

Primær hemokromatose

Retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging

Utgitt av: Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi

Utarbeidet av:

Overlege, dr. med. Sonia Distante
Overlege, prof. dr. med. Lars Mørkrid
Prof. emerit. Berit Borch-Iohnsen
Overlege, prof. dr. med. Rune J. Ulvik
Siv. ing. Svein Frodahl

Revisjon: 2.0 14. okt. 2015

INNHold

1. INNLEDNING	3
2. DEFINISJONER.....	3
3. HVA ER HEMOKROMATOSE?.....	3
4. DIAGNOSTIKK.....	4
5. BEHANDLING OG OPPFØLGING	6
6. KOSTHOLDSRÅD	7
7. GJENBRUK AV FRISKT BLOD FRA PASIENTER MED PÅVIST HK	8
VEDLEGG 1. KORT OPPSUMMERING AV ANBEFALINGENE	9
VEDLEGG 2: FLYTSKJEMA FOR DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING	12
VEDLEGG 3: KLASSIFISERING AV PRIMÆR HEMOKROMATOSE	13
VEDLEGG 4: AKTUELLE FAGFORA OG ORGANISASJONER.....	14
REFERANSER	15

1. INNLEDNING

Formålet med disse retningslinjene er å sikre at det blir etablert en enhetlig norsk standard for diagnose, behandling og oppfølging av pasienter med den arvelige tilstanden primær hemokromatose. Det er lagt spesiell vekt på at primærhelsetjenesten skal få en kortfattet informasjon om tilstanden og en anbefalt metode for håndtering av slike pasienter. Samtidig er det viktig at spesialisthelsetjenesten benytter en tilnærmet lik prosedyre for behandling og oppfølging av denne pasientgruppen over hele landet.

Anbefalingene som er gitt i dette dokumentet er så langt det er mulig gitt som evidensbaserte råd. Etablert, velprøvd og erfaringsbasert klinisk praksis er benyttet som støtte, spesielt ved fastsettelse av konkrete grenseverdier. Anbefalingene er også avstemt med internasjonal praksis (1-5).

I Vedlegg 1 finnes en kortfattet oversikt over anbefalingene. Flytskjema for diagnostikk og behandling av hemokromatose finnes i Vedlegg 2. Disse to vedleggene blir også utgitt separat som en enkel og lettlest referanse for legene i primærhelsetjenesten.

2. DEFINISJONER

Hemokromatose (HK) defineres som økt total mengde av jern i kroppen forårsaket av patologisk avleiring av jern i parenkymale organer, primært lever, men også i makrofager. Mer enn 10 g jern i lageret, i tillegg til funksjonelt jern på 3-4 g i kroppen regnes som skadelig (6). Vi skiller mellom primær og sekundær HK.

Primær HK skyldes en genetisk betinget svikt i reguleringsmekanismen for jernopptak fra tarmen som fører til en uønsket økning av jernlagrene i kroppen. Tilstanden er i seg selv ikke en sykdom, men over tid kan et økende jernoverskudd føre til irreversibel organskade med alvorlig sykdom og forkortet levetid (7, 8).

Asymptomatisk HK, (eller «preklinisk HK») brukes når det ikke er påvist sekundær sykdom.

Klinisk HK brukes når jernoverskuddet har forårsaket sykdom.

Sekundær HK er en samlebetegnelse på ervert jernoverskudd uten at pasienten har påviste mutasjoner i jernregulerende gener. Tilstander som kan forårsake sekundær hemokromatose er: Anemier med ineffektiv erytropoese (talassemier og sideroblastiske anemier), gjentatte og hyppige blodtransfusjoner («transfusjonssiderose») og for stort inntak av jern. Høyt alkoholinntak, kroniske leversykdommer og metabolsk syndrom kan også føre til sekundær hemokromatose. Sekundær HK blir ikke omhandlet i dette dokumentet.

3. HVA ER HEMOKROMATOSE?

Primær hemokromatose (HK) skyldes som oftest mutasjoner i HFE-genet (9). Dette genet gir opphav til HFE proteinet som inngår i reguleringen av hormonet hepcidin, som er hovedregulator i jernmetabolismen (10). Arvegangen er autosomalt recessiv. Den mest vanlig forekommende

mutasjonen i HFE-genet er C282Y. Dobbel C282Y mutasjon (homozygoti) forekommer hos 80-90 % av alle hemokromatose tilfeller i Norge. Den estimerte prevalens av homozygote er ca. 0,75 % (11, 12,13). Det er påvist en annen mutasjon i HFE-genet, H63D, som også kan medføre hemokromatose. Personer som har arvet denne varianten fra den ene av sine foreldre og C282Y-mutasjonen fra den andre («compound» = sammensatt heterozygot) har større risiko for å utvikle hemokromatose. Det finnes også andre og sjeldnere former for hemokromatose (ikke HFE-spesifikke mutasjoner) som kan bekreftes med gentester i spesiallaboratorier (se Vedlegg 3).

