

# Hereditaire hemochromatose: effectief behandeld met een combinatietherapie bestaande uit flebotomie en orale ijzerchelatie

**Hereditary hemochromatosis: effectively treated with a combination of phlebotomy and oral ironchelation therapy**

**Auteurs** M. Jalink en H.J. Voerman

**Trefwoorden** deferasirox, ferritine, hemochromatose, orale ijzerchelatie

**Key words** deferasirox, ferritin, hemochromatosis, oral iron chelation

## Samenvatting

In alle literatuur is flebotomie de standaardbehandeling van hereditaire hemochromatose. Behandeling met orale ijzerchelatie, dat meer routinematig gebruikt wordt voor transfusiegerelateerde ijzerstapeling, wordt in de praktijk nog steeds alleen toegepast bij patiënten die medisch gezien niet in aanmerking komen voor flebotomie. Wij beschrijven een patiënte met een hereditaire hemochromatose type 1 die een onvoldoende respons liet zien na meerdere flebotomieën en tevens de hoge frequentie hiervan niet volhield. Na introductie van een orale ijzerchelator, deferasirox, was er sprake van een snelle daling van het ferritinegehalte, zonder ernstige bijwerkingen. Deze klinische observatie kan voor geselecteerde patiënten een belangrijke implicatie hebben voor de toekomstige behandeling van hereditaire hemochromatose, maar is vooralsnog nog niet extrapolieerbaar als reguliere behandelingsoptie.

*(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:298-303)*

## Summary

In all literature weekly phlebotomy is the standard treatment for hereditary hemochromatosis. Oral iron chelation therapy, which is more routine used for transfusional iron overload, is still reserved for patients with hemochromatosis who are not eligible for phlebotomy. We present a patient with a hereditary hemochromatosis who was not adequately responding to phlebotomy and could not tolerate frequent phlebotomy. After introduction of the oral iron chelator, deferasirox, we observed a fast decrease of serum ferritin, without significant adverse events. This clinical observation might have a clinical implication for the future treatment of hereditary hemochromatosis in selected patients, but can not be used yet as regular treatment option.

## Inleiding

Hereditaire hemochromatose is een autosomaal recessief erfelijke ziekte die gekarakteriseerd wordt door een chronisch toegenomen intestinale absorptie van ijzer. Dit leidt uiteindelijk tot ijzerstapeling in de weefsels met soms ernstige beschadiging van

verschillende organen, met name de lever, de pancreas en het hart. De standaardbehandeling bestaat uit het onttrekken van ijzer door middel van therapeutische flebotomie. Hierbij was de richtlijn te streven naar een serumferritinewaarde van onder de 50 µg/l en

een transferrinesaturatie beneden de 50%.<sup>1</sup> In recente publicaties wordt echter aanbevolen alleen het serumferritine  $\approx 50$   $\mu\text{g/l}$  als indicator te gebruiken. Dit vanwege het feit dat de transferrinesaturatie veel minder snel daalt bij een verlaging van de lichaamsijzervoorraad dan het serumferritine, met hierbij een verhoogd risico op ijzergebrek.<sup>2</sup>

Behandeling met orale ijzerchelatie, dat meer routinematig gebruikt wordt voor transfusiegerelateerde ijzerstapeling, wordt in de praktijk nog steeds alleen toegepast bij patiënten die medisch gezien niet in aanmerking komen voor flebotomie. Wij beschrijven een patiënte met een hereditaire hemochromatose type 1 die geen adequate respons liet zien na meerdere flebotomieën, maar zeer effectief behandeld werd met flebotomieën in combinatie met de orale ijzerchelator deferasirox.

### Casusbespreking

Een 57-jarige patiënte bezocht de polikliniek in verband met ernstige vermoeidheid en leverfunctiestoornissen. Haar medische voorgeschiedenis bestond uit hypertensie zonder orgaanschade, psoriasis en recidiverende urineweginfecties. Er was geen sprake van overmatig alcoholgebruik en zover bekend had patiënte nooit een hepatitis doorgemaakt. Aan medicatie gebruikte zij alleen bisoprolol en hydrochloorthiazide. Familiaanamnese was negatief voor hemochromatose en/of andere leverziekten.

