliggende guidelines [1] fra forskellige lande. Formålet med denne artikel er at præsentere et objektive, enkelt, kortfattet og praktisk sæt anbefalinger vedrørende behandlingen af personer med HFE-hæmokromatose, der er homozygote for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) genotypen. Anbefalingerne er baseret på publicerede videnskabelige studier og guidelines og skrevet i et sprog, der er nogenlunde forståeligt for patienter og personer uden sundhedsfaglig uddannelse.

Den endelige version af disse anbefalinger blev godkendt på et møde i Haemochromatosis International i Los Angeles 12. Maj 2017.

Kontakt: Pierre Brissot  
pierre.brissot@univ-rennes1.fr

Paulo Santos  
paulo.caleb@unifesp.br

Information om forfatterne er givet på sidste side i artiklen

### Hvem skal behandles og hvornår skal man starte

Personer, der er homozygote for HFE-genotypen p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) og hvor biokemisk undersøgelse af en blodprøve viser for stort jernoverskud, dvs. forhøjet serum ferritin (>300 µg/L hos mænd og ældre kvinder efter menopause og >200 µg/L hos yngre kvinder før menopause) samt desuden forhøjet fastende serum transferrin mætning (≥ 45%) [2, 3].

---

## Anbefalinger

- Hver patient skal undergå en individuel vurdering af sygdomsgraden, som inkluderer måling af serum ferritin niveauet (hvor højt ferritin er), afhængig af lokale referenceværdier, alder, køn og andre samtidige sygdomme.
- Patienter med andre genotyper end C282Y/C282Y bør henvises til specialklinikker med ekspertise i disse genotyper.
- Nylige studier har fundet en gunstig effekt af tidlig indsættende og vedvarende behandling, også hos patienter med let til moderat forhøjet serum ferritin, som indikerer let til moderat jernoverskud [4, 5].

Forhøjede serum ferritin værdier ses ofte, og de hyppigste årsager til dette er **ikke** HFE-hæmokromatose, men andre sygdomme, som for eksempel metabolisk syndrom, inflammation/infektion (ferritin er et akutfaseprotein), alkoholisme og alle former for leverskader. Det er således vigtigt med sikkerhed at udrede årsagen til den forhøjede serum ferritin. Man skal også undersøge serum transferrinmætningen, da en forhøjet transferrinmætning er afgørende for diagnosen HFE-hæmokromatose. En forhøjet transferrinmætning er det første biokemiske tegn på HFE-hæmokromatose og ses allerede før serum ferritin begynder at stige.

- Magnetisk resonans scanning (MR-scanning), kan anvendes til at måle jernindholdet i lever og hjerte.

## Behandling

Tapning af blod (venesection) er standardbehandlingen for patienter med hæmokromatose. Den har været anvendt i mere end 60 år og det er en effektiv behandling, som reducerer både sygdomssymptomer og dødelighed [6].

I organerne medfører jernoverskuddet vævsskade gennem dannelsen af frie radikaler og reaktive iltmolekyler som beskadiger cellemembranerne og cellernes organeller og i slutfasen medfører celledød og efterfølgende dannelse af bindevæv (fibrose). Det er derfor vigtigt at starte behandling tidligt i forløbet, så snart sygdommen er diagnosticeret.

Ved hver blodtapning på 500 mL fjernes omkring 250 mg jern fra kroppen. Det udløser en kompensatorisk proces, som bevirker at jernet frigives fra de jernoverfyldte organer, specielt fra leveren. Gennem gentagne, regelmæssige blodtapninger fjernes kroppens overskudsjern gradvist indtil kroppens jernindhold igen har nået et normalt niveau.

## Hvordan skal man behandle

### Initialfasen eller induktionsfasen

Der bør initialt foretages blodtapning af 400-500 mL blod hver- eller hver anden uge, under hensyntagen til kropsvægten [2, 7].

I induktionsfasen er målet sædvanligvis at nedbringe serum ferritin niveauet til omkring 50 µg/L, forudsat patienten ikke udvikler anæmi.

Serum ferritin skal måles én gang om måneden indtil niveauet har nået øverste normalgrænse og herefter hver anden uge indtil det ønskede ferritin niveau er nået [2, 3, 5].

