

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Herr Prof. Dr. D. Häussinger

Initiale und longitudinale Evaluierung

von Patienten mit HFE-Genmutation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Nicola Kathrin Königs

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Herr Prof. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Herr Prof. Andreas Erhardt

Zweitgutachter: Herr Prof. Matthias Schott

Zusammenfassung

Die hereditäre Hämochromatose ist eine häufige autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung. Es sind verschiedene auslösende Mutationen im HFE-Gen auf Chromosom 6p21.3 bekannt, die wichtigsten sind die der Aminosäure-Positionen C282Y und H63D. Es resultiert eine Eisenakkumulation, die mittels regelmäßiger Aderlässe behandelt werden kann. Typische Folgeerkrankungen sind Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Diabetes mellitus und Arthropathie. Des Weiteren können erhöhte Eisenspiegel als Co-Faktor bei der Pathogenese oder Progredienz von Erkrankungen wie Hepatitis B und C, nicht-infektiösen Lebererkrankungen und kolorektalem Karzinom wirken.

Die vorliegende Arbeit analysiert bei verschiedenen Konstellationen der HFE-Genmutation laborchemische Veränderungen, die Häufigkeit auftretender Begleiterkrankungen sowie die Überlebensdauer im Sinne der Beobachtungszeit und des erreichten Lebensalters zum Zeitpunkt des Todes. Hierfür wurden 474 Patienten untersucht, die C282Y-homozygot, C282Y-heterozygot, H63D-homozygot oder für C282Y und H63D compound-heterozygot waren. Jedem dieser Patienten wurde als Kontrollgruppe alters- und geschlechtsbezogen mindestens ein HFE-Wildtyp-Patient zugeordnet. Für das gesamte Kollektiv wurden Laborwerte, Begleiterkrankungen sowie die Überlebens- beziehungsweise Sterbedaten erhoben.

Personen mit Mutation im HFE-Gen wiesen im Vergleich zu Personen ohne Mutation in vielen Fällen signifikant erhöhte Eisenparameter auf. Bei Personen, die an den untersuchten Begleiterkrankungen erkrankt waren, konnten keine vom Gesamtkollektiv abweichenden HFE-Prävalenzen und somit kein gehäuftes Auftreten von HFE-Genmutationen bei bestimmten Erkrankungen nachgewiesen werden. Lediglich Personen mit Arthropathie wiesen signifikant häufiger HFE-Genmutationen auf. Weiterhin zeigten Personen mit HFE-Genmutation mehrheitlich keine verkürzte Lebenserwartung gegenüber Personen ohne Mutation.

Personen mit HFE-Genmutation zeigen also verglichen mit Personen ohne Mutation keinen schlechteren klinischen Verlauf und auch zumeist keine verkürzte Lebenserwartung. Als mögliche Gründe hierfür können die unvollständige Penetranz der HFE-Genmutationen, die Aderlass-Therapie, die rechtzeitig und regelmäßig eingesetzt einer ‚Heilung‘ entsprechen kann, sowie eine kontinuierliche medizinische Überwachung nach Diagnose einer HFE-Genmutation gelten.

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
AST	Aspartat-Aminotransferase
C282Y	Austausch Cystein gegen Tyrosin in Aminosäure-Position 282
CI	Konfidenz-Intervall
CPG	<i>Clinical Practice Guidelines</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H63D	Austausch Histidin gegen Aspartat in Aminosäure-Position 63
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HFE-Gen	Betroffenes Gen bei hereditärer Hämochromatose
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion (<i>Polymerase-Chain-Reaction</i>)
PCT	Porphyria cutanea tarda
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
S65C	Austausch Serin gegen Cystein in Aminosäure-Position 65
SF	Standardfehler
SW	Standardabweichung
TFS	Transferrin-Sättigung

Inhalt

1 Einleitung.....	1
1.1 Hereditäre Hämochromatose.....	1
1.2 HFE-Genvarianten und deren weltweite Verbreitung.....	1
1.2.1 Weltweite Verteilung der C282Y-Mutation.....	2
1.2.2 Weltweite Verteilung der H63D-Mutation.....	3
1.2.3 Weltweite Verteilung der S65C-Mutation.....	3
1.3 Klinische und laborchemische Relevanz der unterschiedlichen HFE-Mutationskonstellationen.....	4
1.3.1 Homozygotie für C282Y.....	4
1.3.2 Compound-Heterozygotie für C282Y und H63D.....	6
1.3.3 Heterozygotie für C282Y.....	7
1.3.4 Homozygotie für H63D.....	9
1.3.5 Heterozygotie für H63D.....	10
1.4 Diagnostik.....	11
1.5 Therapie.....	12
1.6 Zielsetzung.....	13
2 Patienten und Methodik.....	14
2.1 Patientenkollektiv.....	14
2.1.1 Auswahlkriterien.....	14
2.1.2 Kontrollgruppe.....	14
2.1.3 PCR-Analyse.....	15
2.2 Erhobene Parameter.....	15
2.2.1 Laborwerte.....	15
2.2.1.1 Eisenparameter.....	16
2.2.1.2 Leberwerte.....	16
2.2.2 Begleiterkrankungen.....	16
2.2.3 Histologie.....	17
2.2.4 Therapie.....	17
2.2.5 Überleben.....	17

2.2.6 Beobachtungszeitraum.....	18
2.2.7 Erreichtes Lebensalter	18
2.3 Statistische Auswertung.....	18
2.3.1 Verwendete Tests.....	19
2.3.2 Verwendete Software.....	19
2.4 Ethikvotum.....	19
3 Ergebnis.....	20
3.1 Studienkollektiv.....	20
3.2 Häufigkeit der HFE-Genmutationen und Laborwerte.....	21
3.2.1 Mutationsverteilung.....	21
3.2.2 Laborwerte der verschiedenen Mutationskonstellationen im Gesamtkollektiv.....	22
3.2.3 Häufigkeit der HFE-Genmutationen und Laborwerte in aus- gewählten Kollektiven.....	24
3.2.3.1 Infektiologische Erkrankungen.....	25
3.2.3.1.1 Hepatitis B.....	25
3.2.3.1.2 Hepatitis C.....	27
3.2.3.2 Lebererkrankungen.....	29
3.2.3.2.1 Steatosis hepatis, alkoholische oder nicht- alkoholische Steatohepatitis.....	29
3.2.3.2.2 Leberfibrose und Leberzirrhose.....	31
3.2.3.2.3 Hepatozelluläres Karzinom.....	31
3.2.3.2.4 Primär biliäre Zirrhose, Primär sklero- sierende Cholangitis.....	32
3.2.3.2.5 Autoimmun-Hepatitis.....	32
3.2.3.2.6 Kryptogene Lebererkrankung.....	32
3.2.3.3 Diabetes mellitus.....	33
3.2.3.4 Arthropathie.....	35
3.2.3.5 Kardiale Erkrankungen.....	37
3.2.3.5.1 Kardiomyopathie.....	37
3.2.3.5.2 Herzrhythmusstörungen.....	37
3.2.3.6 Kolorektales Karzinom.....	37

3.2.3.7 Porphyrrie.....	38
3.2.3.8 Häufigkeitsverteilung der HFE-Genmutationen im Vergleich.....	38
3.3 Beobachtungszeit in Abhängigkeit von HFE-Genmutationskonstellationen und Begleiterkrankungen.....	40
3.3.1 Gesamtkollektiv.....	40
3.3.2 Infektiologische Erkrankungen.....	42
3.3.2.1 Hepatitis B.....	42
3.3.2.2 Hepatitis C.....	43
3.3.3 Lebererkrankungen.....	46
3.3.3.1 Steatosis hepatis, alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis.....	46
3.3.3.2 Leberzirrhose.....	47
3.3.3.3 Hepatozelluläres Karzinom.....	48
3.3.3.4 Leber-bedingte Todesursache.....	49
3.3.4 Diabetes mellitus.....	50
3.4 Erreichtes Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes in Abhängigkeit von HFE-Genmutationskonstellationen und Begleiterkrankungen.....	52
3.4.1 Gesamtkollektiv.....	52
3.4.2 Infektiologische Erkrankungen.....	53
3.4.2.1 Hepatitis B.....	53
3.4.2.2 Hepatitis C.....	54
3.4.3 Lebererkrankungen.....	55
3.4.3.1 Steatosis hepatis, alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis.....	55
3.4.3.2 Leberzirrhose.....	56
3.4.3.3 Hepatozelluläres Karzinom.....	57
3.4.3.4 Leber-bedingte Todesursache.....	58
3.4.4 Diabetes mellitus.....	59
4 Diskussion.....	61
5 Literatur.....	73