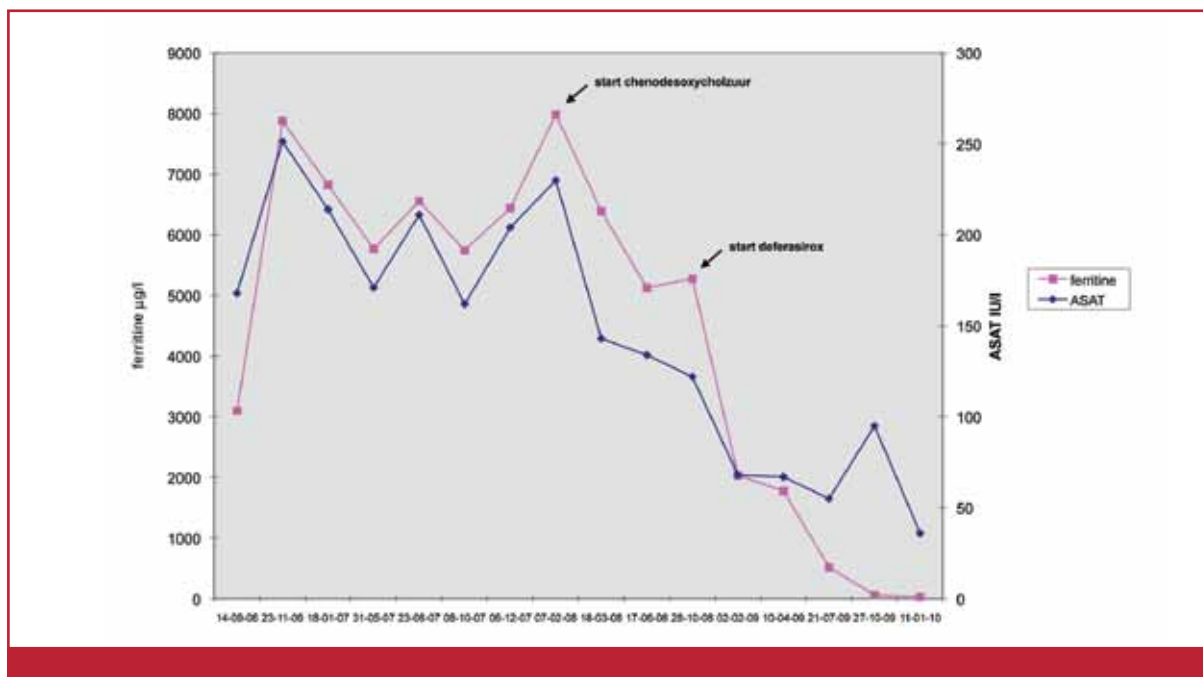
Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij een niet-zieke vrouw met een laag-normale 'body-mass index'. Opvallend waren de spider naevi en hepatosplenomegalie, zonder tekenen van ascites. Laboratoriumonderzoek liet een hemoglobineconcentratie zien van 8,0 mmol/l (7,5-10,0 mmol/l), een gemiddeld corpusculair volume ('mean corpuscular volume'; MCV) van 106 fl (80-100 fl), trombocyten  $179 \times 10^9/\text{l}$ , leukocyten  $9,3 \times 10^9/\text{l}$  ( $4,0-10,0 \times 10^9/\text{l}$ ), serumijzer 43  $\mu\text{mol/l}$  (10-25  $\mu\text{mol/l}$ ), serumferritine 3.099  $\mu\text{g/l}$  (13-150  $\mu\text{g/l}$ ), serumtransferrine 2,0 g/l (2,0-3,6 g/l), TYBC 45  $\mu\text{mol/l}$  (44-80  $\mu\text{mol/l}$ ), transferrinesaturatie 96% (15-50%), totaal bilirubine 4,0 mmol/l (3,3-4,7 mmol/l), alkalische fosfatase 127 IU/l ( $<120$  IU/l), gamma-glutamyltranspeptidase 257 IU/l ( $<40$  IU/l), aspartaataminotransferase 168 IU/l ( $<30$  IU/l), alanineaminotransferase 153 IU/l ( $<35$  IU/l), lactaatdehydrogenase 174 IU/l ( $<250$  IU/l), kreatinine 43  $\mu\text{mol/l}$  (45-84  $\mu\text{mol/l}$ ), glucose 6,5 mmol/l (3,5-8,0 mmol/l), vitamine B12 710 pmol/l (140-490 nmol/l), foliumzuur 24 nmol/l (9,5-45,0 nmol/l), 'international normalized ratio' 1,0 (0,8-1,2). Aanvullend waren

antinucleaire antistoffen, antimitochondriale antistoffen, antinucleaire factor, anti-lever-nier-microsomale antistoffen en antistoffen tegen levelcelmembraan-antigeen negatief, tevens negatieve virusserologie.

