

**Diplomarbeit**

**Therapiemöglichkeiten der Hämochromatose**

**Aktueller Stand und zukünftige Therapieoptionen**

eingereicht von

**Andrea Emilia Serban**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.in med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler**

und

**Univ.-Prof. Dr.med. univ. Akos Heinemann**

Graz, 15.02.2025

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 15.02.2025

Andrea Emilia Serban eh.

## Danksagung

Hiermit möchte ich mich an erster Stelle herzlichst bei Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler für die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Ebenso gilt der Dank meinem Zweitbetreuer Univ.-Prof. Dr.med. univ. Akos Heinemann.

Eine große Dankbarkeit möchte ich dem Land Österreich und der Medizinischen Universität Graz aussprechen. Hier habe ich die Chance bekommen Medizin zu studieren und meinen Traum, Ärztin zu werden, einen Schritt näherzukommen.

Bedanken möchte ich mich bei der Österreichischen Hochschüler\*innenschaft für die schöne Zeit, zugleich auch für die Möglichkeit der Mitarbeit in der Curricularkommission sowie auch in der Studien-, und Universitätsvertretung Humanmedizin. In zahlreichen Habilitationsverfahren und Berufungskommissionen durfte ich mitwirken, wobei Begegnungen entstanden sind, für die ich sehr dankbar bin. Stets wurde mir Vertrauen, Dankbarkeit und Wertschätzung bei dieser Arbeit entgegengebracht.

Wenn ich an meine Studienzeit zurück denke, möchte ich an die schöne und prägende Zeit mit Freunden, Studienkolleg\*innen, sowie auch Klinikkolleg\*innen festhalten.

Zwei wichtige Menschen, die mich mein ganzes Leben geprägt haben, sind meine Eltern, Tatiana und Emil. Sie haben mich all die Jahre finanziell unterstützt und mir somit meinen großen Traum ermöglicht. Sie haben mich immer stets ermutigt und mich immer wieder erinnert, welche Werte einen als Menschen, auf den richtigen Weg bringen. Ohne meine Eltern, würde ich heute nicht an diesem Punkt in meinem Leben stehen.

*Mami si Tati, sunteti cei mai buni parinti, va multumesc pentru tot ce ati facut, ca eu sa imi indeplinesc visul.*

Als Letztes möchte ich meinen Partner und Freund Lukas erwähnen, der mich seit 12 Jahren begleitet. Tief verbunden durch die gemeinsame Leidenschaft für die Medizin, sowie auch Respekt und Wertschätzung innerhalb der Partnerschaft, ist in den letzten Jahren eine Beziehung auf Augenhöhe entstanden.

## Zusammenfassung

Die hereditäre Hämochromatose ist eine Erkrankung, welche durch genetische Mutationen charakterisiert ist, die eine Beeinträchtigung der Hepsidinsynthese bewirken und mit einer Fehlregulation des Eisenstoffwechsels einhergeht. Erhöhte Ferritinspiegel, sowie erhöhte TSAT (Transferrinsättigung)-Werte lassen an eine Hämochromatose denken. Unbehandelt kann die Erkrankung durch eine progressive Eisenablagerung im Gewebe zu Organschäden führen, dabei sind insbesondere die Leber und das Pankreas betroffen. Die frühe Diagnostik mit einer adäquaten Therapieeinleitung ist hierbei essenziell für das Überleben mit einer aufrechterhaltenden Lebensqualität. Umso wichtiger erscheint es, seit Jahrhunderten etablierte Behandlungsmethoden wie die Phlebotomie und neue therapeutische Forschungsansätze kritisch zu evaluieren. Dabei ist die Frage zu erörtern, ob die Phlebotomie noch zeitgemäß ist oder durch neuartige Therapiemöglichkeiten ersetzt werden kann.

Methoden: Um diese Fragestellung zu eruieren wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Das Hauptaugenmerk lag hierbei auf der hereditären Hämochromatose und deren Therapiemöglichkeiten. Es wurden hierbei Fachbücher, und Publikationen der Online Medizindatenbank PubMed herangezogen. Abstracts und Reviews sorgten für ein breites Verständnis und Wissen der Erkrankung. Neben PubMed wurde für die Suche nach innovativen Therapieansätzen und deren Studien auch die Quelle ClinicalTrials.gov verwendet. Wirkstoffe der Chelate wurden in dem Register des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen gesucht.

Ergebnisse: Die Hepsidin-Ferroportin-Achse im Eisenstoffwechsel bietet einige Angriffspunkte, um den Eisenhaushalt zu regulieren. Dabei spielen die Stimulation der Hepsidinexpression, Hepsidin-Agonisten bzw. Hepsidin-mimetische Peptide und die Ferroportin-Inhibition eine bedeutsame Rolle.

Auch wenn einige innovative Therapieansätze sich derzeit in der Forschung befinden, so ist die Phlebotomie weiterhin als bedeutend und nicht ersetzbar zu betrachten. Veränderungen sind in diesem Forschungsfeld spürbar, jedoch hat keine Studie oder Behandlungsansatz dieses Feld bis dato revolutioniert.

## Abstract

Hereditary hemochromatosis is a disease characterised by genetic mutations which cause an impairment of hepcidin synthesis and are associated with a dysregulation of iron metabolism. Elevated ferritin and elevated TSAT (transferrin saturation) levels suggest hemochromatosis. If left untreated, the disease can lead to organ damage due to progressive parenchymal iron deposition, affecting liver and pancreas in particular. Early diagnosis with adequate initiation of treatment is essential for survival and maintaining quality of life. It is therefore all the more important to critically evaluate treatment methods that have been established for centuries, such as phlebotomy and new therapeutic research approaches. The question of whether phlebotomy is still up-to-date or can be replaced by new therapeutic options needs to be discussed.

Methods: A systematic literature research was performed to investigate this topic. The main focus was on hereditary hemochromatosis and its treatment options. Books and publications from the online medical database PubMed were consulted. Abstracts and reviews provided a broad understanding and knowledge of the disease. In addition to PubMed, ClinicalTrials.gov was also used to search for innovative therapeutic approaches and studies. Active substances of chelates were searched in the register of the Federal Office for Safety in Health Care (Register des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen).

Results: The hepcidin-ferroportin axis in iron metabolism offers several points of target to regulate the iron metabolism. Stimulation of hepcidin expression, hepcidin-agonists or hepcidin-mimetic peptides and ferroportin inhibition have an important role to play.

Even though some innovative therapeutic approaches are currently being researched, phlebotomy is still be regarded as a fundamental therapy in hereditary hemochromatosis and therefore irreplaceable. Changes are noticeable in this field of research, but no study or treatment approach has revolutionised this field to date.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	I
Danksagung.....	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	IV
Inhaltsverzeichnis.....	V
Abkürzungen.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis .....	5
Einleitung .....	6
Definition .....	6
Epidemiologie .....	7
Ätiologie .....	7
Eisenstoffwechsel .....	9
Diagnostik.....	13
Labor .....	13
Leberbiopsie.....	15
Organmanifestation und Hämochromatose assoziierte Erkrankungen .....	16
Leber .....	17
Gelenke .....	18
Herz.....	19
Pankreas.....	20
Sexualorgane .....	22
Karzinome.....	23
Nervensystem .....	24
Haut.....	25
Exkurs: Sekundäre Eisenüberladung.....	26
Material und Methoden .....	29

Ergebnisse .....	30
Therapieansätze .....	30
Exkurs: Die Geschichte des Aderlasses.....	31
Phlebotomie.....	31
Erythrozytapherese .....	32
Ernährung.....	33
Protonenpumpeninhibitoren .....	34
Chelate .....	35
Wirkstoff Deferoxamin .....	35
Wirkstoff Deferasirox .....	38
Wirkstoff Deferipron .....	39
Lebertransplantation .....	39
Therapieausblick.....	40
Die Hepcidin-Ferroportin-Achse .....	40
Stimulation der Hepcidinexpression.....	41
Hepcidin-Agonisten .....	41
Rusfertide (PTG 300).....	42
LJPC-401 .....	44
Ferroportin-Inhibitor.....	45
Vamifeport-2763 (VIT-2763).....	45
Genetische Ansatzpunkte.....	46
Diskussion .....	48
Literaturverzeichnis .....	51

## Abkürzungen

AAV 8	Adeno-assoziiertes-Virus 8
ABE 7.10	Adenin-Basen-Editor 7.10
ADAMTS	A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin-1-like Domains
ALD	Alcoholic Liver Disease/ alkoholische Lebererkrankung
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
Apo E4	Apolipoprotein E4
ATP-ase	Adenosintriphosphatase
AV-Knoten	Atrioventrikular-Knoten
BMP	Bone Morphogenetic Protein/ knochenmorphogenetisches Protein
CT	Computertomographie
DCYTB	Duodenal Cytochrom B/ duodenales Zytochrom B
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGVS	Deutsche Gesellschaft Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DMT-1	Divalent Metal Transporter-1/ divalenter Metalltransporter-1
DNA	Deoxyribonucleic Acid/ Desoxyribonukleinsäure
EASL	European Association for the Study of the Liver
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1/ Glukagon-ähnliches-Peptid-1
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GPx4	Glutathionperoxidase 4
HAMP	Hepcidin Antimicrobial Peptide
Hb	Hämoglobin
HbA1C	Hämoglobin A1C

HCC	Hepatocellular Carcinoma/ Hepatozelluläres Karzinom
HFE	High FE/ hohes Eisen
HIC	Hepatic Iron Concentration/ hepatische Eisenkonzentration
HIF-2alpha	Hypoxia Inducible Factor-2alpha
HJV	Hämojuvelin
HMOX 1	Hämoxygenase 1
IL-6	Interleukin-6
INR	International Normalized Ratio
IOS	Iron Overload State
JAK 2	Januskinase 2
LH	luteinisierendes Hormon
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MMP-3	Matrix-Metalloproteinase-3
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease/ nicht alkoholische Fettlebererkrankung
NGS	Next Generation Sequencing
NTBI	Non-Transferrin-Bound-Iron /nicht Transferrin gebundenes Eisen
NTDT	Non Transfusion Dependent Thalassemia / nicht transfusionsabhängige Thalassämie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
ROS	Reactive Oxygen Species/ Reaktive Sauerstoffspezies
SMAD	Small Mothers Against Decapentaplegic
STAT 3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TfR1	Transferrinrezeptor 1
TfR2	Transferrinrezeptor 2
TGF-beta	Transforming Growth Factor-beta

TMPRSS6	Transmembrane Serinprotease 6
TSAT	Transferrinsaturation/ Transferrinsättigung
sTfR	soluble Transferrin Receptor/ löslicher Transferrinrezeptor
siRNA	small interfering Ribonucleinacid/ Ribonukleinsäure
VIT-2763	Vamifeport-2763
ZIP 14	Zinktransporter 14

## Abbildungsverzeichnis

Graphik 1            Physiologischer und pathophysiologischer Eisenstoffwechsel.....12

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1    Genetische und klinische Einteilung der Hämochromatose..... 8

## Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Krankheitsbild der Hämochromatose, dabei werden Manifestationsmöglichkeiten von der Leber bis hin zum Pankreas dargestellt. Um ein besseres Verständnis der Erkrankung zu gewinnen, wird hierbei die Physiologie, sowie auch die Pathophysiologie des Eisenstoffwechsels erklärt. Das Hauptaugenmerk liegt auf der Therapie bzw. dem klinischen Behandlungsmanagement der Hämochromatose. Erwähnt werden dabei bereits etablierte Therapiemöglichkeiten, wie der Aderlass (Phlebotomie) oder das Einsetzen von Pharmaka. Zudem werden neue therapeutische Forschungsansätze beleuchtet und kritisch hinterfragt, um zu evaluieren, ob eine Phlebotomie als obsolet zu betrachten ist und innovative Pharmaka bzw. neuartige Therapieansätze das Feld der Hämochromatose-therapie derartig verändern, dass in naher Zukunft eine Überarbeitung der Leitlinie somit nötig wäre.

## Definition

Die Hämochromatose ist charakterisiert durch eine erhöhte Eisenkonzentration in Körper und Blut, aufgrund einer Fehlregulation im Eisenstoffwechsel, bei welcher das Hormon Hepsidin eine tragende Rolle spielt (1). Ursächlich sind genetische Mutationen, sodass von einer hereditären oder auch primären Hämochromatose gesprochen wird (2). Auch wenn die Begrifflichkeit der hereditären gleichwertig der primären Hämochromatose gilt, findet sich jedoch eher die Bezeichnung der hereditären Hämochromatose.

Im Rahmen von Bluttransfusionen und hämatologischen Erkrankungen, wie beispielsweise die Thalassämie, kann es ebenfalls zu einer Eisenüberladung kommen, wobei diese nicht als Hämochromatose per se gelten (1). Hierbei wird dieser Form eher der Begriff des „Iron Overload State“ (IOS) zugeschrieben (2). Jedoch ist in der Literatur die Bezeichnung der sekundären bzw. erworbenen Hämochromatose oder der sekundären Eisenüberladung geläufig.

Eine erhöhte Eisenaufnahme im Gastrointestinaltrakt, sowie auch die erhöhte Eisenfreisetzung aus Makrophagen, führt zu einer erhöhten Transferrinsättigung (TSAT) und zu einem erhöhten Ferritinspiegel im Blut, was zu einer progressiven Eisenanhäufung in verschiedenen Organen führen kann (3).

## Epidemiologie

In Nordeuropa ist eine Person von 150 bis 220 Personen von der hereditären Hämochromatose mit homozygoten C282Y Genotyp betroffen, was in etwa 0,5% der Gesamtpopulation mit europäischer Abstammung entspricht (1) (4). Dieser vorkommende Genotyp lässt sich in 80% der hereditären Hämochromatose Typ 1 Patient\*innen finden. Die Prävalenz unterscheidet sich je nach geografischer Lage in Europa. Generell ist jedoch zu sagen, dass die Erkrankung häufiger bei Männern zu finden ist, sowie auch häufiger im Alter (3). Die hereditäre Hämochromatose findet sich seltener bei Menschen asiatischer oder afrikanischer Herkunft. Diagnostiziert wird die Erkrankung meist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, jedoch bei Frauen später als bei Männern (5).

Obwohl es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung handelt, lässt sich die Manifestation der Erkrankung im späteren Alter dadurch erklären, dass sich im Laufe der Jahre zunächst eine gewisse Menge an Eisen angesammelt haben muss, damit sich diese Erkrankung bemerkbar macht. Frauen präsentieren sich eher postmenopausal, da durch die Menstruation ungefähr 25 mg Eisen verloren gehen und dieser Effekt des Eisenverlustes bei fehlender Monatsblutung nicht mehr vorhanden ist (6).

## Ätiologie

Ursächlich für die hereditäre Hämochromatose sind hauptsächlich genetische Mutationen, welche die Regulation der Hepcidinsynthese beeinträchtigen (1). Für diese Regulation der Hepcidinexpression ist das HFE (High FE) -Gen verantwortlich. Eine Mutation in diesem Gen sorgt für niedrige Hepcidinspiegel, was zur Folge hat, dass vermehrt Eisen im Körper zirkuliert und dieses sich progressiv in Organen ablagern kann (7). Hauptsächlich finden sich homozygote Mutationen im HFE-Gen, welche im Bereich des Chromosoms 6p22.2, Exon 4 lokalisiert sind (1).

Die HFE-Genmutationen werden als Typ 1 Mutation der hereditären Hämochromatose klassifiziert. Die Mutationen können homozygot oder heterozygot sein (5), wobei heterozygote Mutationen für C282Y, sprich eine Compound Heterozygotie C282Y/H63D oder Compound Heterozygotie C282Y/ S65C, eine geringere laborchemische Ausprägung hinsichtlich Ferritinspiegel oder Serumtransferrinsättigung verursachen (1)(2). Weitere Mutationen im HFE-Gen sind neben C282Y, H63D und S65C (7).

Die ausgeschriebene Form der Abkürzung „HFE“ wird in der meisten Literatur als „High FE“, übersetzt als hohes Eisen, angegeben. Laut Biochemie des Menschen vom Thieme Verlag, wird das „H“ in „HFE“ dem HLA-like zu geschrieben, da das Protein eine Ähnlichkeit zu dem HLA-System besitzt (6).

Neben HFE-Mutationen existieren Genmutationen, welche für Hämojuvelin (HJV) (Typ 2a), Hepcidin (Hepcidin Antimicrobial Peptide, HAMP) (Typ 2b), Transferrin-Rezeptor-2 (Typ 3) oder Ferroportin (SLC40A1) (Typ 4) kodieren, wobei von einer „non-HFE-Hämochromatose“ gesprochen wird (1). Letztere Mutation ist hierbei eine „gain-of-function“- Mutation und wird nicht autosomal rezessiv vererbt, sondern folgt dem autosomalen dominanten Erbgang (3). Die vorher erwähnten Hämochromatose Typen (Typ1-3) sind eine „loss-of-function“- Mutation, welche autosomal rezessiv vererbt werden (1).

Eine Besonderheit zeigt die Hämochromatose Typ 4, welche keine niedrigen, sondern erhöhte Hepcidinspiegel aufweist (2). Die juvenile Hämochromatose (Typ 2) sorgt für eine rapide Eisenakkumulation sowie auch Kardiomyopathien, was eine Diagnose in frühen Jahren mit sich ziehen kann (7).

### **Genetische und klinische Einteilung der Hämochromatose**

Typ	Genetik	Vererbung	Häufigkeit	Labor	Hepcidin
Typ 1	HFE -C282Y -H63D -S65C	autosomal rezessiv	häufig	Transferrinsättigung und Ferritin erhöht	erniedrigt
Typ 2a- juvenil	HJV	autosomal rezessiv	selten	Transferrinsättigung und Ferritin erhöht	erniedrigt
Typ 2b- juvenil	HAMP	autosomal rezessiv	selten	Transferrinsättigung und Ferritin erhöht	fehlend
Typ 3- Transferrin- Rezeptor-2 Defizienz	TfR2	autosomal rezessiv	sehr selten	Transferrinsättigung und Ferritin erhöht	erniedrigt
Typ 4- Ferroportin Erkrankung	FPN -SLC40A1	autosomal dominant	selten	Transferrinsättigung und Ferritin erhöht	erhöht

Adaptiert von Diagnosis and Management of Genetic Iron Overload Disorders (2)

## Eisenstoffwechsel

Eisen ist essenziell für die DNA (engl. Deoxyribonucleic Acid) -Synthese, den Sauerstofftransport, sowie auch für den Energiemetabolismus im menschlichen Körper. Die Aufgabe des Eisenstoffwechsels besteht darin, genug Eisen für den Körper und zelluläre Vorgänge bereitzustellen, jedoch auch zu verhindern, dass sich Eisen in einer schädlichen, gar toxischen Menge anreichert (8).

