

Terápiás javaslat *HFE* p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozigóta genotípusú hemokromatózis kezelésére

Paul Adams¹, Albert Altes², Pierre Brissot^{3,4*}, Barbara Butzeck^{4,5,6}, Ioav Cabantchik^{7,8}, Rodolfo Cançado⁹, Sonia Distante¹⁰, Patricia Evans^{4,5}, Robert Evans^{4,11,12}, Tomas Ganz¹³, Domenico Girelli¹⁴, Rolf Hultcrantz¹⁵, Gordon McLaren¹⁶, Ben Marris^{4,17}, Nils Milman¹⁸, Elizabeta Nemeth¹⁹, Peter Nielsen²⁰, Brigitte Pineau²¹, Alberto Piperno^{22,23}, Graça Porto^{24,29,33}, Dianne Prince^{4,17}, John Ryan²⁵, Mayka Sanchez², Paulo Santos^{4,26,27*}, Dorine Swinkels²⁸, Emerência Teixeira^{4,24,29,34,35}, Ketil Toska^{4,30}, Annick Vanclooster^{31,36}, Desley White^{4,32}, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce

Hepatology International

Published online: 27 March 2018.

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

<https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>

*Corresponding authors:

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

Paulo C J L Santos - paulo.caleb@unifesp.br

Összefoglalás

Habár vannak útmutatók az örökletes hemokromatózis (HH) kezelésére, az ajánlások nagy része nem található meg mindegyikben[1]. A szerzők célja egy olyan objektív, rövid és praktikus javaslat-csomag összeállítása a *HFE* alapú p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozigóta genotípus kezelésére vonatkozóan, mely tudományos publikációkra és kezelési útmutatókra támaszkodik, és amely a betegek és orvosi képzettség nélküli személyek számára is érthető.

Ezen ajánlások végső formáját 2017 májusában Los Angelesben tartott közgyűlésén fogadta el a Nemzetközi Hemokromatózis Társaság, a *Haemochromatosis International*.

Bevezetés

Habár vannak útmutatók az örökletes hemokromatózis (HH) kezelésére, az ajánlások nagy része nem található meg mindegyikben[1]. A szerzők célja egy olyan objektív, rövid és praktikus javaslat-csomag összeállítása a *HFE* alapú p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozigóta genotípus kezelésére vonatkozóan, mely tudományos publikációkra és kezelési útmutatókra támaszkodik, és amely a betegek és orvosi képzettség nélküli személyek számára is érthető.

Ezen ajánlások végső formáját 2017 májusában Los Angelesben tartott közgyűlésén fogadta el a *Haemochromatosis International*.

Kit kell kezelni, mikor kezdődjön a kezelés

Ha a páciens *HFE* p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozigóta genotípusú, és a labor eredmények a vastültelítődést alátámasztják: megemelkedett szérumban ferritin (férfiaknál és menopausa utáni nőknél 300 µg/L, menopausa előtti nőknél 200 µg/L) és az éhgyomri transzferrin szaturáció emelkedett értéke (≥45%).

Javaslatok

- Minden egyes páciens esetén tekintetbe kell venni a ferritin szintjét (a helyi referencia értékhez viszonyítva), korát, nemét és társult megbetegedéseit.
- Más genotípusú páciensek esetén más kezelési javaslatra lehet szükség.
- Legfrissebb vizsgálatok azt mutatják, hogy előnyös az enyhén vagy

közepesen emelkedett szérumban ferritin szinttel rendelkező betegek korai és tartós kezelése is.

- Emelkedett szérumban ferritin érték igen gyakran fordul elő, és ennek leggyakoribb oka nem a HH, hanem metabolikus szindróma okozta gyulladás (lévén, hogy a ferritin akut-fázis fehérje), alkoholizmus és májkárosodás. Így feltétlenül szükséges a magas szérumban ferritin értékek okának pontos kiderítése. A HH diagnózisához elengedhetetlen az emelkedett plazma transzferrin szaturáció értékének meghatározása, mivel ez jellemzően a betegség korai és alapvető biokémiai eltérése.
- A mágneses rezonanciás képalkotó eljárás (MRI), ha elérhető, használható a májban (vagy más szervekben) való vasfelhalmozódás mérésére.