HK beskrives fenotypisk som økt jernabsorpsjon og jernoverskudd. Dette fører til et biokjemisk hemokromatosemønster i blod, bestående av økt transferrinmetning i plasma (P-transferrinmetning) og økt konsentrasjon av ferritin i plasma (P-ferritin).

Jernoverskuddet øker langsomt og kan etter en lang preklinisk fase passere en kritisk terskel da det blir toksisk og fører til organskade og sykdom. Akkumulering av jern starter etter avsluttet lengdevekst, med overgang fra et stort, normalt jernlager til begynnende HK fra 30-40-års alder. Daglig opptak av jern fra kosten kan være økt med 1-3 mg utover behovet, og noen vil i løpet av 30-40 år akkumulere et massivt jernoverskudd med 15-40 g jern i sluttstadiet. Overflødig jern avsettes i parenkymale organer, først og fremst lever (7) og etter hvert i pankreas, gonader, skjoldkjertelen (thyroidea) og myokard. Leddkapsler affiseres tidlig, mens affeksjon av hud er et sjeldent og sent funn.

Tidlige symptomer ved HK er uspesifikke og kan ofte bli neglisjert eller feiltolket. Typiske tegn på HK i overgangen fra preklinisk til klinisk stadium er økende tretthet, slapphet og lette til moderate leddsmerter. Ikke sjelden rapporteres seksuell dysfunksjon og impotens. Infeksjon med opportunistiske mikrober som normalt er avirulente, kan også forekomme.

Klinisk HK kan omfatte mange typer sykdommer som leverfibrose og cirrhose med økt risiko for levercancer (8, 14), diabetes, hypotyreose, artrose og kardiomyopati. Dette er velkjente sykdommer som ikke er spesifikke for HK og som ikke i seg selv gir noe hint om årsaken. HK kan derfor lett bli oversett og føre til at pasienten ikke får adekvat behandling. Levetiden kan forkortes 5-15 år med levercirrhose, hjertesvikt og diabetes som de vanligste dødsårsakene (8).

Det er erfaringsmessig store variasjoner i hvor høy P-ferritin kan være før tidlige symptomer og plager manifesterer seg. Forutsatt at HK blir diagnostisert og behandling igangsatt på et tidlig stadium, fortrinnsvis i preklinisk fase, er tilstanden ufarlig og pasienten kan leve et normalt liv med normal livslengde (5, 8). Behandlingen av hemokromatose er intensiv blodtapping (venesection) for å fjerne jernoverskuddet, fulgt av livslang vedlikeholdsbehandling for å motvirke nytt jernoverskudd. Ved blodtapping brukes jernoverskuddet til å danne nye røde blodceller og hemoglobinnivået opprettholdes på tross av blodtap.

4. DIAGNOSTIKK

Diagnosen baseres på grunnlag av blodprøver som danner et vedvarende biokjemisk HK-mønster bestående av høy P-ferritin og høy P-transferrinmetning. Prøvene bør fortrinnsvis tas fastende. Høy og langsom økning av P-ferritin er positivt korrelert til jernoverskudd i hepatocytter og makrofager. P-transferrinmetningen kan variere betydelig. Det må derfor legges større vekt på nivået fra flere prøver enn på enkeltprøver. En gentest vil bekrefte diagnosen. Økning av P-ALAT er et tidlig tegn på begynnende parenkymale skade i lever.

Mutasjonene i HFE-genet disponerer for, men medfører ikke nødvendigvis sykdom. Klinisk penetrans for HFE C282Y homozygoti i den norske befolkningen er relativt lav (14, 15). Penetransen av mutasjonen påvirkes av andre endogene og genetiske faktorer, samt av ukjente og kjente livsstilsfaktorer som kosthold og alkohol (5, 16). For å stille diagnosen arvelig hemokromatose, må det foreligge patologisk høye jernlagre.

Toleranse for jernoverskudd viser en betydelig interindividuell variasjon mht. når symptomene melder seg. Typisk vil menn merke symptomene i 30-40-års alder, kvinner noe senere i 45-50-års alder (på grunn av langsommere jernoppbygning før menopausen). Siden disse plagene kan ha mange årsaker, er det viktig at primærhelsetjenesten har oppmerksomhet på hemokromatose som en mulig bakenforliggende forklaring. Den såkalte 3A-regelen: Asteni, Artralgi og økning i P-Alaninaminotransferase (P-ALAT), har tradisjonelt vært én mulig tidligindikator på hemokromatoserelaterte plager (16).

P-transferrinmetning er et mål på hvor mye jern som sirkulerer i plasma. En transferrinmetning (fortrinnsvis i prøve tatt fastende) på mer enn 45 % for kvinner og mer enn 50 % for menn kan være en indikator på hemokromatose.