Im menschlichen Körper befinden sich in etwa drei bis vier Gramm Eisen, wobei der Großteil sich in Erythrozyten befindet. 70% des Eisens, welches im Körper vorkommt, ist als Häm gebunden und wird als Hämoglobin in Erythrozyten gebraucht. Ein kleiner Teil des Eisens befindet sich zudem als Myoglobin in Muskelzellen. Überschüssiges Eisen wird in Hepatozyten als Ferritin gespeichert und kann für die Erythropoese mobilisiert werden, wo täglich über 30 mg Eisen benötigt werden (8).

Makrophagen, welche in der Milz oder im Knochenmark zirkulieren, besitzen die Fähigkeit dieses Eisen am Ende des Lebenszyklus der Erythrozyten, wieder der Erythropoese zur Verfügung zu stellen. Das Eisen wird erneut über Transferrin dem Knochenmark zugeführt, bzw. in der Leber als Ferritin gespeichert (6) (9). Dabei spielt die Hämoxygenase 1 (HMOX 1) in Makrophagen bei der Gewinnung von Eisen aus alten Erythrozyten eine Rolle (10).

Erythroferron wird zur Familie des Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) gezählt und wird von zahlreichen Geweben und erythroiden Vorläuferzellen freigesetzt. Stimuliert wird diese Freisetzung durch Erythropoetin im Rahmen der Erythropoese, da hierfür Eisen für die Hämoglobinsynthese benötigt wird. Die Hpcidinexpression, sowie der Bone Morphogenetic Protein-Small Mothers Against Decapentaplegic (BMP-SMAD) - Signalweg werden gehemmt, was zu einer erhöhten Eisenausbeute für die Blutbildung führt. Hypoxia Inducible Factor- 2alpha (HIF- 2alpha) spielt, wie Erythroferron, eine Rolle im Eisenstoffwechsel, da durch die vermehrte Expression von Divalent Metal Transporter-1 (DMT-1) und Ferroportin in Enterozyten die Eisenausbeute für die Erythropoese erhöht wird. Folglich wird die Synthese von Erythropoetin begünstigt (10).

Über die Nahrung nehmen wir ungefähr ein bis zwei Milligramm Eisen auf, welches zum Großteil im proximalen Abschnitt des Duodenums über DMT-1, einen Metallionentransporter, in die Enterozyten aufgenommen und über Ferroportin aus der Zelle in das Plasma ausgeschleust wird (1)(10).

Eisen aus der Nahrung liegt jedoch vor allem als dreiwertiges Eisen vor, welches in dieser Form nicht resorbierbar ist. Die Duodenal Cytochrom B (DCYTB)- Ferrireduktase, welche sich in der Zellmembran von Enterozyten befindet, ist in der Lage das dreiwertige Eisen in das zweiwertige Eisen zu überführen und es somit transportfähig für DMT-1 zu machen (6).

Das Protein Hephaestin, welches an der Außenmembran der Enterozyten zu finden ist, oxidiert zweiwertiges Eisen zu dreiwertigem Eisen und macht es somit bindungsfähig für Transferrin. Die gleiche Fähigkeit Eisen in dreiwertiges Eisen zu überführen, besitzt auch Coeruloplasmin (6).

Hierbei bietet es sich an, die Eigenschaften des zweiwertigen bzw. des dreiwertigen Eisens kurz zu erläutern. Das dreiwertige Eisen ist schlecht wasserlöslich und an Proteine, wie Transferrin gebunden. Hingegen ist das zweiwertige Eisen wasserlöslich und führt, wenn es im Überschuss vorliegt, über die Fenton-Reaktion zu Sauerstoffradikalen. Diese schädigen Zellen, welche dadurch in den Zelltod übergehen (9).

In Enterozyten wird Eisen, welches vorerst nicht benötigt wird, als Ferritin gespeichert oder wenn Bedarf besteht, über Ferroportin dem Plasma zugeführt. Ferritin, als Speicherform des Eisens, ist in der Lage weitaus mehr als 4500 Eisenatome zu speichern und kann hierbei einen Schutz vor oxidativen Schaden bieten (10).

Das Transferrin, welches in der Leber hergestellt wird, zirkuliert im Blutplasma und fungiert als Transportprotein für das dreiwertige Eisen. Aufgrund der Molekülgröße kann Transferrin die glomeruläre Filtrationsbarriere nicht überwinden. Somit kann Eisen über die Niere nicht eliminiert werden (6).

Zu erwähnen ist, dass die Regulation des Eisenhaushalts hauptsächlich über den Gastrointestinaltrakt erfolgt. Eine kleine Menge von etwa 1mg Eisen kann über Schweiß, Galle und Urin aus dem Körper ausgeschieden werden (6). Jedoch zählt dieser Verlust nicht zu einem aktiven Mechanismus (7).

Über das Zusammenspiel von Hämojuvelin (HJV), HFE-Protein und dem Transferrinrezeptor 2 (TfR2) wird Eisen, welches an Transferrin gebunden ist, aus dem Plasma in den Hepatozyten transportiert (1). Jedoch bindet vor allem das Eisen des Transferrinrezeptor 2 an die alpha 1 und alpha 2 Domäne des HFE-Proteins (11). Eisen und Transporter regulieren somit gemeinsam die Hepcidin Synthese (1).

Transferrinrezeptor 1 kommt in zahlreichen Zellen vor, sowie auch in Hepatozyten. Für die basale Eisenaufnahme in Hepatozyten ist dieser Rezeptor noch entbehrlich, jedoch wichtig für den Anstieg des Hepcidinspiegels. Transferrin bindet, wie schon erwähnt an den Transferrinrezeptor 2, wobei dieser eine geringere Bindungsaffinität als Transferrinrezeptor 1 hat und auf Zellen wie Hepatozyten und Erythroblasten limitiert scheint (10).

Hämojuvelin und das HFE-Protein erhöhen gemeinsam die Expression des HAMP-Gens, welches für Hepcidin kodiert (9). Wobei die Serinprotease Matriptase 2, kodiert durch Transmembrane Serinprotease 6 (TMPRSS6), Hämojuvelin spalten kann (10).

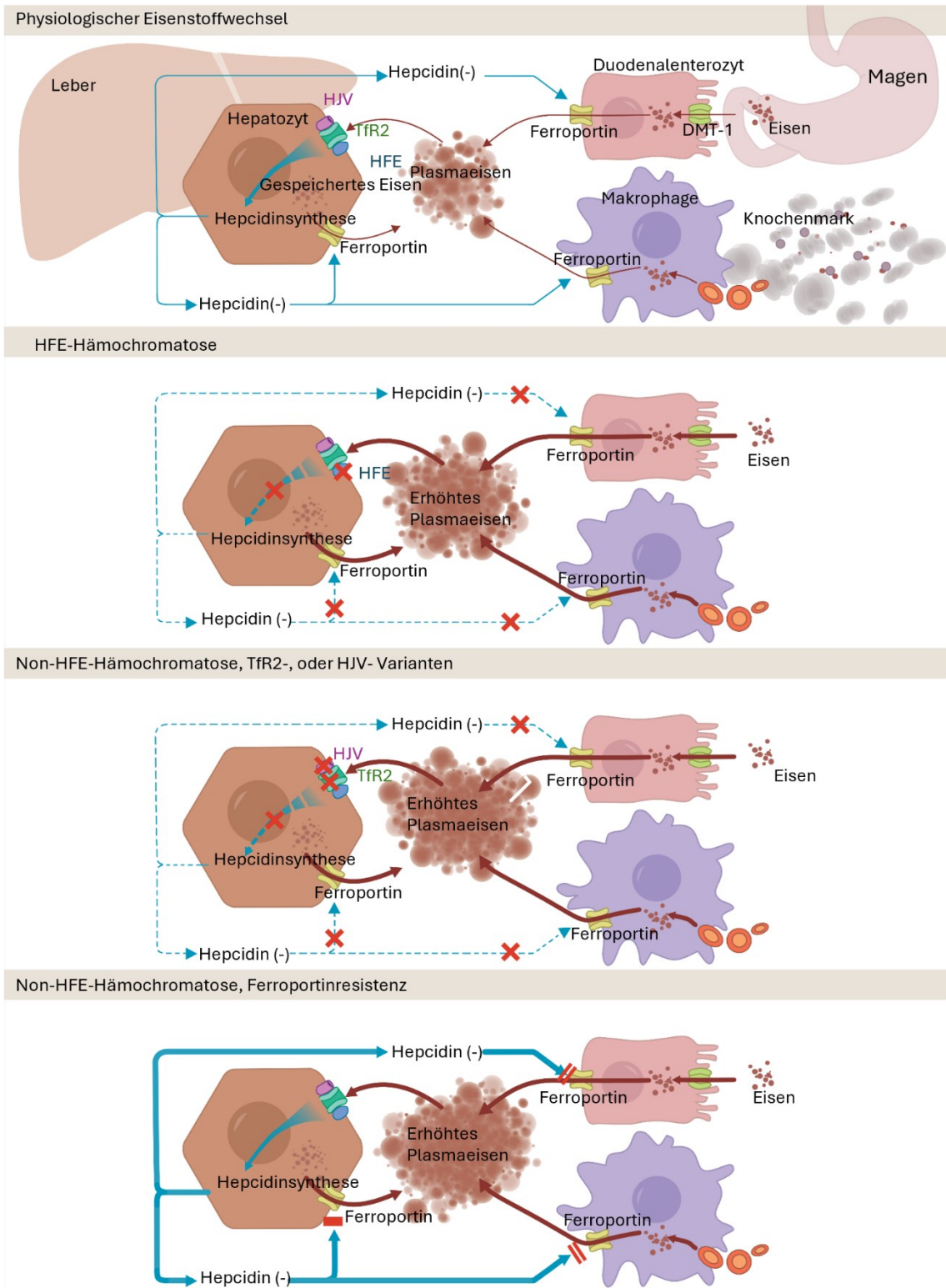
Hepcidin welches in Hepatozyten produziert wird, beeinflusst den Eisenplasmaspiegel, indem es Ferroportin, welches für den Transport von Eisen aus der Zelle verantwortlich ist, in Hepatozyten sowie auch in Enterozyten hemmt. Durch den Einfluss des Hepcidins wird somit die Ausschleusung von Eisen aus den Enterozyten und aus den Hepatozyten unterbunden (1) (6). Hepcidin wird im Rahmen von Infektionen, durch Interleukin-6 (IL-6) vermehrt ausgeschüttet, um den Eisenspiegel im Plasma zu senken (9). Interleukin-6 steuert die Hepcidinexpression über die Aktivierung des Januskinase 2-Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (JAK 2-STAT 3) -Signalwegs (10). Jedoch ist die genaue Rolle des Eisens für Mikroorganismen nicht ausreichend bekannt (6).

Im Rahmen der HFE-Hämochromatose kann durch den fehlenden Einfluss des HFE-Proteins, der TfR2-Rezeptor nicht adäquat Eisen in den Hepatozyten aufnehmen. Demnach kann Hepcidin in Hepatozyten nicht produziert werden. Die Folge ist eine fehlende Down-Regulierung, bzw. eine fehlende Hemmung von Ferroportin in Hepatozyten und Enterozyten. Hieraus resultieren erniedrigte Hepcidin Spiegel im Serum und erhöhte Eisenwerte im Plasma (1).

Bei einer non-HFE-Hämochromatose spielt Hämojuvelin und TfR2 eine Rolle, da der Einfluss dieser auf den Eisenstoffwechsel fehlt. Wie bei der HFE- Hämochromatose fehlt hierbei die Produktion und somit auch die Wirkung von Hepcidin auf Ferroportin. In seltenen Fällen kann es im Rahmen der non-HFE Hämochromatose zu einer fehlenden Wirkung von Hepcidin auf Ferroportin kommen. Dabei spricht man von einer Hepcidinresistenz bei funktionierender Hepcidinproduktion (1).

Durch den Mangel von Hepcidin, wird vermehrt Eisen an Transferrin gebunden, was zu erhöhten TSAT-Werten führt. Ab einem TSAT-Wert von 45 %, kann das Eisen im Plasma nur mehr schwer an Transferrin gebunden werden, wobei von „Non-Transferrin Bound Iron“ (NTBI), gesprochen wird. Ab einem TSAT-Wert von über 75% wird das NTBI als reaktives Plasmaeisen oder auch labiles Plasmaeisen angesehen. Dieses „spezielle“ Plasmaeisen hat die Eigenschaft Sauerstoffradikale zu produzieren, welche Zellorganellen schädigen (12). NTBI kann über den Zinktransporter 14 (ZIP 14) in Hepatozyten sowie auch Pankreaszellen aufgenommen werden und bewirkt intrazellulär den Zellschaden und die Bildung von Sauerstoffradikalen (10).

Erhöhte Eisenspiegel resultieren auch in erhöhte Ferritinspiegel. Ab einem gewissen Punkt kommt es zur Autophagozytose des Ferritins, wobei Hämosiderin als Abbauprodukt entsteht. Es enthält zahlreiche Eisenmoleküle und belastet die Organe, wobei von einer Hämosiderose gesprochen wird (6).



HJV: Hämojuvelin, TfR2: Transferrinrezeptor 2, DMT-1: Divalent Metal Transporter-1

Adaptiert von Hemochromatosis, Olynyk J und Ramm G, aus The NEW England journal of medicine (1)

## Diagnostik

Aufgrund des langsamen Prozesses der Eisenakkumulation im Körper, kann die Erkrankung für Jahrzehnte subklinisch verlaufen, wobei sich Patient\*innen somit oft spät präsentieren. Als Erstmanifestation zeigen Patient\*innen Symptome wie Müdigkeit und/oder Gelenkschmerzen. Dies wird aufgrund der unspezifischen Symptomatik oft missinterpretiert und nicht sofort der Hämochromatose zugesprochen. Die Leberzirrhose mit Bronzediabetes, wobei sich spätestens hier das „typische Bild“ einer Hämochromatose präsentiert, zeigt sich nochmals Jahre später (12). Wobei zu sagen ist, dass heutzutage dieses prägnante Bild eher weniger zu sehen ist. Eine Diagnostik hinsichtlich Hämochromatose sollte erfolgen, wenn Patient\*innen mit Symptomen der Müdigkeit und Gelenksbeschwerden vorstellig werden oder eine positive Familienanamnese betreffend einer Hämochromatose besteht. Des Weiteren geben eine bereits chronische Lebererkrankung oder Malignität, nennenswert ist hierbei das hepatozelluläre Karzinom (HCC) oder ein Diabetes mellitus, Anlass für eine genaue Abklärung (3). Wurde die Diagnose der hereditären Hämochromatose gestellt, ist es ratsam auch Verwandte ersten und zweiten Grades auf diese Erkrankung zu testen (13).

## Labor

Verdächtige Laborwerte für eine Eisenüberladung, bzw. eine Hämochromatose sind Ferritinspiegel über 300 ng/ml für Männer bzw. 200 ng/ml bei Frauen, sowie ein TSAT-Wert über 45% (5). Laut den Clinical Practice Guidelines der European Association for the Study of the Liver (EASL) gilt ein TSAT- Wert für Frauen größer als 45 % und für Männer größer 50% als erhöht (3). Ein normaler TSAT-Wert kann in den meisten Fällen eine Hämochromatose ausschließen (7). Des Weiteren können Eisenspiegel, die totale Eisenbindungskapazität und die Leberenzyme, wie die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Alanin-Aminotransferase (ALT), weitere Hinweise auf das Vorliegen einer Eisenüberladung bzw. auf eine Leberbeteiligung geben (2). Nicht außer Acht zulassen ist, dass eine Erhöhung des Ferritins auch durch andere Erkrankungen verursacht sein kann. Dazu gehören Alkoholismus, Infektionen, eine ineffektive Erythropoese oder eine nicht-alkoholische Steatohepatitis. Bei regelmäßigem Alkoholkonsum sollte daher nach einer dreimonatigen Abstinenz das Ferritin erneut ausgewertet werden (2).

In einer großen Querschnittsstudie im niedergelassenen allgemeinmedizinischen Bereich, zeigten 84% der Männer und 73% der Frauen, welche homozygot für C282Y waren, erhöhte TSAT-Werte. Ferritinwerte über 300 µg/l zeigten sich in 88% der Männer und in 72% der Frauen ließen sich Ferritinwerte über 200 µg/l nachweisen (3).

Laut Palmer et al. lässt sich mithilfe von löslichem Transferrinrezeptor (sTfR) im Blut, zwischen erhöhtem Ferritin im Rahmen einer systemischen Entzündung und einer Eisenüberladung differenzieren, da dieser Parameter kein Akut-Phase-Protein ist (2).

Der Beginn und der Schweregrad der Erkrankung korreliert mit dem Mangel des Hepcidinspiegels und manche Wissenschaftler\*innen sehen bei der Bestimmung dieses Spiegels einen Vorteil hinsichtlich spätere Therapieplanung. Jedoch wird auch klargestellt, dass dieser Spiegel stark schwanken kann. Die Bestimmung des Hepcidinspiegels wird nach Leitlinien nicht empfohlen (3).

Bei suspekten Laborwerten und bekannter Eisenüberladung oder diagnostizierter HFE-Mutation bei Verwandten ersten Grades, sollte eine genetische Testung hinsichtlich HFE-Mutationen stattfinden. Dazu zählen homozygote Mutationen für C282Y oder compound-heterozygote Mutationen C282Y/H63D oder C282Y/S65C (2). Eine alleinige compound-heterozygote Mutation für C282Y/H63D erscheint unzureichend zu sein, um eine klinisch signifikante Ausprägung der Hämochromatose zu verursachen. Hierbei müssen Umweltrisikofaktoren oder sogar zusätzliche genetische Risikofaktoren beitragen, die das Fortschreiten einer Lebererkrankung begünstigen, um den Phänotyp einer Hämochromatose in Erscheinung treten zulassen (3). Sehr selten verursacht diese genetische Zusammensetzung einen ausgeprägten Phänotyp der Eisenüberladung in Abwesenheit von Risikofaktoren (3). Eine Gentypisierung für H63D ist nicht zwingend notwendig für die Diagnose einer Hämochromatose und den weiteren Therapieverlauf. Jedoch wird in den meisten Laboren im Rahmen der Mutationstestung für HFE-Hämochromatose, die Variante C282Y und H63D gleichzeitig in einem Test mitbestimmt (3).

