

6 Hämochromatose (hereditäre Hämochromatose, sekundäre Eisenüberladungssyndrome)

J. KALTWASSER, W. F. CASPARY

INHALT

6.1 Definitionen	79	6.6 Therapie	84
6.2 Epidemiologie	80	6.7 Screening	87
6.3 Pathogenese	80	6.8 Prognose	89
6.4 Klinik	82	6.9 Schwangerschaft, Hämochromatose	89
6.5 Diagnostik	83	Literatur	89

EINLEITUNG

Die hereditäre (genetische) Hämochromatose ist eine genetisch bedingte Krankheit, bei der Mutationen des HFE-Gens eine erhöhte intestinale Eisenresorption bewirken. Die klinischen Manifestationen sind durch Eisenablagerungen in Geweben wie Leber, Pankreas und Herz bedingt. Wenn die Diagnose früh gestellt und eine Aderlass-Therapie frühzeitig eingeleitet wird, haben die Patienten eine normale Lebenserwartung.

6.1 Definitionen

Die hereditäre Hämochromatose ist eine durch eine *Mutation des HFE-Gens* auf dem Chromosom 6 autosomal rezessiv vererbte *Störung der intestinalen Eisenresorption* mit der Folge von *Ablagerung von Eisen* im gesamten Organismus, insbesondere in der Leber, dem Herzen und Pankreas.

Es ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen der

- hereditären (primären, idiopathischen) Hämochromatose und
- sekundären Eisenüberladungssyndromen.

NOMENKLATUR UND URSACHEN EINER EISENÜBERLADUNG

Familiäre oder hereditäre Form der Hämochromatose

- hereditäre (*idiopathische/genetische/primäre*) Hämochromatose (HH), HFE,
 - C282Y homozygot,
 - C282Y/H63D heterozygot,
- hereditäre Hämochromatose, nicht-HFE,
- juvenile Hämochromatose,
- neonatale Eisenüberladung,
- autosomal dominante Hämochromatose (Salomon Inseln).

Erworbene (sekundäre) Hämochromatose als Folge anderer Krankheiten

- Anämien mit erhöhtem Hb-Umsatz (Thalassaemia major, Sideroblastenanämie, hereditäre Sphärozytose);
- Stoffwechselkrankheiten (Porphyria cutanea tarda, Atransferrinämie);
- als Folge parenteraler Zufuhr:
 - häufige Bluttransfusionen;
 - chronische Hämodialyse;
- chronische Leberkrankheiten
 - Hepatitis C
 - alkoholische Leberkrankheiten
 - nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH).

Sekundäre Eisenüberladungssyndrome sind bedingt durch eine Steigerung der intestinalen Eisenresorption infolge massiver Ineffektivität der Erythropoese (Thalassämien, sideroblastische Anämien, dyserythropoetische Anämien) und/oder durch exzessive enterale oder parenterale Eisenzufuhr, z. B. infolge Bluttransfusionen bei refraktären, hypoplastischen Anämien (z. B. renale Anämie, Erythroblastophthase, aplastische Anämie).

Beide Formen der Eisenüberladung führen in Abhängigkeit vom Grad der parenchymatösen Eisenüberladung zu Gewebeschäden, die eine Insuffizienz der betroffenen Organe zur Folge haben können.

6.2 Epidemiologie

Die *hereditäre Hämochromatose (HH)* ist die *häufigste hereditäre Lebererkrankung* in der weißen Population. Die Prävalenz beträgt in der nordeuropäischen Bevölkerung 1:400 für homozygote Merkmalsträger mit einer Heterozygoten-Frequenz von 1:10. Männer erkranken häufiger als Frauen (10:1). Manifestation in der Regel zwischen 40. und 60. Lebensjahr. Das Vorkommen der HFE-Mutation C282Y in der Normalbevölkerung beträgt: in England 6,4%, Norwegen 6,4%, Dänemark 9,5%, Deutschland 3,9%.

– Bei Patienten mit *hereditärer Hämochromatose (HH)* kommen die *HFE Mutationen* wie folgt vor (10 Studien mit 1076 Patienten):

C282Y/C282Y 84 %	C282Y/WT 2 %
C282Y/H63D 3,5 %	H63D/WT 3 %
H63D/H63D/ 1 %	WT/WT 6 %

– Bei der *Porphyria cutanea tarda* kommen folgende HFE-Mutationen vor:

C282Y/C282Y 9 %	C282Y/WT 12 %
C282Y/H63D 6 %	H63D/WT 30 %
H63D/H63D 6 %	WT/WT 38 %

6.3 Pathogenese

■ **C282Y-Mutation am HFE-Gen.** Seit 1976 war bekannt, dass das Gen der HH eng mit dem HLA-A3 auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 assoziiert war. 1996 wurde das HH-Gen identifiziert und wird nun HFE-Gen genannt. Das aus der Mutation des *HFE-Gens* entstehende HFE-Protein (Cystein-Tyrosin-Substitution der Aminosäure 282 = C282Y-Mutation) ist ein Polypeptid mit 3 extrazellulären Domänen mit Lokalisation in der Kryptenregion des Dünndarmepithels, wo ein Regulationsprotein (DCT1 bzw. DMT1, *divalent metal transporter* bei Ratte und Maus) für die Eisenresorption gebildet wird. Bei der C282Y-Mutation wird das Protein inaktiv.

