



# Hereditäre Hämochromatose – ist ein Screening sinnvoll?

## *Hereditary Hemochromatosis – Is Screening Useful?*

Andreas Sönnichsen

### Frage

Die hereditäre Hämochromatose ist eine der häufigsten rezessiv vererbten Erbkrankheiten, vor allem im nördlichen Europa, und kann zu einer schwerwiegenden Eisenüberladung mit Leberzirrhose, „Bronze-Diabetes“, Kardiomyopathie und anderen Endorganschäden führen. Betroffene können heute mittels Gentest identifiziert und rechtzeitig effektiv behandelt werden. Wäre es da nicht sinnvoll, die Bevölkerung zu screenen?

### Antwort

Obwohl der zugrundeliegende genetische Defekt der hereditären Hämochromatose in der Bevölkerung sehr häufig vorkommt, wird ein generelles Bevölkerungsscreening nicht empfohlen. Die Studienlage zu dieser Fragestellung ist allerdings insgesamt unbefriedigend. Es gibt keine verlässlichen Prädiktoren, die bei einem positiven Gentest vorhersagen, ob eine Person eine klinisch manifeste Hämochromatose entwickeln wird. Nur etwa 10 % der Betroffenen werden jemals Symptome bekommen. Ein Screening von Risikogruppen, z.B. Verwandte ersten Grades von Hämochromatose-Patienten, wird von manchen Autoren empfohlen, allerdings ohne belastbare Evidenz für einen Nutzen, da unklar ist, ob ein Therapiebeginn im asymptomatischen Stadium einem Beginn bei initialen Symptomen überlegen ist.

### Question

Hereditary haemochromatosis is one of the most frequent recessively inherited disorders, especially in the Northern regions of Europe. It may lead to excessive iron overload causing liver cirrhosis, „bronze-diabetes“, cardiomyopathy and other organ damage. Individuals affected can be identified easily by genetic testing and treated effectively. Wouldn't it therefore make sense to screen the population?

### Answer

Although the genetic mutation causing hereditary hemochromatosis is quite frequent in the population, a general population based screening is not recommended. The number and quality of studies addressing this topic is unsatisfactory. There are no reliable predictors who will develop relevant clinical hemochromatosis when the genetic test is positive. Only 10 % of those with a positive genetic test will ever develop symptomatic disease. A screening of risk groups like first grade relatives of patients with hemochromatosis is recommended by some authors – without a sound evidence base, however, because it remains unclear whether a start of treatment at an asymptomatic stage is superior to beginning treatment when initial symptoms are already present.

### Hintergrund

Bei der Hämochromatose kommt es zu einer pathologischen Überladung des Organismus mit Eisen, vor allem durch eine gesteigerte Eisenresorption. Diese wird durch das in Hepatozyten gebildete Hormon Hepsidin reguliert. Es bindet an das Protein Ferroportin an der basalseitigen Zelloberfläche von Enterozyten, wodurch der Übertritt von Eisen aus dem Enterozyten ins Gefäßsys-

tem gehemmt wird. Die Hepsidin-Produktion ist abhängig von der Bindung des HFE-Proteins an den Transferrin-Rezeptor-2. Ein Funktionsverlust des HFE-Proteins führt also zur Drosselung der Hepsidin-Produktion und somit zur Überexpression von Ferroportin mit der Folge einer gesteigerten Eisenresorption [1].

Etwa 85 % der Fälle von Hämochromatose sind durch eine homozygote Punktmutation im HFE-Gen bedingt,

wodurch es an der Position 282 des HFE-Proteins zu einer Substitution von Cystein durch Tyrosin kommt (Cys282Tyr). Dies wiederum bewirkt einen Funktionsverlust des HFE-Proteins mit den oben beschriebenen Folgen [2]. Die restlichen Hämochromatosefälle sind durch compound-heterozygote weitere Mutationen im HFE-Gen sowie durch Non-HFE-Mutationen bedingt (Mutationen von Hämajuvelin, Hepsidin, Transferrin-Rezeptor-2, Ferropor-

tin) und spielen klinisch eine wesentlich geringere Rolle.