Lässt sich keine HFE-Mutation nachweisen und der Verdacht einer Hämochromatose weiterhin besteht, kann eine non-HFE-Mutation in Frage kommen (2). Bevor eine Sequenzierung des HFE-Gens und die Testung auf eine non-HFE Hämochromatose durchgeführt wird, findet zunächst eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber statt. In selten Fällen kann eine Leberbiopsie aufschlussreich sein (3).

Liegt die Transferrinsättigung bei erhöhtem Ferritinwert unter 45%, sollten Erkrankungen die eine Hyperferritinämie begünstigen ausgeschlossen werden. Auszuschließen sind Lebererkrankungen, welche unter anderem durch Alkohol begünstigt worden sind, aber auch Fettlebererkrankungen (3). Hilfreich sind hierbei weitere laborchemische Parameter und eine Abdomensonographie. Bleibt die Ursache der Hyperferritinämie weiterhin unklar, so kann die Diagnostik mit einer Magnetresonanztomographie der Leber und der genetischen Testung auf eine non HFE-Hämochromatose erfolgen (3).

## Leberbiopsie

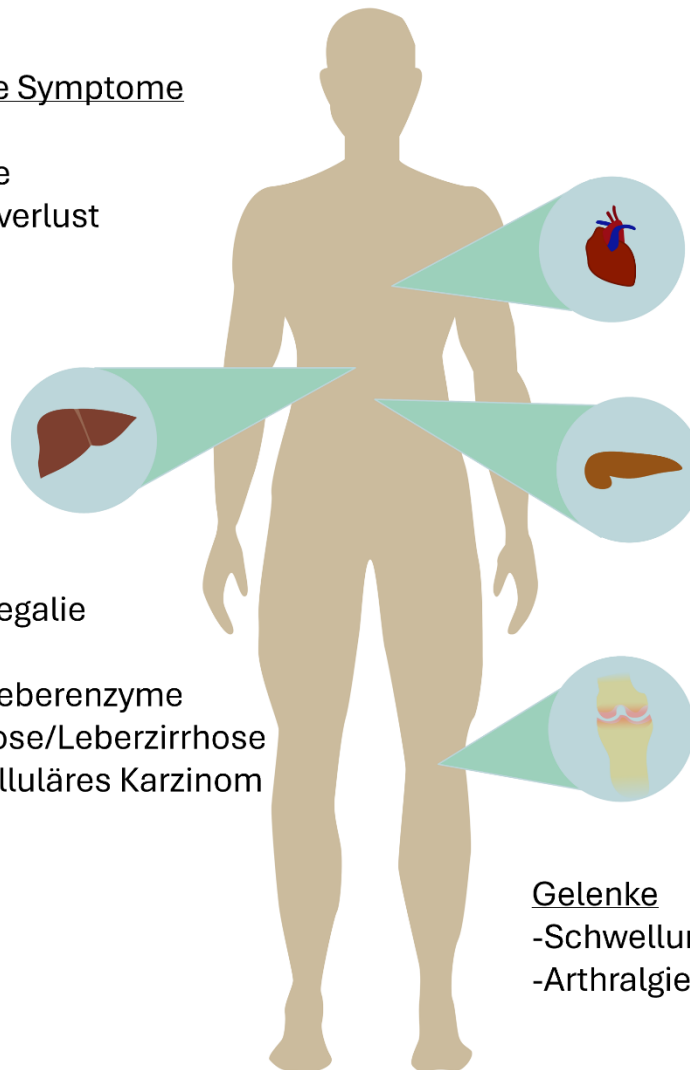
Die Leberbiopsie wird zur Diagnose der Hämochromatose bzw. der Eisenüberladung kaum eingesetzt. Bei unklarer biochemischer Eisenüberladung und einer nicht homozygoten Mutation für C282Y, kann neben der Magnetresonanztomographie der Leber die Leberbiopsie hilfreich sein (3).

Die Hämochromatose kann zu einer Leberfibrose und weiterhin zu einer Leberzirrhose führen. Die Leberbiopsie kann bei Ferritinwerten über 1000 µg/l und/oder erhöhten Leberfermenten, um die Pathologie der Leberfibrose zu erheben, durchgeführt werden. Bei einem Serumferritinspiegel unter 1000 µg/l ist das Fibrose Risiko vernachlässigbar und somit die Leberbiopsie obsolet. Die Leberbiopsie bleibt den Patient\*innen vorbehalten, bei denen eine Leberzirrhose nicht sicher bestätigt oder ausgeschlossen werden kann. Wird im Rahmen der Leberelastographie ein Wert zwischen 6,4 kPa und 12 kPa (Kilopascal) erhoben, so kann eine Leberbiopsie stattfinden, da diese Lebersteifigkeit auf eine höhergradige Leberfibrose deuten kann. Zeigt sich histologisch das Bild einer höhergradigen Leberfibrose, so sollte auch ein Screening für das hepatozelluläre Karzinom erfolgen (3).

## Organmanifestation und Hämochromatose assoziierte Erkrankungen

### Allgemeine Symptome

- Müdigkeit
- Schwäche
- Gewichtsverlust



### Herz

- Arrhythmien
- Kardiomegalie
- Herzversagen

### Pankreas

- Hyperglykämie

### Leber

- Hepatomegalie
- Aszites
- erhöhte Leberenzyme
- Leberfibrose/Leberzirrhose
- Hepatozelluläres Karzinom

### Gelenke

- Schwellung
- Arthralgie

Adaptiert von Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review (5)

In dieser Graphik sind nicht alle Symptome und Organmanifestationen der hereditären Hämochromatose aufgeführt. Vielmehr dient diese der Visualisierung möglicher Manifestationen.

## Leber

Die Leber ist das am meist affektierte Organ der Eisenüberladung mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität (14). Die Hämochromatose kann über die Jahre den Umbau der Leber zu einer Leberfibrose und weiterhin zu einer Leberzirrhose mit erhöhtem Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom begünstigen. Da diese Entwicklung sich über Jahre vollzieht, ist die Leberfibrose unter dem 45. Lebensjahr selten, wenn zusätzlich keine anderen Begleitlebererkrankungen vorhanden sind. Die Leberfibrose lässt sich in 8% der Frauen und in 25% der Männer mit Hämochromatose finden (1).

Die Leberfibrose zeichnet sich durch eine gestörte Architektur mit exzessiver Ablagerung von Extrazellulärmatrix aus. Chronische Entzündungen mit Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen oder oxidativer Stress durch Radikale im Rahmen der Fenton-Reaktion, führen über den Transforming Growth Factor-beta (TGF-beta) - Signalweg zu einer Dedifferenzierung von hepatischen Sternzellen zu Myofibroblasten, welche Extrazellulärmatrix produzieren. Die Leberfibrose kann reversibel sein, wenn diese schädigenden Stimuli wegfallen und dabei die Myofibroblasten in eine inaktive Form übergehen, wobei sich die Regression der Leberzirrhose als schwieriger erweist (15).

Ein erhöhtes Risiko für Karzinome der Leber zeigen Männer, welche homozygot für C282Y sind, im Vergleich zu Männern, welche keine HFE-Varianten besitzen. Dieser Vergleich konnte bei Frauen keine Signifikanz zeigen (1)(16).

Eine T2-gewichtete Magnetresonanztomographie kann Aufschluss über den „total body iron store“ und die daraus resultierende Anzahl der therapeutischen Phlebotomien geben (3). In Hämochromatose Patient\*innen zeigt sich hierbei die Leber hypointens (dunkel/schwarz) und die Milz hyperintens (hell/weiß), wobei Patient\*innen mit einer anderen Ursache der Eisenüberladung und nicht im Rahmen der Hämochromatose, eine helle Leber und eine dunkle Milz aufweisen (7).

Patient\*innen die an einer chronischen Lebererkrankung oder chronischen Hepatitis C leiden, können aufgrund von oxidativem Stress hepatozellulär eine Eisenhäufung zeigen, was folglich Hepatozyten schädigen kann und die Hepcidinproduktion einschränkt. Dementsprechend hätte Hepcidin das Potenzial eines Biomarkes für die Progression von Lebererkrankungen (8).

## Gelenke

Die Gelenksmanifestation kann der Diagnose der Hämochromatose Jahre voraus gehen und ist neben Müdigkeit eines der ersten Symptome. Gelenksbeschwerden zeigen sich in einer weiten Spannbreite von 28% bis hin zu 81% in Hämochromatose Patient\*innen, treten jedoch etwas häufiger bei Männern auf. Die Ausprägung kann von einer leichten Gelenksschwellung und das Verspüren von Schmerzen bei Bewegung bis hin zur Gelenksdestruktion mit operativer Sanierung reichen. Pathophysiologisch spielen nicht nur Sauerstoffradikale, welche Zellorganellen schädigen, eine Rolle in der Entstehung der Gelenksarthropathie. Im Rahmen des gestörten Eisenstoffwechsels werden vermehrt Gene, wie ADAMTS (A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin-1-like Domains) und MMP-3 (Matrix-Metalloproteinase-3) exprimiert, welche mit einer Knorpeldegeneration einhergehen (17).

Die Hämosiderose, welche durch Hämosiderinablagerungen gekennzeichnet ist, bewirkt eine Synovialhyperplasie mit moderater Synovitis in Gelenken, sowie auch eine chondrale Degeneration und subchondrale Knochenschädigung. Die Höhe des Ferritinspiegels korreliert hierbei mit dem Schweregrad der Knochenschädigung. Typischerweise sind das Sprunggelenk und das Metakarpophalangealgelenk betroffen, selten kommt es zu einer Manifestation in Hüft- oder Kniegelenk (17).

Differentialdiagnostisch sollte die rheumatoide Arthritis in Betracht gezogen werden, wobei die ausführliche Anamnese bei der Diagnostik hilfreich sein kann. So zeigt sich die Morgensteifigkeit häufig bei Patient\*innen mit einer rheumatoiden Arthritis, bei der Hämochromatose assoziierten Arthropathie ist dieses Symptom jedoch seltener zusehen (17).

Der diagnostische Nachweis erfolgt mit Röntgen, MRT und Sonographie. Röntgenaufnahmen sind schnell verfügbar und können Aufschluss über den Schweregrad der Gelenksdestruktion geben. Knochenerrosionen, Gelenksspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung und Osteophyten sind klassische Merkmale der Arthropathie, welche auch bei der Hämochromatose assoziierten Gelenksdestruktion zu finden sind. Des Weiteren kann die Magnetresonanztomographie die periartikuläre Gewebsdestruktion darstellen, sowie auch die Ablagerung von Hämosiderin. Die Sonographie kann aufgrund der schnellen Verfügbarkeit und geringeren Kosten, im Vergleich zur Magnetresonanztomographie, hilfreich sein (17).

Die Gelenksarthropathie in Hämochromatose Patient\*innen wird mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose assoziiert. In einer retrospektiven Analyse konnte dabei gezeigt werden, dass in 84% der Hämochromatose Patient\*innen mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose eine Gelenksbeteiligung vorlag (1)(18).

In einem systematischen Review welche die Prävalenz und Inzidenz chirurgischer Gelenksprothesenoperationen bei Patient\*innen mit hereditärer Hämochromatose und Patient\*innen ohne hereditäre Hämochromatose untersuchte, zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für Gelenkersatzoperationen von Hüft-, und Sprunggelenk bei Hämochromatose Patient\*innen. Ein beobachtetes erhöhtes Risiko für Kniegelenkersatzoperationen erreichte keine statistische Signifikanz (19).

## Herz

Eine kardiale Beteiligung im Rahmen der Hämochromatose tritt meist in der zweiten bis dritten Lebensdekade auf. Die Patient\*innen zeigen sich anfangs oft mit untypischen Symptomen, wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit (20). Eine systolische Dysfunktion, welche sich leicht mit einer Echokardiographie zeigen lässt, entwickelt sich erst im Verlauf der Erkrankung, wobei sich Patient\*innen anfangs häufig noch ohne kardiale Symptomatik präsentieren (21).

Zweiwertiges Eisen konkurriert mit Kalziumionen um den L-Typ Kalziumkanal in Kardiomyozyten und verursacht einen verlangsamten Strom an Kalzium. Kalzium wird in Folge weniger nach extrazellulär transportiert. Dabei finden sich höhere Kalziumspiegel intrazellulär. Durch die verlangsamten Kalziumströme und die Eisenablagerung entsteht zunächst eine restriktive Kardiomyopathie mit diastolischer Dysfunktion. In diesem Stadium können Patient\*innen bereits Symptome der Dyspnoe und Ödeme der peripheren Extremitäten zeigen. Unbehandelt kann die restriktive Kardiomyopathie, durch den Zelluntergang der Kardiomyozyten, in eine dilatative Kardiomyopathie mit systolischer Dysfunktion übergehen, wobei die Dysfunktion meist biventrikulär ist (20).

In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die Hämochromatose eine vermehrte Expression von schweren Myosinketten, mit einer Verschiebung der Anzahl von alpha und beta Ketten zugunsten der beta Ketten bewirkt. Diese verursachen eine langsamere Kontraktion der Kardiomyozyten mit der Konsequenz der diastolischen Dysfunktion und werden als hervorstechendes Merkmal der Herzhypertrophie angesehen (21) (22).

Es hat sich gezeigt, dass oxidativer Stress den Natrium-Kalzium-Austauscher in Kardiomyozyten und die Kalzium Adenosintriphosphatase 2 (ATP-ase 2) im sarkoplasmatischen Retikulum in ihrer Funktion schädigen. Die vermehrte Akkumulation von Kalzium und Natrium in der Zelle trägt zu einer systolischen und diastolischen Dysfunktion bei (20). Des Weiteren bewirkt oxidativer Stress die Proliferation von Fibroblasten mit Differenzierung zu Myofibroblasten und demzufolge eine Fibrosierung des Herzens (21).

Auch Arrhythmien spielen durch die Eisenablagerung im Bereich des Sinusknotens, des Atrioventrikular-Knotens (AV-Knoten), sowie weiterer anatomische Strukturen der Reizleitung eine Rolle (20).

Zunächst beginnt die Eisenablagerung im Epikard und erlangt sukzessiv das Endokard, wobei anfangs noch die linksventrikuläre Funktion erhalten bleibt (21). Das Serumferritin korreliert nicht mit dem Schweregrad der myokardialen Eisenablagerung, jedoch scheint das N-terminale pro-B-Typ-natriuretische Peptid eine starke Assoziation für Anzeichen einer Eisenüberladung zu haben (23).

Zur Diagnostik der Arrhythmie eignet sich das Elektrokardiogramm, wobei niedrige QRS-Komplexe, Vorhoffarrhythmien, ventrikuläre Arrhythmien und Atrioventrikular-Block ersten bis dritten Grades präsent sein können (20)(23). Das Ausmaß der Herzschädigung, hinsichtlich Kontraktilität und Ejektionsfraktion kann eine transthorakale Echokardiographie deutlich machen. Mit einer Magnetresonanztomographie, welche T2 gewichtet ist, kann die Myokardeisenüberladung quantifiziert werden, wobei eine Verminderung der T2-Relaxationszeit unter 20 Millisekunden Hinweise auf eine Eisenüberladung geben kann (20)(21). Hierbei sollte die Magnetresonanztomographie alle 6-12 Monate wiederholt werden (23). Regelmäßige Kontrollen der ventrikulären Herzfunktion sollen Aufschluss geben, wann ein implantierbarer kardioverter Defibrillator notwendig ist (23).

In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass Amlodipin die Eisenaufnahme und die Produktion von Sauerstoffradikalen im Herzen reduziert. Auch scheinen Kalzium-Kanalblocker, wie Nifedipin und Verapamil die Eisenablagerung im Herzen zu reduzieren und die linksventrikuläre Herzfunktion zu verbessern (23).

## Pankreas

In der Wiener Klinischen Wochenschrift erwähnt Susanne Kaser den pankreopriven Diabetes, welcher mit einer diffusen Zerstörung des Pankreas einhergeht. Als Ursachen kommen hierbei, Verletzungen im Rahmen von Pankreasoperationen, Pankreatitiden, sowie hereditäre Stoffwechselerkrankungen wie die Hämochromatose in Frage. Zu den diagnostischen Kriterien zählen die beta-Zelldysfunktion, das Fehlen von Autoimmunantikörper und das Vorhandensein einer exokrinen Pankreaserkrankung (24). Zu dieser Art von Diabetes existieren keine internationalen Richtlinien oder Leitlinien, jedoch zeigt sich bei den meisten Patient\*innen die Therapie mit Insulin nach dem Basis-Bolus-Schema als geeignet (24).

In früheren Studien zeigte sich, dass über 50% der Hämochromatose Patient\*innen an Diabetes mellitus litten. In den letzten Jahren ging die Prävalenz deutlich zurück, was

auf eine frühere Diagnosestellung der Hämochromatose mit genetischer Testung und folglich früherer Therapieeinleitung zurückzuführen ist (25).

Sauerstoffradikale und die Hämosiderinablagerung schädigen das Pankreas, insbesondere die beta-Zellen, welche für die Insulinproduktion verantwortlich sind (25). Histopathologisch lässt sich neben der Hämosiderinablagerung, auch eine Fibrosierung der Langerhans-Zellen und pankreatischen Azinuszellen des exokrinen Pankreas finden (11). Die Konsequenz besteht in einer verminderten Insulinproduktion und Insulinsekretion und infolgedessen kann die hereditäre Hämochromatose neben einer endokrinen, auch eine exokrine Pankreasinsuffizienz induzieren. Nennenswert ist, dass die alpha-Zellen im Pankreas von dieser Schädigung nicht betroffen erscheinen, da die Glukagonsekretion weiterhin aufrecht erhalten bleibt. Somit wird davon ausgegangen, dass im Rahmen der Hämochromatose, eher beta-Zellen und weniger die alpha-Zellen des Pankreas geschädigt werden (25). Jedoch spielt nicht nur die Insulindefizienz, sondern auch eine gewisse Insulintoleranz eine Rolle (13).