■ **H63D-Mutation.** Eine *zweite Mutation im HFE-Gen*, Histidin 63 zu Asparaginsäure (H63D), kommt zu etwa 15 % in der Normalbevölkerung vor, offenbar aber nicht zusammen mit der C282Y-Mutation. Bei Personen mit klinischen Verdacht auf HH wurden signifikant häufiger heterozygote Genträger für die C282Y-Mutation gefunden, die auch für die H63D-Mutation heterozygot waren.

■ **Eisenaufnahme und Verteilung im Körper.** Die Eisenüberladung bei HH entwickelt sich durch lebenslang zu hohe Nahrungseisenresorption. Norma-

lerweise werden *täglich* nur 1–2 mg Eisen aufgenommen. Patienten mit *HH* resorbieren ca. 4–5 mg Eisen pro Tag. Das überschüssige Eisen kann weder verwendet, noch ausgeschieden werden. Damit summiert sich innerhalb eines Jahres die *Mehraufnahme von Eisen auf ca. 1 g/Jahr, nach 20 Jahren somit ein überschuss von 20 g*. Bei der Hämochromatose wird das im Darm vorhandene Eisen (10–20 mg) fast vollständig resorbiert und in Leber, Pankreas, Herzmuskel, Milz Magen, Darm, endokrinen Organen und Nervengewebe abgelagert. Das *Gesamtkorpereisen* kann von normalerweise ca. 4 g auf bis zu 60 g ansteigen. Sobald das Ferritin abgesättigt ist, wird das überschüssige Eisen in freier („zelltoxischer“) Form im Gewebe abgelagert. Die *Eisen-Grenzkonzentration* für Organschädigungen der Leber liegen bei 20 000 µg Eisen pro g Trockengewicht der Leber (Tabelle 6.1).

Die Eisenüberladung bei *hereditärer Hämochromatose* entwickelt sich somit durch eine lebenslang dysproportional zu *hohe Nahrungseisenresorption*. Im Verlauf von 25–50 Jahren akkumulieren 15–60 g *Speichereisen* (normalerweise nur 4 g). Sowohl die Eisenaufnahme in die Mukosazelle wie der Eisentransfer durch die Mukosazelle sind im Verhältnis zum vorhandenen Speichereisen inadquat zu hoch. Die Mukosazelle zeigt trotz Eisenüberschuss ein Eisenaufnahme-Verhalten wie bei Eisenmangel. Der zugrunde liegende Defekt auf molekularer Ebene ist bislang nicht geklärt. Da-

neben besteht noch ein weiterer Defekt, der sich in einer Einschränkung der Eisenspeicherfahigkeit des retikuloendothelialen Systems manifestiert. Daraus resultiert eine permanente Erhöhung des zirkulierenden Eisenpools. Sowohl das transferringebundene Eisen wie das unspezifisch-proteingebundene Eisen im Blutplasma sind erhöhet. Dadurch wird eine *parenchymatöse Eisendeponierung* begünstigt. Externe Faktoren, wie Eisengehalt der Nahrung und Alkoholkonsum haben einen aggravierenden Einfluss auf die klinische Ausprägung des oder der Gendefekte.

■ **Sekundäre Eisenüberladung.** *Sekundäre Eisenüberladungssyndrome* können zu Eisenakkumulation in gleicher Größenordnung, wie bei genetischer Hämochromatose führen. Ursachen der Eisenüberladung sind im Gegensatz zur genetischen Hämochromatose einerseits ein zu *hohes diätetisches* oder parenterales *Eisenangebot* und andererseits die (physiologisch) gesteigerte intestinale Eisenresorption infolge *ineffektiver Erythropoese*. Vor allem *refraktäre Anämien* (Prototyp: Thalassaemia major) bedingen durch Transfusionbedurftigkeit und/oder Eisenhyperresorption eine *exzessive Eisenüberladung*.

Histopathologisch ist dokumentiert, dass auch bei Patienten mit *Leberzirrhose* und bei *Porphyria cutanea tarda pathologisch vergrößerte Eisenreserven* vorkommen können. Ursächlich sind vermehrte Eisenaufnahme durch Alko-

Tabelle 6.1. Verteilung des Korpereisens bei Männern und Frauen. (Nach Schrier 1995)

	Mann 70 kg	Frau 60 kg
Eisenspeicher – Transferrin, Ferritin, Hämosiderin	1,4 g	0,3 g
Hämoglobin	2,5 g	1,9 g
Myoglobin	0,14 g	0,13 g
Häm-Enzyme	0,01 g	0,01 g
<i>Summe</i>	<i>4,05 g</i>	<i>2,34 g</i>

hol, Pankreasinsuffizienz, und portokavale Shunt-Operationen in Betracht zu ziehen. Die Eisenüberladung erreicht in diesen Fällen jedoch nicht die Größenordnung wie bei genetischer Hämochromatose. Eine Sonderform alimentärer Eisenüberladung ist die sog. *Bantu-Siderose* („Subsaharan dietary iron overload“). Infolge erhöhten Nahrungseisenangebotes in Verbindung mit einem selbstgebrauten alkoholischen Getränk („Kaffernbier“) mit ebenfalls hohem Eisengehalt entwickeln Angehörige des Bantu-Stammes eine schwere, sowohl RES- wie Parenchym-Eisenüberladung.