Echo abdomen liet een vergrote homogene lever zien met een lengte van 23 cm, zonder aanwijzingen voor intrahepatische galwegdilatatie. Histologisch onderzoek van de lever liet een levercirrose zien met een 3<sup>+</sup>-ijzerstapeling in alle hepatocyten en zelfs in het galgangepitheel. Verder was er sprake van een actieve hepatitis en steatose; er waren geen aanwijzingen voor cholangitis. Bij aanvullend genetisch onderzoek bleek er sprake van een homozygote Cys282Tyr-mutatie van het *HFE*-gen; het *H63D*-gen was niet gemuteerd.

Patiënte werd behandeld volgens de richtlijn: flebotomie 500 ml eenmaal per week op geleide van het hemoglobine en serumferritine.<sup>1</sup> Na 5 maanden behandeling met wekelijkse flebotomie, rapporteerde onze patiënte weerstand tegen de frequente noodzaak tot veneuze toegang en het feit dat ze tot een aantal dagen na flebotomie klachten had van duizeligheid en algehele malaise. We werden genooddaakt om de frequentie van flebotomie te verlagen naar maximaal 500 ml eenmaal per 2 weken.

Na 17 maanden intensieve behandeling met flebotomieën, waarbij er in totaal 16 liter bloed werd afgenomen, was het serumferritine nog steeds stijgende en er werd geen daling van het hemoglobinegehalte en het MCV en de leverenzymstoornissen gezien. Omdat dit laatste mogelijk verklaard kon worden door de aanwezigheid van hepatitis, werd patiënte initieel behandeld met chenodesoxycholzuur, waarbij er sprake was van een matige verbetering. In oktober 2008, na opnieuw 8 liter bloed afgenomen te hebben, werd na toestemming van patiënte gestart met een combinatie van flebotomie met de orale ijzerchelator deferasirox 1.000 mg/dag ( $\approx 17$  mg/kg/dag). Een snelle daling van het serumferritine was het resultaat. Vier maanden na start deferasirox was het serumferritine gedaald naar 2.037  $\mu\text{g/l}$ . Als bijwerking rapporteerde patiënte enige milde passagiere gastro-intestinale klachten, maar deze waren niet dusdanig van aard dat dit heeft geleid tot het onderbreken van de therapie. Weer 6 maanden later daalde het serumferritine verder naar 500  $\mu\text{g/l}$ . Nu, 15 maanden na start van de behandeling met deferasirox en nadat er opnieuw 11 liter bloed tijdens flebotomie werd afgenomen, is het ferritine uiteindelijk gedaald naar de normaalwaarde van 29  $\mu\text{g/l}$ . De normalisatie van alle andere leverparameters tijdens de behandeling met deferasirox is een belangrijke bijkomstige observatie.



Figuur 1. Serumferritine en aspartaataminotransferase (ASAT) tijdens behandeling.

## Discussie

Wij presenteren een patiënte met hereditaire hemochromatose type 1, die niet adequaat reageerde op de standaardbehandeling bestaande uit wekelijkse flebotomie met als streefwaarde serumferritine ~50 ng/ml.

Ondanks het feit dat er maar weinig data beschikbaar zijn met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van orale ijzerchelatietherapie bij de behandeling van primaire hemochromatose, introduceerden wij de behandeling bestaande uit een combinatie van flebotomie en de orale ijzerchelator deferasirox.

Deferasirox is een relatief nieuwe orale ijzerchelator met een hoge affiniteit en specificiteit voor ijzer.<sup>3,4</sup> Klinische studies hebben aangetoond dat deferasirox veilig en efficiënt gebruikt kan worden bij patiënten met transfusiegerelateerde ijzerstapeling als gevolg van de initiële behandeling van  $\beta$ -thalassemie, sikkelcelanemie, myelodysplastisch syndroom, Diamond-Blackfan-syndroom en aplastische anemie, maar is vooralsnog niet geregistreerd voor de behandeling van hereditaire hemochromatose.<sup>5-7</sup>