Möglicherweise zeigen sich beta-Zellen vulnerabler gegenüber der Eisenüberladung, da sie vermehrt DMT-1 Transporter besitzen und somit in der Theorie eine größere Eintrittspforte bieten (26). So konnte eine Studie an humanen Hepatozyten und hepatozellulären Karzinomzellen zeigen, dass eine DMT-1 Hemmung durch Antikörper zu einer verminderten NTBI-Aufnahme führt. Ob dieser Effekt auch für Pankreaszellen zutrifft, wurde in dieser Studie nicht untersucht (11).

In Menschen und Ratten konnte immunhistochemisch Hepcidin in beta-Zellen des Pankreas nachgewiesen werden. Es wird davon ausgegangen, dass Hepcidin die Blutzuckerregulation mitreguliert, da es sich vor allem in insulinsekretorischen Granula der beta-Zellen befindet (11).

Pankreatische beta-Zellen besitzen aber auch antioxidativ wirksame Enzyme, wie die Glutathionperoxidase 4 (GPx4), die die Fähigkeit hat Lipidperoxide zu reduzieren. Eine Überexprimierung dieses Enzyms kann protektiv auf die pankreatischen Zellen wirken (26).

Eine genetische Prädisposition für die Entwicklung eines Diabetes mellitus kann die Progression des Diabetes im Zusammenhang mit der Hämochromatose beschleunigen. Mikro-, und Makrovaskuläre Komplikationen, wie die diabetische Retinopathie oder die diabetische Nephropathie sind möglich (25). Erwähnenswert ist, dass die Pathogenese des Diabetes mellitus in HFE- Hämochromatose Patient\*innen multifaktoriell ist. Die Eisenüberladung allein ist nicht ausreichend, um einen Diabetes Mellitus Typ 2 in homozygoten C282Y-Personen hervorzurufen. Es bedarf weiterer Faktoren, wie unter anderem ein erhöhter Body-Mass-Index und einer Leberzirrhose (11).

Der Diabetes mellitus kann eine Komplikation der Leberzirrhose sein, wobei das in einer Studie deutlich wird. In 104 männlichen Probanden mit klinischer Symptomatik der Hämochromatose, zeigten 32 einen Diabetes mellitus, wobei von diesen 32 Probanden 23 eine biopsiegesicherte Leberzirrhose besaßen. Diabetiker\*innen besitzen auch ein erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, jedoch ist das Risiko speziell an einem Adenokarzinom des Pankreas zu erkranken in Hämochromatose Patient\*innen nicht erhöht, wobei trotzdem diese Malignität sich in diesen Personen finden lässt und vorkommen kann (11).

Eine HFE-Gentypisierung ist in Patient\*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht notwendig. Wenn jedoch Symptome wie die der Arthropathie, vor allem des zweiten und dritten Metakarpophalangealgelenks sich zeigen, kann diese Gentypisierung sich als hilfreich erweisen (11).

In einer Studie mit HFE-Knockout Mäusen, welche an Übergewicht mit erhöhter Glukosetoleranz litten, konnte der Glukagon-like-Peptid-1 (GLP-1) -Rezeptor-Agonist Liraglutid neben einer Verbesserung der Glukoseregulation und einer Reduzierung des Körpergewichtes, auch die Eisenüberladung verringern (27).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Eisenüberladung das Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln deutlich erhöht. Laborchemisch können der Nüchternglukose-Wert oder der Hämoglobin A1C (HbA1C) - Wert, ebenso ein Glukosetoleranztest, Hinweise darauf geben (13).

## Sexualorgane

Eisen wird für die Spermatogenese und Steroidproduktion benötigt, weshalb es sinnvoll erscheint, dass Sertoli-Zellen Transporter für den Eisenstoffwechsel exprimieren, wie unter anderem DMT-1 (28).

Physiologisch im Laufe der Zeit und mit dem Alter wird zunehmend Eisen in der Hypophyse abgelagert, was zu einer verminderten Ausschüttung des luteinisierenden Hormons (LH) und zu einer verminderten Testosteronsekretion aus den Leydig-Zellen führt. Im Rahmen der hereditären Hämochromatose wird diese Eisenablagerung in der Magnetresonanztomographie (MRT) verstärkt gesehen. Dieser hypogonadotrope Hypogonadismus ist bei jungen Männern reversibel, wenn die Therapie der Eisenüberladung adäquat und rechtzeitig erfolgt (28).

In Ratten konnte gezeigt werden, dass vermehrte Eiseninjektionen zu Eisenablagerungen in Leydig-Zellen führen. Das Testosteron, welches aus Leydig-Zellen sezerniert wird, wird für die Spermatogenese in den Sertoli-Zellen benötigt. Durch die

Schädigung im Rahmen der Eisenablagerung fehlt Testosteron in einem Ausmaß, welches für eine physiologische Spermienproduktion notwendig wäre (28).

Wildtyp-Mäuse, welche vermehrt Eisen über die Nahrung erhielten, zeigten im Serum erniedrigte LH und Testosteron Werte. Hervorzuheben ist, dass das follikelstimulierende Hormon (FSH) weniger anfällig für die Eisenüberladung erscheint (28) (29).

In einer anderen Studie wurden Mäuse wiederholt Eisenoxidnanopartikel ausgesetzt. Die Konsequenz daraus, war eine reduzierte Spermienanzahl und eine atypische Spermienmorphologie (28).

Eisen kann die sogenannte Fenton-Reaktion beschleunigen, wobei Wasserstoffperoxid in Wasserstoffperoxidradikale umgesetzt wird. Diese Radikale reagieren zusammen mit ungesättigten Fettsäuren, welche zahlreich in Spermien vorhanden sind, zu Lipidperoxiden, die zu Zellschäden führen. Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) reagieren mit Nitrogenoxid zu Peroxynitrat, welches mit Lipiden der Zellmembranen interagiert und zu Schäden der glatten Muskelzellen führt. Diese Erklärung scheint die Hauptursache für erektile Dysfunktion zu sein (28).

Prämenopausale Frauen können einen gestörten Zyklus, mit erniedrigten FSH-, und LH-Spiegel im Serum aufweisen. Ein endokrinologisches Labor mit FSH, LH, Testosteron und Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) kann Hinweise auf eine mögliche Infertilität geben (13).

## Karzinome

Der Eisenstoffwechsel spielt eine große Rolle in der Tumorgenese. Sind die physiologischen Vorgänge in diesem Stoffwechsel gestört, so können Sauerstoffradikale über die Fenton-Reaktion entstehen. Das Resultat ist die Ferroptosis, ein nicht apoptotischer Zelltod aufgrund von Lipidperoxidation (30). HFE-Genmutation werden aufgrund von freien Radikalen, oxidativem Stress und DNA-Schäden mit einem erhöhten Risiko für Karzinome in Verbindung gebracht. Dazu zählen gastrointestinale Karzinome, wie das hepatozelluläre Karzinom, das kolorektale Karzinom oder auch Pankreaskarzinome, jedoch seltener Malignome des Magens (30).

In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass eine eisenarme Diät vor der Verabreichung von Tumorzellen, die Tumorprogression verlangsamen konnte. Tumorzellen sind in der Lage Eisen aus Speichern wie Leber und Milz zu mobilisieren und zu nutzen. Eisen wird für die DNA-Synthese, ATP-Produktion und den Sauerstofftransport in Zellen benötigt. Dabei sind Tumorzellen auf das Eisen angewiesen, damit diese proliferieren können (30). Laut Forciniti konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass Hpcidin die Krebsproliferation und Krebsprogression

begünstigen kann (30). Diese Theorie ist nicht abwegig, da Hepcidin für erhöhte Eisenspiegel intrazellulär sorgt.

TfR1 lässt sich in vielen malignen Zellen finden. Auch in duktalem Pankreasadenokarzinomen konnte eine vermehrte Expression von TfR1 gezeigt werden. Eine hohe Expression von TfR1 findet sich z.B. bei Tumorzellen des gut differenzierten kolorektalen Karzinoms im Vergleich zu gesunden Zellen. Dabei konnte in der Studie von Cui et al. gezeigt werden, dass Patient\*innen mit einer TfR1 positiven Expression (gut differenziertes Stadium) eine höhere Überlebenschance hatten, als Patient\*innen mit einem negativen TfR-1 Status (schlecht differenziertes Stadium). Es konnte verdeutlicht werden, dass eine Downregulierung von TfR1 die Tumorzellmigration und -invasion über den JAK/STAT Signalweg begünstigt. In der Literatur ist jedoch bekannt, dass eine Downregulierung von TfR1 eine Inhibierung der (Tumor)-Zellproliferation induziert (30) (31). Somit scheint die Rolle von TfR1 in der Tumorzellproliferation nicht gänzlich geklärt zu sein.

Ferritin als Akut-Phase-Protein, ist in zahlreichen entzündlichen Vorgängen im Blutplasma erhöht und auch in fortgeschrittenen Tumorstadien, was vermuten lässt, dass Ferritin an der Entwicklung von Karzinomen und das Fortschreiten der Erkrankung beteiligt sein könnte (30).

## Nervensystem

Eisen spielt auch in der Synthese von Myelin und Neurotransmittern eine Rolle und lässt sich vor allem in der Substantia nigra in höheren Konzentrationen finden. In Patient\*innen mit neurodegenerativen Erkrankungen, darunter zählen Alzheimer, Parkinson und die amyotrophe Lateralsklerose (ALS), konnte eine vermehrte Eisenablagerung gefunden werden. Neurodegenerative Erkrankungen werden durch eine Vielzahl von Faktoren induziert. Schlüsselemente sind hierbei oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion und Neuroinflammation, welche durch die Eisenüberladung forciert werden (32).

Die Rolle der Eisenüberladung im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen wird kontrovers diskutiert. Einige Studien reklamieren, dass Alzheimer Patient\*innen mit positivem H63D Status einen früheren Krankheitsbeginn aufweisen. Die Mehrheit der Studien verneinen einen Zusammenhang zwischen HFE-Mutationen und Alzheimer Risiko bzw. einem früheren Krankheitsbeginn.

In Studien aus Kanada und den Vereinigten Staaten konnte eine vermehrte Häufigkeit von H63D in Alzheimer Patient\*innen gezeigt werden, jedoch eher in Trägerinnen von Apolipoprotein E4 (Apo E4). In Spanien zeigte sich jedoch eine geringere Häufigkeit von H63D in Alzheimer Patient\*innen, was den Schluss zulässt, dass auch die

geographische Lage einen Einfluss haben könnte. In keinen Studien konnte gezeigt werden, dass C282Y Mutationen einen Einfluss auf den Beginn oder das Fortschreiten von Alzheimer hat (32).

Auch in Studien mit ALS-Patient\*innen zeigt sich ein widersprüchliches Bild, wo einige Studien eine erhöhte Häufigkeit von H63D Mutationen gefunden haben, während andere Studien hierbei keine Signifikanz erkennen konnten (32).

In Mäusen mit H67D (HFE)-Mutation, homolog zu Menschen mit einer H63D-Mutation, zeigt sich eine vermehrte mikrogliale Proliferation sowie Migration, was auf eine vermehrte Neuroinflammation hindeutet. Allerdings scheinen diese Mäuse vor Toxinen, welche Parkinson mitverursachen, geschützt zu sein und somit abgeschirmt für motorische Dysfunktion, oxidativen Stress und mitochondriale Dysfunktion zu sein. Moscon und Connor beantworten diese Diskrepanz der Ergebnisse mit der Hormesis Theorie. Diese besagt, dass geringe Dosen toxischer Noxen eine positive Wirkung haben können und erst bei Überschreiten dieser geringen Dosen eine schädliche Wirkung auftreten kann (32).

## Haut

Dermatologische Läsionen können im frühen Stadium der Hämochromatose erscheinen. Eine Hyperpigmentation kann im Gesicht, an den Händen oder im Nacken auftreten, jedoch ist die genaue Pathophysiologie und der Zusammenhang zwischen Hyperpigmentation und der Eisenüberlagerung noch nicht gänzlich verstanden. Meist zeigen sich die Hautveränderungen an Licht exponierten Hautarealen, oft als gräuliche Pigmentation und gebräunte Haut. Eine Theorie besagt, dass die Hyperpigmentierung in Hämochromatose Patient\*innen auf Melanin zurück geht, während eine andere Theorie von einer Ablagerung von Eisen (Siderose) der ekkrinen Schweißdrüsen ausgeht. Es wurde auch keine Korrelation zwischen dem Farbton der Hyperpigmentierung und der Menge der Eisenablagerung in der Haut festgestellt. Eine Hautatrophie oder eine Narbenatrophie zeigt sich meist am Handrücken oder an der ventralen Seite der Beine (33).

Hossein Akbarialiabad der Medizinischen Fakultät New South Wales verweist auf eine Studie aus dem Jahre 1977 mit 100 Patient\*innen, welche nach damaligem Wissenstand eine idiopathische (ohne bekannten genetischen Defekt) Hämochromatose besaßen. 62% zeigten einen partiellen und 12% sogar einen kompletten Haarverlust. Am häufigsten wurde die Lokalisation des Haarverlustes in der pubischen Region angegeben (33) (34).

Juckreiz zeigt sich meist im Rahmen der Eisendefizienz, jedoch wird von zwei Theorien ausgegangen, wie Juckreiz in Hämochromatose Patient\*innen vorkommen kann.

Eisenablagerungen in der Haut können freie Nervenendigungen spezialisierter C-Fasern reizen und Mastzellen zur Histaminfreisetzung stimulieren. Eine ebenfalls denkbare Theorie ist der Zusammenhang von Pruritus und Cholestase mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung (33).

Es scheint auch Assoziationen von hereditärer Hämochromatose und Basalzellkarzinomen bzw. nicht melanozytären Hautmalignomen zu geben (35). Die Publikationsdichte in diesem Bereich ist jedoch nicht stark ausgeprägt.

## Exkurs: Sekundäre Eisenüberladung

Die sekundäre Eisenüberladung ist häufiger als die hereditäre Hämochromatose. Als Ursachen kommen hierbei hämatologische Erkrankungen, wie eine ineffektive Erythropoese, Anämien welche Bluttransfusionen bedürfen, sowie auch chronische Lebererkrankungen in Frage. Da in der kaukasischen Bevölkerung die hereditäre Hämochromatose häufiger vorkommt als in anderen Ethnien, wird bei einem TSAT-Wert über 45% und verdächtigem Ferritinspiegel die Kaskade der Evaluation der hereditären Hämochromatose in Gang gesetzt. Bei nicht-kaukasischen Menschen werden bei suspekten Laborparametern zunächst Erkrankungen, die eine sekundäre Eisenüberladung verursachen untersucht (14).

Hämatologische Erkrankungen, welche eine Eisenüberladung bewirken, werden in Anämien mit einer effektiven und ineffektiven Erythropoese eingeteilt. Eine ineffektive Erythropoese zeigen die Thalassämia major oder die Thalassämia intermedia und das Myelodysplastische Syndrom. Die aplastische Anämie oder die chronische Nierenerkrankung weisen hingegen keine ineffektive Erythropoese auf (14).

Die Thalassämie präsentiert sich als eine hämolytische Erkrankung aufgrund von wenigen oder nicht vorhandenen Globinketten des Hämoglobins. Sie lässt sich aufgrund des Schweregrades und der Notwendigkeit von Bluttransfusionen in drei Gruppen einteilen. Die Thalassämia minor bedarf nur selten Transfusionen und die Thalassämia major jedoch regelmäßig, wobei von einer transfusionsabhängigen Thalassämie mit einem erhöhten Risiko der Eisenüberladung gesprochen wird. Die Thalassämia intermedia wird in der Literatur als nicht transfusionsabhängige Thalassämie beschrieben (Non-Transfusion-Dependent Thalassemia, NTDT), welche dennoch ein Risiko der sekundären Eisenüberladung aufgrund der ineffektiven Erythropoese mit niedrigem Hcpidinspiegel aufweist (14).

Komplikationen der Eisenüberladung, welche durch Transfusionen bedingt sind, können sich schon nach nur 10-20 Transfusionen zeigen. Im Gegensatz dazu wird bei der NTDT diese Problematik erst nach 10-15 Jahren gesehen. Zu den Komplikationen zählen die

fortschreitende Leberfibrose, welche in 20-45% der Patient\*innen vorkommt und in 8-9% zu einer Leberzirrhose führt (14).

In der Zeit bevor Erythropoese-stimulierende Substanzen eine Rolle spielten, wurden anämische Hämodialyse Patient\*innen, Bluttransfusionen und parenterale Eiseninfusionen verabreicht. Diese Eisenüberladung resultierte häufig in einer Eisenablagerung der Leber, jedoch ohne eine damit verbundene Leberfibrose (14).

Eine starke Eisenablagerung lässt sich in zahlreichen chronischen Lebererkrankungen finden. Die anatomisch-histologische Lokalisation der Eisenablagerung lässt hierbei Rückschlüsse auf die Ätiologie dieser Pathophysiologie zu. Eine hepatische parenchymale/hepatozelluläre Eisenablagerung lässt sich im Rahmen der hereditären Eisenüberladung finden. Entzündungen begünstigen eine mesenchymale Ablagerung und eine nicht-alkoholische Steatohepatitis zeigt ein gemischtes Muster aus einer parenchymalen und mesenchymalen Eisenablagerung (14).

Mithilfe der Leberbiopsie lässt sich die Lebereisenkonzentration (engl. Hepatic Iron Concentration, HIC) feststellen. Ein Wert von 1,8 mg/g Lebertrockengewicht stellt den oberen Referenzwert dar. Werte, die über diesen Bereich liegen, werden als Eisenüberladung definiert. Der HIC-Wert kann adäquat das gesamte Eisen im Körper darstellen. Auch mithilfe der Leber-Magnetresonanztomographie lässt sich der HIC-Wert bestimmen. Die Leberbiopsie bleibt trotzdem den Fällen vorbehalten, in welchen die laborchemischen und radiologischen Resultate nicht eindeutig sind oder in Situationen, in denen keine Magnetresonanztomographie zur Verfügung steht (14).

Das Hepatitis C Virus hemmt die Hpcidinexpression, was zur Folge hat, dass Ferroportin hochreguliert wird und mit einer damit verbundenen erhöhten Eisenabsorption einhergeht. Das Bild der Eisenüberladung zeigt sich bei Hepatitis B weniger schwer als im Rahmen der Hepatitis C und tritt eher in einer gemeinsamen Koinfektion mit Hepatitis D auf (14).