6.4 Klinik

Die klassische Erscheinungsform des Hämochromatose-Patienten ist der männliche Patient mittleren Alters, der mit unterschiedlichen Beschwerden wie

Müdigkeit, Abgeschlagenheit (74%), rechtsseitiger Oberbauchbeschwerden, bräunlicher Pigmentierung (70%), Gelenkschmerzen (44%), Potenzstörungen (45%), Diabetes mellitus (48%) und EKG-Veränderungen (31%) zum Arzt kommt. Weitere Manifestationen – durch Eisenablagerung in den Organen bedingt – können sein:

- *Haut:*
metallisch *grau-bronzene* generalisierte Verfärbung (Eisenablagerung plus Melanin), ausgeprägter an besonnten Körperteilen, Genitalregion und in alten Narben;
- *Leber:*
Hepatomegalie, Transaminasenerhöhung, Leberzirrhose, portale Hypertension, Ösophagusvarizenblutung, Dekompensation (selten), Leberzellkarzinom (119-mal häufiger als in Normalbevölkerung);
- *Endokrinium:*
Diabetes mellitus, Impotenz (sekundärer Hypogonadismus), Amenorrhö,

Tabelle 6.2. Evaluation von Patienten mit Hämochromatose. (Nach Barton et al. 1998)

Symptome/Befunde	Indizierte Evaluation
Schwäche, Müdigkeit	Krankheiten der Leber, des Endokriniums, des Herzens, Anämie
Erhöhte Leberenzyme	Hepatitis B und C, andere Leberkrankheiten u. a. medikamentös-toxisch, α_1 -Antitrypsinmangel, Metastasen; Leberbiopsie
Hepatomegalie/Schmerzen in der Lebergegend	Hepatitis B und C, andere Leberkrankheiten; Leberbiopsie; α -Fetoprotein; Sonographie, CT
Arthralgien/Arthropathien	Röntgen der Gelenke, andere Arthropathien
Schilddrüsenfunktion	TSH, T4, Schilddrüsen-Antikörper, wenn hypothyreot
Impotenz/vorzeitige Amenorrhoe	LH, FSH, Testosteron, CT der Hypophysenregion
Kardiale Symptome	EKG, USKG, Ventrikuläre Auswurf-Fraktion, Belastungstoleranz
Hyperglykämie/Diabetes mellitus	Nüchtern-Glukose, HbA1c

selten auch: Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, Morbus Addison;

- **Gelenke:**
Früharthrose (besonders MCP II/III beidseitig), Chondrokalzinose, Pseudogicht;
- **Herz:**
dilatative Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz.

CAVE

Oft sind die extrahepatischen Manifestationen Erstsymptome (z. B. Herzrhythmusstörungen).

Die weiterführende klinische Diagnostik des Patienten mit HH entsprechend der Symptomatik oder Laborbefunden ist in Tabelle 6.2 zusammengefasst.

6.5 Diagnostik

Die Eisenakkumulation in der Größenordnung von 3–5 mg/Tag verläuft zunächst über Jahrzehnte stumm (*latentes*,

präzirrhotisches Stadium). Repräsentative Eisenwerte bei Gesunden und Patienten mit HH sind in Tabelle 6.3 zusammengefasst.

■ **Verdacht.** Der *Verdacht* auf das Vorliegen einer HH bzw. einer sekundären Eisenüberladung sollte erhoben werden, wenn die folgend aufgeführten Angaben, Symptome, Befunde und Laborwerte erfüllt sind:

- Serumferritin >400 µg/l und Sättigung der TEBK >60%,
- ungeklärter Transaminasenerhöhung,
- Lebervergrößerung bzw. Leberzirrhose unklarer Genese,
- Impotenz oder Diabetes,
- ungeklärte Früh- oder Polyarthrose (vor allem MCP II/III),
- sonnenunabhängige Hauthyperpigmentierung,
 - unklare Myokardiopathie,
 - positiven Familienanamnese.

