

GUIDELINE

Hereditäre Hämochromatose

Erstellt von: Pierre-Alexandre Krayenbühl, Albina Nowak, Uwe Beise
am: 7/2016

Inhaltsverzeichnis

1. Definition und Epidemiologie	2
2. Pathophysiologie.....	2
3. Klinik	2
4. Diagnostik	2
5. Therapie	3
6. Literatur /Impressum	4

1. Definition und Epidemiologie (1-5)

- Die hereditäre Hämochromatose (HH) ist eine autosomal-rezessive Speicherkrankheit, die zu ausgeprägten Eisenablagerungen in verschiedenen Organen, insbesondere der Leber, führen kann.
- Fast alle primären (hereditären) Hämochromatosen werden durch eine Mutation im HFE-Gen hervorgerufen. Es sind über 20 Mutationen des HFE-Gens beschrieben. Klinisch relevant ist die HFE-Genmutation C282Y.
 - **C282Y homozygot (C282Y/C282Y): 86% der Fälle in CH**
 - C282Y und H63D heterozygot (=Compound Heterozygotie). seltene, leichte Form (4% in CH)
 - H63D homozygot: Sehr selten, leichte Form
 - Andere HFE-Genmutation-Konstellationen prädisponieren nicht zu vermehrter Eisenaufnahme
 - Nicht-HFE-assoziierte Formen der HH sind selten.
- Prävalenz: 5/1000 für die homozygote Form, die Penetranz ist allerdings gering.
- Geschlechtsspezifische Manifestation (Phänotyp) der HH: Männer:Frauen= 5-10:1
- Etwa 38-50% der Patienten mit C282Y-Mutation entwickeln eine Eisenüberladung, etwa 10-33% eine HH-assoziierte Erkrankung. Die Daten sind allerdings nicht sehr zuverlässig (2,3)
- Alkoholkonsum ist der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von Lebererkrankung bei H-Patienten (5). Weitere wichtige Risikofaktoren sind Hepatitis B und C.

2. Pathophysiologie (1,4)

- Ursächlich für die HH ist die defekte Expression des HFE-Proteins auf den Hepatozyten. Das HFE-Protein bindet normalerweise an den Transferrin-Rezeptor und führt dazu, dass Transferrin und Eisen in die Leber aufgenommen wird. Bei der HFE-Hämochromatose ist diese Bindung unzureichend und führt zu einem vorzeitigen Abbau des HFE-Transferrin-Komplexes. Entsprechend erhält die Leber ungenügende Information über die Eisenladung im Blut und kann somit nicht die hepatische Eisenhormonproduktion (Hepcidin) aktivieren, die zu einer Verminderung der Eisenaufnahme im Darm und Eisensfreisetzung aus dem retikuloendothelialen System führen würde.
- Die je nach Ausprägung bis auf das 2-4-fach gesteigerte intestinale Eisenresorption (entsprechend Akkumulation um bis zu 1g/Jahr) kann zu einer progredienten toxischen Eisenüberladung in den Parenchymzellen verschiedener Organe führen - insbesondere in der Leber und in den Gelenken, seltener im Pankreas, im Herzen und der Hypophyse.

3. Klinik (1, 6)

- Bei den meisten Patienten treten die ersten Symptome im Alter von 40-60 Jahren auf. Bei Frauen sind Symptome vor der Menopause ungewöhnlich, da über den Eisenverlust bei der Regelblutung und Schwangerschaften ein gewisser Schutz besteht.

Symptome

- Müdigkeit, Oberbauchschmerzen
- Arthralgien und Arthrose, insbesondere der Metacarpophalangeal Gelenke II und III, OSG und des Handgelenks. Sekundäre Chondrokalzinose ist ebenfalls möglich.

selten:

- Hyperpigmentation v. a. an sonnenexponierten Stellen
- Hepatomegalie
- Diabetes mellitus
- Impotenz (Hypogonadismus sekundär>primär)
- Kardiopathie mit möglichen Herzrhythmusstörungen

4. Diagnostik (1,6,7,8)

Zielgruppen

Bei folgenden Patienten sollte ein Labor-Screening auf HH durchgeführt werden:

bei Erkrankungen oder Laborauffälligkeiten:

- unklar erhöhte Leberwerte (Transaminasenerhöhung bei HH meist <2x der Norm).
- Diabetes mellitus Typ 2 bei gleichzeitiger Hepatomegalie und/oder abnormalen Transaminasewerten.
- atypische Arthropathie, v.a. beim jungen Patienten.
- unklare Kardiopathien (insbesondere junge Patienten mit Herzinsuffizienz).
- sexuelle Dysfunktion bei jüngeren Patienten.

bei positiver Familienanamnese:

- alle erstgradig Verwandten eines Patienten mit HH (homozygot C282Y) im Alter zwischen 18 und 30 J.
Anmerkung: Ein bevölkerungsweites Screening auf HH wird nicht empfohlen (7).