Alkohol induziert eine Downregulation von Hpcidin mit einer erhöhten Eisenabsorption im Duodenum. Durch die hepatische Eisenüberladung und die daraus mögliche Entstehung der Leberzirrhose, haben Patient\*innen im Rahmen der alkoholischen Lebererkrankung (Alcoholic Liver Disease, ALD) ein erhöhtes Risiko ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Hierbei spielen Sauerstoffradikale welche Mutationen begünstigen eine Rolle (14).

## Konditionen mit oder ähnlich einer Eisenüberladung

<u>Anämien mit dysfunktionaler Erythropoese</u>	<u>Chronische Lebererkrankungen</u>	<u>Entzündliche Erkrankungen</u>	<u>Maligne Erkrankungen</u>	<u>Parenterale Eisenüberladung</u>
Aplastische Anämie	Alkoholische Lebererkrankungen	Rheumatoide Arthritis	Mammakarzinom	Eisentransfusionen
Langzeit-Hämodialyse  Hereditäre Sphärozytose	Hepatis B/C	Systemischer Lupus erythematodes	Hepatozelluläres Karzinom	Langzeit-Hämodialyse
Chronische hämolytische Anämie	Nicht alkoholische Fettleber Erkrankung (NAFLD)			Erythrozytenkonzentrattransfusionen
Thalassämia major	Porphyria cutanea tarda			

Angelehnt an Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review (5)

## Material und Methoden

Für diese Arbeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Das Hauptaugenmerk lag hierbei auf der hereditären Hämochromatose und deren Therapiemöglichkeiten. Es wurden hierbei Fachbücher, unter anderem des Thieme Verlages und Publikationen der Online Medizindatenbank PubMed herangezogen. Zur weiteren Suche von Quellen wurde ebenso Google Scholar verwendet. Abstracts und Reviews sorgten für ein breites Verständnis und Wissen der Erkrankung. Neben PubMed wurde für die Suche nach innovativen Therapieansätzen und deren Studien auch die Quelle ClinicalTrials.gov verwendet.

Als Schlagwörter für die Suchmaschinen wurden Begriffe wie „hereditary hemochromatosis“, „iron metabolism“ oder „hereditary hemochromatosis therapy“ verwendet. Eingegrenzt wurden die Quellen zum späteren Zeitpunkt auch nach free fulltext Publikationen. Zunächst wurden die Publikationen auf die Jahre 2018 bis dato eingrenzt, jedoch später auch auf ältere Publikationsjahre ausgeweitet.

Wirkstoffe der Chelate wurden in dem Register des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen gesucht. Dabei wurde die Fachinformation des Präparates herangezogen, jedoch ist zu erwähnen, dass diese nicht immer hinterlegt war.

Als Zitierprogramm wurde Mendeley verwendet. Die Graphiken (Abbildungen) wurden mithilfe von Affinity Designer erstellt und abgeändert.

# Ergebnisse

## Therapieansätze

Wurde die Diagnose einer Hämochromatose gestellt, so sollten sich Patient\*innen einer Therapie unterziehen, welche das zirkulierende Eisen reduziert. Die Erstlinientherapie stellt hierbei die **Phlebotomie** oder auch im Volksmunde der Aderlass dar. Als Zweitoption kann auf die **Erythrozytapherese** zurückgegriffen werden. Im Falle einer Kontraindikation für beide Therapieinterventionen kann eine Eisen-Chelat-Therapie, die als Zweitlinientherapie gilt, notwendig sein (3).

Als **Chelate** stehen die Wirkstoffe **Deferoxamin** und **Deferasirox** zur Verfügung, wobei letzteres als off-label Therapie gilt und nicht für die Therapie der Hämochromatose durch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) zugelassen ist. Die Erfahrungen mit **Deferipron** sind limitiert und sollte nur von erfahrenen Mediziner\*innen verschrieben werden (3). Chelate werden vielmehr im Rahmen der sekundären Hämochromatose verabreicht, da bei dieser Erkrankung die Phlebotomie keine Therapieoption darstellt. In schweren Fällen der Hämochromatose kann eine Kombination von Aderlässen und der Gabe von Chelaten indiziert sein (9).

Patient\*innen die keine Folgeschäden durch die Hämochromatose zeigen, können in der späteren Erhaltungsphase der Phlebotomie regelmäßig Blut spenden (3).

Eine **Ernährungsumstellung** und das Vermeiden von gewissen Lebensmitteln stellt eine weitere Säule in der Therapie der Hämochromatose dar, sollte aber die Erstlinien-, beziehungsweise die Zweitlinientherapie nicht ersetzen, sondern eine Zusatzkomponente, vor allem in der Anfangsphase, sein (3).

**Protonenpumpeninhibitoren** können hilfreich sein, indem sie die Anzahl der Phlebotomien reduzieren können (3).

Im Endstadium von Lebererkrankungen oder dem HCC kann eine **Lebertransplantation** in Erwägung gezogen werden (9).

Als neue Therapieansätze gelten Wirkstoffe, welche in den Eisenstoffwechsel eingreifen. Diese Studien sollen hierbei kritisch betrachtet werden.

## Exkurs: Die Geschichte des Aderlasses

Das Praktizieren des Aderlasses lässt sich bis auf 1550 vor Christus, bei den alten Ägyptern, zurück datieren (36). Im Mittelalter war man der Ansicht, dass böse Geister und Seelen Krankheiten verursachen. Durch den Aderlass wurde das böse Blut entfernt und somit konnte neues und gesundes Blut nachproduziert werden (37).

Hippocrates (460-370 vor Christus) postulierte die Existenz des Menschen durch die vier Grundsäfte wie Blut, Schleim, schwarze Galle und gelbe Galle. Krankheiten entstanden durch ein Ungleichgewicht dieser Grundsäfte. Die Therapie bestand darin, das Überschüssige durch Maßnahmen wie Spülungen, Diurese und Aderlass zu entfernen. Galen von Pergamum sah Blut, als den wichtigsten Grundsaft und somit wurde der Aderlass populärer. Die „Venesection“ wurde mithilfe von scharfen Lanzetten und Fläschchen durchgeführt, dabei wurde meist die Vena mediana cubiti dafür verwendet. Auch das Schröpfen, eine Methode welche heutzutage immer noch bekannt ist, wurde als eine Art von Aderlass praktiziert. Dabei wurde die Haut zunächst mit einer scharfen Klinge abgeschabt. Anschließend wurden Glaskuppeln platziert und durch das Absaugen von Luft ein Unterdruck erzeugt (38).

## Phlebotomie

Die Phlebotomie gilt als die Erstlinientherapie der Hämochromatose. Die Prozedur gilt als sicher, effektiv und gut verträglich. Sind noch keine Folgeschäden durch die Hämochromatose, wie eine Leberzirrhose oder ein Diabetes mellitus entstanden, so kann der Aderlass die Mortalität dieser Patient\*innen deutlich verringern (3). Die Phlebotomie kann die Herzfunktion verbessern und die Hautpigmentierung reduzieren, hat jedoch keinen Einfluss auf Gelenksbeschwerden oder einen Hypogonadismus (9). Es wird aber auch davon ausgegangen, dass selbst bei Patient\*innen mit bereits geschädigter Leber, wie bei der Leberfibrose, eine Regression erzielt werden kann (3).

In einer retrospektiven Analyse von Edouard Bardou-Jacquet publiziert im Clinical Gastroenterology and Hepatology konnte gezeigt werden, dass Patient\*innen mit einer C282Y HFE-Hämochromatose und einer adäquaten Therapie eine Regression der schweren Leberfibrose zu Stadium F2 oder ein geringeres Stadium aufweisen konnten und somit in conclusio das Langzeitrisiko für Leberkarzinome gesenkt werden kann (3) (39). Jedoch fehlen laut EASL umfassendere Daten hinsichtlich des Einflusses des Aderlasses auf das Leberkarzinomrisiko, kardiovaskuläre Erkrankungen und Lebensqualität derzeit (3).

In der Induktionsphase der Phlebotomie findet diese wöchentlich oder alle zwei Wochen statt. Dabei wird zunächst der Hämoglobin (Hb)-Wert ausgewertet, denn bei einem Hb-Wert unter 11 g/dl wird die Therapie zunächst pausiert und bei einem Hb-Wert unter 12

g/dl die Rate reduziert. Alle vier Sitzungen wird der Ferritinspiegel kontrolliert. Bei einem Spiegel von 200 µg/l wird dieser Wert nur mehr alle ein bis zwei Sitzungen überprüft. Als Zielspiegel werden Ferritinwerte um die 50 µg/l anvisiert (3). Im zweiwöchigen Rhythmus werden 250-500 cm<sup>3</sup> Blut bei einem Hb-Wert über 12,5 mg/dl, Hämatokrit über 38% für Männer und bei Frauen bei einem Hb-Wert von über 11,5 mg/dl und Hämatokrit über 35% und für beide Geschlechter bei einem Ferritinwert über 1000 µg/l, entnommen. Wöchentlich finden die Sitzungen statt, wenn diese von den Patient\*innen toleriert werden (2).

In der Erhaltungsphase sind ungefähr zwei bis sechs Sitzungen pro Jahr angedacht. Auch hier wird vor jeder Sitzung der Hb-Wert kontrolliert. Ferritin und TSAT-Wert werden alle sechs Monate überprüft. Der Zielspiegel des Ferritins in dieser Phase befindet sich zwischen 50 µg/l und 100 µg/l (3).

Als Verlaufsparemeter ist der TSAT-Wert nicht geeignet, da dieser über einen längeren Zeitraum konstant hoch bleibt und erst bei einem Ferritinspiegel von ca. 50 µg/l abfällt (12).

Auch wenn die Prozedur gut verträglich ist, können Nebenwirkungen auftreten. Dazu zählen unter anderem eine Phlebitis, eine Hämatombildung, Infektionen und Müdigkeit (9). Zu beachten ist, dass die Aderlasstherapie mit der Zeit an Wirkung verliert. Durch die Phlebotomie mit dem verbundenen Verlust an Blut, wird Erythropoetin stimuliert, was zu einer Hcpidin Suppression führt. Somit entsteht durch die Hcpidindefizienz ein Teufelskreis, was die Notwendigkeit von mehr Aderlässen zur Folge hat (40).

## Erythrozytapherese

Die Erythrozytapherese stellt eine Alternative zur Phlebotomie dar und gilt als therapeutische Option. Der Vorteil dieser Behandlung besteht darin, dass die Behandlungszeit kürzer ist und eine geringe Anzahl von Therapiesitzungen notwendig sind als im Vergleich zur Phlebotomie, jedoch wird der Ferritinzielspiegel nicht früher erreicht (3).

Erythrozyten werden dabei den Patient\*innen im Rahmen der Apherese entnommen und die restlichen Blutbestandteile wieder dem Körper zurückgeführt. Der Vorteil liegt darin, dass Patient\*innen weniger hämodynamische Veränderungen aufweisen. Der Zielspiegel des Ferritins liegt in der Induktionsphase, wie bei der Phlebotomie, bei 50 µg/l. In der Erhaltungsphase beläuft sich der Wert zwischen 50 µg/l und 100 µg/l (3).

In einer Subgruppe einer vorausgegangenen kontrolliert randomisierten Studie von Rombout-Sestrienkova, wurden Proband\*innen mit einem TSAT-Wert über 70% mit einer Phlebotomie oder einer Erythrozytapherese therapiert. Es wurde die Anzahl der

Therapiesitzungen sowie die benötigte Zeit, um einen Zielwert von unter 70% Transferrinsättigung zu erreichen untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Therapieansatz mit einer Phlebotomie deutlich mehr Zeit in Anspruch nimmt, um einen stabilen TSAT-Wert von unter 70% zu erreichen. Ein Vorteil gegenüber der Phlebotomie in der Depletionsphase, zeigte die Erythrozytapherese indem hierbei der Hepcidinspiegel weniger abfiel (41).

In der eben erwähnten vorausgegangenen Studie von Rombout-Sestrienkova wurden 19 Proband\*innen mit einer Phlebotomie einmal wöchentlich und 19 Proband\*innen mit einer Erythrozytapherese alle 2 Wochen therapiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an Prozeduren in der Therapiegruppe der Erythrozytapherese geringer war als in der Phlebotomiegruppe, um einen Zielspiegel des Ferritins von 50 µg/l zu erreichen (41).

In einer älteren Studie konnten ähnliche Ergebnisse gezeigt werden. Es konnte ein initialer schnellerer Abfall von Ferritin und eine niedrigere Anzahl an Prozeduren pro Proband\*in in der Studiengruppe der Erythrozytapherese gezeigt werden. Jedoch stellte sich der Zielferritinspiegel von 50 µg/l in beiden Gruppen gleich schnell ein (42). Im Gegensatz zur Studie von Rombout-Sestrienkova (41) konnte hier kein Unterschied beider Therapieformen hinsichtlich TSAT-Wert Reduktion gezeigt werden.

Zu bedenken ist, dass solch ein Verfahren nicht allorts angeboten wird und eher in Transfusionsmedizinischen Zentren durchgeführt wird. Der technische Aufwand ist somit größer und es bedarf hierbei einer viel größeren Expertise als eine „herkömmliche“ Phlebotomie (3).

## Ernährung

Die Ernährung spielt eine wichtige Rolle in der Therapie der Hämochromatose, ersetzt jedoch nicht die Phlebotomie oder alternativ die Erythrozytapherese. Vielmehr sollen diätetischen Empfehlungen, aber auch Lifestyle-Änderungen additiv in den Therapieplan miteinfließen. Da die Aufnahme von Eisen durch Vitamin C positiv begünstigt wird, soll die tägliche Aufnahme von Vitamin C auf 500 mg begrenzt werden. Es dürfen jedoch Früchte und Fruchtsäfte in einer moderaten Weise konsumiert werden. Das Trinken von schwarzem Tee kann hemmende Effekte auf die Eisenabsorption aufweisen und kann sich somit positiv auf den Eisenspiegel auswirken (3).

In einer kleinen Studie mit 14 Proband\*innen konnte gezeigt werden, dass eine Anreicherung einer Testmahlzeit mit Polyphenolen zu einer signifikanten Reduktion der intestinalen absorbierten Eisenmenge führt. Dieser Effekt basiert darauf, dass polyphenolhaltige Nahrungsmittel, wie beispielsweise Schwarztee, Kakaopulver und Grapefruit zu einer Präzipitation von Eisen in vitro führen. Anzumerken ist allerdings,

dass dieser Effekt in der Studie nur marginal war (von 5.21% [95%CI 3.92 - 6.92] zu 3.01% [95%CI 1.60 - 5.64])(43).

Chronischer Alkoholkonsum begünstigt die Ausbildung einer Leberfibrose, welche weiterhin zu einer Leberzirrhose führen kann und so ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms aufweist. Alkohol induzierte Lebererkrankungen und die hepatische Eisenüberladung sind mit oxidativem Stress und Lipidperoxidation assoziiert, welche die Karzinogenese in der Leber begünstigt. Alkohol induziert eine systemische Eisenüberladung, indem es die Hcpidinexpression supprimiert. Sorgt jedoch auch für eine Aufregulation der Tfr1-Expression in Hepatozyten, für eine vermehrte Ferroportinexpression in Duodenalenterozyten und für eine Hochregulierung der DMT-1- Expression. Patient\*innen mit einer Hämochromatose, welche mehr als 60 Gramm Alkohol täglich konsumieren, zeigen ein 9-fach erhöhtes Risiko für eine Leberzirrhose, als Patient\*innen mit einem reduzierterem Alkoholkonsum. Aus diesem Grund soll den Patient\*innen nahegelegt werden, den Alkoholkonsum zu reduzieren und bestenfalls gänzlich zu unterlassen (3) (15).

Vibrio vulnificus ist ein gram-negatives Bakterium, welches in kontaminierten Meeresfrüchten vorkommen kann und in Hämochromatose Patient\*innen schwere Infektionen hervorruft, da hohe Eisenwerte das Bakterienwachstum fördern und diese zu einer lebensbedrohlichen fulminanten Sepsis führen können. Patient\*innen sollen ungekochte oder rohe Meeresfrüchte meiden, sowie auch den Kontakt mit Meereswasser (3).

Ob die Ernährung einen derart eingreifenden Faktor darstellt, dass die Anzahl der benötigten Phlebotomien reduziert werden kann, ist aufgrund der geringen Datenlage nicht sicher zu belegen.

## Protonenpumpeninhibitoren

Der Effekt von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) auf die Eisenabsorption in HFE-Hämochromatose Patient\*innen, sowie auch die benötigte Anzahl von Phlebotomien im Jahr wurde in einem systematischen Review im European Journal of Gastroenterology and Hepatology von Dirweesh Ahmed et al. publiziert. Die Gabe von PPI verursacht über einen Zeitraum von einem Jahr keinen signifikanten niedrigeren Serumferritinpiegel. Jedoch konnte die Anzahl der benötigten Phlebotomie Sitzungen reduziert werden (44). Deshalb wird auch, wie in den EASL-Guidelines, die Gabe von PPIs als additive Therapie angesehen.

## Chelate

Chelate werden bei Patient\*innen mit einer hereditären Hämochromatose eingesetzt, wenn aus verschiedenen Gründen keine Erstlinientherapie möglich ist. Dazu zählen eine Anämie, eine ausgeprägte und lebensgefährliche kardiale Eisenüberladung oder wenn der/die Patient\*in eine Aderlasstherapie aus persönlichen Gründen ablehnt (7).

### Wirkstoff Deferoxamin

*Desferal Trockenstechampulle* ist das einzige Präparat, welches im Register des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen unter dem Suchbegriff „*Deferoxamin*“ erscheint.

#### Desferal Trockenstechampulle Fachinformation (45)

Der Wirkstoff *Deferoxamin* befindet sich als 500 mg Deferoxamin-Mesylat in dem Arzneimittel Desferal 500mg, als Pulver zur Herstellung von Injektions- oder Infusionslösung.

Das Präparat wurde am 28.09.1964 unter dem ATC-Code V03AC01 und Zulassungsnummer 12656 zugelassen. Inhaber ist Novartis Pharma GmbH Wien.

Der Wirkstoff ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, unter anderem bei Transfusionshäm siderosen oder bei Patient\*innen mit einer Porphyria cutanea tarda. Ist im Rahmen der Hämochromatose eine Phlebotomie durch Begleiterkrankungen (schwere Anämie, Herzerkrankungen) nicht durchführbar, so kann dieses Arzneimittel eine Anwendungsmöglichkeit darstellen. Des Weiteren lassen sich auch akute Eisenvergiftungen damit behandeln.