Die *Diagnose* wird gesichert durch:

- Serumeisen >170 µg/dl (>30 µmol/l);
- Sättigung der TEBK >55–60%;

Tabelle 6.3. Repräsentative Eisenwerte bei Patienten mithereditärer Hämochromatose

Parameter	Normal	Hereditäre Hämochromatose
Serum		
(µg/dl)	60–180	180–300
(µmol/l)	11–32	32–54
Transferrinsättigung (%)	20–50	55–100
Ferritin		
Männer (ng/ml, µg/l)	20–200	300–3.000
Frauen (ng/ml, µg/l)	15–150	250–3.000
Leber		
Eisenfärbung	0, 1 +	3 +, 4 +
Eisenkonzentration (µg/g Trockengewicht)	300–1.500	3.000–30.000
(µmol/g Trockengewicht)	5–27	53–536
hepatischer Eisenindex (µmol/g Trockengewicht ÷ Alter in Jahren)	<1,1	>1,9

- Serumferritin $> 400 \mu\text{g/l}$;
- Lebereisen $> 30 \mu\text{mol/g}$
Leber-Trockengewicht, $> 1.500 \mu\text{g/g}$
Feuchtgewicht.
- *Frühester Hinweis* ist die *erhöhte Sättigung der TEBK* und eine pathologische Vermehrung der Körpereisenreserve.
- *Hepatischer Eisenindex (HII)* $\geq 1,9$.

Berechnung. Eisenkonzentration der Leber in $\mu\text{mol/g}$ Trockengewicht dividiert durch das Patientenalter in Jahren bei HH $> 1,9$ (normal $< 1,5$).

Beispiel. Ein 41 Jahre alter Patient hat einen hepatischen Eisengehalt von $9240 \mu\text{g}$ pro g Lebertrockengewicht. $9240:56$ (Umrechnungsfaktor [Molekulargewicht von Eisen] von $\mu\text{g/g}$ in $\mu\text{mol/g}$): 41 (Alter des Patienten) = $4,0$; damit eindeutig homozygote Hämochromatose!

In Zukunft wird der Nachweis der *spezifischen Mutation im HFE-Gen* ($> 84\%$ haben HFE-Mutationen C282Y/C282Y) an Bedeutung für Diagnosestellung und Familienuntersuchungen gewinnen.

■ **Leberbiopsie.** Der definitive diagnostische Test für die HH ist der Nachweis der Eisenüberladung in der Leberbiopsie (Histologie, quantitative Eisenbestimmung) mit Bestimmung des hepatischen Lebereisenindex (s. oben). Einige Zentren fordern die Leberbiopsie nicht mehr generell, sondern nur noch bei Verdacht auf Zirrhose oder Fibrose.

Eine *Leberbiopsie erscheint* vor Beginn einer Aderlass-Therapie *dann nicht notwendig*, wenn:

- der Patient < 40 Jahre ist,
- eine homozygote C282Y-Mutation besteht,
- indirekte Marker der Eisenüberladung positiv sind:
 - erhöhte Transferrinsättigung und
 - erhöhtes Serumferritin,
- die Leberwerte normal sind.

6.6 Therapie

Folgende Beobachtungen sprechen für eine frühzeitige Diagnostik und Therapie der HH:

- Das Überleben bei HH ist nur bei Bestehen einer Zirrhose und eines Diabetes mellitus reduziert. Die Prävention der Zirrhose sollte das Auftreten des hepatozellulären Karzinoms verhindern.
- Die Aderlass-Therapie hat einen günstigen therapeutischen Einfluss auf das Ausmaß der Ösophagusvarizen, die Einschränkung der linksventrikulären Funktion sowie den sekundären Hypogonadismus bei Männern.

■ **Aderlass-Therapie.** Die Eisenmobilisation mittels *Aderlass* ist die *Therapie der Wahl* bei der hereditären Hämochromatose: einfach, billig und effektiv.

- Mit je 500 ml entferntem Blut werden $200 - 250 \text{ mg}$ Eisen aus dem Körper entfernt. Das Knochenmark mobilisiert Eisen für den Ersatz des verlorenen Hämoglobins aus den Gewebeeisendepots, wodurch die Eisenüberladung reduziert wird.

Bei der genetischen Hämochromatose ist eine möglichst *frühe diagnostische Sicherung* anzustreben, um bereits in der präzirrhotischen Phase mit der *Aderlass-Therapie* beginnen zu können. Zur Indikation s. Tabelle 6.4.

■ Erhaltungstherapie

- *Lebenslange Fortsetzung der Aderlass-Therapie nach Normalisierung der Eisenspeicher*;
- üblicherweise genügt ein Aderlass pro Vierteljahr;
- Monitoring mittels Bestimmung von Serum Eisen, Sättigung der TEBK und Serumferritin. Ferritin sollte $< 50 \mu\text{g/l}$ ($< 50 \text{ ng/ml}$) liegen.

