

Klinische Praxis Leitlinien für HFE – Hämochromatose 2010

EASL – European Association for the Study of the Liver

Zusammenfassung und Übersetzung von Dr. Barbara Butzeck, Vorsitzende der HVD e.V. und EFAPH.

Der englischen Originaltextes wurde veröffentlicht im Journal of Hepatology 2010, Vol. 53, 3-22 im April 2010, abrufbar unter www.easl.eu/clinical-practical-guideline.

Eine internationalen Expertengruppe entwickelte im Auftrag der EASL die Leitlinien nach Sichtung von über 6000 Artikel über HFE-Hämochromatose, um möglichst evidenz-basierte Empfehlungen zu vier Fragen abzugeben. Zu den Experten gehörte Prof. Dr. Andreas Erhardt, Uniklinik Düsseldorf und Prof. Heinz Zoller, Uniklinik Innsbruck; zu den Gutachtern/ Rezensenten der Leitlinie Prof. Claus Niederau, Uniklinik Duisburg-Essen.

1. Wie hoch ist die Prävalenz der C282Y-Homozygotie?

Die Häufigkeit des C282Y – Allels in der Allgemeinbevölkerung variiert in verschiedenen Europäischen Regionen vom Nordwesten (10 – 12,8 in Irland) zum Südwesten (0-1,3). Die Prävalenz der C282Y-Homozygotie liegt bei klinisch auffälliger HH-Erkrankung bei 80,6 %, compound Heterozygotie für C282Y/H63D bei 5,3 %.

2. Wie hoch ist die Penetranz der C282Y-Homozygotie?

Die Penetranz variiert in verschiedenen Studien in Abhängigkeit von den verschiedenen Definitionen für laborchemische bzw. klinische Penetranz. Drei Longitudinal-Studien (Bevölkerungs-Screening) lassen schließen, dass bis zu 38-50% aller C282Y-Homozygoten eine Eisenüberladung und 10-33 % irgendwann einmal eine Hämochromatose-assoziierte Erkrankung entwickeln, mit einer generell höheren Penetranz bei Männern.

Genetisches Screening für HFE-HH kann für die Allgemeinbevölkerung nicht empfohlen werden, da die Penetranz gering ist.

HFE-Tests können in Erwägung gezogen werden bei Patienten mit: Porphyria cutanea tarda, wohl-definierter Chondrocalcinosis, Hepatozelluläres Karzinom (Leberkrebs) und Typ 1 – Diabetes.

HFE-Tests werden nicht empfohlen bei Patienten mit Arthritis oder Arthralgien unklarer Ursache oder bei Typ 2-Diabetes.

3. Wie sollte HFE-HH diagnostiziert werden?

Das EASL-Gremium einigte sich auf folgende **Definition der HFE-HH-Diagnose:**

C282Y-Homozygotie + erhöhte Eisenspeicher im Körper mit oder ohne klinische Symptome.

Erhöhte Eisenpeicherung im Körper wird gut abgebildet durch eine Hyperferritinämie und einem MRT oder SQUID der Leber. Seit es den Gentest gibt, ist die Leber-Biopsie nicht mehr der Goldstandard für die Diagnose, behält aber weiterhin eine Rolle bei Untersuchung der Leberfibrose (Ferritin > 1000 µg/l). Andere Möglichkeiten um die Leberfibrose zu untersuchen sind Serum-Hyaluronsäure und die transiente Elastographie der Leber.

Familien-Screening wird stark empfohlen bei Geschwistern von HH-Patienten, durch jährliche Kontrolle des Ferritins und der Transferrin-Sättigung sowie dem Gentest nach entsprechender Beratung.

Bei Patienten mit Verdacht auf Eisenüberladung und erhöhten Leberwerten sollte zunächst die Transferrin-Sättigung nüchtern und das Ferritin bestimmt werden. Nur bei erhöhter Transferrin-Sättigung wird der Gentest empfohlen.

In den Leitlinien werden 3 Algorithmen /Leitwege dargestellt: Diagnoseweg zur Abklärung einer Hyperferritinämie (Fig.3, S.13 des Originaltextes); diagnostische Vorgehensweise bei Patienten mit C282Y-Homozygotie (Fig. 4, S.13) und diagnostische Vorgehensweise bei Eisenüberladung des Lebergewebes (Fig.5, S.14).