Hoewel het exacte werkingsmechanisme nog niet volledig is opgehelderd, wordt verondersteld dat deferasirox efficiënt en selectief ijzer kan mobiliseren uit lever- en hartweefsel. Vanwege het relatief lage moleculaire gewicht is deferasirox in staat om de

subcellulaire compartimenten te bereiken en het vrije ijzer in plasma en cytoplasma te binden.<sup>3,4</sup> Zowel vrij deferasirox en  $\text{Fe}(\text{deferasirox})_2$  worden in de lever gemetaboliseerd, 84% van de excretie vindt plaats via gal in de faeces, 8% wordt renaal tot excretie gebracht. De halfwaardetijd bedraagt 8 tot 16 uur, waardoor éénmaaldaagse inname een adequate plasmaconcentratie kan bewerkstelligen.<sup>3,4</sup> Dit is voornamelijk van belang om de therapietrouw en kwaliteit van leven te bevorderen. Gemelde bijwerkingen van deferasirox zijn mild tot matig-ernstige gastro-intestinale klachten (misselijkheid, diarree en buikpijn), mild tot matig-ernstige huiduitslag, gestegen serumtransaminasen, milde, niet-progressieve stijging van serumkreatinine en gastro-intestinale bloedingen.<sup>3-6</sup> Desondanks zijn er nog geen data beschikbaar over het gebruik van deferasirox bij patiënten met nierfalen en/of ernstige actieve hepatitis en moet deferasirox bij deze patiënten met voorzichtigheid worden toegepast.<sup>7</sup>

Onze patiënte rapporteerde bij aanvang van deferasirox milde passagiere gastro-intestinale klachten, andere bijwerkingen werden niet gemeld.

Een groot nadeel van deferoxamine, een ijzerchelator dat al wel is geregistreerd voor de behandeling van hereditaire hemochromatose, is de noodzaak van dagelijkse intraveneuze, danwel subcutane toediening.<sup>6</sup> Voor het gebruik van deferoxamine is een infusie-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Flebotomie is de standaardbehandeling voor hereditaire hemochromatose.
2. Bij patiënten die frequente flebotomie niet verdragen, kan de orale ijzerchelator deferasirox de frequentie van flebotomieën verlagen.
3. In de toekomst kan orale ijzerchelatie bij geselecteerde patiënten wellicht een alternatieve behandelingsoptie zijn.

pomp noodzakelijk, waardoor de kosten per gebruik € 57,47 bedragen.<sup>12</sup>

Erythrocytaferese is een ander alternatief voor flebotomie. Een belangrijk voordeel van deze therapie is dat er alleen erythrocyten en geen plasma en trombocyten worden onttrokken. Dit zou een snellere ijzeronttrekking mogelijk maken, met minder bijwerkingen als gevolg van volumedepletie. De kosten van erythrocytaferese zijn per sessie duurder dan therapeutische flebotomie, maar de totale behandelingskosten zijn uiteindelijk vergelijkbaar of kunnen zelfs lager uitvallen.<sup>8</sup> Er is echter nog maar beperkte klinische ervaring met erythrocytaferese als behandelingsoptie voor hemochromatose.

Onze patiënte kon de frequente opnames en pogingen tot veneuze toegang niet meer opbrengen. Dit was de reden dat wij voor orale behandeling met deferasirox hebben gekozen. De kosten van deferasirox bedragen € 26,60 per 500 mg; voor onze patiënte betekende dat € 53,19 per dag. De totale behandeling kostte circa 23.000 euro.

Het blijft onduidelijk waarom onze patiënte niet reageerde op behandeling met flebotomie alleen. Het zou een gevolg kunnen zijn van de enorme ijzeroverload en het daarbij horende hoge serumferritine. Daarbij is bekend dat transferrinesaturatie en serumferritine niet alleen een weerspiegeling zijn van de ijzervoorraad in het lichaam, maar ook een uiting kunnen zijn van ontsteking, weefselschade, leverziekten en infectie.<sup>1,10</sup> De overmatige ijzerstapeling bij onze patiënte in zowel de hepatocyten als galgangepitheel heeft tot beschadiging en een verminderde functie van het leverparenchym geleid. Dit komt overeen met de observatie dat chenodesoxycholzuur een matige verbetering gaf en dat een uiteindelijke afname van serumferritine geassocieerd was met een normalisatie van de leverenzymen (zie *Figuur 1*, pagina 300).

Door een mogelijke combinatie van ziektebeelden, hebben we getracht het effect van flebotomie te evalueren door het vervolgen van MCV in plaats van het serumferritine. Er kon echter na meerdere flebotomieën geen afname van zowel het serumhemoglobine als van het MCV worden gezien. Deze observatie van een toegenomen MCV en de hemoglobineconcentratie bij patiënten met C282Y-homozygote hemochromatose is in eerder onderzoek gerapporteerd, maar de exacte oorzaak is vooralsnog onbekend.<sup>9-11</sup>