THERAPIE

Durchführung

- Mit 500 ml Vollblut können 200–250 mg Eisen pro Woche entfernt werden!
- Durchführung beim Hausarzt, Blutbank oder Krankenhaus;
- auf Hydrierung achten, keine extremen Belastungen innerhalb von 24 h;
- Symptome der Hypovolämie treten häufiger auf bei Hb < 11 g/dl (< 6,8 µmol/l)¹ oder HKT < 33 Vol%;
- bei jedem Aderlass Kontrolle von Hb und Serumferritin;
- bei wöchentlichen Aderlässen werden in einem Jahr ca. 12,5 g Eisen entfernt;
- Ende der Aderlass-Therapie bei Serumferritin < 20 ng/ml (< 20 µg/l)²;
- Unterbrechung für eine Woche bei Hb < 12 g/dl (< 7,5 µmol/l);
- Reinfusion des entnommenen Plasmas ist normalerweise nicht erforderlich;
- Plasmareinfusion ist indiziert bei Hypoproteinämie und Kardiomyopathie;
- Aderlässe können auch bei sekundären Eisenüberladungssyndromen erwogen werden, wenn eine niedrige Transfusionsfrequenz und eine mittelgradige Anämie vorliegt (z. B. bei β-Thalassaemia intermedia, dyserythropoetischen Anämien, hämolytischen Anämien) Die Aderlassfrequenz und Aderlassmenge muss ggf. der klinischen Situation angepasst werden. Entsprechend dem Hämoglobinwert erhält der Patient rekombinantes Erythropoietin (Erypro, ca. 10 000 Einheiten 3–7-mal/Woche);
- Chelatbildner (s. unten) sind primär nicht indiziert. Sie kommen in Betracht bei schwerer Herzinsuffizienz, bzw. wenn Aderlässe technisch nicht möglich sind.

Tabelle 6.4. Kriterien für eine Aderlass-Therapie bei Homozygoten oder Heterozygoten des Hämochromatose Gens/Gene oder anderen Patienten mit Hämochromatoseunabhängig vom Genotyp^a. (Barton et al. 1998)

Patient	Ferritin [ng/ml]
Patienten <18 Jahren	≥ 200
Frauen	
Gebärfähig, nicht schwanger	≥ 200
Gebärfähig, schwanger	≥ 500
Postmenopausal	≥ 200
Männer	≥ 300

^a Alle Patienten mit Porphyria cutanea tarda sollten sich einer Aderlass-Therapie mit Reduktion der Ferritin-Spiegel auf 100–200 µg/dl (µg/l) unterziehen.

¹ Umrechnungsfaktor: × 0,62.

² Umrechnungsfaktor: × 1.

Therapieergebnisse. Ergebnisse einer konsequent durchgeführten Aderlass-Therapie sind in Tabelle 6.5 aufgeführt.

Sekundäre Eisenüberladungssyndrome.

Bei sekundären Eisenüberladungssyndromen kommt in erster Linie die Anwendung von Chelatbildnern (z. B. Desferrioxamin) in Betracht.

Bei sekundären Eisenüberladungssyndromen sind komplexere therapeutische Strategien mit dem Ziel der Vermeidung externer Eisenzufuhr und der pharmakologisch induzierten Eisenausscheidung erforderlich. Das Ziel der Therapie ist eine Normalisierung der Körpereisenreserve bzw. eine Reduktion des unvermeidlichen Eisenzuwachses bei refraktären Anämien. Die Therapie hat mit wenigen Ausnahmen (z. B. aplastische Anämien, MDS) lebenslang zu erfolgen.

■ **Chelat-Therapie.** Aufgrund des Fehlens jeglicher physiologischen Eisenausscheidung beim Menschen ist neben

Tabelle 6.5. Ergebnisse der Aderlass-Therapie bei Patienten mit Hämochromatose

Komplikationen der Eisenüberbelastung	Zu erwartender Therapieerfolg
Keine	Verhinderung von Komplikationen Normale Lebenserwartung
Schwäche, Müdigkeit, Lethargie	Normalisierung/deutliche Besserung
Erhöhung von Leberenzymen	Normalisierung/deutliche Reduktion
Hepatomegalie	Oft Normalisierung
Zirrhose	Keine Besserung
Erhöhtes HCC-Risiko	Keine Änderung
Rechtsseitiger Oberbauchschmerz	Sistieren/Besserung
Arthropathie	Besserung gelegentlich, Gelenkdeformitäten bessern sich selten, manchmal auch Progression
Hypogonadotroper Hypogonadismus	Besserung selten
Diabetes mellitus	Gelegentlich – meist aber nur temporär – Besserung
Hyperthyreoidismus, Hypogonadismus	Besserung selten
Kardiomyopathie	Besserung manchmal
Hyperpigmentationen	Normalisierung in der Regel

dem Aderlassverfahren nur die Anwendung von Chelatbildnern geeignet, im Organismus gespeichertes Eisen zur Ausscheidung zu bringen.

Desferrioxamin. Bisher ist überwiegend *Desferrioxamin* klinisch im Gebrauch. *Desferrioxamin* kann *nur parenteral* angewandt werden. Die damit verbundenen Komplikationen und Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung (lebenslang!) führen bei der Mehrzahl der Patienten zu Compliance-Problemen, die den optimal erreichbaren Therapie-Effekt einschränken. Die *Desferrioxamin*-Eisenausscheidung erfolgt renal und bis zu 40 % auch über den Stuhl.