P-ferritin er positivt korrelert til størrelsen av kroppens jernlagre (ferritin og hemosiderin). P-ferritin under 15-20 µg/L tyder på jernmangel, mens verdier over 200 µg/L for kvinner og over 300 µg/L for menn kan være en indikator på hemokromatose. Forhøyet P-ferritin kan også ha andre årsaker, som inflammasjon og leversykdom.

Tabell 1

Tilnærmet sammenheng mellom hyperferritinemi, jernoverskudd og klinisk stadium ved HFE-hemokromatose. Overgang til klinisk stadium varierer mellom enkeltindivider. For eksempel kan en person med P-ferritin på 500 µg/L ha symptomer, mens en annen med P-ferritin på 1200 µg/L ikke trenger ha tegn på sykdom.

Hyperferritinemi (µg/L)	Jernoverskudd	Klinisk stadium
300 – 500	Lett	Preklinisk fase. Tidligsymptomer kan forekomme hos enkelte.
500 – 800	Moderat	OBS overgang til klinisk fase med begynnende symptomer og lett til moderat økning av P-ALAT.
800 – 1500	Stort	Lett – moderat klinisk fase. Noen er friske, fortsatt i preklinisk fase.
1500 til > 6000	Stort – meget stort – massivt	Klinisk fase med økende alvorlighetsgrad

P-ferritin og P-transferrinmetning kan variere over tid. Man må vurdere om inflammasjon kan ha påvirket analyseresultatene. Inflammasjon kan medføre høyere P-ferritin og lavere P-transferrinmetning. For å utelukke andre sykdommer og tilstander som kan gi forhøyet P-ferritin, må prøvemønsteret dokumenteres i 3-4 prøver over en periode på 3-4 måneder eller lenger. Ved sterkt forhøyet P-ferritin over 800 – 1000 µg/L, kan observasjonstiden forkortes. Genotyping av HFE-genet underbygger diagnosen. Påvisning av homozygot mutasjon av C282Y i HFE-genet bekrefter den vanligst forekommende formen for hemokromatose, men en negativ test for C282Y-varianten utelukker ikke helt disposisjon for å utvikle hemokromatose, se vedlegg 3.

MR kan brukes for å påvise jernavleiring i lever. Leverbiopsi med jernfarging, gullstandard i diagnostikken, brukes i dag kun for å kartlegge leverfibrose eller cirrhose. Grad av leverfibrose kan også evalueres non-invasivt ved bruk av elastografi.

Pasienter kan anbefales å informere søsken og voksne barn om arvelig hemokromatose slik at de kan få kontrollert jernstatus.

5. BEHANDLING OG OPPFØLGING

Behandling av HK er regelmessig blodtapping (venesectio) som foregår i to faser: Først intensiv terapeutisk venesectio med kort intervall på 1-2 uker for å fjerne jernoverskuddet og deretter livslang vedlikeholdsbehandling med venesectio 3-4 ganger per år for å forebygge nytt jernoverskudd. Vanligvis tappes 450-500 mL blod inntil jernoverskuddet er eliminert. Ved hver tapping fjernes ca. 250 mg jern, bundet til hemoglobin. Behandlingsmålet er fall i P-ferritin til 50-100 µg/L (1-3). Ved tilløp til anemi med B-hemoglobin (B-Hb) under nedre referansegrense, økes intervallene. De første tappingene vil normalt føre til et fall i B-Hb på 1-3 g/dL avhengig av utgangsnivå. B-Hb vil deretter stabiliseres inntil jernoverskuddet er fjernet. Stabil B-Hb tross intensiv tapping er bevis på at pasienten har/har hatt et mobiliserbart jernoverskudd lokalisert hovedsakelig i hepatocytene. Etter avsluttet terapeutisk tapping, anbefales det å vente med kontroll av blodprøver i ca. 6 måneder for å observere om P-ferritin stiger på nytt og i så fall hvor mye. Her er det stor variasjon. Dersom kontrollen viser økning av P-ferritin med tilløp til reakkumulering av jern, må man ta stilling til om pasienten skal tilrås livslang vedlikeholdsbehandling med tapping 3-4 ganger per år. Dette kan med fordel oppnås ved å anbefale at ellers friske personer med primær hemokromatose blir blodgiver med kontroll av P-ferritin hos fastlegen (4). Dersom slike personer ikke godkjennes som blodgiver, må vedlikeholdsbehandlingen utføres av primær- eller spesialisthelsetjenesten.

I vedlikeholdsfasen er målsettingen å holde P-ferritinverdiene innenfor 50-100 µg/L etter terapeutisk nedtapping (1-3). Det oppnås hos de fleste ved 3-4 blodtappinger per år. P-transferrinmetningen er ikke pålitelig som behandlingsmål og brukes derfor ikke til dette formålet. Alder, pasientens subjektive opplevelse av venesectio, praktisk gjennomføring, kronisk sykdom, overvekt og andre hensyn kan gi grunn for å individualisere behandlingsmålet, som likevel alltid bør ligge lavere enn øvre referansegrense for P-ferritin, som er 200 – 300 µg/L. Noen pasienter er svært sensitive for P-ferritin-økning og har god subjektiv effekt av lav P-ferritin, mens andre tolererer et høyere nivå. Pasientens opplevelse av positiv effekt på livskvaliteten bør vektlegges ved fastsettelse av behandlingsmålet for P-ferritin i vedlikeholdsbehandlingen.