Labor

- Serumferritin (+CRP, ALT)
- Nüchtern-Transferrin (Tf)-Sättigung
- Leberfunktionswerte
- Das Screening bei Personen mit positiver Familienanamnese umfasst schon initial zusätzlich eine HFE-Genotypisierung.

Interpretation:

- **Tf-Sättigung** > 45% und Ferritin bei Männern >200ng/ml, bei Frauen >150 ng/ml erhärten den Verdacht auf eine HH. **Tf-Sättigung > 60% bei Männern bzw. >50% bei Frauen ist zuverlässig diagnostisch.**
Beachte: Bei jüngeren Patienten kann die Tf-Sättigung schon erhöht sein, Ferritin aber noch normal. Tf-Sättigung ist nahrungsabhängig und unterliegt einem starken zirkadianen Rhythmus. Meist ist das Eisen aber bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose über der Norm (>28µmol/l) und das Transferrin unter der Norm (<25µmol/l). Transferrinsättigung berechnet sich aus Eisen und Transferrin = Eisen x 0.5 / Transferrin, da 2 Eisenmoleküle an 1 Transferrinmolekül binden.
- Die Höhe des **Serumferritins** widerspiegelt den Schweregrad der Eisenüberladung. CAVE: Ferritin ist auch ein Akutphasenprotein, es kann bei Entzündungen, Hepatopathien, Hämolyse oder selten auch bei Neoplasien erhöht sein --> CRP, ALT mitbestimmen.
- **Transaminasen:** typischerweise sind die ALT-Werte erhöht.

Konsequenzen:

- Bestätigt sich beim Labor-Screening der Verdacht auf eine HH, soll eine **HFE-Genotypisierung** mittels PCR erfolgen. Dafür ist eine Einverständniserklärung des Patienten zwingend erforderlich!

Leberbiopsie

- Bei Ferritinwerten >1000 µg/l und erhöhten Transaminasen zu erwägen, um den Fibrosegrad zu bestimmen, da bei ausgeprägter Fibrose und Zirrhose das HCC-Risiko deutlich erhöht ist und engmaschige Ultraschalluntersuchungen und die Bestimmung von Alpha1-Feto-Protein (AFP) erforderlich sind.

Bestimmung der Lebereisenkonzentration mittels MRT

- Bei Hyperferritinämie und negativer HFE-Genetik.
Hinweis: Bei dieser Konstellation sollte differentialdiagnostisch an NASH (metabolisches Syndrom) bzw. Alkoholkonsum gedacht werden.

Weitere Abklärungen:

- Je nach Klinik: Bei Hinweisen auf Endokrinopathie --> Hormonachsen abklären, insbesondere Testosteron. Bei erhöhten Transaminasen Standortbestimmung der Leberfunktion, insbesondere Alpha1-Fetoprotein (AFP).
- Hepatitis-Status ermitteln, falls negativ --> Impfung
- Sonographie Abdomen
- ev. MRI Leber (HCC, Lebermorphologie)
- Echokardiographie, EKG bei kardialer Anamnese/Klinik.
- Konventionelles Röntgen der betroffenen Gelenke.

Screening (autosomal-rezessiver Erbgang):

- Geschwister, Partner bei vielen Kindern --> im Alter ab 18 Jahren Transferrinsättigung und Ferritin bestimmen.
- Bei homozygoten Erbträgern soll Ferritin jährlich kontrolliert werden, wenn der Ferritinwert über den Normbereich ansteigt halbjährlich.

5. Therapie (1,6, 10)

Phlebotomie

Die Aderlasstherapie ist die Behandlung der Wahl. Bei genetisch bestätigter Hämochromatose sollte die Therapie bei erhöhten Ferritinwerten (Männer >300 µg/l, Frauen >200 µg/l) eingeleitet werden (10).