1 Einleitung

1.1 Hereditäre Hämochromatose

Die hereditäre Hämochromatose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Eisenstoffwechsels, die mit einer exzessiv erhöhten enteralen Eisenabsorption einhergeht. Durch die Erhöhung des Körpereisengehalts kann es zu Organschädigungen kommen. Dies betrifft vor allem Leber, Pankreas, Herz, Gelenke, Hypophysenvorderlappen sowie die Haut und kann zu den klassischen Hämochromatose-assoziierten Erkrankungen führen: Leberfibrose und Leberzirrhose, Leberzellkarzinom (hepatozelluläres Karzinom), Diabetes mellitus, Kardiomyopathie, Arthropathie (besonders der zweiten und dritten Metacarpophalangealgelenke) sowie bronzefarbenes Hautkolorit. Wird vor Eintritt einer Organschädigung eine Aderlass-Therapie begonnen, besteht eine normale Lebenserwartung.^{1,2} In Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt und somit vom Therapiebeginn kann eine hereditäre Hämochromatose von den genannten Erkrankungen bis hin zum vorzeitigen Tod führen.¹⁻⁵

Feder et al. entdeckten 1996, dass Mutationen im HFE-Gen auf Chromosom 6p21.3 die hereditäre Hämochromatose verursachen.⁵ Die hereditäre Hämochromatose besitzt jedoch eine unvollständige Penetranz, sodass eine HFE-Genmutation lediglich eine Prädisposition darstellt eine manifeste Hämochromatose zu entwickeln. Bei Männern ist die Penetranz höher als bei Frauen.^{3,6} Der Geschlechterunterschied ist unter anderem auf Blutverluste während der Menstruation und bei Geburten zurückzuführen.⁷

1.2 HFE-Genvarianten und deren weltweite Verteilung

Es sind unterschiedliche Punktmutationen im HFE-Gen bekannt, die zu einer Eisenüberladung führen können. Hierzu gehören der Austausch von Cystein gegen Tyrosin in Aminosäure-Position 282 (C282Y), der Austausch von Histidin gegen Aspartat in Aminosäure-Position 63 (H63D) und der Austausch von Serin gegen Cystein in Aminosäure-Position 65 (S65C). Es wurde eine Reihe weiterer Punktmutationen, V53M, V59M, G93R, I105T, Q127H, E168X, W169X, V272L, E277K und R330M, nachgewiesen. Ihre klinische Relevanz ist jedoch von untergeordneter Bedeutung, eine klinisch manifeste Hämochromatose konnte hier

bislang nur in Kombination mit einer C282Y- oder einer H63D-Mutation nachgewiesen werden.^{8,9}

1.2.1 Weltweite Verteilung der C282Y-Mutation

Die C282Y-Homozygotie ist die häufigste Mutation, die eine HFE-assoziierte Hämochromatose auslöst. In einer 127.613 Personen umfassenden Metaanalyse wurde eine durchschnittliche Allelfrequenz von 6,2 % ermittelt.⁶ Verschiedene Studien vermuten den Ursprung der C282Y-Mutation in der keltischen Bevölkerung. Man glaubt, dass besonders die heterozygote C282Y-Mutation einen Selektionsvorteil darstellte. Sie schützte bei Nahrungsknappheit und Blutverlusten, besonders Frauen mit Menstruation und Geburten, vor Eisenmangel. Die Theorie, dass der C282Y-Polymorphismus keltischen Ursprungs ist, wird durch seine geographische Verteilung gestützt.¹⁰ Innerhalb Europas besteht ein Nord-Süd-Gefälle, wobei die Allelfrequenz in Irland mit 10 % – 12,75 % am höchsten ist.^{11,12} In Australien und den Vereinigten Staaten von Amerika sind die Allelfrequenzen der weißen Bevölkerung am höchsten, was auf die europäischen, oftmals britischen oder irischen, Vorfahren zurückzuführen ist.^{13–15} In Afrika und Asien kommen C282Y-Polymorphismen selten bis gar nicht vor.¹¹ Die Allelfrequenzen der C282Y-Mutation für verschiedene Länder und Bevölkerungsgruppen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Geographische Häufigkeiten der C282Y-Mutation (Allelfrequenzen)

Land / Region / Bevölkerungsgruppe	Allelfrequenz	Quellen
weltweit	6,20%	6
Irland	10,00% - 12,75 %	11,12
Vereinigtes Königreich	6,00%	11
Skandinavien	5,10%	16
Deutschland	3,90 %	11
Norditalien	4,70%	9
Griechenland	1,30%	11
Türkei	0,00%	11
ehem. Sowjetunion	1,00%	11
USA	5,00% - 6,80%	17,18
Neuseeland, europäische Vorfahren	7,00%	15
Australien, weiße Bevölkerung	7,60%	14
Aborigine Bevölkerung	0,00%	11
Jüdische Bevölkerung	0,00% - 0,78%	11,19

1.2.2 Weltweite Verteilung der H63D-Mutation

Die H63D-Mutation kann als so genannte Compound-Heterozygotie (heterozygote H63D-Mutation kombiniert mit einer heterozygoten C282Y-Mutation) oder als homozygote Mutation zu einer klinisch manifesten Hämochromatose führen. Obwohl der H63D-Polymorphismus häufiger vorkommt als der C282Y-Polymorphismus, führt er nur selten zu einer klinischen Manifestation.²⁰ Die Auswertung verschiedener Studien ergab eine durchschnittliche Allelfrequenz von 14,0 % mit geringeren geographischen Unterschieden als beim C282Y-Polymorphismus.⁶ Die höchste Allelfrequenz findet sich in der baskischen Bevölkerung Spaniens, wo sie bei 30,4 % liegt.¹¹ Weitere Allelfrequenzen der H63D-Mutation für verschiedene Länder und Bevölkerungsgruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Geographische Häufigkeiten der H63D-Mutation (Allelfrequenzen)

Land / Region / Bevölkerungsgruppe	Allelfrequenz	Quellen
Weltweit	14,00 %	6
Irland	18,90 %	11
Vereinigtes Königreich	12,00 %	11
Skandinavien	11,20 % - 12,20 %	11
Deutschland	14,80 %	11
Griechenland	13,50 %	11
Spanien, gesamt	26,30 %	11
Spanien, baskische Bevölkerung	30,40 %	11
ehem. Sowjetunion	10,80 %	11
USA	15,40 % - 24,00 %	13,17
Asien	1,90 %	11
Afrika + mittlerer Osten	2,60 %	11
Neuseeland, europäische Vorfahren	14,40 %	15
Aborigine Bevölkerung	0,00 %	11
Jüdische Bevölkerung	8,6 % - 12,35 %	11,19

1.2.3 Weltweite Verteilung der S65C-Mutation

Die Allelfrequenz der S65C-Mutation ist insgesamt niedriger als die der vorgenannten Mutationen, scheint aber ebenfalls geographische Unterschiede aufzuweisen. Bei Kaukasiern liegt die Allelfrequenz bei lediglich 0,05 % – 3,0 %, während in Ecuador mit 4 % die derzeit höchste Frequenz für S65C-Polymorphismen entdeckt wurde.^{21,22}

1.3 Klinische und laborchemische Relevanz der unterschiedlichen HFE-Mutationskonstellationen

Die ersten Anzeichen einer sich klinisch manifestierenden Hämochromatose sind oft unspezifisch. Hierzu gehören Gelenkschmerzen (Arthropathie), Müdigkeit, Hepatomegalie und abdominelle Beschwerden.^{23,24} Im weiteren Verlauf entstehen durch zunehmende Eisenakkumulation die ‚klassischen‘ Hämochromatose-assoziierten Erkrankungen: Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom (HCC), Diabetes mellitus, Bronzekolorit der Haut, Arthropathie und Kardiomyopathie.