P-ferritingrensen for å starte terapeutisk venesectio diskuteres i litteraturen, og det har hittil vært ulik praksis i landets helseforetak om hvilken grenseverdi som skal benyttes for å starte behandling. Eksisterende internasjonale retningslinjer (1-3) og tidligere publikasjoner (17) er entydige på at P-ferritin ≥ 1000 µg/L må behandles på grunn av fare for levercirrhose. Det er noe varierende meninger om behandling når P-ferritin ligger mellom 300 og 1000 µg/L. Jernavleiring i vev er en dynamisk prosess, og økte jernlagre oppstår gradvis. Det er stor variasjon i toleransegrensene for å utvikle kliniske symptomer og sykdom, og jernets stimulering av oksidativt stress i cellene med begynnende celledskade starter lenge før det oppstår fibrose i lever. Den betydelige variasjonen i individuell toleranse for jernoverskudd hos hemokromatosepasienter med P-ferritin i området 300 til 1000 µg/L indikerer at kritisk terskel for et toksisk jernoverskudd, og dermed også for P-ferritin, varierer. Selv

om det ved P-ferritin < 1000 µg/L er mindre sannsynlighet for å utvikle alvorlig leverskade (1-3), utelukker ikke det kliniske symptomer som kronisk tretthet og leddsmerter .

I disse retningslinjene har vi valgt P-ferritin på 500 µg/L som en generell grense for å vurdere indikasjon for terapeutisk årelating. Kliniske symptomer og/eller økte leverskademarkører bør føre til blodtapping. Dette er faglig sett et forsvarlig kompromiss som balanserer ønsket om å unngå unødvendig sykeliggjøring og overbehandling, og «føre var» - prinsippet for å forebygge sykdom (18). Én studie anbefaler at pasienter med P-ferritin ≥ 800 µg/L bør bli behandlet som forebyggende tiltak uten økte leverskademarkører (3). En annen publikasjon viser at forhøyet P-ferritin generelt er assosiert med økt mortalitet (19). Pasienter med HK og tidligplager skulle derfor kunne ha fordel av behandling selv ved lavere P-ferritin (18). Ulike metoder for måling av P-ferritin kan gi noe varierende tallverdier. Tolkningen må også skje i relasjon til lokale referansegrenser.

Behandlingsstart anbefales ved P-ferritin ≥ 500 µg/L, dersom det foreligger økte leverskademarkører (økt P-ALAT) eller kliniske tidligsymptomer på HK. Behandlingsstart ved P-ferritin ≥ 800 µg/L anbefales selv om det ikke foreligger leverskader eller tydelige kliniske symptomer. Dette forutsetter at andre mulige årsaker til forhøyet P-ferritin er ekskludert. Hos pasienter med klare tidligplager av HK kan det vurderes å innlede behandling allerede ved P-ferritin 300 µg/L, dersom det også foreligger en økt P-transferrinmetning (> 45/50 %).

Ulik holdning til spørsmålet om indikasjon for start av blodtapping, særlig i forebyggende hensikt, er en hovedgrunn til varierende pasientbehandling. Avgjørelse om forebyggende tapping bør ikke ensidig baseres på P-ferritin, men på en helhetlig vurdering av kjønn, alder, komorbiditet, HFE-genotype, slektsanamnese og andre forhold som kan ha betydning. Unge individer, særlig kvinner, som ellers oppfyller diagnostiske kriterier, bør tilbys tapping eller anbefales å bli blodgiver ved P-ferritin på 200 -300 µg/L.

Bruk av erythrocyttaferese gir ikke bedre resultat enn tapping av fullblod (20). Kelatorer er ikke godkjent som behandling av HFE-hemokromatose, men kan søkes brukt ved sjeldne hemokromatose varianter; for eks. ved ferroportinsykdom, når blodtapping ikke hjelper (se Vedlegg 3).

6. KOSTHOLDSRÅD

Det finnes ingen kost eller diett som kan erstatte blodtapping ved primær HK (21, 22). Forandringer av kosten for å minske eller fjerne jerninntaket er vanligvis unødvendig. Behandling med regelmessig blodtapping vil fjerne jernoverskuddet effektivt og forhindre ny skadelig økning. HK-pasienter bør spise en vel balansert kost med naturlig jern, men unngå matvarer med jernberikning og jerntabletter. Ved stort jernoverskudd og særlig ved tegn på leversykdom (høy aktivitet av leverenzymmer i plasma, leverfibrose o.a.) før og under terapeutisk venesectio, bør pasienten ikke innta alkohol. Etter avsluttet behandling anbefales pasienten å følge de vanlige helserådene for alkoholbruk, eventuelt modifisert i tråd med vanlig medisinsk praksis dersom det fortsatt er tegn på parenkymal leveraffeksjon.