### Anbefalinger

- Størrelsen af blodtapningerne og tapningshyppigheden skal afpasses individuelt til patientens kliniske tilstand og tolerance for tapning.
- Tolerance: Der skal under tapning tages hensyn til den individuelle tolerance for tapning og den kliniske reaktion som for eksempel blodtryksfald, almen utilpashed og efterfølgende træthed; hæmoglobin niveauet må **ikke** falde til under 110 g/L (6,8 mmol/L) [7].
- Blodtapning kan udføres på klinikker, hospitaler, eller i blodbanker.
- Patienterne skal være velhydrerede og mætte (ikke fastende) før blodtapning.

### Vedligeholdelsesfasen

Vedligeholdelsesfasen begynder når induktionsfasen er afsluttet og kroppens jernindhold er nedbragt til et normalt niveau.

Patienter med hæmokromatose skal kontrolleres gennem hele livet.

Vedligeholdelses blodtapning udføres sædvanligvis én til fire gange om året, afhængig af patientens jernstatus, det vil sige, hvor hurtigt serum ferritin niveauet stiger [2, 7].

Målet med behandlingen er at opretholde et serum ferritin niveau omkring 50 µg/L uden at patienten får anæmi [2, 3, 5].

### Anbefalinger

- Hyppigheden af vedligeholdelses blodtapning varierer meget fra patient til patient og kan svinge fra én gang om måneden til én gang om året [3].
- Hæmoglobin niveauet må ikke være lavere end 110 g/L (6,8 mmol/L) før blodtapning.

- Hæmoglobin skal måles inden blodtapning, dette er særligt vigtigt hos ældre patienter, der er mere følsomme overfor anæmi og gentagne blodtab.
- Serum ferritin skal måles før hver anden blodtapning, på samme tidspunkt som hæmoglobin. Serum ferritin bør under alle omstændigheder måles mindst én gang årligt.
- Transferrinmætning skal også måles mindst én gang om året på fastende patient.
- I flere og flere lande bliver patienter med ukompliceret hæmokromatose accepteret som bloddonorer og bliver tappet i blodbanker. Blodet anvendes herefter til behandling af andre patienter [8].

### Hvornår kan man afslutte behandling/kontrol

Patienter, der har haft stort jernoverskud og været i behandling med blodtapning, skal have deres jernstatus kontrolleret med regelmæssige mellemrum gennem hele livet. Opfølgende behandling skal planlægges under hensyntagen til deres jernstatus, alder og generelle helbredstilstand.

### Øvrige anbefalinger

#### Kost

Det anbefales at spise en sund, varieret kost og undgå fødevarer, som er beriget med jern, herunder jernberigede morgenmadsprodukter. Jerntilskud og vitamin-mineral tabletter som indeholder jern skal undgås. C-vitamin tilskud skal indtages mellem måltiderne. Alkoholforbruget skal begrænses mest muligt, bedst er det helt at undgå alkohol [3]. Patienter med hæmokromatose skal ikke spise rå skaldyr og svinekød, som ikke er gennemstegt på grund af risiko for alvorlige infektioner.

Kostomlægning kan ikke helt erstatte behandling med blodtapninger, men kan muligvis forkorte induktionsfasen, ligesom den kan nedsætte antallet af blodtapninger i vedligeholdelsesfasen.

### Behandling med jernchelatorer

Jernchelerende behandling er indiceret hos patienter med kroniske anæmier, der behøver gentagne blodtransfusioner for at holde hæmoglobin niveauet oppe. Jernchelatorer er en alternativ eller hos nogle patienter adjuverende behandling, som kun anvendes hos udvalgte patienter med hæmokromatose, hvor blodtapning er kontraindiceret, eller ikke kan udføres på grund af vanskelig venøs adgang. Hos

patienter, der ikke har sufficient respons på blodtapninger, kan jernchelatorer anvendes som adjuverende behandling.

### Fremtidige muligheder for behandling

Hæmokromatose skyldes mangel på hormonet hepcidin, der regulerer (nedsætter) jernoptagelsen i tarmen. Hepcidinmangel medfører derfor en hyperabsorption af jern, forhøjet serum jern, serum transferrinmætning og serum ferritin samt efterfølgende jernaflejring i organerne. Hepcidin-baseret behandling kan derfor muligvis blive en adjuverende terapi til blodtapninger i induktionsfasen og kan måske helt erstatte blodtapninger i vedligeholdelsesfasen [9].