Das Ziel der Chelat-Therapie ist bei einer chronischer Eisenüberladung, das Verhindern der Eisenüberladung einzelner Organe, die Eisenvorräte zu reduzieren und somit das toxische Potential des Eisens zu minimieren.

Bei Ferritinwerten im Serum über 1000 ng/ml kann die Verabreichung in Betracht gezogen werden.

Die durchschnittliche Tagesdosis liegt meist zwischen 20 und 60 mg/kg Körpergewicht. Die Dosierung richtet sich nach dem Ferritinspiegel im Serum und sollte so gewählt werden, dass möglichst die niedrigste wirksame Dosis verabreicht wird.

Serum-Ferritinspiegel unter 2000 ng/ml – 25 mg/kg Körpergewicht/Tag

Serum Ferritinspiegel über 2000 ng/ml- 35 mg/kg Körpergewicht/Tag

Jedoch ist zu beachten, dass hohe Dosen eine Wachstumsretardierung bei Kindern, welche die Wachstumsphase nicht abgeschlossen haben, begünstigen kann. Hierbei soll die tägliche Dosis von 40 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten werden.

Der therapeutische Index kann hilfreich sein, um die richtige Dosierung zu finden. Somit können Patient\*innen vor einer zu starken Chelatwirkung geschützt werden. Der Wert sollte vorzugsweise unter 0,025 liegen.

Der therapeutische Index berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{Therapeutischer Index} = \frac{\text{mittlere tägliche Dosis Desferal (in mg/kg Körpergewicht)}}{\text{Ferritinspiegel (}\mu\text{g/l)}}$$

Nennenswert ist, dass bei Patient\*innen mit Ferritinspiegeln unter 1000 ng/ml das Risiko für Nebenwirkungen steigt.

Leichte tragbare Infusionspumpen, welche über einen Zeitraum von 8 bis 12 Stunden das Medikament subkutan zuführen, sind für den ambulanten Bereich gut geeignet. Von subkutanen Bolusapplikationen wird jedoch abgesehen.

Eine kontinuierliche intravenöse Therapie wird bei Patient\*innen durchgeführt, welche keine kontinuierliche subkutane Infusion durchführen können oder bei Patient\*innen mit kardialer Problematik. Die Eisenausscheidung soll regelmäßig im 24-Stunden-Urin kontrolliert werden. Zu beachten ist, dass bei dem Spülen der Infusionsleitung Bolusgaben von verbliebenem Desferal abgegeben werden können, welche zu Schocksymptomatik mit Hypotonie, Tachykardie und Urtikaria führen können. Die intramuskuläre Gabe ist der subkutanen Verabreichungsform unterlegen.

Bei Patient\*innen über 65 Jahre ist Vorsicht geboten, da diese des Öfteren Begleiterkrankungen, wie eine reduzierte Nieren-, oder Leberfunktion aufweisen.

Da Eisen ein oxidatives Potential besitzt, zeigen Patient\*innen oft einen Vitamin C Mangel. Nach einer Therapie, welche vier Wochen verabreicht wurde, kann Vitamin C mit einer Dosis von 200 mg/Tag, verabreicht werden. Vitamin C erhöht die Verfügbarkeit von Eisen, welches wiederum so zur Chelatbildung zur Verfügung stehen kann. Patient\*innen welche unter einer Herzinsuffizienz leiden, sollten kein zusätzliches Vitamin C erhalten, da sich die Herzfunktion verschlechtern kann.

Patient\*innen mit niedrigem Ferritinspiegel können bei hohen Desferaldosen Seh-, und Hörstörungen entwickeln, wobei vor allem Dialyse Patient\*innen mit niedrigen Ferritinwerten diesem Risiko ausgesetzt sind. Das Risiko dieser Nebenwirkung kann durch die Therapie mit geringeren Dosen reduziert werden. Sollten dennoch diese Symptome auftreten, so ist das Medikament sofort abzusetzen. Somit wird empfohlen, vor Beginn und während der Therapie alle drei Monate augenärztliche Untersuchungen wahrzunehmen, dies gilt auch für Höruntersuchungen. Zu den häufigen

Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Übelkeit, Urtikaria, und Fieber. Sehr häufig treten Muskelschmerzen und Gelenkschmerzen auf.

Treten während der Behandlung Fieber, Zeichen einer Enterokolitis und diffuse Bauchschmerzen auf, so sollte an eine Infektion mit *Yersinia enterocolitica* gedacht werden und die Desferaltherapie abgesetzt, sowie eine bakteriologische Diagnostik eingeleitet werden. Sehr selten können schwere Pilzinfektionen mit tödlichem Ausgang vorkommen.

### Pharmakodynamik

Als Eisenchelator bildet *Deferoxamin* Komplexe mit dreiwertigen Eisenionen, sowie auch mit Aluminiumionen. Es besteht eine geringe Affinität zu zweiwertigen Ionen. *Deferoxamin* bildet den Komplex Feroxamin durch die Aufnahme von Eisen aus dem Plasma oder Zellen. Dieser Komplex wird über den Urin ausgeschieden. Eisenkomplexe welche in der Leber gebildet werden, werden über den Stuhl ausgeschieden. Durch die Ausscheidung über Urin und Stuhl kann Eisen, sowie auch Aluminium, aus dem Körper ausgeschleust werden. *Deferoxamin* cheliert kein Eisen welches sich in Transferrin oder Hämoglobin befindet. Bildet *Deferoxamin* Komplexe mit Aluminiumionen entsteht Aluminoxamin.

### Pharmakokinetik

Deferoxamin wird nach intramuskulärer oder subkutaner Gabe schnell resorbiert, jedoch aus dem Gastrointestinaltrakt mit einer geringen absoluten Bioverfügbarkeit schlecht aufgenommen. Die Verteilungshalbwertszeit beläuft sich auf 0,4 Stunden. Im Urin können saure und neutrale Metabolite gefunden werden, wobei Prozesse wie Transaminierung, Oxidation, Decarboxylierung und Hydroxylierung stattgefunden haben. Intramuskuläre Injektionen werden biphasisch eliminiert. In der ersten Phase zeigt Deferoxamin eine Halbwertszeit von einer Stunde und Feroxamin eine Halbwertszeit von 2,4 Stunden. In der zweiten Phase gilt für Deferoxamin und Feroxamin eine Halbwertszeit von 6 Stunden.

## Wirkstoff Deferasirox

Unter dem Suchbegriff „*Deferasirox*“ erscheinen Arzneimittel, welche unter anderem EU-Zulassungsnummern besitzen. Diese wurden nicht berücksichtigt, da keine Fachinformation als Dokument hinterlegt ist.

Dies gilt für folgende Präparate:

- Deferasirox Accord 90 mg/180 mg/360 mg Filmtabletten von Accord Healthcare S.L.U, Planta, Spanien
- Deferasirox Mylan 90 mg/180 mg/360 mg von Mylan S.A.S., St Priest, Frankreich
- Exjade Filmtabletten 90 mg/180 mg/360 mg von Novartis Europharm Limited, Dublin, Irland
- Exjade Granulat im Beutel 90 mg/180 mg/360 mg von Novartis Europharm Limited, Dublin, Irland

Österreichische Zulassungsnummern, beziehungsweise Pharmafirmen mit österreichischem Sitz, besitzen folgende Präparate:

- Deferasirox G.L 90 mg/180 mg/360 mg von G.L Pharma GmbH Lannach
- Deferasirox ratiopharm 90 mg/180 mg/360 mg von ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Wien
- Deferasirox STADA 90 mg/180 mg/360 mg/900 mg von Stada Arzneimittel GmbH Wien
- *Ferupantil 90 mg/180 mg/360 mg von Sandoz GmbH Kundl*

Wobei als Fachinformation für Ferupantil folgendes hinterlegt ist:

*„Die gegenständliche Arzneyspezialität wurde in einem europäischen Zulassungsverfahren geprüft. Die Vermarktung des Produktes in Österreich ist derzeit seitens des Zulassungsinhabers nicht geplant, daher liegen zur Zeit keine deutschsprachigen Übersetzungen der Fach- und Gebrauchsinformation vor.“*

Deferasirox gilt, wie schon erwähnt als off-label-use für die Hämochromatose. Die Fachinformation von Deferasirox G.L, von Deferasirox ratiopharm und von Deferasirox STADA wird in dieser Arbeit nicht mehr aufgeführt.

## Wirkstoff Deferipron

Arzneimittel mit dem Wirkstoff „*Deferipron*“ sind in dem Register nur mit EU-Zulassungsnummern hinterlegt, womit keine Fachinformation hinterlegt ist.

Dies gilt für folgende Präparate:

- Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten von Lipomed GmbH, Weil am Rhein, Deutschland
- Ferriprox 100 mg /ml Lösung zum Einnehmen von Chiesi Farmaceutici, Parma, Italien
- Ferriprox 500 mg/1000 mg Filmtabletten von Chiesi Farmaceutici S.p.A, Parma, Italien

## Lebertransplantation

In der S2k-Leitlinie zur Lebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) wird das therapeutische Vorgehen der Lebertransplantation in Zusammenhang mit der Hämochromatose nicht erwähnt. Da jedoch eine langbestehende und nicht adäquat therapeutisch versorgte Hämochromatose zu Folgeerkrankungen und Komplikationen, wie die der Leberzirrhose und des HCCs führen kann, ist diese Therapiemöglichkeit im weiteren Sinne nennenswert (46).

Patient\*innen mit einer diagnostizierten Leberzirrhose sollten frühzeitig einem Lebertransplantationszentrum überstellt werden, unabhängig von der Ursache der Entstehung der Leberzirrhose und dem MELD-Score, jedoch spätestens, wenn der MELD-Score sich größer gleich 15 beläuft oder wenn Komplikationen der Zirrhose auftreten. Diese können Aszites oder Varizenblutungen sein, welche eine Verminderung der Lebenserwartung bedingen. Eine Transplantation sollte erfolgen, wenn sich davon eine höhere Lebenserwartung versprochen wird. Der MELD-Score, welcher Kreatinin, Bilirubin und die International Normalized Ratio (INR) berücksichtigt, wird unter anderem als Transplantationskriterium verwendet (46).

Auch wenn eine Lebertransplantation angestrebt wird, so sollte die Grunderkrankung, welche die Leberzirrhose begünstigt hat, sowie auch Komplikationen adäquat behandelt werden. Bei einem MELD-Score unter 15 ist dieser allein nicht ausreichend, um die Notwendigkeit der Lebertransplantation widerzuspiegeln. Die Letalität und Krankheitsschwere werden nicht zuverlässig abgebildet, weshalb ein zweiter Score wie der SE-MELD Score eine Rolle spielt. Vielmehr bedarf es jedoch eine Zusammenschau der Situation in einem interdisziplinären Team mit einer Expertise, welche das Für und Wider einer Transplantation abwägen kann. Nicht immer bringt eine Lebertransplantation auch ein Überlebensvorteil mit sich (46).

## Therapieausblick

### Die Hecpidin-Ferroportin-Achse

Die Hecpidin-Ferroportin-Achse im Eisenstoffwechsel bietet einige Angriffspunkte, um den Eisenhaushalt zu regulieren. Dabei ergeben sich möglicherweise neue Therapieoptionen, welche aktuelle Therapieschemata ergänzen oder gar ersetzen können. Somit könnte die Aderlasstherapie möglicherweise der Geschichte angehören.

Hecpidin hat wie bereits erwähnt, als Peptidhormon die Fähigkeit den Eisenstoffwechsel zu regulieren. Es bindet an Ferroportin von Makrophagen, Duodenalenterozyten und anderen eisenfreisetzende Zellen und bewirkt dort den Eisenefflux in die Zelle, sowie auch die Internalisierung von Ferroportin. Zahlreiche Stimuli wie der Eisenspiegel, Entzündungen und die Erythropoese, beeinflussen die Hecpidinexpression. Erhöhte Eisenwerte im Serum oder erhöhte Eisenkonzentrationen im Gewebe verursachen transkriptionell über den BMP-SMAD-Signalweg die vermehrte Bildung von Hecpidin. BMP-6 wird über sinusoidale Endothelzellen der Leber ausgeschüttet, welches an BMP-Rezeptoren der Hepatozyten bindet und somit den SMAD-Signalweg in Gang setzt (8). Eine ineffektive Erythropoese oder niedrige Eisenspiegel unterdrücken die Hecpidinproduktion (47).

Wie im Kapitel Eisenstoffwechsel erwähnt, braucht es für die Bildung von Hecpidin ein effizientes Zusammenspiel von Hämojuvelin, HFE-Protein, Transferrinrezeptor 2 und BMP-2, wobei Hämojuvelin als BMP Co-Rezeptor fungiert. Gegenteiliges bewirkt die Serinprotease Matriptase-2, welche durch TMPRSS6 kodiert wird. Diese Protease spaltet Hämojuvelin und blockiert den Weg der Hecpidinsynthese. Aufgrund dieser Eigenschaft wird die Serin-Protease Matriptase-2 auch als Hecpidin-Suppressor beschrieben (8). Des Weiteren gilt diese als negativer Regulator für die Hecpidinexpression in Hepatozyten und erhöht dabei die Verfügbarkeit von Eisen (47).

Wird Eisen vermehrt für die Erythropoese benötigt, so wird das Hormon Erythroferron durch die Wirkung von Erythropoetin aus Erythroblasten ausgeschüttet. Das hat zur Folge, dass BMP-6 neutralisiert und der SMAD-Signalweg ausgeschaltet wird, was zu einer Suppression der Hecpidinproduktion führt (8). Die Synthese und die Sekretion von Erythropoetin wird durch den Transkriptionsfaktor Hypoxia Inducible Factor-2alpha (HIF-2alpha) kontrolliert. HIF-2alpha kann zudem unter Bedingungen mit reduziertem Sauerstoffangebot, die Transkription von Cytochrom B in Enterozyten, DMT-1 und Ferroportin hochregulieren (47).

### *Stimulation der Heparidinexpression*

Zahlreiche Moleküle, aber auch Arzneistoffe haben das Potential die Expression von Heparidin zu induzieren.

In einem Mausmodell für HFE-Hämochromatose führte rekombinantes BMP-6 zu einer vermehrten Expression von Heparidin und in Folge zu niedrigen Eisenspiegel im Serum. Da vermutlich die intraperitoneale Applikation des BMP-6 zur peritonealen Kalzifizierung führt, wurden diese präklinischen in vivo Versuche nicht mehr weiterverfolgt (8)(48).

In einem weiteren Mausmodell haben small interfering RNAs (siRNA) gezeigt, dass diese in der Lage sind die mRNA von TMPRSS6 zu supprimieren und so Heparidin zu induzieren. *Ionis Pharmaceuticals* hat mit diesem Ansatz eine klinische Studie gestartet, jedoch sind keine Resultate veröffentlicht worden (8)(49).

Das Arzneimittel Diclofenac stimuliert in vitro die Heparidinexpression, jedoch konnte dies in vivo nicht bestätigt werden. Sorafenib und Metformin konnten die Heparidininduzierung in Hepatoma-Zellen und in primären Hepatozyten erreichen. Insgesamt wird der Einsatz dieser Pharmaka für den klinischen Bereich als wenig geeignet für Erkrankungen mit einem Mangel an Heparidin angesehen (8).

Zhang und Forscher\*innen welche ihre Arbeit im Journal of Clinical and Translational Hepatology im Jahre 2024 publizierten, konnten zeigen, dass Holo-Transferrin die SMURF1-Expression reduziert. Holo-Transferrin verbessert die Aktivierung des SMAD-BMP-Signalwegs und induziert über diesen Weg die Heparidinexpression. Die Inhibition von SMURF1, eine E3-Ubiquitin-Ligase im SMAD-Signalweg, wird hierbei als therapeutische Strategie für die Hämochromatose angesehen (50).

### *Heparidin-Agonisten*

In präklinischen Studien zeigte PR65, ein Heparidin-Agonist, dass es in der Lage ist in HAMP mutierten Mäusen (Heparidin-knockout Mäuse), die Eisenüberladung zu verhindern und eine Eisenverteilung zu induzieren. Bei hohen Dosen zeigte sich eine Anämie, sowie auch eine Eisenumverteilung von der Leber zur Milz. Dieses Heparidinderivat wird auch als Miniheparidin bezeichnet, welches durch sein Stickstoffende an Ferroportin binden kann (8)(51).

## Rusfertide (PTG 300)

In einer open-label, multizentrischen, proof-of-concept Phase-2 Studie wurde Rusfertide, ein Heparin-mimetisches Peptid, hinsichtlich Effizienz und Sicherheit getestet. Dies erfolgte in neun akademischen Zentren in den Vereinigten Staaten und Kanada an Erwachsenen mit einer diagnostizierten HFE-assoziierten hereditären Hämochromatose (52).

Die Proband\*innen, welche in die Studie eingeschlossen wurden, befanden sich zuvor in der Erhaltungsphase einer Phlebotomietherapie (mindestens für 6 Monate), wobei auch eine Phlebotomiefrequenz von weniger als 0,25/Monat, bzw. weniger als eine Phlebotomie pro Monat mit einem Serumferritin weniger als 300 µg/l und einem Hämoglobinwert von über 11,5 g/dl erwartet wurde.

Es wurde kein primärer Endpunkt der Studie festgelegt, jedoch einen Effizienz-Endpunkt. Dazu zählten Änderungen in der Phlebotomiefrequenz während der Rusfertide-Therapie, Änderungen hinsichtlich Serumeisen, TSAT-Wert, Serumtransferrin, Serumferritin oder Änderungen in der Lebereisenkonzentration verglichen zu den erhobenen Werten vor Studienbeginn (Baseline). Ein TSAT-Zielspiegel wurde mit unter 40% festgelegt.

Zwischen dem 11.März.2020 und dem 23.April.2021, während der Covid-19- Pandemie, wurden 28 Proband\*innen gescreent, jedoch am Ende nur 16 Proband\*innen (10 Männer und 6 Frauen) eingeschlossen. Die Studie wurde am 06.Oktober.2021 abgeschlossen und im Jahre 2023 im „Lancet Gastroenterology and Hepatology“ publiziert.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patient\*innen mit einem abnormen Labor (nicht genauer spezifiziert), unter einer laufenden Chelat-Therapie, unter einer Erythrozytapherese-Therapie oder mit ausgeprägten Organschäden durch eine Eisenüberladung.