Det bør anbefales å være forsiktig med rå skalldyr (østers og andre skjell) fra varme farvann. Bakterien *Vibrio vulnificus* finnes naturlig mange steder i varmt kystvann. Denne bakterien kan gi infeksjon ved inntak av forurensede skjell som er rå eller dårlig kokt. Bakterien kan også passere

gjennom åpne sår ved håndtering av forurenset sjømat eller ved bading i forurenset vann. Bakterien er «jernelskende» og formerer seg mye raskere ved høye jernkonsentrasjoner. Personer med hemokromatose er en av flere risikogrupper der en slik infeksjon kan gi økt risiko for alvorlige følgeskader (23).

7. GJENBRUK AV FRISKT BLOD FRA PASIENTER MED PÅVIST HK

Primær HK er i seg selv ingen sykdom. Det er ingen medisinske grunner for ikke å bruke blodet fra symptomfrie individer som transfusjonsblod (3, 24, 25). I disse retningslinjene anbefales derfor at tapping av personer med primær HK i vedlikeholdsfasen kan skje ved transfusjonshelsetjenesten. Det er ca. 35.000 individer i vårt land som har homozygot arv for primær HK. Dersom man forsiktig anslår at 15 % trenger vedlikeholdsbehandling, utgjør det rundt 10.000 liter blod i året. Dette er en betydelig ressurs som ikke kan neglisjeres.

Derfor presiseres i disse retningslinjene følgende:

- Blod fra personer med primær HK, som ellers tilfredsstiller kravene til å bli blodgiver, kan brukes til transfusjoner.
- Blod med P-ferritin under 500 µg/L gjenbrukes til transfusjoner som standard prosedyre.
- I vedlikeholdsfasen anbefales alle personer med primær HK å melde seg som blodgivere. Disse individene må fortsette med blodtapping hele livet og utgjør derfor en spesielt stabil gruppe blodgivere.

VEDLEGG 1. KORT OPPSUMMERING AV ANBEFALINGENE

Dette vedlegget inneholder en kortfattet oversikt over de faglige prosedyrer og anbefalinger for diagnostikk, behandling og oppfølging av primær hemokromatose slik de er beskrevet i denne publikasjonen.

Vedlegget kan benyttes som en hurtigreferanse til hjelp for fastlegen, og som et bidrag til å sikre en enhetlig prosedyre for behandling og oppfølging av tilstanden i alle landets helseforetak.

DEFINISJONER

Hemokromatose (HK) defineres som økt total mengde av jern i kroppen forårsaket av patologisk avleiring av jern i parenkymale organer, primært lever, men også i makrofager. Primær HK skyldes en genetisk betinget svikt i reguleringsmekanismen for jernopptak fra tarmen, noe som kan føre til en uønsket økning av jernlagrene i kroppen. Primær HK er i seg selv ikke en sykdom, men store jernlagre kan over tid resultere i alvorlige sykdommer og forkortet levetid.

Asymptomatisk HK brukes når det ikke er påvist sekundær sykdom.