Bei Patienten mit hohem Ferritin ist es zwingend erforderlich nach einer der folgenden Ursachen zu forschen, die in über 90 % der Fälle vorliegen: chron. Alkoholkonsum, Entzündung (CrP-Messung), Zelluntergang (AST,ALT, CK), Tumore, nicht-alkoholische Fettleber-Hepatitis und metabolisches Syndrom.

Ferritin sollte einmal jährlich bei Gesunden mit C282Y-Homozygotie gecheckt werden. Im Falle eines erhöhten Ferritins sollte dann der Nüchtern-Blutzucker, die Leberwerte AST und ALT untersucht werden. Je nach klinischem Erscheinungsbild sollte außerdem ein Leber-MRT, ein EKG und eine Echokardiographie durchgeführt oder gonadotrope Hormone getestet werden.

4. Wie sollte HFE-HH behandelt werden?

Es gibt nur wenige Daten, die definieren welche Menge an Gewebeeisen zu einer Gewebeerstörung führen. Patienten mit HFE-HH und nachweislicher Eisenüberladung sollten mit Aderlässen behandelt werden. 400-500 ml Blut (200-250 mg Eisen) sollten in Abständen von 1-2 Wochen entfernt werden, auch bei Pat. mit Leberfibrose oder Zirrhose.

Eisenchelatoren können eine Alternative sein bei Pat., die Aderlässe nicht vertragen oder wo diese kontraindiziert sind. Erythrozyten-Apherese als mögliche Alternative ist nicht sehr weit verbreitet. Komplikationen bei HH wie Diabetes mell., Leberzirrhose, Arthropathie, endokrine Störungen (Hypogonadismus, Hypothyreose), Herzerkrankungen, Osteoporose, Porphyrria cutanea tarda sollten untersucht und behandelt werden, unabhängig davon, dass HFE - HH die Ursache ist. Die Impfung gegen Hep. A und B wird empfohlen.

Der Nutzen von Aderlässen zur Entleerung der Eisenspeicher wurde einwandfrei bewiesen auch ohne randomisierte kontrollierte Studien. Müdigkeit, erhöhte Transaminasen, das Stadium der Leberfibrose und die Hauttönung verbessern sich unter der Aderlasstherapie. Die Arthralgien verbessern sich in der Regel nicht. Die Rückbildung endokrinologischer Störungen inkl. Diabetes und kardiologischen Erkrankungen variiert in Abhängigkeit vom Stadium der Gewebeerstörung zum Zeitpunkt der Diagnose.

Die aktuelle Empfehlung, wann mit der Aderlasstherapie zu beginnen ist, lautet: oberhalb der Normalwerte für Ferritin. Die übliche klinische Praxis gibt einen Zielwert von Ferritin unter 50 µg/l vor. Während der Erhaltungsphase wird ein Ferritin zwischen 50 – 100 µg/l befürwortet. Einige Patienten weisen keine Reakkumulierung von Eisen auf. Dies kann an der Therapie mit Protonenpumpenhemmern (*Magenschutzpräparate*) oder nicht-steroidalen Antiphlogistika (z.B. *Diclofenac, Ibuprofen*) liegen. Der betreuende Arzt sollte aufmerksam Eisenverluste durch andere Störungen ausschließen.

Eisenarme Diät hat keinen zusätzlichen Effekt auf das Ergebnis bei Pat., die Aderlässe erhalten. Eisen-enhaltende Vitaminpräparate und eisenergänzende Nahrungsmittel sollten vermieden werden. Die Zufuhr von Vit. C sollte auf 500 mg/Tag begrenzt werden. Wichtig ist es exzessiven Alkoholgenuss zu vermeiden. Bei HH-Pat. mit Leberzirrhose wird ein Screening auf HCC mittels Ultraschall und AFP alle 6 Monate ausdrücklich empfohlen.

Bezüglich der Verwendung des Blutes weisen die Leitlinien daraufhin, dass es keinen medizinischen Grund gibt, das Blut von HH-Patienten abzulehnen außer bei gleichzeitig bestehenden üblichen Kontraindikationen für die Blutspende.

Die EASL Expertengruppe befürwortet die volle Kostenerstattung für phänotypische und - falls indiziert - auch genotypische Tests für HFE-HH.

Die Mitwirkung von Patientenorganisationen an der Leitlinie wird ausdrücklich gewürdigt.