Im Screening Verfahren bzw. vor Einleiten des Studienpräparates wurden Laborparameter, wie das Serumeisen, das Serumferritin, das Serumtransferrin und der TSAT-Wert erhoben. Diese Werte wurden jeweils auch 24 Stunden nach der Injektion mit Rusfertide und vor jeder weiteren Dosis im Rahmen der klinischen Vorstellung ausgewertet.

Die Lebereisenkonzentration wurde mithilfe einer Magnetresonanztomographie, vor der ersten Rusfertide Dosis und am Ende der Therapie erhoben.

Bevor die Proband\*innen die erste Dosis von Rusfertide 10 mg subkutan erhielten, wurde zunächst eine letzte Phlebotomie durchgeführt. Die Dosierung von Rusfertide wurde mit 10 mg wöchentlich für 24 Wochen angesetzt, jedoch mit der Möglichkeit der Adaptierung je nach TSAT-Wert und Verträglichkeit. Sollten sich die Werte hinsichtlich

TSAT und Serumferritin im Vergleich zur Baseline verschlechtern, bestand die Möglichkeit einer Phlebotomie.

Die Verabreichung der ersten Rusfertide Injektion wurde durch geschultes Personal angeleitet, wobei ein Teil der Injektionen zuhause, begleitet von einer Eisen-restriktiven Diät stattfanden. Manche Injektionen fanden in der Klinik statt, wobei zunächst eine Laborabnahme (TSAT, Serumeisen) erfolgte.

Die Adhärenz der Proband\*innen wurde durch die Rückgabe der benutzten Injektionskits überprüft. Unerwünschte Nebenwirkungen waren mild bis moderat. Es wurden Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle berichtet, ansonsten wurde das Präparat gut toleriert.

Vier Wochen nach der letzten Verabreichung von Rusfertide (28 Wochen nach der ersten Rusfertide Injektion) wurde im Rahmen eines „safety-follow-up“ die Plasmakonzentration von Rusfertide erhoben.

Zu erwähnen ist, dass ein Proband schon vor der Screening Phase eine auffällige Pankreasraumforderung in der Computertomographie (CT) zeigte. Der Patient wurde dennoch eingeschlossen und 21 Tage nach Studienbeginn wurde durch eine Biopsie ein Adenokarzinom des Pankreas bestätigt. Somit wurde dieser Patient aus der Studie ausgeschlossen.

#### Ergebnisse der Studie (52)

12 von 16 Proband\*innen durchliefen die gesamten 24 Wochen mit Rusfertide. Drei Proband\*innen wurden aufgrund unerwünschter Ereignisse und ein Proband aufgrund des Pankreasadenokarzinoms aus der Studie ausgeschlossen. Die durchschnittliche Therapiedauer belief sich auf 19,8 Wochen und die durchschnittliche Rusfertide-Dosis auf 19,4 mg. Ein Proband erhielt während der Studie eine Phlebotomiesitzung, trotz eines nicht therapiebedürftigen Labors.

Der Durchschnittswert der Transferrinsättigung (TSAT) beläuft sich auf 45,3% zum Screeningzeitpunkt, 36,7% nach der Phlebotomie (vor Therapieeinleitung), 21,8% 24 Stunden nach der ersten Rusfertide Dosis, 32,6% während der Therapie und 40,4% am Ende der Rusfertide Therapie.

Der Mittelwert des Serumeisens beträgt 24,6 µmol/l zum Screeningzeitpunkt, 20,1 µmol/l nach der Phlebotomie (vor Therapieeinleitung), 11,9 µmol/l 24 Stunden nach der ersten Rusfertide Dosis, 19 µmol/l während der Therapie und 22,5 µmol/l am Ende der Rusfertide Therapie.

Der Mittelwert des Serumferritins beträgt 83,3 µg/l zum Screeningzeitpunkt, 65,5 µg/l nach der Phlebotomie (vor Therapieeinleitung) und 94,3 µg/l während der Therapie.

Die durchschnittliche Eisenkonzentration in der Leber beträgt zum Screeningzeitpunkt 1,4 mg Eisen pro Gramm Lebertrockengewicht und am Ende der Studie 1,1 mg Eisen pro Gramm Lebertrockengewicht, berechnet mit 14 Proband\*innen.

Auffällig zeigten sich die Ferritinspiegel bei nicht erhöhtem C-reaktivem Protein. Die Autoren erklären dieses Phänomen mit einem wahrscheinlichen pharmakodynamischen Effekt bzw. durch eine mögliche sekundäre Eisenrestriktion und Eisensequestration mit Ferritin- „spillover“.

Laut Kris V Kowdley et al. konnte anhand der Ergebnisse gezeigt werden, dass durch die Gabe von Rusfertide die Eisenkonzentration und der TSAT-Wert im Serum im Vergleich zur der Baseline zu Studienbeginn reduziert werden konnte. Dasselbe gilt für die Frequenz der benötigten Phlebotomien verglichen mit der Frequenz der Phlebotomien vor Studienbeginn. Die Autoren reklamieren für sich, dass Rusfertide sich hinsichtlich des Verhinderns einer Krankheitsfortschreitung in Abwesenheit von Phlebotomien als effizient gezeigt hat (52).

### LJPC-401

In einer Phase-1, doppelblind randomisierten Studie wurde die Sicherheit, Verträglichkeit, sowie pharmakokinetische und pharmakodynamische Effekte von LJPC-401 in gesunden Proband\*innen getestet. LJPC-401 ist ein synthetisches Peptid, ähnlich dem Hepcidin im menschlichen Körper und somit als ein Hepcidin-Agonist zu zählen (53).

12 Proband\*innen wurden dem Therapiearm A zugeteilt, mit einer subkutanen einmaligen Injektion des LJPC-401 oder eines Placebos.

9 Proband\*innen fanden sich in Therapiearm B wieder, mit zweiwöchentlichen Verabreichungen von LJPC-401 in verschiedenen Dosierungen (4 mg, 10 mg oder 20 mg) oder einer Verabreichung eines Placebopräparates.

### Ergebnisse der Studie (53)

In Therapiearm A konnte eine dosisabhängige Erhöhung der mittleren ausgangskorrigierten LJPC-401 Konzentration nach der Einmalgabe von LJPC-401 (in Dosierung 4 mg, 10 mg und 20 mg) gesehen werden. Peak-Konzentrationen konnten ungefähr 2 Stunden nach der LJPC-401 Gabe in allen Dosierungen beobachtet werden. Die Konzentration von LJPC-401 erreichte nach einem Tag post-Injektion (von Dosierung 4 mg und 10 mg) die anfängliche Baseline.

Mit beginnend 2 Stunden nach Injektion konnte dosisabhängig eine Reduktion von Serumeisen gesehen werden. Die größte Serumeisenreduktion wurde 12 Stunden post-Injektion gesehen und betrug im Mittelwert für die 4 mg-Gruppe -56%, für die 10 mg-Gruppe -66,9% und für die 20 mg-Gruppe -79,7%.

Im Therapiezeitpunkt B mit LJPC-401, konnte ein Abfall des Serumeisens nach 8 und 12 Stunden an Tag 1, mit einem Mittelwert von -69,1% bzw. -69,2% und an Tag 11 nach 12 Stunden mit einem Mittelwert von -73% beobachtet werden.

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass LJPC-401 mit Dosierungen zwischen 4 mg und 20 mg gut toleriert wurde und auch eine Reduktion des Serumeisens im Vergleich zur Baseline erzielt wurde (53).

Wie in der Studie mit Rusfertide, wurde auch hier eine Serumferritinerhöhung beobachtet.

Das Präparat wurde bereits in einer Phase-2 Studie erneut untersucht. Dabei wurde der Effekt einer wöchentlichen Gabe von LJPC-401 in 70 Proband\*innen mit einer hereditären Hämochromatose im Vergleich zu einer Placebogruppe untersucht. In der LJPC-401 Gruppe konnte eine höhere Reduktion von TSAT im Vergleich zur Placebogruppe gezeigt werden (-32,8% in der LJPC-401 Gruppe, -2,5% in der Placebogruppe) (7).

Zu erwähnen ist, dass die Phase-2 Studie abgeschlossen wurde und auch ein paar Daten in ClinicalTrials.gov einsehbar sind, jedoch wurde die Arbeit nie in einem Journal oder Ähnlichem publiziert. *La Jolla Pharmaceutical Company* hat nach einer interim Analyse beschlossen die klinische Weiterentwicklung von LJPC-401 zu beenden (54).

### *Ferroportin-Inhibitor*

#### Vamifeport-2763 (VIT-2763)

In einer Phase-1 Studie von *Vifor Pharma Group* wurde der Ferroportin-Inhibitor Vamifeport (VIT-2763), hinsichtlich Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in gesunden Proband\*innen getestet. Die Studie wurde randomisiert und doppel-verblindet gestaltet (55).

Proband\*innen erhielten einmal täglich oral verabreicht VIT-2763 in der Dosis 5 mg oder 15 mg oder 60 mg oder 120 mg oder 240 mg oder das Placebopräparat.

In einer anderen Kohortengruppe erhielten Proband\*innen 60 mg VIT-2763 einmal oder zweimal täglich für 7 Tage alternativ 120 mg VIT-2763 einmal oder zweimal täglich für 7 Tage, oder das Placebopräparat einmal oder zweimal täglich für 7 Tage.

## Ergebnisse der Studie (55)

Als unerwünschte Nebenwirkung traten am häufigsten Kopfschmerzen auf, in der VIT-2763 Gruppe sowie in der Placebogruppe. Es zeigten sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen, sodass alle Proband\*innen die Studie vollenden konnten. Die meisten Nebenwirkungen wurden nicht mit dem Studienpräparat in Verbindung gebracht.

In allen VIT-2763 Gruppen wurde die oral verabreichte Dosis von 5 mg bis zu 240 mg gut vertragen. Der Wirkstoff wurde schnell absorbiert und es zeigte sich keine relevante Akkumulation nach 7 Tagen der wiederholten täglichen oder zweitäglichen Verabreichungen.

Einen Peak des Wirkstoffes konnte nach 30 Minuten bis zu 3 Stunden nach der Verabreichung gemessen werden.

Eine Verminderung des zirkulierenden Eisens konnte in der Gruppe des einmal verabreichten VIT-2763 (60 mg/120 mg/240 mg) und in der Gruppe des für 7 Tage einmal oder zweimal täglich verabreichten VIT-2763 (60 mg/120 mg) gezeigt werden. Diese Ergebnisse konnte die Placebogruppe nicht erbringen.

Ähnliche Ergebnisse zeigten bereits in vitro Studien mit VIT-2763, in einem nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie Mausmodell. Dabei konnte VIT-2763 den Eisenspiegel im Serum vermindern und die Anämie sowie die ineffektive Erythropoese verbessern, indem es die Eisenverfügbarkeit für die Erythropoese einschränkt (55).

In einer Studie von Nyffenegger Naja wurde die Effizienz von Vamifeport (VIT-2763) in der Reduzierung des Eisenspiegels im Serum und das Verhindern der Eisenüberladung in der Leber in einem C282Y- HFE- Mausmodell getestet. Es konnte gezeigt werden, dass dies nach einer wiederholten Gabe von Vamifeport über 8 Wochen gelingt. Die Autoren sehen Vamifeport als eine Möglichkeit der Begleittherapie in der Phlebotomie-Induktionsphase (56).

### *Genetische Ansatzpunkte*

Eine G>A Transition an der Position c.845 des HFE-Gens resultiert in einer Fehlfaltung des HFE-Proteins, wobei Brüche der Disulfidbrücken eine Rolle spielen. Durch die Abwesenheit von funktionierendem HFE-Protein, fehlt auch die Interaktion mit dem Transferrinrezeptor 1 und 2 (57). Wie in früheren Kapiteln erwähnt, bedarf der Eisenstoffwechsel ein Zusammenspiel von HFE-Protein, Hämojuvelin und Transferrinrezeptoren.

In einer in vivo Studie von Alice Rovai an der Medizinischen Hochschule Hannover wurde ein Mausmodell verwendet, wobei die humane C282Y (c.845 G>A) Mutation in murine HFE-Gene eingebracht wurde (57). Den Mäusen wurde ein Split-Vektor aus einem Adeno-assoziierten Virus 8 (AAV 8) mit einem Adenin-Basen-Editor (ABE 7.10) zusammen mit einer künstlichen Ribonukleinsäure (RNA) mit dem Ziel die C282Y-Mutation des HFE-Gens zu korrigieren, injiziert.

Im Vergleich zu anderen Wildtyp-Mäusen zeigten diese Mäuse vor der Injektion, ein moderat erhöhtes Eisen in der Leber ohne Zeichen einer Leberfibrose, sowie höhere TSAT-Werte und niedrigere Hepcidinspiegel.

Der AAV 8 Split-Vektor wurde mit einer Dosis von  $1 \times 10^{11}$  viral genom (vg) pro Vektor in die Schwanzvene der Mäuse injiziert. Die Mäuse, weibliche und männliche, waren zwischen 8 und 11 Wochen alt. Die Kontrollgruppe erhielt Kochsalzinjektionen und beide Gruppen wurden drei Monate lang regulärem 2%-Carbonyleisen-Futter ausgesetzt.

112 Tage nach der Injektion wurde die Leber-DNA (engl. deoxyribonucleic acid) von acht Mäusen mithilfe von Next Generation Sequencing (NGS) untersucht. Dabei zeigte sich eine Basenkonversionsfrequenz von  $6,5\% \pm 2,3\%$ . Ebenso wurde an Tag 112 der TSAT-Wert mit dem Wert von Tag 28 verglichen, was eine Reduktion des Wertes zeigte. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine Veränderung.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Dosis auf  $1 \times 10^{12}$  vg des AAV 8 Split-Vektors erhöht, um den Effekt der Dosierung auf die Baseneditierungseffizienz zu beurteilen. Vier Wochen nach der Injektion mit der erhöhten Dosierung, zeigte sich eine niedrige Editierungsrate, mit unter 1% in der gesamten Leber-DNA, ca. 4% in Hepatozyten-DNA und ca. 8,3% in Hepatozyten-mRNA. Ein anderes Bild zeigte sich 4 Monate später mit einer Basenkonversionsrate von  $10,7\% \pm 1,2$  der gesamten Leber-DNA und  $12\% \pm 3,6$  in isolierten Hepatozyten-DNA. Die Erhöhung des Hepcidinspiegels vier Wochen nach der Injektion wurde in dieser Studie der Basensubstitution am HFE-Genlocus zugeschrieben.

Da die Gen-Editierung mit Adenin-Deaminase keine DNA-Doppelstrangbrüche verursacht und somit das Risiko von chromosomalen Translokationen gering hält, wird dieser Ansatz laut Rovai auch als ein Potential für die klinische Anwendung gesehen (57).

## Diskussion

In diesem Kapitel soll eine kritische Reflexion der Arbeit mit ihren Limitationen dargestellt werden.

Der Eisenstoffwechsel ist essenziell für das Verständnis der Erkrankung, jedoch scheint der genaue Mechanismus nicht gänzlich geklärt zu sein. Die Funktionsweise wurde in dieser Arbeit vereinfacht dargestellt, da die Darstellung auf molekularer Ebene sehr komplex ist.

Da die HFE-Hämochromatose häufiger vorkommt als die non-HFE-Hämochromatose und es keinen therapeutischen Unterschied zu geben scheint, ist es nachvollziehbar, dass in den meisten Studien Mausmodelle für HFE-Mutationen Verwendung finden. Ungeachtet dessen sollten auch seltenere Mutationen bzw. Erkrankungen in der Forschung berücksichtigt werden.

Zu den zahlreichen Begleit-, und Folgeerkrankungen der hereditären Hämochromatose gibt es keine internationalen Richtlinien oder Leitlinien, die eine spezifische Therapie dieser erwähnen würden. Das gilt auch für die Therapie des Diabetes mellitus in Hämochromatose Patient\*innen, wobei da auf eine Insulin-Basis-Bolus Therapie zurückgegriffen wird.

Die Studienlage bezüglich neurodegenerativer Erkrankungen in Hämochromatose Patient\*innen scheint bis dato nicht geklärt zu sein. Hierbei bedarf es der Durchführung weiterer Studien, um eine deutlichere Assoziation darzustellen.

Etwas widersprüchlich erscheint in der Zusammenschau die Aussage, dass ein Hypogonadismus bei jungen Männern reversibel sein kann, wenn die Therapie der Eisenüberladung adäquat und rechtzeitig erfolgt (28) mit der Auffassung, dass die Phlebotomie keinen Einfluss auf den Hypogonadismus hat (9). Zu erwähnen ist jedoch, dass nicht genau spezifiziert ist, welche Art von Therapie gemeint ist, da nicht explizit die Phlebotomie aufgeführt wird.

Auch wenn die Phlebotomie als eine gute Therapiemöglichkeit für die hereditäre Hämochromatose erscheint und als sicher und effektiv gilt, hat auch diese gewisse Limitationen. Da durch die Phlebotomie mit dem verbundenen Verlust an Blut, Erythropoetin stimuliert wird, entsteht durch die Hepcidindefizienz ein Teufelskreis, was die Notwendigkeit von mehr Aderlässen zur Folge hat (40). In der Erythrozytapheresetherapie sind die Vorteile darin zusehen, dass diese Therapiemöglichkeit hämodynamisch nicht so eingreifend ist, wie die Phlebotomie. Zu bedenken ist jedoch, dass solch ein Verfahren nicht allorts angeboten und eher in Transfusionsmedizinischen Zentren durchgeführt wird.

Wie schon in dem Kapitel „Ernährung“ erwähnt, ist aus heutiger Sicht der Datenlage, nicht sicher zu sagen, ob die Ernährung einen derart eingreifenden Faktor darstellt, dass die Anzahl der benötigten Phlebotomien reduziert werden kann. Dennoch soll dieser Aspekt im Therapiemanagement additiv miteinfließen.

Auch wenn Chelate viel mehr im Rahmen der sekundären Eisenüberladung eingesetzt werden, so finden diese auch Nutzen in der Therapie der hereditären Hämochromatose. Jedoch zu bedenken ist, dass diese nicht uneingeschränkt einsetzbar sind. Sind bereits Komplikationen, welche die Leberfunktion beeinträchtigen entstanden, so ist Vorsicht geboten, da die Metabolisierung des Wirkstoffes beeinträchtigt werden kann. Des Weiteren steigt das Potential an Nebenwirkungen bei Ferritinwerten unter 1000 ng/l.