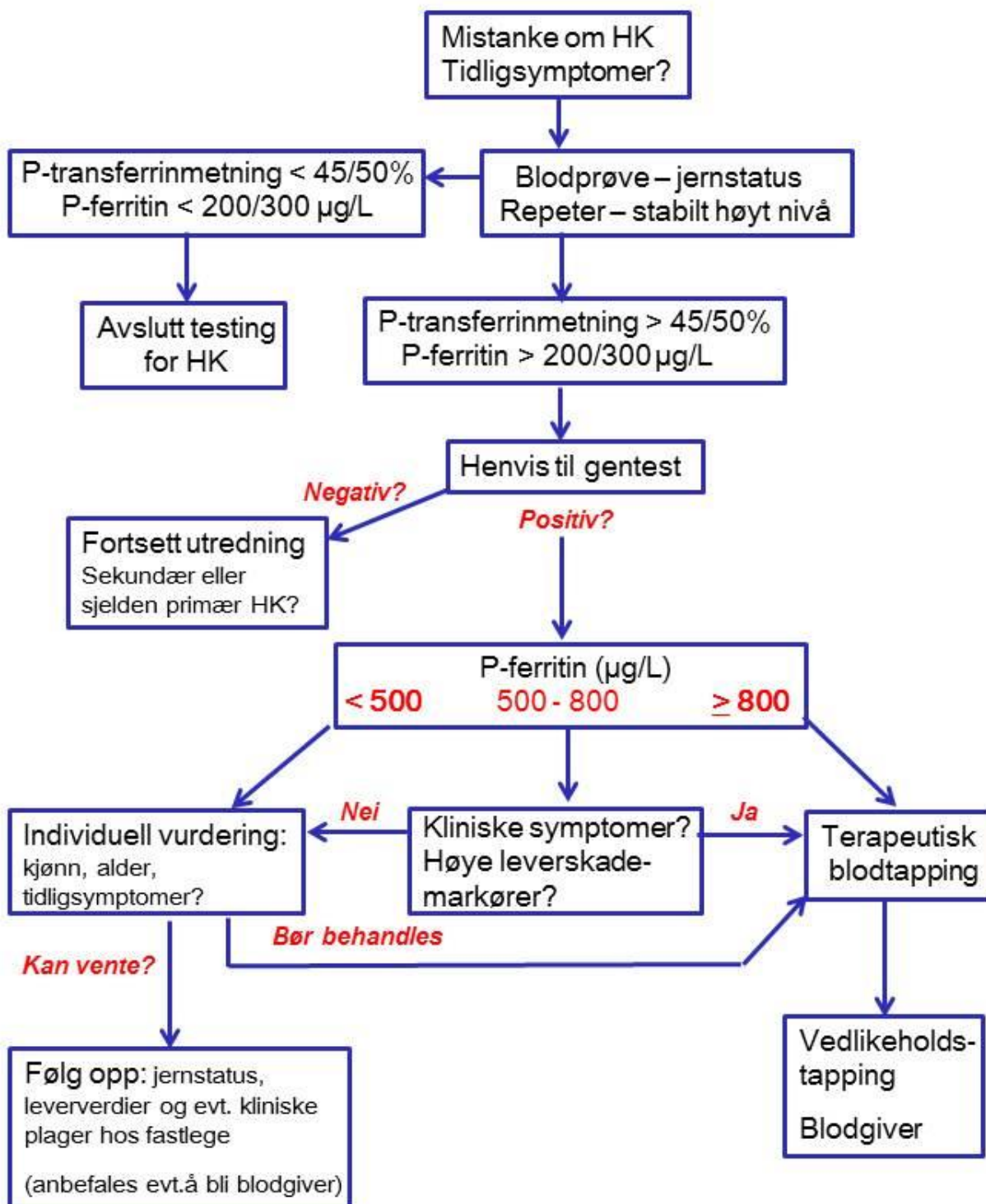
Klinisk HK brukes når jernoverskuddet har forårsaket klinisk manifest sykdom.

DIAGNOSTIKK	PROSEDYRE
<p>Den vanligste innfallsvinkelen til mistanke om HK er uventet høy P-ferritin. Gjentatte analyser over flere måneder med vedvarende høy P-ferritin, underbygget med høy P-transferrinmetning er en sterk indikator på jernoverskudd. Positiv HFE-gentest bekrefter diagnosen, men negativ gentest utelukker ikke HK.</p> <p>Tidligsymptomer er uspesifikke i form av økt tretthet, lette til moderate leddsmerter og lett økt P-ALAT. Senere kommer symptomer på organskade i form av leversykdom, hypotyreose, impotens, diabetes.</p> <p>Sykdommer og overdrevet alkoholinntak som kan gi økt P-ferritin, må utelukkes.</p> <p>Det forekommer også at HK først blir påvist som bakenforliggende forklaring på alvorlige sykdommer, som for eksempel skrumplever og hjertesvikt.</p>	<p>BLODPRØVE</p> <p>P-ferritin > 200 µg/L for kvinner og > 300 µg/L for menn med samtidig P-transferrinmetning > 45 % for kvinner og > 50 % for menn, gir mistanke om hemokromatose.</p>
	<p>REPETER BLODPRØVE</p> <p>Måling av P-ferritin og P-transferrinmetning gjentas 3-4 ganger over en periode opptil 6 måneder, for å påvise et stabilt biokjemisk hemokromatosemønster. Alternative årsaker til forhøyet P-ferritin må vurderes: Sykdom med innslag av inflammasjon, infeksjon, høyt alkoholinntak, metabolsk syndrom, kronisk leversykdom. P-ferritin øker raskt ved akuttffasereaksjon, mens P-transferrinmetning kan reduseres i slike tilfeller.</p>
	<p>GENTEST</p> <p>Ved stabilt høye verdier av P-ferritin og P-transferrinmetning rekvireres gentest. Positiv gentest underbygger diagnosen. 80-90% av pasienter med HK er C282Y-homozygote, ca. 5 % er sammensatt heterozygote C282Y / H63D. C282Y- og H63D-heterozygote og H63D-homozygote kan få moderat HK.</p> <p>Negativ gentest utelukker ikke primær HK.</p>