Ziel:

- Ferritin: 50-100 µg/l

Vorgehen:

- Initiale Aderlasstherapie 1x /Woche mit Entziehen von 450-500ml Vollblut (womit ca. 250 mg Eisen entfernt werden), bei sehr hohen Ferritinwerten alle 5 Tage.

- Auf gute Hydrierung achten, gleichentags keinen übermässigen Sport treiben.
- Erhaltungstherapie: 3-6 Phlebotomien/Jahr sind meist ausreichend.

Verlaufskontrollen:

- **Ferritin** jeweils nach 3 Aderlässen, **Hämoglobin** häufiger kontrollieren. Intervall vergrössern bei Anämie. Sollte das Ferritin auch ohne Aderlass nicht mehr ansteigen, ist an eine okkulte Blutung zu denken (z.B. Kolon-Ca).

Wirksamkeit/Nutzen der Therapie:

- Aderlasstherapie lindert die Beschwerden wie Müdigkeit und Oberbauchmerzen und normalisiert die Laborparameter (z.B. Transaminasen oder Glukose)
- Manifeste Organschäden sind nur teilweise reversibel, Gelenkschmerzen sprechen in der Regel nicht auf die Aderlasstherapie an.

Prognose:

- hängt massgeblich von der Schwere des Organbefalls ab, insbesondere der Leber.
- Bei ausgeprägter Leberfibrose oder Zirrhose ist die Lebenserwartung verkürzt, ansonsten jedoch normal (9).

Ernährung

- spezielle, eisenarme Diät ist nicht notwendig.
- nicht exzessiv rotes Fleisch, Innereien, Vitamin C-Supplemente und Weisswein konsumieren.
- Multivitaminpräparate, die Vitamin C und Eisen enthalten, sollten nicht eingenommen werden.

6. Literatur

1. Krayenbühl et al: Hämochromatose (hereditäre, «primäre» Hämochromatose). Praxis 2007 ; 96: 2029 –2036.
2. Allen KJ, et al.: Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. N Engl J Med. 2008;358(3):221.
3. Olynyk JK, et al.: Evolution of untreated hereditary hemochromatosis in the Busselton population: a 17-year study. Mayo Clin Proc. 2004;79(3):309.
4. Schrier SL, Bacon BR: Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. [Uptodate 08/2015](#)
5. Wood MJ, et al.: Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: the role of diabetes mellitus. Hepatology. 2012 Sep;56(3):904-11.
6. Bacon BR, et al.: Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54(1):328.
7. Schrier SL, Bacon BR: Screening for hereditary hemochromatosis. [Uptodate 06/2015](#)
8. Whitlock EP, et al.: Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2006;145(3):209.
9. Niederau C, et al.: Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. N Engl J Med. 1985;313(20):1256.
10. Pietrangelo A, et al.: EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2010 Jul;53(1):3-22.

IMPRESSUM

Diese Guideline wurde im Juli 2016 aktualisiert.

© Verein mediX

Herausgeber:

Dr. med. Felix Huber

Redaktion (verantw.):

Dr. med. Uwe Beise

Autoren:

PD Dr. med. Pierre-Alexandre Krayenbühl
Dr. med. Albina Nowak
Dr. med. Uwe Beise

Diese Guideline wurde ohne externe Einflussnahme erstellt. Es bestehen keine finanziellen oder inhaltlichen Abhängigkeiten gegenüber der Industrie oder anderen Einrichtungen oder Interessengruppen.

mediX Guidelines enthalten therapeutische Handlungsempfehlungen für bestimmte Beschwerdebilder oder Behandlungssituationen. Jeder Patient muss jedoch nach seinen individuellen Gegebenheiten behandelt werden.

mediX Guidelines werden mit grosser Sorgfalt entwickelt und geprüft, dennoch kann der Verein mediX für die Richtigkeit – insbesondere von Dosierungsangaben – keine Gewähr übernehmen.

Alle mediX Guidelines im Internet unter www.medix.ch

Der Verein mediX ist ein Zusammenschluss von Ärztenetzen und Ärzten in der Schweiz
Verein mediX, Sumatrastr.10, 8006 Zürich

Rückmeldungen bitte an: uwe.beise@medix.ch