Da rekombinantes BMP-6 aufgrund von peritonealer Kalzifizierung nicht das gewünschte Ergebnis erbracht hat und siRNA als Tmprss6-Suppressor keine publizierten Daten aufweist, bringen Zhang und Forscher\*innen welche ihre Arbeit rezent im Journal of Clinical and Translational Hepatology im Jahre 2024 publizierten, einen Lichtblick im Ansatzpunkt der Hepcidinexpressionsstimulation. Dabei soll Holo-Transferrin über SMURF1-Inhibition und die Aktivierung des SMAD-BMP-Signalwegs, die Hepcidinexpression stimulieren (50). Diese Studie scheint als therapeutische Strategie für die hereditäre Hämochromatose einen interessanten Ansatz zu bieten, ist jedoch zur heutigen Zeit noch weit vom klinischen Setting entfernt und bedarf weiterer Studien, um diese Sachlage weiter zu erforschen.

Kritisch und mit gewissen Limitationen ist der Aufbau der Studie mit Rusfertide von Kowdley zu betrachten (52). Es erfolgte keine Festlegung eines primären Endpunktes, sowie im Rahmen der open-label Studie keine Errichtung einer Placebogruppe. Angedacht sind 28 Proband\*innen für die Studie gewesen, jedoch wurden aufgrund der Covid-Pandemie Restriktionen nur 16 Proband\*innen in die Studie aufgenommen. Das ist bedauernswert, da die Studie mit dieser Anzahl an Proband\*innen unterpower ist. Mit einer Anzahl von 20 Proband\*innen wäre eine Power von 80% gegeben, was somit valide Ergebnisse erbracht hätte. Die Studienaufnahme des Probanden, welcher durch die Biopsie gesicherte Diagnose eines Pankreaskarzinoms aus der Versuchsreihe ausscheiden musste, sehe ich kritisch. Hierbei ist zu erwähnen, dass eine Raumforderung des Pankreas bereits vor der Studie bekannt gewesen ist. Somit ist nicht verständlich, weshalb der Patient dennoch in die Studie eingeschlossen wurde.

Als einen kompletten Ersatz der Phlebotomie ist Rusfertide zur heutigen Zeit nicht zu betrachten. Angenommen, Rusfertide kann das Fortschreiten der Erkrankung verhindern, müssen die Patient\*innen zunächst die Laborwerte erreichen, welche die Proband\*innen zu Studienbeginn besaßen. Diese Laborwerte haben die Proband\*innen durch die Phlebotomie mit einer Induktionsphase und anschließender Erhaltungsphase erreicht. Ob eine Reduktion oder ein Verzicht der Phlebotomie durch Rusfertide erzielt

werden kann, muss in weiteren Studien getestet werden, da aufgrund der fehlenden Power keine validen Aussagen möglich sind.

Da die klinische Entwicklung von LJPC-401 (synthetischer Hepcidin-Agonist), von *La Jolla Pharmaceutical Company* nach einer interim Analyse beendet wurde, bleibt nur mehr Rusfertide als Hepcidin-Agonist mit einem gewissen Potential zurück.

Erwartungsvoll betrachte ich die Weiterentwicklung von Vamifeport (VIT-2763), wobei es als eine Möglichkeit der Begleittherapie in der Phlebotomieinduktionsphase angesehen wird und nicht als völliger Ersatz der Phlebotomie.

Auch wenn die Studie der Gen-Editierung von Alice Rovai als ein innovativer Ansatzpunkt anzusehen ist und vielversprechende Ergebnisse zeigt, ist derzeit die Umsetzung im klinischen Bereich noch weit entfernt und verlangt weitere Studien.

Auffallend zeigten sich abgeschlossene Studien, mit teils veröffentlichten Daten auf ClinicalTrials.gov, jedoch ohne Publikationen in einem Journal oder Ähnlichem (8)(49)(54). Diese Problematik hat die Recherche im Rahmen dieser Arbeit etwas schwierig gestaltet.

Aus heutiger Sicht gibt es keine Phase-3 Studie, welche einen Wirkstoff in das klinische Setting bringen würde. Die Hepcidin-Ferroportin-Achse im Eisenstoffwechsel bietet einige Angriffspunkte, um den Eisenhaushalt zu regulieren. Dabei spielen die Stimulation der Hepcidinexpression, Hepcidin-Agonisten bzw. Hepcidin-mimetische Peptide und die Ferroportin-Inhibition eine bedeutsame Rolle. Auch wenn einige innovative Therapieansätze sich derzeit in der Forschung befinden, so ist die Phlebotomie weiterhin als bedeutend und nicht obsolet zu betrachten. Es bedarf für die Zukunft weiterer Studien im Bereich der Hämochromatose-therapie und vor allem das Voranbringen von präklinischen Studien zu klinischen Studien. Veränderungen sind in diesem Forschungsfeld spürbar, jedoch hat keine Studie oder Behandlungsansatz dieses Feld bis dato revolutioniert.

# Literaturverzeichnis

1. Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. Hardin CC, editor. N Engl J Med [Internet]. 2022 Dec 8 [cited 2024 Aug 5];387(23):2159–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36477033/>
2. Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, Aqel B, Riegert-Johnson D, Seaman LAK, et al. Diagnosis and Management of Genetic Iron Overload Disorders. J Gen Intern Med [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Sep 18];33(12):2230. Available from: </pmc/articles/PMC6258594/>
3. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis q European Association for the Study of the Liver\*. 2022 [cited 2024 Sep 23]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033>
4. Hagström H, Ndegwa N, Jalmeus M, Ekstedt M, Posserud I, Rorsman F, et al. Morbidity, risk of cancer and mortality in 3645 HFE mutations carriers. Liver International [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Jan 6];41(3):545–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.14792>
5. Dirweesh A, Anugwom CM, Li Y, Vaughn BP, Lake J. Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Aug 7];104(2):263–70. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0900/p263.html>
6. Der Eisenstoffwechsel - eRef, Thieme [Internet]. [cited 2024 Nov 27]. Available from: [https://eref-1thieme-1de-1e3ws3t9h0224.han.medunigraz.at/ebooks/cs\\_12684005?context=search&fromSearch=true#/ebook\\_cs\\_12684005\\_\\_FC49B40B\\_11DA\\_4CB9\\_AF7F\\_F54D3DB2AE34](https://eref-1thieme-1de-1e3ws3t9h0224.han.medunigraz.at/ebooks/cs_12684005?context=search&fromSearch=true#/ebook_cs_12684005__FC49B40B_11DA_4CB9_AF7F_F54D3DB2AE34)
7. Sohal A, Kowdley K V. A Review of New Concepts in Iron Overload. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2024;20(2).
8. Katsarou A, Pantopoulos K. Hepcidin Therapeutics. Pharmaceuticals (Basel) [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Oct 27];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30469435/>
9. Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. Trends Pharmacol Sci [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Aug 13];42(8):640–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090703/>

10. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica* [Internet]. 2020 Jan 31 [cited 2024 Oct 27];105(2):260–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949017/>
11. Barton JC, Acton RT. Diabetes in HFE Hemochromatosis. *J Diabetes Res* [Internet]. 2017 [cited 2024 Oct 4];2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28331855/>
12. Brissot P, Brissot E. What’s Important and New in Hemochromatosis? *Clin Hematol Int* [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 17];2(4):143. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34595455/>
13. Laboratory Evaluation of Hereditary Hemochromatosis - PubMed [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37603641/>
14. Pinyopornpanish K, Tantiworawit A, Leerapun A, Soontornpun A, Thongsawat S. Secondary Iron Overload and the Liver: A Comprehensive Review. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 23];11(4):932. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10318281/>
15. Mehta KJ, Je Farnaud S, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Feb 7 [cited 2024 Oct 21];25(5):521–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30774269/>
16. Atkins JL, Pilling LC, Masoli JAH, Kuo CL, Shearman JD, Adams PC, et al. Association of Hemochromatosis HFE p.C282Y Homozygosity With Hepatic Malignancy. *JAMA* [Internet]. 2020 Nov 24 [cited 2025 Jan 6];324(20):2048–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33231665/>
17. Calori S, Comisi C, Mascio A, Fulchignoni C, Pataia E, Maccauro G, et al. medical sciences Overview of Ankle Arthropathy in Hereditary Hemochromatosis. 2023 [cited 2024 Aug 8]; Available from: <https://doi.org/10.3390/medsci11030051>
18. Andersson L, Powell LW, Ramm LE, Ramm GA, Olynyk JK. Arthritis Prediction of Advanced Hepatic Fibrosis in HFE Hemochromatosis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Jan 6];97(9):1649–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35422339/>
19. Wijarnpreecha K, Aby ES, Panjawatanan P, Kroner PT, Harnois DM, Palmer WC, et al. Hereditary hemochromatosis and risk of joint replacement surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Dec 1];33(1):96–101. Available from:

[https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2021/01000/hereditary\\_hemochromatosis\\_and\\_risk\\_of\\_joint.16.aspx](https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2021/01000/hereditary_hemochromatosis_and_risk_of_joint.16.aspx)

20. Joshi PK, Patel SC, Shreya D, Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, et al. Hereditary Hemochromatosis: A Cardiac Perspective. *Cureus* [Internet]. 2021 Nov 29 [cited 2024 Aug 8];13(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34987900/>
21. Daniłowicz-Szymanowicz L, Świątczak M, Sikorska K, Starzyński RR, Raczak A, Lipiński P. Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Implications of Hereditary Hemochromatosis-The Cardiological Point of View. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Sep 30];11(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34359361/>
22. Sukumaran A, Chang J, Han M, Mintri S, Khaw BA, Kim J. Iron overload exacerbates age-associated cardiac hypertrophy in a mouse model of hemochromatosis. *Scientific Reports* 2017 7:1 [Internet]. 2017 Jul 18 [cited 2025 Jan 10];7(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-05810-2>
23. Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med Sci* [Internet]. 2018 [cited 2024 Dec 11];14(3):560–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29765443/>
24. Kaser S, Hofer SE, Kazemi-Shirazi L, Festa A, Winhofer Y, Sourij H, et al. Andere spezifische Diabetesformen und exokrine Pankreasinsuffizienz (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Dec 1];135(Suppl 1):18. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10133035/>
25. Feingold KR. Atypical Forms of Diabetes. *Endotext* [Internet]. 2022 Feb 24 [cited 2024 Oct 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279128/>
26. Harrison A V., Lorenzo FR, McClain DA. Iron and the Pathophysiology of Diabetes. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2023 Feb 10 [cited 2024 Aug 14];85:339–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36137277/>
27. Bozadjieva-Kramer N, Shin JH, Blok NB, Jain C, Das NK, Poley-Wolf J, et al. Liraglutide Impacts Iron Homeostasis in a Murine Model of Hereditary Hemochromatosis. *Endocrinology* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jan 5];165(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39045670/>
28. Gabrielsen JS, Lamb DJ, Lipshultz LI. Iron and a Man's Reproductive Health: the Good, the Bad, and the Ugly. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Oct 13];19(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29858708/>

29. Macchi C, Steffani L, Oleari R, Lettieri A, Valenti L, Dongiovanni P, et al. Iron overload induces hypogonadism in male mice via extrahypothalamic mechanisms. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2017 Oct 15 [cited 2025 Jan 10];454:135–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648620/>
30. Forciniti S, Greco L, Grizzi F, Malesci A, Laghi L. Iron Metabolism in Cancer Progression. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2024 Oct 15];21(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32214052/>
31. Cui C, Cheng X, Yan L, Ding H, Guan X, Zhang W, et al. Downregulation of TfR1 promotes progression of colorectal cancer via the JAK/STAT pathway. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2019 [cited 2025 Jan 7];11:6323. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6628123/>
32. Marshall Moscon SL, Connor JR. HFE Mutations in Neurodegenerative Disease as a Model of Hormesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Oct 17];25(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38542306/>
33. Akbarialiabad H, Jamshidi P, Callen JP, Murrell DF. Dermatologic manifestations of hereditary hemochromatosis: A systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2024;
34. Chevrant Breton J, Simon M, Bourel M, Ferrand B. Cutaneous Manifestations of Idiopathic Hemochromatosis: Study of 100 Cases. *Arch Dermatol* [Internet]. 1977 Feb 1 [cited 2025 Jan 7];113(2):161–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/536819>
35. Pan CX, Nambudiri VE. Response to the article by Barry et al entitled “Nonmelanoma skin cancer in patients with hereditary hemochromatosis: a case-control study.” *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jan 7];89(4):e169–70. Available from: <http://www.jaad.org/article/S019096222301099X/fulltext>
36. Papavramidou N, Thomaidis V, Fiska A. The ancient surgical bloodletting method of arteriotomy. *J Vasc Surg*. 2011 Dec 1;54(6):1842–4.
37. Phlebotomy: Principles and Practice - Jahangir Moini - Google Books [Internet]. [cited 2024 Nov 22]. Available from: <https://books.google.at/books?hl=de&lr=&id=DNkSgiZIBcK&oi=fnd&pg=PR1&dq=p+hlebotomy+history&ots=vJU3hXzVL2&sig=fuy7oJ4ymv0Vv5G3M77cCI5LNks#v=onepage&q&f=true>
38. The history of bloodletting | British Columbia Medical Journal [Internet]. [cited 2024 Nov 22]. Available from: <https://bcmj.org/premise/history-bloodletting>

39. Bardou-Jacquet E, Morandea E, Anderson GJ, Ramm GA, Ramm LE, Morcet J, et al. Regression of Fibrosis Stage With Treatment Reduces Long-Term Risk of Liver Cancer in Patients With Hemochromatosis Caused by Mutation in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Oct 22];18(8):1851–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622736/>
40. Wojciechowska M, Wisniewski OW, Kolodziejki P, Krauss H. Role of hepcidin in physiology and pathophysiology. Emerging experimental and clinical evidence. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Sep 16];72(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34099582/>
41. Rombout-Sestrienkova E, Brandts L, Koek GH, van Deursen CTBM. Patients with hereditary hemochromatosis reach safe range of transferrin saturation sooner with erythrocytaphereses than with phlebotomies. *J Clin Apher* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Dec 11];37(1):100–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34897777/>
42. Sundic T, Hervig T, Hannisdal S, Assmus J, Ulvik RJ, Olaussen RW, et al. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus* [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 11];12 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333062/>
43. Buerkli S, Salvioni L, Koller N, Zeder C, Teles MJ, Porto G, et al. The effect of a natural polyphenol supplement on iron absorption in adults with hereditary hemochromatosis. *Eur J Nutr* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Dec 11];61(6):2967–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320401/>
44. Dirweesh A, Anugwom CM, Li Y, Vaughn BP, Lake J. Proton pump inhibitors reduce phlebotomy burden in patients with HFE-related hemochromatosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Nov 23];33(10):1327–31. Available from: [https://journals-1lww-1com-10013b5cl120d.han.medunigraz.at/eurojgh/fulltext/2021/10000/proton\\_pump\\_inhibitors\\_reduce\\_phlebotomy\\_burden\\_in.13.aspx](https://journals-1lww-1com-10013b5cl120d.han.medunigraz.at/eurojgh/fulltext/2021/10000/proton_pump_inhibitors_reduce_phlebotomy_burden_in.13.aspx)
45. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen [Internet]. [cited 2024 Nov 27]. Arzneyespezialitätenregister, Desferal 500mg Trockenstechampulle- Fachinformation. Available from: <https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx>
46. Autoren A/, Berg T, Aehling NF, Bruns T, Welker MW, Weismüller T, et al. S2k-Leitlinie Lebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft

für Allgemein-und Viszeralchirurgie (DGAV). 2024 [cited 2024 Oct 21]; Available from: <https://doi.org/10.1055/a-2255-7246>.

47. Ganz T, Nemeth E, Rivella S, Goldberg P, Dibble AR, McCaleb ML, et al. Tmprss6 as a Therapeutic Target for Disorders of Erythropoiesis and Iron Homeostasis. *Adv Ther* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Oct 27];40(4):1317–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36690839/>
48. Corradini E, Schmidt PJ, Meynard D, Garuti C, Montosi G, Chen S, et al. BMP6 treatment compensates for the molecular defect and ameliorates hemochromatosis in Hfe knockout mice. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 [cited 2025 Jan 7];139(5):1721. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3295242/>
49. No Results Posted | Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ISIS 702843 Administered Subcutaneously to Healthy Volunteers | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Jan 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03165864?term=%20NCT03165864&rank=1&tab=results>
50. Zhang N, Yang P, Li Y, Ouyang Q, Hou F, Zhu G, et al. Serum Iron Overload Activates the SMAD Pathway and Hfe Expression of Hepatocytes via SMURF1. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 5];12(3):227–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38426189/>
51. Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, Kautz L, Preza GC, Nemeth E, et al. Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2025 Jan 7];120(18):3829. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3488893/>
52. Kowdley K V., Modi NB, Peltekian K, Vierling JM, Ferris C, Valone FH, et al. Rusfertide for the treatment of iron overload in HFE-related haemochromatosis: an open-label, multicentre, proof-of-concept phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Dec 2];8(12):1118–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37863080/>
53. Porter J, Kowdley K, Taher A, Vacirca J, Shen Z, Chen S, et al. Effect of Ljpc-401 (synthetic human hepcidin) on Iron Parameters in Healthy Adults. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):2336.
54. La Jolla discontinued LJPC-401 (iron overload drug) in  $\beta$ -thalassaemia patients [Internet]. [cited 2024 Dec 12]. Available from: <https://www.ithanet.eu/latest->

information/news/2986-la-jolla-discontinued-ljpc-401-iron-overload-drug-in-thalassemia-patients

55. Richard F, van Lier JJ, Roubert B, Haboubi T, Göhring UM, Dürrenberger F. Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: First-in-human, phase 1 study in healthy volunteers. *Am J Hematol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Dec 9];95(1):68–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31674058/>
56. Nyffenegger N, Flace A, Varol A, Altermatt P, Doucerain C, Sundstrom H, et al. The oral ferroportin inhibitor vamifeport prevents liver iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Hemasphere* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2024 Dec 11];8(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39267817/>
57. Rovai A, Chung B, Hu Q, Hook S, Yuan Q, Kempf T, et al. In vivo adenine base editing reverts C282Y and improves iron metabolism in hemochromatosis mice. [cited 2024 Oct 28]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32906-9>