Onze patiënte heeft goed gereageerd op de behandeling met deferasirox in combinatie met flebotomie. Na 14 maanden kon de behandeling zelfs worden gestaakt. Vanwege het feit dat er nog maar weinig goede studies zijn gedaan naar de behandeling van hereditaire hemochromatose met orale ijzerchelatietherapie, moet deferasirox met grote voorzichtigheid worden toegepast. Bij geselecteerde patiënten met een progressieve ijzerstapeling die frequente behandeling bestaande uit flebotomie niet verdragen, kan combinatie met orale chelatietherapie wellicht een meerwaarde hebben. Flebotomie blijft echter vanwege minder bijwerkingen en geringere kosten de standaardbehandeling voor hereditaire hemochromatose. Meer onderzoek is nodig naar de langetermijneffecten van orale ijzerchelatietherapie op de lever- en nierfuncties en eventuele reversibiliteit van weefselschade door ijzerstapeling. Ook zal de vraag rijzen naar richtlijnen voor de onderhoudsbehandeling met orale ijzerchelatie bij patiënten met een genormaliseerd serumferritine.

### Conclusie

Klinische studies hebben aangetoond dat de orale ijzerchelator deferasirox veilig en efficiënt gebruikt kan worden bij patiënten met transfusiegerelateerde

ijzerstapeling. Ondanks het feit dat therapeutische flebotomie de standaardbehandeling is voor patiënten met hereditaire hemochromatose, kan orale ijzerchelatietherapie de frequentie van flebotomieën wellicht verminderen. Behandeling met deferasirox kan een significante daling van het serumferritine veroorzaken en zou voor geselecteerde patiënten met hereditaire hemochromatose zelfs een alternatieve behandeling kunnen zijn. Gerapporteerde bijwerkingen zijn mild tot matig. Deze observatie kan een belangrijke klinische implicatie hebben voor de toekomstige behandeling van hereditaire hemochromatose. Er zijn meer grote studies gewenst om de juiste dosering, duur, langetermijnrisico's en eventueel mogelijke reversibiliteit van weefselschade door orale ijzerchelatietherapie te onderzoeken.

## Referenties

1. Richtlijn Hereditaire Hemochromatose, mei 2007. Te raadplegen via: <http://www.internisten.nl/uploads/5H/fE/5HfEldicprzvvoQBd5Z1A/Richtlijn-Hemochromatose-definitief-2007.pdf> (bekeken op 27 september 2010).
2. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood* 2010;116:317-25.
3. Domenica Cappellini M, Pattoneri P. Oral Iron chelators. *Annu Rev Med* 2009;60:25-38.
4. Hershko C. Oral iron chelators: new opportunities and new dilemmas. *Haematologica* 2006; 91:1307-12.
5. Piga A, Galanello R, Forni GL, Domenica Cappellini M, Origa R, Zappu A, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873-80.
6. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, et al. A randomized comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:501-8.
7. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusiondependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol* 2008;80:168-76.
8. Rombout-Sestrienkova E, Van Noord PA, Van Deursen CT, Sybesma BJ, Nillesen-Meertens AE, Koek GH. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis - A pilot study. *Transfus Apher Sci* 2007;36:261-7.
9. McLaren CE, Baron JC, Gordeuk VR, Wu L, Adams PC, Reboussi DM, et al. Determinants and characteristics of mean corpuscular volume and haemoglobin concentration in white HFE C282Y homozygotes in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study. *Am J Hematol* 2007;82:898-905.
10. Finch CA. Erythropoiesis, Erythropoietin, and Iron. *Blood* 1982;60:1241-6.
11. Barton JC, Bertoli LF, Rothenberg BE. Screening for hemochromatosis in routine medical care: an evaluation of mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin. *Genet Test* 2000;4:103-10.
12. College voor Zorgverzekeringen. CFH-rapport: deferasirox (Exjade®) bij de indicatie chronische ijzerstapeling, 2006. Te raadplegen via: [http://www.cvz.nl/binaries/live/CVZ\\_Internet/hst\\_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2006/cfh0628+deferasirox-Exjade.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/CVZ_Internet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2006/cfh0628+deferasirox-Exjade.pdf) (bekeken op 27 september 2010).

Ontvangen 5 februari 2010, geaccepteerd 2 juni 2010.

## Correspondentieadres

Mw. drs. M. Jalink, AIOS interne geneeskunde  
Dhr. dr. H.J. Voerman, internist

Ziekenhuis Amstelland  
Afdeling Algemene Interne Geneeskunde  
Postbus 328  
1180 AH Amstelveen  
Tel.: 020 755 70 00  
E-mailadres: [majal@zha.nl](mailto:majal@zha.nl)

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.