Desferrioxamin (DFO; Desferal Amp. zu 0,5 und 2,0 g) ist zur intravenösen, intramuskulären und subkutanen Anwendung geeignet und ist Medikament der Wahl bei sekundären Eisenüberladungssyndromen. *Desferrioxamin* wird in einer Dosierung von 50 mg/kg KG pumpengesteuert subkutan über 8–12 h über Nacht appliziert. Mehr als 2,5 g *Desferrioxamin* sollten nicht mit jeder Infusion verabreicht werden, um Seh- und Hörverluste zu vermeiden. Mit dieser Therapie werden täglich 20–50 mg

Eisenausscheidung über Urin und Stuhl erreicht (600–1500 mg pro Monat).

Die Suche nach oral applizierbaren Chelatbildnern, mit denen dem Compliance-Problem begegnet werden kann, hat zur Definition einer Reihe von *oral aktiven Chelatbildnern* geführt.

Deferiprone. *Deferiprone* wurde als oraler Chelator eingesetzt, hat sich jedoch nicht sehr wirksam gezeigt. Keine Substanz hat bis heute das Stadium der klinischen Zulassung erreicht. Den breitesten klinischen Einsatz in Studien und Einzelbehandlungen hat das *1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one* (bekannt als L1, CP20 und „Kelfer“; Firma Cipla) erfahren. Eine Empfehlung kann jedoch nicht abgegeben werden.

Hexadentat-phenolische-Aminocarboxylat-Eisen-Chelator. Eine potentielle Alternative stellt der Hexadentat-phenolische-Aminocarboxylat-Eisen-Chelator HBED dar. HBED ist ein synthetischer Hexadentat-Ligand, der wie *Desferrioxamin* einen selektiven und sehr affinen 1:1-Komplex mit Eisen bildet. Subkutane Injektionen waren weniger toxisch und ca. 3-mal effektiver als *Desferrioxamin*.

THERAPIE**Durchführung der Chelat-Therapie****Vorgehen**

- Applikation als subkutane 12-h-Dauerinfusion an 5–6 Tagen pro Woche mittels einer portablen (mechanisch oder elektronisch gesteuerten) Pumpe (z. B. Braun Perfusor ME; Verwendung eines Infusions-Sets mit feiner (z. B. 26-Gauge-) Schmetterlingsnadel;
- Fixation mit Pflaster; bei Kindern ggf. Lokalanästetika-haltige Salbe (z. B. Xylocain Gel 5 %) für das Anlegen der Nadel verwenden;
- tief subkutan infundieren (zu oberflächlich führt zu Entzündung und Blasenbildung);
- Monitoring über Urin-Eisenausscheidung (z. B. in 4-wöchentlichen Abständen). Die Effektivität kann im Therapieverlauf nachlassen.
- Ausreichender Effekt: > 20 mg Fe-Urin-Eisenausscheidung/24 h.

Dosierung

- Kinder bis 6 Jahre erhalten 0,5–1,0 g Desferrioxamin als 12-h-s.c.-Dauerinfusion.
- Kinder älter als 6 Jahre und Erwachsene erhalten 50 mg/kg KG/Tag.
- Bei fortgeschrittener Eisenüberladung kann die optimale Dosierung durch Dosissteigerung bis zur Plateaubildung der Urin-Eisenausscheidung ermittelt werden.
- 100 mg/kg KG pro Tag sollte jedoch in keinem Fall überschritten werden.
- Eine Dosis > 2,5 g/24 h erfordert eine Aufteilung in 2 Intervalle zu 10 ml Infusionsvolumen bzw. die Verwendung einer Pumpe mit Reservoir > 10 ml.

■ Diät

- Meiden eisenhaltiger Nahrung (z. B. Fleisch, vor allem Leber, Nieren, „rotes“ Fleisch);
- regelmäßiges Trinken von schwarzem Tee mit den Hauptmahlzeiten (potente Hemmung der Nicht-Häm-Eisenbestandteile der Nahrung);
- Meiden großer Mengen von Vitamin C, nicht mehr als 500 mg Vitamin C (steigert die Freisetzung freien Eisens und generiert reaktive Sauerstoffmetabolite).

■ Transplantation. Als Indikation für die Transplantation gelten:

- **Lebertransplantation** bei genetischer Hämochromatose:
 - akutes Leberversagen,
 - dekompensierte Leberzirrhose,

• **Herztransplantation:**

- dekompensierte hämochromatotische Kardiomyopathie (nach hereditärer wie sekundärer Hämochromatose),

• **Knochenmarktransplantation:**

- Thalassaemia major (möglichst im Kleinkindalter).

Bei der Abwägung der Transplantations-Indikationen ist stets die Gesamtprognose im Einzelfall in Rechnung zu stellen.