Die Cys282Tyr-Mutation ist in der europäischen Bevölkerung – vor allem in Nordeuropa – außerordentlich häufig. Mit einer Prävalenz von bis zu 10 % in der nordeuropäischen Bevölkerung gehört diese Mutation zu den häufigsten genetischen Defekten überhaupt. Allerdings kann es nur bei Homozygoten zur Entwicklung einer manifesten Erkrankung kommen. Das homozygote Cys282Tyr kommt jedoch mit einer Prävalenz von 1:250 ebenfalls sehr häufig in der Bevölkerung vor [3]. Allerdings reicht offenbar das defekte HFE alleine nicht aus, um eine manifeste Hämochromatose auszulösen: Die Penetranz der homozygoten Mutation ist insgesamt gering. Zwar liegen bei 75 % der Männer und bei 50 % der Frauen erhöhte Laborwerte für Eisen vor. Zur Entwicklung von relevanten Endorganschäden kommt es aber nur bei etwa 10 % der Betroffenen und dies häufig erst im höheren Lebensalter, wobei auch hier ein deutlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen besteht. 25 % der Männer werden im Laufe ihres Lebens an relevanten Endorganschäden erkranken, aber nur 1 % der Frauen [4]. Als ein erklärender Mechanismus für die Geschlechterdifferenz gilt der rezidivierende Blutverlust bei Frauen durch die Menstruation.

Die Therapie der Hämochromatose erfolgt üblicherweise durch Aderlass. Zu Therapiebeginn werden wöchentliche Anwendungen empfohlen, bis ein Ferritinspiegel von 50–100 µg/l erreicht ist. Im weiteren Verlauf wird die Therapiefrequenz in Abhängigkeit vom Ferritinspiegel angepasst [5]. Zwar gibt es keine randomisiert kontrollierten Studien zum Nachweis des Therapieerfolgs, Kohortenstudien legen jedoch indirekt nahe, dass eine Reduktion der Eisenüberlagerung die Prognose verbessert, vor allem, wenn noch keine fortgeschrittenen Endorganschäden vorliegen [6].

Wenn man also davon ausgeht, dass die Hämochromatose eine häufige Erkrankung ist, die einfach diagnostiziert werden kann und deren nachteilige Folgen durch eine leicht verfügbare Therapie vermieden werden können, stellt sich die Frage, ob nicht ein Bevölkerungsscreening indiziert sein könnte. Dieser Frage gehen wir durch

eine nicht-systematische Literaturrecherche in Pubmed und durch Suche entsprechender Leitlinien nach [Suchterminus medline/pubmed: haemochromatosis and screening and population and (mortality or morbidity)]. Des Weiteren durchsuchten wir: Cochrane Database of Systematic Reviews; United States Preventive Services Taskforce; NICE; AWMF; AASLD; EBM-Guidelines.

## Ergebnisse

### Medline/Pubmed

Es gibt keine Screening-Studien, in denen das Outcome einer gescreenten Bevölkerung randomisiert kontrolliert mit Verzicht auf Screening verglichen wird. Die größte bevölkerungsbasierte Screeningstudie (HEIRS – Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study) wurde in der Primärversorgung an über 100.000 Erwachsenen (< 25 J.) multizentrisch (überwiegend in den USA) durchgeführt [7]. Es zeigte sich, dass so gut wie ausschließlich asymptomatische homozygote Mutationsträger durch das Screening entdeckt wurden. Die entdeckten Fälle unterschieden sich hinsichtlich aller erhobenen Gesundheitsparameter nicht von der übrigen Bevölkerung. Des Weiteren zeigte sich, dass weder Ferritin (schlechte Spezifität, viele falsch positive) noch die Transferrinsättigung (Sensitivität 75 %, positiver prädiktiver Wert 3,5 %) als primärer Screeningtest geeignet sind. Ein primäres Screening mittels Genotypisierung ist teuer. Durch das Screening kann nicht vorhergesagt werden, welche Personen tatsächlich im Verlauf eine Eisenüberladung oder gar Symptome entwickeln werden. Die Autoren von HEIRS sehen daher keine belastbare Evidenz, um ein Bevölkerungsscreening zu empfehlen.

### Cochrane

Es gibt keinen Cochrane-Review zur Frage, ob Screening auf Hämochromatose das Outcome verbessert.

### United States Preventive Services Taskforce (USPSTF)

Im Auftrag der USPSTF wurde im Jahr 2006 eine systematische Übersichts-

arbeit durchgeführt, die folgende Fragen beantworten sollte, um aus den Antworten eine Empfehlung zum Screening abzuleiten [8]:

- Wie hoch ist das Risiko für Cys282Tyr-Homozygote, eine manifeste Hämochromatose mit Endorganschäden zu entwickeln?
- Führt ein früherer Beginn einer Aderlasstherapie bei (noch) asymptomatischen Patienten mit bereits vorhandener Eisenüberladung zu einer Reduktion von Mortalität und Morbidität im Vergleich zu einem Behandlungsbeginn nach Diagnosestellung aufgrund von Symptomen?
- Können ohne genetischen Test Personengruppen identifiziert werden, die ein erhöhtes Risiko für Hämochromatose aufweisen und gezielt einem genetischen Screening zugeführt werden sollten?