1.3.1 Homozygotie für C282Y

Die homozygote C282Y-Mutation ist die häufigste Mutation, die eine hereditäre Hämochromatose hervorruft. In einer Metaanalyse, die 2802 europäisch-stämmige Personen mit klinisch manifester Hämochromatose umfasste, wiesen 80,6 % diese Mutationskonstellation auf.⁶

Durch die gesteigerte enterale Eisenabsorption kommt es zu laborchemischen Veränderungen. Im Serum treten erhöhte Ferritin-Werte bei 33 % der C282Y-homozygoten Männer (> 300 µg/l) und 26 % der C282Y-homozygoten Frauen (> 200 µg/l) auf.⁶ Auch die Transferrin-Sättigung ist erhöht: so treten in verschiedenen Studien bei 57,5 % - 83 % der C282Y-homozygoten Männer und bei 40 % - 74 % der homozygoten Frauen erhöhte Werte auf.^{13,25,26} Bei 25 % - 32,3 % der C282Y-homozygoten Männer und 6 % - 9,7 % der C282Y-homozygoten Frauen lassen sich außerdem erhöhte Leberwerte nachweisen.^{26,27}

Das Risiko eine klinisch manifeste Eisenüberladung zu entwickeln, ist bei C282Y-Homozygoten 147-mal höher als in der Wildtyp-Population ohne Mutation im HFE-Gen.²⁸ Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2006 schätzt, dass 10 % - 30 % der C282Y-homozygoten Personen im Laufe ihres Lebens Hämochromatose-assoziierte Erkrankungen entwickeln.²⁹ Ein besonderes Erkrankungsrisiko besteht bei Serum-Ferritin-Werten > 1000 µg/l.³⁰

Die Leber ist einer der häufigsten Manifestationsorte einer Eisenüberladung, hier kann es zu Gewebeschädigungen kommen.^{2,31-33} Verschiedene Studien belegen, dass Lebererkrankungen bei C282Y-Homozygoten häufiger als bei Personen mit Wildtypsequenz im HFE-Gen auftreten.^{6,13,34} Beutler et al. konnten etwa bei C282Y-Homozygoten ein 2,1-fach häufigeres Auftreten von Hepatopathie („liver

*problems*¹³) als in der Wildtyp-Bevölkerung zeigen.¹³ Im Rahmen einer homozygoten C282Y-Mutation besteht außerdem ein gegenüber der HFE-Wildtyp-Population erhöhtes Risiko eine Leberzirrhose zu entwickeln, wobei in erster Linie Männer jenseits des fünfzigsten Lebensjahres betroffen sind. Das Risiko ist jedoch erst ab Ferritin-Werten über 1000 µg/l deutlich erhöht.^{14,30,35–38} Eine Metaanalyse C282Y-homozygoter Personen, die sich einer Leberbiopsie unterzogen, ergab bei 30 % - 42 % der Männer und 2,7 % - 4,0 % der Frauen eine Leberfibrose, bei 4,4 % - 11,8 % der Männer und bis zu 2,7 % der Frauen eine Leberzirrhose.^{23,26,39} Etwa 20 % - 50 % aller Patienten mit klinisch manifester Hämochromatose sind an Diabetes mellitus erkrankt.^{1,2,31,32,40} Jedoch zeigt der Großteil der Studien keine erhöhte Prävalenz von C282Y-Homozygoten in der Gruppe der Diabetes-mellitus-Patienten.⁶ Auch umgekehrt tritt Diabetes mellitus unter C282Y-Homozygoten ähnlich häufig wie bei Personen ohne HFE-Genmutation auf.^{13,30,40} Daher scheint zwischen homozygoten C282Y-Mutationen und dem Auftreten eines Diabetes mellitus keine eindeutige Assoziation zu bestehen.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine der klassischen Folgeerkrankungen einer hereditären Hämochromatose. In verschiedenen Studien wird unter HCC-Patienten eine C282Y-Homozygoten-Frequenz von 5,5 % - 10 % genannt, die somit deutlich über der Frequenz in der Normalbevölkerung liegt (0,41 %).^{6,41–43} Auch andere maligne Erkrankungen sind mit dieser Mutationskonstellation verbunden. So verdoppelt sich bei C282Y-Homozygoten das Risiko gegenüber der Normalbevölkerung ein kolorektales Karzinom zu entwickeln. Das Risiko nimmt mit dem Alter und dem Eisengehalt der Nahrung zu. Auch das Risiko ein Mamma-Karzinom zu entwickeln, ist für C282Y-homozygote Frauen doppelt so hoch wie das der Normalbevölkerung ohne Mutation im HFE-Gen.^{44–46}

Im Rahmen einer Hämochromatose treten Kardiomyopathien zwar nicht häufig auf,^{6,23,47} dennoch ist Herzversagen neben Lebererkrankungen und Diabetes mellitus eine der Haupttodesursachen bei hereditärer Hämochromatose.^{1,48} So liegen bei einem Drittel der C282Y-homozygoten Patienten EKG-Auffälligkeiten vor.²

Das klassische Symptom des bronzefarbenen Hautkolorits, auf Grund dessen die Hämochromatose auch als Bronzediabetes bezeichnet wird, tritt nur selten auf, da inzwischen die Diagnose meist vor Erreichen dieses Stadiums gestellt wird.^{13,23,48}

Erhöhte Eisenparameter spielen ferner eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Porphyria cutanea tarda (PCT). Daher ist die Prävalenz der C282Y-Homozygotie unter PCT-Patienten mit 5 % höher als in der HFE-Wildtyp-Population.⁴⁹ Frühere Studien nehmen sogar noch höhere Werte an.⁴⁹⁻⁵¹

Vierzig bis fünfundsiebzig Prozent aller Personen mit hereditärer Hämochromatose entwickeln eine Arthropathie, insbesondere der zweiten und dritten Metacarpophalangeal-Gelenke.^{1,52,53} Jedoch konnte bei C282Y-Homozygoten gegenüber der HFE-Wildtyp-Population bisher kein gehäuftes Auftreten einer Arthropathie nachgewiesen werden.^{13,48,54} Verschiedene Studien untersuchten einen möglichen Zusammenhang der C282Y-Homozygotie mit unterschiedlichen Arten von Gelenkbeschwerden mit dem Ergebnis, dass diese Mutationskonstellation keinen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Arthropathie darstellt.^{6,55,56}

1.3.2 Compound-Heterozygotie für C282Y und H63D

Als Compound-Heterozygotie wird die Kombination heterozygoter Mutationen, hier die der Aminosäure-Positionen C282Y und H63D, bezeichnet. Das Risiko als Träger dieser Mutationskonstellation eine klinisch manifeste Eisenüberladung zu entwickeln, ist 19-mal höher als das der HFE-Wildtyp-Population.²⁸ In einer 2802 europäisch-stämmige Personen mit klinisch manifester Hämochromatose umfassenden Metaanalyse wiesen 5,3 % eine Compound-Heterozygotie für C282Y- und H63D-Mutationen auf.⁶

Im Vergleich zur HFE-Wildtyp-Population weisen Männer und in geringerem Ausmaß auch Frauen erhöhte Transferrin-Sättigungen und erhöhte Ferritinspiegel auf. Bei Frauen kommt es mit Erreichen der Menopause zu einem Anstieg der Serumferritin-Werte, vermutlich durch den Wegfall der monatlichen Eisenausscheidung durch die Menstruation. Compound-heterozygote Männer mit erhöhtem Serumferritin weisen zusätzlich, im Gegensatz zu Männern mit normwertigem Ferritin, häufig erhöhte Leber-Enzyme auf.⁵⁷ Insgesamt kommt es jedoch nur bei 0,5 % - 2,0 % der Compound-Heterozygoten zu einer klinisch manifesten Eisenüberladung.⁴⁸ Diese Fälle sind meist mit weiteren Co-Faktoren, wie etwa einer Steatosis hepatis, viralen Hepatitiden oder Alkoholismus, assoziiert. Erst die Gesamtheit dieser Faktoren führt schließlich zur manifesten Eisenüberladung.⁵⁸