Taksigelser. We thank for the assistance of the HI members, International BioIron Society, and all consulted experts. Prof. Paulo Santos and Prof. Pierre Brissot were the Chairs during the development of these recommendations.

### Interessekonflikter

Conflicts of interest MS, PA, AP, AA, AV, BB, BM, BP, DW, DP, ET, GM, GP, KT, NM, PE, PS, RE, RC, RH, JR, and SD declare no competing financial interests. PB received fees for consulting for La Jolla and Novartis. DS received fees for consulting for "Silence therapeutics" that develop a hepcidin agonist for clinical use. DG has served as consultant (Advisory Board) for La Jolla Pharmaceutical and Silence Therapeutics, regarding possible application of hepcidin agonists for treatment of iron disorders, and also as speaker for Vifor Fresenius Medical Pharma. IC is a consultant for Hinoman Ltd on issues related to iron nutrition in green duckweed and for Aferrix, Ltd on methods of detection of potentially toxic forms of iron in plasma/serum of other fluids of humans or animals. EN is a consultant La Jolla Pharmaceutical Company and Protagonist, and a scientific founder and shareholder of Intrinsic LifeSciences, companies involved in the development of diagnostics and therapies for hereditary hemochromatosis. TG is a consultant La Jolla Pharmaceutical Company, and a scientific founder and shareholder of Intrinsic LifeSciences, companies involved in the development of diagnostics and therapies for hereditary hemochromatosis.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

### Referencer

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. Hfeclidin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(14):e3150.

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

## Forfatterens tilknytninger

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> Asociacion Espanola 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, Seine, France

<sup>6</sup> Haemochromatose-Vereinigung Deutschland, Hurth, 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>

<sup>25</sup> Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, John Radcliffe, Oxford, England

<sup>26</sup> Department of Pharmacology, Universidade Federal de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

- 
- 14 Department of Medicine, University of Verona Veneto  
Region Referral Center for Iron Metabolism Disorders, Verona,  
Italy
- 15 Department of Medicine, Unit of Gastroenterology and  
Rheumatology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- 16 Division of Hematology/Oncology, University of California,  
Irvine, CA, USA
- 17 Haemochromatosis Australia, Meridan Plains, Australia
- 18 Danish Haemochromatosis Association, Copenhagen, Denmark
- 19 Center for Iron Disorders, David Geffen School of Medicine,  
UCLA, Los Angeles, CA, USA
- 20 Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, University  
Medical Center, Hamburg, Germany
- 21 Federation Française des Associations de Malades de  
l'hémochromatose, Paris, France
- 22 Department of Medicine and Surgery, Centre for Rare Diseases,  
University of Milano-Bicocca, Monza, Italy
- 23 Association for the Study of Hemochromatosis and Iron Overload  
Diseases, Monza, Italy
- 24 IBMC – Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade  
do Porto, Porto, Portugal
- 25 Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, John  
Radcliffe Hospital, Oxford, UK
- 26 Department of Pharmacology, Universidade Federal de Sao Paulo,  
Sao Paulo, Brazil
- 27 Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart  
Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, 03  
de Maio St. INFAR, 4 andar - Vila Clementino, Sao Paulo, SP,  
Brazil
- 28 Department of Laboratory Medicine, Radboudumc, Nijmegen,  
The Netherlands
- 29 Instituto de Investigação e Inovação em Saúde,  
Universidade do Porto, Porto, Portugal
- 30 Norwegian Haemochromatosis Association, Bergen, Norway
- 31 University Hospitals Leuven, Gasthuisberg, Louvain, Belgium
- 32 University of Plymouth, Plymouth, UK
- 33 CHP-HSA - Centro Hospitalar do Porto - Hospital Santo Antonio,  
Porto, Portugal
- 34 FCUP - Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto,  
Portugal
- 35 APH - Associação Portuguesa de Hemocromatose, Porto, Portugal
- 36 Haemochromatose Vereniging Vlaanderen, Leuven, Belgium