BEHANDLING	PROSEDYRE
<p>Behandlingen er veneseccio som inndeles i en intensiv, terapeutisk fase for å fjerne jernoverskuddet, etterfulgt av livslang vedlikeholdstapping for å motvirke nytt jernoverskudd.</p> <p>Hver tapping er på ca. 450-500 mL blod.</p> <p>Det er stor individuell variasjon i toleranse for høye jernlagre. De anbefalte grenseverdiene for behandlingsstart balanserer hensynet til nytten av forebyggende behandling mot «overbehandling» og sykeliggjøring av ellers friske individer.</p>	<p>P-ferritin ≥ 500 $\mu\text{g/L}$ anbefales som en generell grenseverdi for å vurdere indikasjon for veneseccio. Både lavere og høyere terskel kan vurderes utfra alder, kjønn, symptomer og tegn på organskade. Unge individer med positiv gentest i 20-30-års alder, bør tilbys forebyggende behandling (eventuelt søke godkjenning som blodgiver) ved P-ferritin på 200-300 $\mu\text{g/L}$.</p> <p>Hos eldre pasienter > 70 år kan man vurdere å heve grensen, men høy alder er i seg selv ingen kontraindikasjon mot veneseccio.</p> <p>Ved P-ferritin ≥ 800 $\mu\text{g/L}$ anbefales terapeutisk veneseccio uansett klinisk stadium av HK.</p> <p>BEHANDLING</p> <p>Pasienten tappes terapeutisk ukentlig inntil nivået av P-ferritin har kommet ned til 50-100 $\mu\text{g/L}$. I enkelte tilfeller kan behandlingsmålet individualiseres, men bør som regel ligge under øvre referansegrense for P-ferritin, som er 200 – 300 $\mu\text{g/L}$.</p> <p>Hb kontrolleres under behandlingen. Stabil Hb tross intensiv tapping er bevis på at pasienten har/har hatt et mobiliserbart jernoverskudd. Ved tilløp til anemi økes intervallene.</p>

VEDLIKEHOLD	PROSEDYRE
<p>Etter avsluttet terapeutisk blodtapping er det som regel behov for livslang vedlikeholdsbehandling med tapping 3-4 ganger i året for å forebygge et nytt jernoverskudd. Vedlikeholdsbehandling kan utføres ved at personen blir blodgiver.</p>	<p>En økning av P-ferritin på 50 – 100 % 6 måneder etter avsluttet terapeutisk veneseccio indikerer behov for vedlikeholdsbehandling. Målet er et stabil P-ferritin på 50 – 100 $\mu\text{g/L}$. Fastlegen følger opp kontrollen med P-ferritin i vedlikeholdsfasen, minimum én gang i året. Blod fra ellers friske personer med primær HK og P-ferritin < 500 $\mu\text{g/L}$ kan rutinemessig benyttes av transfusjonstjenesten. Dersom slike personer ikke godkjennes som blodgiver, må vedlikeholdstappingen utføres av helsetjenesten.</p>

VEDLEGG 2: FLYTSKJEMA FOR DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING



VEDLEGG 3: KLASSIFISERING AV PRIMÆR HEMOKROMATOSE

Det er med dagens viten (26) vanlig å dele inn primær hemokromatose slik:

RELATERT TIL HEPCIDIN

Autosomalt recessivt:

- Hemokromatose assosiert til mutasjoner i *HFE*-genet på kromosom 6;
 - *C282Y* homozygot (vanligste mutant)
 - *C282Y/H63D* sammensatt (compound) heterozygot
- Juvenilt arvelig jernoverskudd;
 - Mutasjon i *HJV* (*hemojuvelin*)-genet på kromosom 1
 - Mutasjon i *HAMP* (*hepcidin antimicrobial peptide*) på kromosom 19
- Mutasjoner i *TfR2*-genet på kromosom 7

Autosomalt dominant:

- Ferroportin sykdom; mutasjoner i *Ferroportin* (*SLC40A1*)-genet på kromosom 2

IKKE RELATERT TIL HEPCIDIN (sjeldne)

Autosomalt recessivt:

- Aceruloplasminemia; mutasjon i *ceruloplasmin*-genet på kromosom 3
- Medfødt atranferrinemia; mutasjon i *transferrin*-genet på kromosom 3

En alternativ inndeling av HK er slik (27):

- | | |
|---------|---|
| Type 1: | HFE-relatert arvelig HK. |
| Type 2: | Juvenil arvelig HK |
| Type 3: | TfR2-relatert arvelig HK |
| Type 4 | Ferroportin-relatert jernoverbelastning |

VEDLEGG 4: AKTUELLE FAGFORA OG ORGANISASJONER

Hemokromatose og tilhørende problematikk med skadelig oppbygning av jernlagre i kroppen er en tilstand som involverer flere medisinske fagområder. Hemokromatose blir derfor en multidisiplinær tilstand som berører flere medisinske spesialiteter, slike som medisinsk biokjemi, indremedisin, gastroenterologi, hematologi og allmenntmedisin. Informasjon og vitenskapelige artikler om hemokromatose kan derfor søkes og finnes under flere fagspesialiteter.