Walsh et al. fanden unter Compound-Heterozygoten signifikant häufiger Verfettungen (Steatosis) und Entzündungen der Leber, die hepatische Eisenkonzentration war dabei jedoch geringer als bei C282Y-Homozygoten. Kommt es bei Compound-Heterozygoten zur Entwicklung einer Leberfibrose, sind meist weitere hepatopathogene Faktoren, wie virale Hepatitiden oder hoher Alkoholkonsum, vorhanden.⁵⁸ Bei Compound-Heterozygoten treten hepatozelluläre Karzinome bei Abwesenheit anderer Risikofaktoren unabhängig vom Vorliegen einer Leberzirrhose nicht häufiger auf als in der HFE-Wildtyp-Population.^{33,42,58} Hingegen wurde in verschiedenen Studien für Compound-Heterozygote ein erhöhtes Risiko beschrieben, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln.^{44,59,60}

Bei Compound-Heterozygoten konnte im Vergleich zur Normalbevölkerung bisher keine erhöhte Rate von Diabetes mellitus nachgewiesen werden.^{13,30,40,61}

Die compound-heterozygote HFE-Mutation scheint ebenfalls kein erhöhtes Risiko für kardiale Folgeerkrankungen darzustellen. So konnten Møller et al. in Dänemark keine Assoziation einer Compound-Heterozygotie mit Kardiomyopathie oder Herzversagen nachweisen.⁶² In einer Patienten-Befragung durch Waalen et al. gaben 29 % der 566 befragten Compound-Heterozygoten an unter Arrhythmien zu leiden – in der Gruppe der befragten HFE-Wildtyp-Patienten waren es 26 %.⁵⁴

Durch die Triggerfunktion erhöhter Eisenparameter bei einer Porphyria cutanea tarda haben Compound-Heterozygote ein gegenüber der HFE-Wildtyp-Bevölkerung erhöhtes Risiko für den Ausbruch einer Porphyrie.⁶³

Bei einer Befragung von compound-heterozygoten Personen durch Waalen et al. gaben 40 % an unter einer Arthropathie mindestens eines Gelenks zu leiden. Dieser Wert lag über dem der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen.⁵⁴ Gurrin et al. konnten ebenso zumindest für compound-heterozygote Frauen gegenüber der HFE-Wildtyp-Population eine erhöhte Rate von Beschwerden in den Metacarpophalangeal-Gelenken nachweisen.⁵⁷

1.3.3 Heterozygotie für C282Y

Der Großteil der Menschen mit einer heterozygoten C282Y-Mutation bleibt klinisch unauffällig. Jedoch weisen C282Y-Heterozygote im Durchschnitt erhöhte Eisenparameter auf: einerseits erhöhte Ferritinspiegel im Serum, die mit dem Alter ansteigen, und andererseits eine altersunabhängig erhöhte Transferrin-Sättigung und erhöhte Serum-Eisenspiegel. Die erhöhten Ferritin-Werte finden sich häufiger

bei C282Y-heterozygoten Männern (20 %) als bei C282Y-heterozygoten Frauen (8 %).⁶⁴ Kommt es bei einer heterozygoten C282Y-Mutation zu einer klinisch manifesten Hämochromatose, muss an eine Kombination, also Compound-Heterozygotie mit anderen, möglicherweise auch seltenen HFE-Genmutationen gedacht werden. So kann eine C282Y-Heterozygotie etwa in Kombination mit einer S65C-Mutation zu einer Eisenüberladung führen, wobei Männer ein höheres Risiko aufweisen, mit diesen Mutationskonstellationen eine manifeste Hämochromatose zu entwickeln.^{6,65}

Die Datenlage, ob und welche Erkrankungen mit einer C282Y-Heterozygotie assoziiert sind, ist uneinheitlich.

George et al. konnten bei C282Y-heterozygoten Patienten mit einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) nachweisen, dass eine Eisenüberladung in den meisten Fällen auf die Mutation zurückzuführen ist und zu einer Leberschädigung im Sinne einer Leberfibrose führen kann.⁶⁶ Andere Studien konnten dies nicht bestätigen.⁶⁷ Bei Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung konnte in verschiedenen Studien keine erhöhte Prävalenz von heterozygoten C282Y-Mutationen nachgewiesen werden.^{68–70} In einer Studie mit Lebertransplantations-Patienten wurde in der Gruppe der Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung hingegen eine statistisch signifikant erhöhte Prävalenz von C282Y-Heterozygoten ermittelt; insgesamt besteht bei Lebertransplantations-Patienten jedoch keine erhöhte Prävalenz von C282Y-Heterozygoten gegenüber der Normalbevölkerung.⁷¹ Smith et al. konnten zeigen, dass heterozygote C282Y-Mutationen bei Hepatitis-C-Patienten häufiger mit einer Leberfibrose assoziiert sind.⁷²

Verschiedene Studien zeigten, dass hepatozelluläre Karzinome häufiger bei Patienten mit einer heterozygoten C282Y-Mutation als in der HFE-Wildtyp-Population auftreten und dass eine C282Y-Heterozygotie negative Auswirkungen auf das Überleben von HCC-Patienten hat.^{43,73–75} Die Assoziation einer C282Y-Heterozygotie mit anderen malignen Erkrankungen konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Nelson et al. fanden bei C282Y-Heterozygoten ein erhöhtes Risiko an kolorektalen oder gastralen Karzinomen und hämatologischen Malignomen zu erkranken.⁷⁶ McDonald et al. konnten bei kolorektalen Karzinomen hingegen keine Assoziation mit einer C282Y-Heterozygotie nachweisen.⁷⁷

Über einen möglichen Zusammenhang von C282Y-Heterozygotie und Diabetes mellitus ist die Datenlage nicht eindeutig. Es gibt Hinweise, dass eine C282Y-

Heterozygotie das Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken erhöht oder zumindest den Erkrankungszeitpunkt vorverlegt.^{68,76,78}

Die Datenlage zum Auftreten von kardialen Folgeerkrankungen bei Personen mit heterozygoten C282Y-Mutationen ist gering. Perreira et al. konnten eine Assoziation der C282Y-Heterozygotie mit dem Auftreten von Kardiomyopathie nachweisen.⁷⁹ In einer weiteren Studie gaben 27 % von 3113 befragten C282Y-Heterozygoten Herzrhythmusstörungen an, wobei dieser Wert nur einen Prozentpunkt über dem der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen lag.⁵⁴

Diverse Studien weisen auf eine Assoziation zwischen HFE-Mutationen und Porphyria cutanea tarda hin, wobei eine C282Y-Heterozygotie jedoch weniger häufig zu einer Porphyria cutanea tarda führt als eine Homozygotie.^{49,68,80} Brady et al. vermuten, die C282Y-Heterozygotie könne eine erhöhte Suszeptibilität für andere PCT-Risikofaktoren, wie Alkohol, erhöhte orale Eisenzufuhr oder Sonneneinstrahlung, hervorrufen.⁸¹

In einer 3182 C282Y-Heterozygote umfassenden Befragung gaben 39 % der Personen Gelenkschmerzen an, 23 % hatten die Diagnose einer ‚Arthritis‘ erhalten – beide Werte lagen jedoch nur jeweils zwei Prozentpunkte über denen der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen. Darüber hinaus wurden die Gelenkerkrankungen nicht genauer klassifiziert und ein kausaler Zusammenhang der Gelenkschmerzen mit der Mutation wurde nicht evaluiert.⁵⁴ Eine andere Studie konnte ein häufigeres Auftreten von heterozygoten C282Y-Mutationen bei Arthropathie-Patienten, die älter als 65 Jahre waren, zeigen.⁸² Daher kann möglicherweise ein verzögerter Effekt dieser Mutationskonstellation auf das Auftreten einer Arthropathie angenommen werden.