Kezelés

A vérlebcsoátás több, mint 60 éve a HH betegek megszokott kezelési módja. Hatékonyan csökkenti a HH okozta megbetegedést és a halálozást [6].

A vasfelhalmozódás szöveti károsodásokhoz vezet, elsősorban a szabad oxigén gyökök keletkezése (oxidatív stressz) következtében, mely a sejtmembrán és a sejtalkotók károsodását okozza, végül a sejtek halálához vezet. Emiatt a kezelés megkezdése nagyon fontos.

Minden 500 mL vérlebcsoátás körülbelül 250 mg vasat távolít el a szervezetből, melyet a túltelített vasraktárként használt szövetekből (különösen a májból) pótol, így az ismételt vérlebcsoátásokkal a szervezet vasfeleslege eltávolítható.

Hogyan kezeljük

Kezdeti vagy indukciós fázis

Javasolt a testsúly függvényében 400-500 mL vérlebcsoátást előírni hetente vagy kéthetente [2,7].

Ebben a fázisban rendszerint az a cél, hogy elérjük az 50 µg/L szérumban ferritin értéket, úgy, hogy a beteg ne legyen vérszegény.

A szérumban ferritin értéket havonta ellenőrizni kell, amíg el nem éri a normálérték felső határát; utána kéthetente, amíg a ferritin célértéket eléri [2, 3, 5].

(Várkonyi Judit megjegyzése: ez az eljárás Magyarországon módosítandó: a szérumban ferritin értéket havonta elegendő ellenőrizni, amíg a célértéket eléri.)

Javaslatok

- A lebcsoátott vér mennyiségét és a csapolások gyakoriságát a klinikai jellemzőkhöz és a beteg egyéni toleranciájához kell igazítani.
- Tolerancia: klinikai jellemzők (általános tolerancia és vérnyomás); hemoglobin (nem süllyedhet 11 g/dL alá) [7].
- Vérlebcsoátás történhet klinikán, kórházban és véradó állomáson.
- A páciens vegyen magához bőseges mennyiségű folyadékot a beavatkozás előtt és után is, és ne legyen éhgyomorra.

Fenntartó fázis

Az indukciós fázist követi a fenntartó fázis.

A HH páciensnek egész életen át tartó ellenőrzésre van szüksége.

A páciens vasszintjének függvényében 1-4 havonta egy vérlebcsoátás ajánlott.

A fenntartó kezelések gyakorisága havi 1 és évi 1 között változhat egyénenként [3].

Hatásosság: az általános cél a ferritin szintjének 50 µg/L környékén tartása (anémia nélkül) [2, 3, 5].

Javaslatok

- A hemoglobin szintje ne essen 11 g/dL alá.
- A hemoglobin szintjét rendszerint ellenőrizni kell csapolás előtt, különösen idősebb páciensek esetén,

akik hajlamosak anémiára és krónikus vérvesztésre.

- A szérumban a ferritin szintje minden második csapoláskor ellenőrizendő (a hemoglobinnal egy időben), de legalább évente egyszer.
- Éhgyomri transzferrin szaturációt szintén ellenőrizni kell legalább évente 1x.
- Több országban egyre több, szövődésmenyes HH páciens adhat vért, vagy minősülhet véradónak. A terápiás csapolás során lebocsátott vér felhasználható a vérellátó szolgálat belátása szerint [8].

Mikor lehet abbahagyni a kezelést

Azon páciensek, akiknek valaha vastültelítődése volt, sose hagyják abba a vasszintjük ellenőrzését, sem a kezelést, melyet vasszintjük, általános állapotuk és koruk tekintetében kell megállapítani.

További javaslatok

Diéta

Változatos, egészséges étrendet kell tartani, kerülni a vassal dúsított ételeket, mint a gabonapelyhek. A vas és C-vitamin tartalmú táplálék-kiegészítőket is kerülni kell, és az alkohol fogyasztást vissza kell fogni [3]. Egyes földrajzi régiókban (különösen szubtropikumban) a HH páciensek ne fogyasszanak nyers kagylót és nem megfelelően átsült(főtt) sertéshúst a súlyos fertőzések megelőzése céljából.

A diéta nem helyettesíti a vérlebocsátásokat.