6.7 Screening

■ Familienscreening. Bei erstgradigen Verwandten von Patienten mit HH sollte Transferrinsättigung und Ferritinkon-

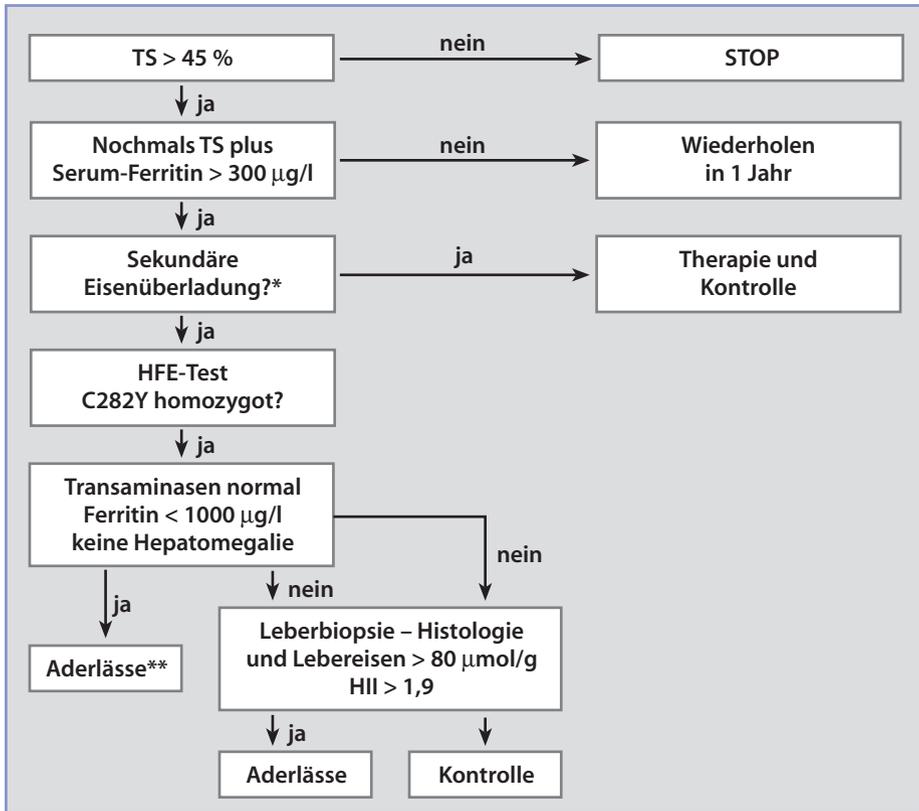


Abb. 6.1. Screening auf hereditäre Hämochromatose. TS Transferrin-Eisensättigung, HII hepatischer Eisenindex, * Anämien mit Eisenüberladung, multiple Bluttransfusionen, diätetische/therapeutische Eisensupplementierung, ** 500 ml Blut 1- bis 2-mal/Woche

zentration bestimmt werden. Es empfiehlt sich, auch auf Mutationen des HFE-Gens zu testen. Das optimale Screening-Alter liegt zwischen 18 und 30 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt ist die Hämochromatose durch Eisentests erfassbar, hat aber in der Regel noch keine Organschäden bewirkt (Abb. 6.1).

■ **Genetische Testung.** Eine generelle genetische Testung kann aus Kostengründen nicht empfohlen werden. Es wurde in den USA errechnet, dass es 109.358 \$ kostete, um einen homozygoten Hämochromatose-Patienten aus einem Blutspender-Kollektiv zu identifizieren. Die Kosten für den genetischen Test der

HFE-Gen-Bestimmung wurden dabei mit 173 \$ angesetzt. Das Consensus-Statement der „Centers for Disease Control and Prevention and the National Human Genome Research Unit“ empfehlen das generelle Screening auf HH nicht. Die Empfehlungen basieren auf der Unsicherheit hinsichtlich der Prävalenz und Penetranz der HFE Mutation und der optimalen Therapie asymptotischer Patienten mit dieser Mutation. Zudem war das Gremium über mögliche Stigmatisierung und Diskriminierung der Gen-Träger besorgt.

6.8 Prognose

Die *Prognose der hereditären Hämochromatose* ist günstig, wenn die Behandlung aufgrund einer frühzeitigen Erkennung bereits im präzirrhotischen Stadium einsetzt. Die Lebenserwartung solcher Patienten unterscheidet sich nicht von der gesunder Normalpersonen.

KRANKHEITSRISIKO BEI HEREDITÄRER HÄMOCHROMATOSE

Leberzellkarzinom	119fach erhöht
Leberzirrhose	10fach erhöht
Kardiomyopathie	306fach erhöht
Diabetes mellitus	4fach erhöht

Das Risiko, an einem *hepatozellulären Karzinom* zu versterben, ist bei Patienten mit Hämochromatose auch unter der Aderlasstherapie etwa 119-mal größer als in der Normalbevölkerung. Auch Patienten mit Hämochromatose ohne Leberzirrhose entwickeln häufiger ein hepatozelluläres Karzinom. Ein insulinpflichtiger *Diabetes mellitus* wird durch die Aderlass-Therapie meist nicht beseitigt, jedoch der Insulinbedarf verringert. Selten beeinflusst durch die Aderlasstherapie werden die *Arthropathie* und die *Gonadeninsuffizienz*. Erstere spricht in der Regel auf *nicht-steroidale Antiphlogistika* (NSAR) an, Letztere auf die Gabe von *Testosteron*.