1.3.4 Homozygotie für H63D

Das Risiko eine klinisch manifeste Eisenüberladung zu entwickeln, ist bei H63D-Homozygoten neunmal höher als in der HFE-Wildtyp-Population.²⁸

Laborchemisch fallen im Vergleich zu Personen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen höhere Ferritin-Werte und Transferrin-Sättigungen auf.⁸³⁻⁸⁵ Jedoch entwickeln nur 20 % der H63D-homozygoten Menschen laborchemisch eine Eisenüberladung, wobei auch bei dieser Mutationskonstellation Männer häufiger als Frauen betroffen sind.^{83,85} Verschiedene Studien bezweifeln die alleinige Rolle der homozygoten H63D-Mutation bei der Entwicklung einer Eisenüberladung und

vermuten Co-Faktoren in der Pathogenese, wie zusätzliche Genmutationen, Alter, Geschlecht und Ernährungsweise.⁸³⁻⁸⁶ Da homozygote H63D-Mutationen selten klinisch auffällig werden, ist die Datenlage, ob und welche Erkrankungen mit dieser Mutationskonstellation assoziiert sind, uneinheitlich.^{83,84}

Ropero Gradilla et al. vermuten, dass H63D-Mutationen in Kombination mit Alkoholkonsum mit einem erhöhten Risiko verbunden sind, eine Lebererkrankung zu entwickeln.⁷⁰ Ropero et al. fanden bei H63D-homozygoten Patienten mit Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko an einem hepatozelluläres Karzinom zu erkranken,⁸⁷ andere Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen.⁸⁸ Ferner besteht für H63D-Homozygote ein erhöhtes Risiko ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, es steigt mit dem Alter sowie mit der Höhe des Eisenkonsums an.⁴⁶

Bei H63D-Homozygoten konnte bislang in verschiedenen Studien keine erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus nachgewiesen werden.^{89,90}

Bei Patienten mit Porphyria cutanea tarda wurde gegenüber der Wildtyp-Population eine erhöhte Frequenz von H63D-Homozygoten festgestellt.⁹¹

Mahon et al. konnten bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie eine deutlich erhöhte Rate von H63D-Mutationen zeigen, wobei jedoch die Höhe der Eisenüberladung und die Schwere der Kardiomyopathie nicht korrelierten.⁹²

Des Weiteren weisen H63D-homozygote Patienten, besonders im Alter unter 65 Jahren, häufiger als HFE-Wildtyp-Patienten Arthralgien auf.⁵⁵ Bei einer Patientenbefragung gaben 40 % der H63D-Homozygoten an, unter Arthropathien zu leiden, drei Prozent mehr als in der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen.⁵⁴

1.3.5 Heterozygotie für H63D

Bei Patienten mit einer heterozygoten H63D-Mutation kommt es sehr selten zu einer klinischen Manifestation. Es können jedoch laborchemische Veränderungen auftreten. Auch für die heterozygote H63D-Mutation gilt, dass Männer häufiger klinisch oder laborchemisch auffällig werden als Frauen. Im Vergleich zu Personen gleichen Geschlechts mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen weisen H63D-Heterozygote erhöhte Ferritinspiegel sowie erhöhte Transferrin-Sättigungen auf. Des Weiteren finden sich leicht erhöhte Hämoglobinspiegel sowie ein weniger häufiges Auftreten eines Eisenmangels bei H63D-heterozygoten Frauen.^{83,93,94}

Im Jahr 2002 befragten Waalen et al. 8084 H63D-heterozygote Personen nach Hämochromatose-typischen Symptomen und Diagnosen. Hier gaben 37 %

Gelenkschmerzen in mindestens einem Gelenk an, 22 % hatten die Diagnose einer ‚Arthritis‘ erhalten, 25 % gaben an unter Herzrhythmusstörungen zu leiden. Die Werte unterschieden sich jedoch kaum von denen der HFE-Wildtyp-Population.⁵⁴

Man vermutet, dass die heterozygote H63D-Mutation in Abwesenheit anderer HFE-Genmutationen maximal eine Prädisposition darstellt, eine Eisenüberladung zu entwickeln. Sie erreicht jedoch kein für eine Organschädigung ausreichendes Niveau.^{83,93}

1.4 Diagnostik

Laut aktuellen Empfehlungen der *Clinical Practice Guidelines (CPG)* der *European Association for the Study of the Liver (EASL)* soll bei der Hämochromatose-Diagnostik folgender Algorithmus beachtet werden:

Besteht eine Hyperferritinämie ohne erkennbare Ursache, wie entzündliche Prozesse, Alkoholismus, Tumoren oder ein metabolisches Syndrom, so muss die Transferrin-Sättigung bestimmt werden. Liegt die Transferrin-Sättigung über dem Grenzwert von 45 %, muss an das Vorliegen einer Hämochromatose gedacht und ein HFE-Gentest durch eine PCR-Analyse durchgeführt werden. Mit Hilfe der PCR-Analyse können bei ausreichendem Verdacht Mutationen im HFE-Gen nachgewiesen werden. Jedoch ist es auf Grund der Vielfalt sowie der oft unklaren klinischen Relevanz der verschiedenen HFE-Genmutationen nicht sinnvoll, alle Mutationen zu testen. In der Regel werden Mutationen der Aminosäure-Positionen C282Y und H63D untersucht. Die nächst-häufige Mutation in Aminosäure-Position S65C wird bislang nicht routinemäßig überprüft.⁶

Eine weitere Indikation zu einer PCR-Analyse ist das Familienscreening. Die aktuellen *Clinical Practice Guidelines (CPG)* der *European Association for the Study of the Liver (EASL)* empfehlen eine PCR-Analyse für Geschwister sowie für Kinder von Patienten mit HFE-Hämochromatose.⁶

Ergibt der Gentest eine C282Y-Homozygotie, ist die hereditäre Hämochromatose nachgewiesen. Bei allen anderen HFE-Genotypen muss an eine Compound-Heterozygotie, möglicherweise auch mit seltenen HFE-Mutationen, oder an Mutationen in anderen Genen als dem HFE-Gen gedacht werden.⁶

Anschließend sollte eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss einer Leber-, Herz- und Hypophysenschädigung sowie eines Diabetes mellitus erfolgen.⁶

Der Nachweis einer Eisenakkumulation in der Leber kann mit Hilfe einer Leberbiopsie oder einer Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen. In der MRT-Untersuchung stellt sich der Eisengehalt der Leber umgekehrt proportional zum Signal dar, während mit Hilfe einer Leberbiopsie direkt der absolute Eisengehalt der Leber bestimmt werden kann. Eine Biopsie gibt gleichzeitig Auskunft über eine mögliche Steatosis, Steatohepatitis, Fibrose oder Zirrhose der Leber. Sie sollte jedoch erst bei Ferritin-Werten über 1000 µg/l erfolgen.⁶

1.5 Therapie

Durch eine Eisendepletion kann eine Verbesserung der Laborparameter (z.B. GOT, Ferritin und Transferrin) sowie eine Verminderung der bronzefarbenen Hautpigmentierung erreicht werden.⁹⁵ Die Datenlage, ob endokrinologische Störungen, wie Diabetes mellitus, oder Kardiomyopathien gemindert werden können, variiert. Man vermutet eine Abhängigkeit vom Grad der Gewebe- und Organschädigung bei Therapiebeginn. Eine bestehende Arthropathie hingegen kann durch Eisendepletion nicht vermindert werden.^{6,95}

Die Therapie der Wahl ist der klassische Aderlass, die Phlebotomie. Hierbei werden ähnlich einer Blutspende 500 ml Blut entnommen. Auf diese Weise können 250 mg Eisen aus dem Körper entfernt werden. Laut der aktuellen *Clinical Practice Guidelines (CPG)* der *European Association for the Study of the Liver (EASL)* wird ein Ferritin-Wert von 50 - 100 µg/l im Serum angestrebt.⁶ Ist ein Aderlass nicht möglich oder bestehen Kontraindikationen, beispielsweise eine Anämie, können Eisenchelatoren, wie Deferoxamin oder Deferasirox, eingesetzt werden. Der Aderlass wird gegenüber Eisenchelatoren bevorzugt, da die Chelatoren höhere Kosten sowie ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen.³ Darüber hinaus sollten Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel mit Eisenzusätzen gemieden werden.⁶

Eine weitere Methode der Eisendepletion ist die Erythrozytapherese. Hierbei wird im Gegensatz zum Aderlass kein Vollblut, sondern nur Erythrozyten entnommen. So kann bei einer Behandlung bis zu viermal so viel Eisen wie bei einem Aderlass entfernt werden, wodurch die Behandlungsfrequenz reduziert werden kann.⁹⁶ Diese Behandlungsform ist jedoch in Deutschland bislang nicht weit verbreitet.