PASIENTFORBUND

IAHA - *International Alliance of Hemochromatosis Association*. Internasjonalt verdensomfattende forbund. www.bioiron.org

EFAPH - *European Federation of Associations of Patients with Hemochromatosis*. Europeisk pasientforbund, med nasjonale pasientforbund tilknyttet. www.efaph.eu

NHF - *Norsk Hemokromatoseforbund* (Nasjonalt Pasientforbund – Tilsluttet EFAPH og IAHA) www.hemokromatose.no/

FAGLIGE MØTEPLASSER

Vitenskapelig komité - Norsk Hemokromatoseforbund *

EIC - *European Iron Club* - Vitenskapelig og medisinsk-faglig møteplass for forskere og klinikere innenfor jernmetabolisme og jernrelaterte sykdommer. <http://www.european-iron-club.eu/>

Norsk Selskap for Hematologi – Har utgitt handlingsprogram-for-hemokromatose i 2009

<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/blod/hemokromatose-handlingsprogram-for-hemokromatose>

Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi

Norsk Forening for Indremedisin

Norsk Gastroenterologisk Forening

Norsk Forening for Allmenntmedisin

* Både de nasjonale og internasjonale forbundene har tilknyttet uavhengige vitenskapelige komitéer som rådgivere. Disse vitenskapelige komitéene består av fagmedisinere som har spesiell kompetanse og interesse av å arbeide med HK og HK-relaterte problemstillinger.

REFERANSER

- (1) Van Bokhoven MA, van Deursen CT, Swinkels DW. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *BMJ* 2011;342:c7251. (15 pages)
- (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 et al. Hepatology. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD. 2011;54(1):328-43.
- (4) Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood* 2010;116(3):317-25.
- (5) Gan EK, Powell LW, Olynyk JK. Natural history and management of *HFE*-hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2011;31(3):293-301.
- (6) Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. Iron Metabolism in Man. Chap. 6, p. 131. Oxford/Blackwell Scientific Publications, 1979.
- (7) Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313(20):1256-62.
- (8) Niederau C, Fischer R, Purschel A et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterol* 1996;110:1107-19.
- (9) Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13(4):399-408.
- (10) Ganz T. Hfeidin, a key regulator of iron metabolism and a mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
- (11) Thorstensen K, Kvitland MA, Irgens WO et al. Screening for C282Y homozygosity in a Norwegian population (HUNT2): The sensitivity and specificity of transferrin saturation. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70: 92-7.
- (12) Åsberg A, Hveen K, Thorstensen K et al. Screening for hemochromatosis: High prevalence and low morbidity in an unselected population of 65238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36: 1108-15.
- (13) Distant S, Berg JP, Lande K et al. High prevalence of the hemochromatosis-associated Cys282Tyr HFE gene mutation in a healthy Norwegian population in the city of Oslo, and its phenotypic expression. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(5):529-34.
- (14) Åsberg A, Hveem K, Kannelønning K, Irgens WØ. Penetrance of the C28Y2/C282Y genotype of the HFE gene. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1073-7.
- (15) Distant S, Berg JP, Lande K et al. HFE gene mutation (C282Y) and phenotypic expression among a hospitalised population in a high prevalence area of haemochromatosis. *Gut* 2000;47(4):575-9.

- (16) Brissot P, Guyader D, Loréal O et al. Clinical aspects of hemochromatosis. *Transfus Sci* 2000;23:193-200.
- (17) Beutler E. Iron storage diseases: Facts, fiction and progress. *Blood Cells Mol Diseases* 2007; 39:140-7.
- (18) Zoller H, Finkenstedt A. Should C282Y homozygotes with mild iron overload be treated? *J Hepatol* 2015;62:510-1.
- (19) Ellervik C, Marott JL, Tybjerg-Hansen A et al. Total and cause-specific mortality by moderately and markedly increased ferritin concentrations: general population study and metaanalysis. *Clin Chem* 2014;60(11):1419-28.
- (20) Sundic T, Hervig T, Hannisdal S et al. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus* 2014; 12 Suppl 1: s84-9.
- (21) Borch-Johnsen B. Primær hemokromatose og jern i kosten. *Tidsskr Nor Legefor* 1997; 117:3506-7.
- (22) Barton JC, McDonnell SM, Adams PC et al. Management of Hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129(11):932-9.
- (23) Bullen JJ, Spalding PB, Ward CG, Gutteridge JM. Hemochromatosis iron and septicemia caused by *Vibrio vulnificus*. *Arc Intern Med* 1991;151:1606-9.
- (24) Sanchez AM, Schreiber GB, Bethel J et al. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). Prevalence, donation practices, and risk assessment of blood donors with hemochromatosis. *JAMA* 2001;286(12):1475-81.
- (25) Pennings G. Demanding pure motives for donation: the moral acceptability of blood donations by haemochromatosis patients. *J Med Ethics* 2005;31:69-72.
- (26) Pietrangelo A. Hemochromatosis: an endocrine liver disease. *Hepatology* 2007;46:1291-330.
- (27) Brissot P, Jacquet EB, Troadec MB et al. Molecular diagnosis of genetic iron-overload disorders. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10(6):755-63.