Kelátképző terápia

A vas-kelát képző terápiát rendszerint az ismételt vértömlesztést igénylő anémiában fellépő vastültelítődés indikálja. Emellett a vas-kelát képző szerek a HH ritka és speciális eseteiben használatos alternatív (vagy kiegészítő) terápiát jelenthetik, mikor a vérlebocsátás orvosilag ellenjavallt, vagy a rossz vénák miatt a csapolás lehetetlenné

válí, vagy a kívánt eredmény nem érhető el vérlebocsátással.

Lehetséges jövőbeli HH terápia

A jövőben a hepcidin alapú kezelések a vérlebocsátások kiegészítőjévé válhatnak az indukciós fázisban, illetve kiválthatják a vérlebocsátást a fenntartó fázisban. A hepcidin használhatóságának alapját az adja, hogy HH páciensekben a hepcidin szintjének csökkenése okozza a megnövekedett szérumban vas és transzferrin szaturáció értékeit, és következményként a szöveti vaslerakódást.

Köszönetnyilvánítás Köszönjük a HI tagjainak, a Nemzetközi Biolron Társaságnak és minden konzulensnek a közreműködést. Ezen ajánlások kidolgozása Prof. Paulo Santos és Prof. Pierre Brissot elnöklété mellett történt.

Etikai alapelveknek való megfelelés

Kérjük, olvassa el az eredeti cikkben.

Open access – kattintson a linkre:

<https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>

Hivatkozások

1. Vanclóster 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, Compennolle 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.

Kapcsolatok

Paul Adams¹, Albert Altes², Pierre Brissot^{3,4*}, Barbara Butzeck^{4,5,6}, Ioav Cabantchik^{7,8}, Rodolfo Cançado⁹, Sonia Distante¹⁰, Patricia Evans^{4,5}, Robert Evans^{4,11,12}, Tomas Ganz¹³, Domenico Girelli¹⁴, Rolf Hultcrantz¹⁵, Gordon McLaren¹⁶, Ben Marris^{4,17}, Nils Milman¹⁸, Elizabeta Nemeth¹⁹, Peter Nielsen²⁰, Brigitte Pineau²¹, Alberto Piperno^{22,23}, Graça Porto^{24,29,33}, Dianne Prince^{4,17}, John Ryan²⁵, Mayka Sanchez², Paulo Santos^{4,26,27*}, Dorine Swinkels²⁸, Emerência Teixeira^{4,24,29,34,35}, Ketil Toska^{4,30}, Annick Vanclooster^{31,36}, Desley White^{4,32}, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce

¹ University Hospital, Western University, London, ON, Canada.

² Asociación Española de Hemocromatosis, Santa Coloma, Spain.

³ Inserm Unit 1241, University Hospital Pontchaillou, Rennes, France.

⁴ HI - Haemochromatosis International, London, UK.

⁵ [European Federation of Associations of Patients with Haemochromatosis](#), Seine, France.

⁶ Haemochromatose-Vereinigung Deutschland, Hurth, Germany.

⁷ International Bioiron Society, Schaumburg, USA.

⁸ Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel.

⁹ Division of Hematology, Santa Casa Medical School of Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.

¹⁰ Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Oslo, Norway.

¹¹ Department of Electronic and Computer Engineering, School of Engineering and Design, Brunel University, Uxbridge, UK.

¹² The Haemochromatosis Society, Hertfordshire, UK.

¹³ David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.

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

¹⁵ Karolinska Institutet, Department of Medicine, Unit of Gastroenterology and Rheumatology, 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, Hamburg, Germany.

²¹ Fédération 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, São Paulo, Brazil.

²⁷ Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

²⁸ Department of Laboratory Medicine, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands.

²⁹ i3S - 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-HAS – Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, Porto, Portugal.

³⁴ FCUP – Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

³⁵ APH – Associação Portuguesa de Hemocromatose, Porto, Portugal.

³⁶ Haemochromatosis Vereniging Vlaanderen, Leuven, Belgium.

Szakmailag ellenőrizte: Dr. Várkonyi Judit, Semmelweis Egyetem III.sz. Belgyógyászati Klinika

Magyar fordítás: Ábele Mária, Hemokromatózisos Betegek Egyesülete