1.6 Zielsetzung

Die hereditäre Hämochromatose ist die häufigste genetisch bedingte Erkrankung der kaukasischen Bevölkerung.⁹⁷ Die Interpretation der verschiedenen HFE-Genmutationen wird durch die vielfältigen Organmanifestationen, die unvollständige Penetranz sowie ihre Rolle als Co- oder Risikofaktor bei Erkrankungen wie Hepatitis C, Porphyria cutanea tarda oder Alkoholismus erschwert. Die bisherige Datenlage zu anderen Mutationskonstellationen als der C282Y-Homozygotie ist uneinheitlich. Deshalb untersucht die vorliegende Arbeit die klinischen und laborchemischen Unterschiede zwischen Trägern der verschiedenen Konstellationen der HFE-Genmutation. Ein besonderes Interesse besteht somit an der klinischen und laborchemischen Relevanz der C282Y-Heterozygotie, der H63D-Homozygotie sowie der Compound-Heterozygotie. Hierfür wurden laborchemische Veränderungen sowie die Häufigkeit auftretender Begleiterkrankungen bei den verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen erhoben. Des Weiteren beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Auswirkung der verschiedenen Mutationskonstellationen auf die Überlebensdauer der Mutationsträger. Im Sinne der Überlebensdauer wurden zum einen das erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes und andererseits die Beobachtungszeit nach Diagnosestellung analysiert.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Auswahlkriterien

Es wurden retrospektiv Patienten betrachtet, die im Zeitraum von 1999 – 2009 bei der Testung im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Universitätsklinik Düsseldorf bestimmte Konstellationen von Mutationen im HFE-Gen aufwiesen.

Bei diesen Konstellationen handelte es sich um:

- die homozygote Mutation in Aminosäure-Position C282Y
- die heterozygote Mutation in Aminosäure-Position C282Y
- die homozygote Mutation in Aminosäure-Position H63D
- die Kombination heterozygoter Mutationen in den Aminosäure-Positionen C282Y und H63D, die so genannte Compound-Heterozygotie

Das Patientenkollektiv bestand aus 474 Personen (285 Männer und 189 Frauen), die eine der genannten Mutationskonstellationen aufweisen. Der Mittelwert des Alters lag in dieser Gruppe zum Zeitpunkt des Gentests bei 51 ± 14 Jahre (Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SW), [95 % Konfidenzintervall (CI): 49,3 - 51,9]).

2.1.2 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe wurden Patienten ausgewählt, die im oben genannten Gentest eine Wildtyp-Konstellation der untersuchten Aminosäure-Positionen aufwiesen. Hierbei wurde jedem Patienten mit Mutation mindestens ein Patient gleichen Geschlechts und gleichen Alters (± 2 Jahre) zugeordnet.

Die Kontrollgruppe bestand aus 964 Personen (603 Männer und 361 Frauen) ohne Mutation in den Aminosäure-Positionen C282Y und H63D. Der Mittelwert des Alters lag in dieser Gruppe zum Zeitpunkt des Gentests bei 52 ± 14 Jahre (MW \pm SW, [95 % CI: 51,5 - 53,3]).

2.1.3 PCR-Analyse

Die Testung auf Mutationen im HFE-Gen erfolgte mittels PCR-Analyse im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Universitätsklinik Düsseldorf.

2.2 Erhobene Parameter

Für die Erstvorstellung in der Universitätsklinik wurden folgende Daten erhoben:

- Geschlecht
- Mutationsstatus, Identifikation durch PCR-Analyse
- Datum der Erstdiagnose ‚Hämochromatose‘
- Alter bei Erstdiagnose
- Laborwerte bei Erstdiagnose
- Begleiterkrankungen
- Infektiologie
- Histologie der Leber (sofern im Vorfeld durchgeführt)
- Therapie

Im Falle einer weiteren Vorstellung wurden Daten für die Wiedervorstellung (definiert als letzte Vorstellung in der Universitätsklinik) erhoben beziehungsweise die vorliegenden Daten vervollständigt:

- Begleiterkrankungen
- Histologie der Leber (sofern durchgeführt)
- Therapie
- Erkrankungsdauer
- Beobachtungszeitraum
- Überleben, gegebenenfalls Sterbedatum und Todesursache

2.2.1 Laborwerte

Es wurden Laborwerte verwendet, die im Rahmen der Klinikaufenthalte oder Ambulanzvorstellungen der Patienten durch das Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik ermittelt wurden.

2.2.1.1 Eisenparameter

Zur Beurteilung des Gesamtkörpereisens wurden drei verschiedene Eisenparameter herangezogen:

- Ferritin im Serum
- Transferrin im Serum
- Transferrin-Sättigung

2.2.1.2 Leberwerte

Zur Beurteilung einer möglichen Leberschädigung wurden verschiedene Laborparameter herangezogen.

- Marker für eine mögliche Schädigung des Leberparenchyms:
 - Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT, auch Aspartat-Aminotransferase, AST)
 - Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT, auch Alanin-Aminotransferase, ALT)
 - Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT oder GGT)
- Marker für die Syntheseleistung der Leber:
 - Albumin
 - Quick-Wert
- Marker für den Metabolismus der Leber:
 - Gesamt-Bilirubin
- Marker für ein mögliches hepatozelluläres Karzinom:
 - Alpha-Fetoprotein (AFP)

2.2.2 Begleiterkrankungen

Es wurde evaluiert, ob Hämochromatose-typische Begleit- oder Folgeerkrankungen vorhanden waren:

- Diabetes mellitus
- Arthropathie
- Hepatozelluläres Karzinom
- Kardiomyopathie

- Herzrhythmusstörungen

Außerdem wurde evaluiert, ob Erkrankungen auftraten, bei denen eine Assoziation mit Hämochromatose oder ein schwererer Verlauf bei gleichzeitigem Auftreten möglich ist:

- Leberzirrhose
- Porphyria cutanea tarda
- Kolorektales Karzinom
- Steatosis hepatis, alkoholische Steatohepatitis (ASH) oder nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)
- Primär biliäre Zirrhose (PBC) oder Primär sklerosierende Cholangitis (PSC).
- Infektiologie: Vorliegen einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV)

2.2.3 Histologie

Sofern eine histologische Untersuchung der Leber durchgeführt wurde, wurden die Ergebnisse vermerkt. Die histologische Untersuchung beurteilt das Vorliegen einer Leberzirrhose oder Leberfibrose nach dem Fibrose-Score nach Desmet und Scheuer.

Die histologische Untersuchung fand im Großteil der Fälle im Institut für Pathologie der Universitätsklinik Düsseldorf statt. In einigen Fällen lagen histologische Befunde von externen Krankenhäusern vor.

2.2.4 Therapie

Es wurde erhoben, ob die Patienten eine Aderlass-Therapie oder andere Therapien erhielten. Außerdem wurde vermerkt, ob der Therapiebeginn vor oder nach der Erstvorstellung in der Universitätsklinik lag, um die Eingangslaborwerte beurteilen zu können.

2.2.5 Überleben

Patienten, die zuletzt in den Jahren 2010 – 2011 in der Universitätsklinik behandelt wurden, wurden, mit Ausnahme der Patienten, über die Sterbedaten

vorlagen, als ‚lebend‘ gewertet. Für die verbleibenden Personen wurde bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern oder Hausärzten angefragt oder die Patienten beziehungsweise ihre Angehörigen wurden persönlich telefonisch befragt, um gegebenenfalls das Sterbedatum sowie die Todesursache zu erfahren.

2.2.6 Beobachtungszeitraum

Als Beobachtungszeitraum wurde der Zeitraum von der Diagnosestellung durch Gentest beziehungsweise der klinischen Diagnosestellung bis zur letzten Vorstellung in der Universitätsklinik in den Jahren 2010 – 2011 beziehungsweise bis zum letzten Hausarztkontakt, zur telefonischen Befragung oder zum Auskunftsdatum durch das Einwohnermeldeamt gewertet (Stichtag 14.09.2011). Für Patienten, die im Verlauf verstorben waren, endet der Beobachtungszeitraum mit dem Sterbedatum.

Von der Auswertung der Beobachtungszeit (Abschnitt 3.3 – 3.3.5) wurden 157 Personen ausgeschlossen, da keine Wiedervorstellung in der Universitätsklinik erfolgt war und nicht erhoben werden konnte, ob sie noch am Leben oder bereits verstorben waren. Somit umfasste das Mutationskollektiv hier 429 Personen und die Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen 852 Personen.

