

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

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 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](mailto:pierre.brissot@univ-rennes1.fr)

Paulo C J L Santos - [paulo.caleb@unifesp.br](mailto: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 vastútelítődése 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 vérelbocsátásokat.

### Kelátképző terápia

A vas-kelát képző terápia rendszerint az ismételt vértömlesztést igénylő anémiában fellépő vastútelítődés indikálja. Emellett a vas-kelát képző szerek a HH ritka és speciális eseteiben használatos alternatív (vagy kiegészítő) terápia jelenthetik, mikor a vérelbocsátás orvosilag ellenjavallt, vagy a rossz vénák miatt a csapolás lehetetlenné válik, vagy a kívánt eredmény nem érhető el vérelbocsátással.

## Lehetséges jövőbeli HH terápia

A jövőben a hepcidin alapú kezelések a vérelbocsátások kiegészítőjévé válhatnak az indukciós fázisban, illetve kiválthatják a vérelbocsátást 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 hemochromatosis 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 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 Haemochromatosis International Taskforce

<sup>1</sup> University Hospital, Western University, London, ON, Canada.

<sup>2</sup> Asociación Española 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> 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.

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

<sup>15</sup> Karolinska Institutet, Department of Medicine, Unit of Gastroenterology and Rheumatology, Stockholm, Sweden.

<sup>16</sup> Division of Hematology/Oncology, University of California, Irvine, CA, USA.

<sup>17</sup> Haemochromatosis Australia, Meridan Plains, Australia.

<sup>18</sup> Danish Haemochromatosis Association, Copenhagen, Denmark.

<sup>19</sup> Center for Iron Disorders, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.

<sup>20</sup> Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, University Medical Center Hamburg, Hamburg, Germany.

<sup>21</sup> Fédération Française des Associations de Malades de l'hémochromatose, Paris, France.

<sup>22</sup> Department of Medicine and Surgery, Centre for Rare Diseases, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy.

<sup>23</sup> Association for the Study of Hemochromatosis and Iron Overload Diseases, Monza, Italy.

<sup>24</sup> IBMC - Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

<sup>25</sup> Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK.

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

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

<sup>28</sup> Department of Laboratory Medicine, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands.

<sup>29</sup> i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

<sup>30</sup> Norwegian Haemochromatosis Association, Bergen, Norway.

<sup>31</sup> University Hospitals Leuven, Gasthuisberg, Louvain, Belgium.

<sup>32</sup> University of Plymouth, Plymouth, UK.

<sup>33</sup> CHP-HAS – Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, Porto, Portugal.

<sup>34</sup> FCUP – Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

<sup>35</sup> APH – Associação Portuguesa de Hemocromatose, Porto, Portugal.

<sup>36</sup> Haemochromatosis Vereniging Vlaanderen, Leuven, Belgium.

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

**Magyar fordítás:** Ábele Mária, Hemokromatózisos Betegek Egyesülete