Die Autoren fanden für alle drei Fragen nur eine unbefriedigende Antwort, vor allem aufgrund eines eklatanten Mangels an qualitativ hochwertigen Studien. Das Risiko für die Entwicklung einer manifesten Hämochromatose mit relevanten Endorganschäden wurde auf unter 10 bis maximal 38 % geschätzt. Einen belastbaren Nachweis dafür, dass der frühere Beginn einer Aderlassbehandlung zu einer Verbesserung des Outcomes führt, gibt es derzeit nicht. Drei Risikofaktoren konnten in epidemiologischen Studien identifiziert werden, die ein gezieltes Screening sinnvoll erscheinen lassen könnten: Männer mit chronischer Müdigkeit, Alkoholkonsum und positive Familienanamnese für Hämochromatose.

Die USPSTF formulierte auf Basis dieses Reviews zunächst eine „D-Empfehlung“, d.h. eine Empfehlung gegen ein generelles Bevölkerungsscreening. Als mögliche Nachteile des Screenings werden zahlreiche falsch positive Befunde, eine Stigmatisierung durch einen positiven genetischen Test sowie die mögliche Einleitung unnötiger Folgeuntersuchungen und Behandlungen bei Personen, welche die Erkrankung nie entwickeln werden, angeführt [9]. Kurz darauf wurde die Empfehlung allerdings deaktiviert, und bisher wurde keine neue Empfehlung durch die USPSTF ausgesprochen [10].

National Institute for Health and Care Excellence

Das britische NICE gibt keine Empfehlung zum Screening auf oder zur Behandlung der Hämochromatose ab.

AWMF

Eine deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der Hämochromatose liegt nicht vor.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

Die AASLD hat im Jahr 2011 eine Praxisleitlinie zur Diagnostik und Behandlung der Hämochromatose herausgegeben [5]. Auch in dieser Leitlinie wird ein generelles Bevölkerungsscreening nicht empfohlen. Allerdings empfiehlt die AASLD ein genotypisches Hämochromatose-Screening bei asymptomatischen Personen mit Auffälligkeiten bei den „Eisen- und Leberwerten“. Es wird allerdings nicht näher ausgeführt, warum bei asymptomatischen Personen die Eisen- und Leberwerte bestimmt werden sollten. Sodann sollte bei Patienten mit unspezifischen Symptomen (Müdigkeit, Gelenksbeschwerden, Anzeichen einer Lebererkrankung, Anzeichen einer Herzerkrankung) auch an eine Hämochromatose gedacht und entsprechende Untersuchungen eingeleitet werden. Auch für Verwandte ersten Grades von Patienten mit Hämochromatose wird ein Screening empfohlen. Weitere Evidenz für diese Empfehlungen, die

über die bereits erwähnten Studien hinausgeht, wird jedoch nicht angeführt.

EbM-Guidelines

Die EbM-Guidelines empfehlen ein Screening bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit Hämochromatose und raten von einem Bevölkerungsscreening ab [11].

### Fazit

Die Studienlage ist insgesamt unbefriedigend und erlaubt keine wissenschaftlich belegten Aussagen zum Nutzen oder Schaden eines Screenings auf Hämochromatose. Möglicherweise könnte es sinnvoll sein, bestimmte Risikogruppen zu screenen, aber auch hierfür gibt es derzeit keinen belastbaren Nutzen nachweis. Jegliches Screening führt wahrscheinlich zur Induktion von unüberschaubarer Folgediagnostik, vor allem zu einem regelmäßigen Monitoring von gesunden Genträgern, und möglicherweise auch zur Übertherapie durch unnötige Aderlassbehandlungen.

### Literatur

1. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1741–4
2. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet* 2016; 388: 706–16
3. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular

medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999;116: 193–207

4. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 221–30
5. 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: 328–43
6. Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107–19
7. Adams P, Barton JC, McLaren GD, et al. Screening for iron overload: lessons from the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 769–72
8. Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, Beil TL, Smith PR. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2006; 145: 209
9. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hemochromatosis: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2006; 145: 204
10. USPSTF. Hemochromatosis: screening-inactive topic. [www.uspreventiveservicestaskforce.org/BrowseRec/InactiveTopic/219](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/BrowseRec/InactiveTopic/219) (letzter Zugriff am 5.12.2018)
11. Arkkila P. Hämochromatose. EbM-Guidelines. [www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmga/koti?p\\_artikkeli=ebd00469&p\\_haku=Hämochromatose](http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmga/koti?p_artikkeli=ebd00469&p_haku=Hämochromatose) (letzter Zugriff am 5.12.2018)



Ständig aktualisierte Veranstaltungstermine von den „Tagen der Allgemeinmedizin“ finden Sie unter

**[www.tag-der-allgemeinmedizin.de](http://www.tag-der-allgemeinmedizin.de)**