2.2.7 Erreichtes Lebensalter

Das erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes wurde für Patienten erhoben, die bis zum 14.09.2011 verstorben waren. Personen, deren Todestag unbekannt war, wurden von dieser Auswertung ausgeschlossen.

In die Auswertung des erreichten Lebensalters zum Zeitpunkt des Todes (Abschnitt 3.4 – 3.4.4) wurden nur Personen eingeschlossen, deren Todestag bekannt war. Somit umfasste das Mutationskollektiv hier 73 Personen und das Kontrollkollektiv ohne Mutation im HFE-Gen 161 Personen.

2.3 Statistische Auswertung

Das Datenmaterial wurde pseudonymisiert und zur elektronischen Datenauswertung in eine Datei eingepflegt.

Zur Auswertung der Daten wurden sieben Patientengruppen gebildet:

- Gruppe mit homozygoter Mutation in Aminosäure-Position C282Y
- Gruppe mit heterozygoter Mutation in Aminosäure-Position C282Y
- Gruppe mit homozygoter Mutation in Aminosäure-Position H63D
- Gruppe mit Compound-Heterozygotie
- Gruppe mit gesicherter Hämochromatose: diese Gruppe umfasst Personen mit C282Y-homozygoter oder compound-heterozygoter Mutation
- Gruppe mit HFE-Genmutation: diese Gruppe umfasst alle Personen, die eine Mutation im HFE-Gen aufweisen
- Kontrollgruppe: diese Gruppe umfasst nur Personen, die eine Wildtyp-Konstellation hinsichtlich der untersuchten Aminosäure-Positionen C282Y und H63D aufweisen

2.3.1 Verwendete Tests

Bei der statistischen Auswertung kamen Chi-Quadrat-Tests, T-Tests bei unabhängigen Stichproben sowie Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit Log-Rank-Tests zum Einsatz. Die Auswertung des Alters und der Laborwerte als quantitative Größen erfolgte mit Hilfe von Mittelwerten.

In der vorliegenden Arbeit kann es auf Grund von Rundungsfehlern bei Prozentzahlen zu Abweichungen von der Summe von 100 % kommen.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ angesehen.

2.3.2 Verwendete Software

Zur Sammlung der Daten sowie der statistischen Auswertung wurden die Softwares IBM SPSS Statistics 19 beziehungsweise IBM SPSS Statistics 20 und Microsoft Office Excel 2003 für Windows verwendet.

2.4 Ethikvotum

Für die vorliegende Studie besteht ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studennummer 4422).

3 Ergebnis

3.1 Studienkollektiv

Es wurden 1438 Personen, bei denen in den Jahren 1999 – 2009 ein HFE-Genetest durchgeführt wurde, in die Studie eingeschlossen. Sie wurden hinsichtlich ihres HFE-Mutationsstatus sowie klinischer und laborchemischer Parameter untersucht. Von diesen 1438 Personen wiesen 474 Personen eine der untersuchten HFE-Genmutationen auf und gehörten somit zum Patientenkollektiv. Die Kontrollgruppe bildeten 964 Personen, die eine Wildtypsequenz in den untersuchten HFE-Genloci besaßen.

Das gesamte Studienkollektiv bestand aus 887 Männern und 551 Frauen. Die Gruppe der 474 Patienten mit HFE-Genmutation umfasste 285 Männer und 189 Frauen. Die 964 Personen umfassende Kontrollgruppe bestand aus 603 Männern und 361 Frauen. Von der Untersuchung der auftretenden Begleiterkrankungen und Laborwerte (Abschnitt 3.2 – 3.2.3.8) wurden zwölf Personen ausgeschlossen, da sie zum Erhebungszeitpunkt eine akute Lebererkrankung, wie eine akute Hepatitis-B-Infektion oder Hepatitis-C-Infektion, Leberversagen oder eine akute toxische Hepatitis, aufwiesen. Das untersuchte Kollektiv umfasste hier daher 472 Personen mit HFE-Genmutation und 954 Personen mit Wildtypsequenz im HFE-Gen. Von der Auswertung der Beobachtungszeit (Abschnitt 3.3 – 3.3.4) wurden 157 Personen ausgeschlossen, da keine Wiedervorstellung in der Universitätsklinik erfolgt war und nicht erhoben werden konnte, ob sie noch am Leben oder bereits verstorben waren. Das untersuchte Kollektiv umfasste hier somit 429 Personen mit HFE-Genmutation und 852 Personen mit Wildtypsequenz im HFE-Gen. Zur Auswertung des erreichten Lebensalters zum Zeitpunkt des Todes (Abschnitt 3.4 – 3.4.4) wurden Personen untersucht, deren Todestag bekannt war, dadurch umfasste das untersuchte Kollektiv hier 73 Personen mit HFE-Genmutation und 161 Personen mit Wildtypsequenz im HFE-Gen.

Die untersuchten Personen waren zum Zeitpunkt der Hämochromatose-Erstdiagnose beziehungsweise zum Zeitpunkt des Gentests im Universitätsklinikum zwischen elf und einundneunzig Jahre alt (Mittelwert 52 ± 14 Jahre (MW \pm SW, [95 % CI: 51,1 - 52,5])). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beziehungsweise zum Zeitpunkt des Gentests waren die untersuchten Frauen zwischen elf und

einundneunzig Jahre alt (Mittelwert 52 ± 15 Jahre (MW \pm SW, [95 % CI: 50,9 - 53,3])), die Männer zwischen dreizehn und sechsundachtzig Jahre alt (Mittelwert 52 ± 14 Jahre (MW \pm SW, [95 % CI: 50,7 - 52,5])). In der Gruppe der Personen mit HFE-Genmutation lag der Altersmittelwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei Frauen bei 51 ± 15 Jahren (MW \pm SW, [95 % CI: 49,3 - 53,5]) und bei Männern bei 50 ± 14 Jahren (MW \pm SW, [95 % CI: 48,5 - 51,7]).

3.2 Häufigkeit der HFE-Genmutationen und Laborwerte

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Untersuchung der Mutationsverteilung und Laborwerte im Gesamtkollektiv und den Kollektiven der betrachteten Begleiterkrankungen dargestellt.

3.2.1 Mutationsverteilung

Es wurde ermittelt, wie viele Personen die untersuchten HFE-Mutationskonstellationen aufwiesen.

Bei 33,1 % des Studienkollektivs lag eine der vier untersuchten HFE-Genmutationskonstellationen vor:

- C282Y-Homozygotie (7,4 %)
- C282Y-Heterozygotie (21,0 %)
- Compound-Heterozygotie für C282Y / H63D (5,0 %)
- H63D-Homozygotie (4,8 %)

Hierbei ist zu beachten, dass die Gruppe der Compound-Heterozygoten auf Grund der C282Y-Heterozygotie auch in der Gruppe der C282Y-Heterozygoten enthalten ist.

Die Verteilung der HFE-Genmutationen in der Gesamtpopulation sowie unterteilt nach Geschlecht ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Gesamtkollektiv und unterteilt nach Geschlecht; Darstellung mit zwei Nachkommastellen, in den folgenden Tabellen werden die Werte auf eine Nachkommastelle gerundet.

	gesamt		HFE-Genmutation		Gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
	absolut	absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent
Gesamt	1426	472	33,10%		176	12,34%	105	7,36%	299	20,97%	71	4,98%	68	4,77%
Männlich	880	284	32,30%		104	11,80%	63	7,20%	176	20,00%	41	4,70%	45	5,10%
Weiblich	546	188	34,40%		72	13,20%	42	7,70%	123	22,50%	30	5,50%	23	4,20%

3.2.2 Laborwerte der verschiedenen Mutationskonstellationen im Gesamtkollektiv

Zur Beurteilung der Laborwerte der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen wurden die Mittelwerte der Laborwerte betrachtet. Es wurden nur Patienten für diese Betrachtung herangezogen, die noch keinerlei Therapie bezüglich ihrer Eisenüberladung erhalten hatten und zum Zeitpunkt der Untersuchung keine akute Lebererkrankung aufwiesen.