Bei *sekundären Eisenüberladungssyndromen* ist die Prognose im Wesentlichen von der jeweiligen Grundkrankheit bestimmt. Das Überleben kann durch Eisenmobilisation (Chelat-Therapie) jedoch erheblich verlängert werden.

6.9 Schwangerschaft und Hämochromatose

Patienten mit hereditärer Hämochromatose bzw. sekundären Eisenüberladungssyndromen infolge hereditärer refraktärer Anämien sollten bezüglich eines Kinderwunsches einer *genetischen Beratung* (genetischer Test auf C282Y-Mutation) zugeführt werden. Die genetische Hämochromatose ist keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft. Es sollte aber wegen der hohen Genfrequenz das Risiko einer homozygoten Genkonstellation bekannt sein. Bei bestehender Schwangerschaft ist eine Desferrioxamin-Therapie kontraindiziert.

Literatur

- Adams PC, Chakrabarti S (1998) Genotypic/phenotypic correlations in genetic hemochromatosis: evolution of diagnostic criteria. *Gastroenterology* 114: 319–323
- Adams PC, Speechley M, Rertesz AN (1991) Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 101: 368–372
- Bacon BR (1997) Diagnosis and management of hemochromatosis. *Gastroenterology* 113: 995–999
- Bacon BR, Powell LW, Adams PC, et al., (1999a) Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. Summary of a conference sponsored by the Division of Digestive Diseases and Nutrition and the Division of Kidney, Urology and Hematology of the National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland. *Gastroenterology* 116: 193–207
- Bacon BR, Olynyk JK, Brunt M, et al., (1999b) HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 130: 953–958
- Burke W, Thomson E, Khoury MJ, et al., (1998) Consensus statement. Hereditary hemochromatosis: gene discovery and implications for population-based screening. *JAMA* 280: 172–176

- Crawford DH, Halliday JW (1991) Current concepts in rational therapy for hemochromatosis. *Drugs* 41: 875–882
- Cundy T, Butler J, Bomford A, et al., (1993) Reversibility of hypogonadotropic hypogonadism associated with genetic hemochromatosis. *Clin Endocrinol* 38: 617–622
- Deugnier YM, Guyader D, Cantock L, et al., (1993) Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenic study of 54 cases. *Gastroenterology* 104: 228–234
- Easley RM, Schreiner BF, Yill PN (1972) Reversible cardiomyopathy associated with hemochromatosis. *New Engl J Med* 287: 866–869
- Feder NJ, Gnirke A, Thomas W, et al., (1996) A novel MHC class-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* 13: 299–408
- Feder NJ, Penny DM, Irrinke A, et al., (1998) The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 1472–1477
- Gehrke SG, Stremmel W (1999) Molekulargenetische Diagnostik bei der Hämochromatose. *Dtsch Med Wochenschr* 124: 431–434
- Halliday JW (1992) The regulation of iron absorption: one more piece in the puzzle. *Gastroenterology* 326: 1071–1073
- Hermann T, Smolarek C, Gehrke S, et al., (1999) Hämochromatose und Morbus Wilson. *Internist* 40: 513–521
- Kaltwasser JP, Werner E, Schalk K, et al., (1998) Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic haemochromatosis. *Gut* 43: 699–704
- Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR, et al., (1997) Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 113: 1270–1275
- Moirand R, Jouanolle A-M, Brissot P, et al., (1999) Phenotype expression of HFE mutations: a French study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterology* 116: 372–377
- Mukhopadhyay CK, Attieh ZK, Fox LP (1999) Role of ceruloplasmin in cellular iron uptake. *Science* 279: 714–717
- Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al., (1985) Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 313: 1256–1262
- Niederau C, Niederau CM, Lange S, et al., (1998) Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in Western Germany. *Ann Intern Med* 128: 337–342
- Nielsen P (2000) Gendiagnostische Möglichkeiten der hereditären Hämochromatose. In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg) *Handbuch der Molekularen Medizin, Band 6. Monogen bedingte Erbkrankheiten 1*. Springer, Berlin, S 454–475
- Olivieri NF, Koren G, Hermann C, et al., (1990) Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamin in iron-overload patients. *Lancet* 336: 1275–1279
- Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, et al., (1995) Iron chelation therapy with oral deferoxamine in patients with thalassemia major. *New Engl J Med* 332: 918–922
- Olynk JE, Cullen DJ, Aquila S, et al., (1999) A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *New Engl J Med* 341: 718–722
- Shaheen NJ, Bacon BR, Grimm IS (1995) Clinical characteristics of hereditary hemochromatosis patients who lack the C282Y mutation. *Hepatology* 28: 526–529
- The UK Haemochromatosis Consortium (1997) A simple genetic test identifies 90% of UK patients with haemochromatosis. *Gut* 41: 841–844
- Wallace DF, Dooly JS, Walker AP (1999) A novel mutation of HFE explains the classical phenotype of genetic hemochromatosis in a C282Y heterozygote. *Gastroenterology* 117: 1409–1412