Personen mit Mutation wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen statistisch signifikant höhere Ferritin-Werte (p -Wert = 0,00) und Transferrin-Sättigungen (p -Wert = 0,00) sowie statistisch signifikant niedrigere Transferrin-Werte (p -Wert = 0,00) auf. Außerdem zeigten Personen mit HFE-Genmutation verglichen mit Personen mit Wildtypsequenz in den genannten Aminosäure-Positionen statistisch signifikant niedrigere Transaminasen (GOT und GPT). Besonders in der Gruppe der Personen mit gesicherter Hämochromatose (C282Y-Homozygote und Compound-Heterozygote) waren die Unterschiede hochsignifikant. Die Mittelwerte der Laborwerte der verschiedenen Mutationskonstellationen sowie die Signifikanz-Werte (p -Werte) sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Laborwerte der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

	Wildtyp-Kollektiv		HFE-Genmutation			gesicherte Hämochromatose			C282Y-Homozygotie			C282Y-Heterozygotie			Compound-Heterozygotie			H63D-Homozygotie		
	Labor Mittelwert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl
Ferritin [µg/l]	457,03	834	634,96	0,00	393	948,44	0,00	136	1264,26	0,00	78	477,13	0,65	256	523,72	0,47	58	487,85	0,61	59
TFS [%]	42,11	740	54,96	0,00	346	68,52	0,00	124	79,12	0,00	64	49,10	0,00	230	57,22	0,00	60	51,12	0,00	52
Transferrin [mg/dl]	243,72	765	219,43	0,00	348	197,99	0,00	117	175,90	0,00	58	227,70	0,00	238	219,71	0,00	59	230,12	0,12	52
GOT [U/l; 37°C /FCC]	79,03	880	62,84	0,02	399	49,50	0,00	132	52,19	0,01	68	65,61	0,10	271	46,65	0,00	64	62,42	0,05	60
GPT [U/l; 37°C /FCC]	100,62	879	77,27	0,00	398	63,03	0,00	133	68,29	0,01	69	80,92	0,04	269	57,35	0,00	64	71,22	0,00	60
GGT [U/l; 37°C /FCC]	142,82	880	122,79	0,14	397	70,73	0,00	132	71,62	0,00	68	125,21	0,26	269	69,79	0,00	64	169,89	0,52	60
Bilirubin [mg/dl]	1,52	817	1,48	0,86	360	1,07	0,02	117	1,09	0,09	58	1,71	0,53	247	1,06	0,03	59	0,84	0,00	55
Albumin [g/dl]	4,24	673	4,39	0,00	312	4,43	0,00	97	4,53	0,00	47	4,34	0,08	219	4,33	0,29	50	4,49	0,00	46
AFP [µg/l]	8,52	737	9,67	0,67	309	8,61	0,97	102	7,62	0,83	49	6,18	0,05	207	9,53	0,71	53	25,21	0,00	53
Quick [%]	95,85	853	99,19	0,00	361	100,96	0,00	117	102,01	0,00	59	98,76	0,02	242	99,90	0,03	58	98,15	0,31	60

3.2.3 Häufigkeit der HFE-Genmutationen und Laborwerte in ausgewählten Kollektiven

In Kollektiven mit ausgewählten Begleiterkrankungen wurde erhoben, wie häufig die unterschiedlichen Konstellationen der HFE-Mutation auftraten. Bei diesen Kollektiven handelte es sich um Personen mit den folgenden Begleiterkrankungen:

- Chronische Hepatitis-B-Infektion
- Chronische Hepatitis-C-Infektion
- Steatosis hepatis, alkoholische oder nicht-alkoholische Lebererkrankung
- Leberzirrhose
- Hepatozelluläres Karzinom
- Primär biliäre Zirrhose oder Primär sklerosierende Cholangitis
- Autoimmun-Hepatitis
- Kryptogene Lebererkrankung
- Diabetes mellitus
- Arthropathie
- Kardiomyopathie
- Herzrhythmusstörungen
- Kolorektales Karzinom
- Porphyrie

Der prozentuale Anteil der Personen mit HFE-Genmutation am gesamten Studienkollektiv betrug 33,1 %. Der Anteil derer mit C282Y-Homozygotie betrug 7,4 %, mit C282Y-Heterozygotie 21,0 %, mit Compound-Heterozygotie 5,0 % und der Anteil derer mit H63D-Homozygotie betrug 4,8 % des Gesamtkollektivs (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Die Häufigkeitsverteilung der oben genannten Begleiterkrankungen in den Kollektiven der unterschiedlichen HFE-Mutationskonstellationen ist in Tabelle 5 dargestellt.

In den Kollektiven der Patienten mit Hepatitis-B-Infektion, Hepatitis-C-Infektion, einer alkoholischen oder nicht-alkoholischen Lebererkrankung, Diabetes mellitus und Arthropathie wurden außerdem die Laborwerte erhoben.

Tabelle 5 Häufigkeitsverteilung ausgewählter Begleiterkrankungen in den Kollektiven der unterschiedlichen HFE-Mutationskonstellationen

(Lesart der Tabelle: 19,2 % der Personen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen wiesen eine chronische HBV-Infektion auf; 10,9 % der Personen mit HFE-Genmutation wiesen eine chronische HBV-Infektion auf; 38,0% der Personen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen wiesen einen chronische HCV-Infektion auf; etc.)

	chronische HBV-Infektion	chronische HCV-Infektion	Steatosis hepatitis, ASH, NASH	Leberzirrhose (histologisch)	Hepatozelluläres Karzinom	PBC, PSC	Autoimmun-Hepatitis	kryptogene Leber-erkrankung	Diabetes mellitus	Arthropathie	Kardiomyopathie	Herzrhythmusstörungen	Kolorektales Karzinom	Porphyrie
Wildtyp-Kollektiv	19,2%	38,0%	28,4%	26,8%	5,2%	2,0%	2,1%	2,3%	12,4%	1,2%	0,7%	3,8%	1,3%	0,3%
HFE-Genmutation	10,9%	29,9%	19,2%	24,5%	5,3%	1,5%	1,1%	1,5%	11,5%	7,0%	1,3%	4,5%	0,9%	0,6%
C282Y-Homozygotie	3,8%	7,6%	11,4%	17,6%	2,9%	0,0%	0,0%	1,0%	12,6%	20,4%	1,0%	7,8%	0,0%	1,9%
C282Y-Heterozygotie	12,5%	36,6%	20,3%	25,6%	5,7%	2,0%	1,7%	2,0%	11,7%	3,0%	1,7%	3,7%	0,7%	0,3%
H63D-Homozygotie	14,7%	35,3%	26,5%	30,4%	7,4%	1,5%	0,0%	0,0%	8,8%	4,4%	0,0%	2,9%	2,9%	0,0%
Compound-Heterozygotie	12,9%	38,0%	18,6%	30,0%	7,0%	0,0%	2,9%	1,4%	12,7%	4,2%	2,8%	2,8%	1,4%	1,4%
gesicherte Hämochromatose	7,4%	19,9%	14,3%	22,2%	4,6%	0,0%	1,1%	1,1%	12,6%	13,8%	1,7%	5,7%	0,6%	1,7%

3.2.3.1 Infektiologische Erkrankungen

In den zwei folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Untersuchung der Mutationsverteilung sowie der Laborwerte bei infektiologischen Begleiterkrankungen, nämlich bei Hepatitis-B-Infektion und Hepatitis-C-Infektion, dargestellt.

3.2.3.1.1 Hepatitis B

Im Gesamtkollektiv wiesen 233 Personen eine chronische Hepatitis-B-Infektion auf. Von diesen Personen besaßen 21,9 % eine Mutation im HFE-Gen. In Tabelle 6 ist die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Konstellationen von HFE-Mutationen im Kollektiv der Hepatitis-B-Patienten dargestellt.

Hepatitis-B-infizierte Personen mit HFE-Genmutation wiesen im Gegensatz zur Hepatitis-B-infizierten Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen statistisch signifikant niedrigere Transferrin-Werte (p-Wert = 0,03) auf. Hepatitis-B-Patienten mit gesicherter Hämochromatose zeigten im Vergleich zur Hepatitis-B-infizierten Kontrollgruppe ohne HFE-Genmutation statistisch signifikant höhere Transferrin-Sättigungen (p-Wert = 0,02). Die Mittelwerte der Laborwerte sowie die zugehörigen Signifikanz-Werte (p-Werte) der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen im Kollektiv der Hepatitis-B-Patienten sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Patienten mit chronischer HBV-Infektion im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt		HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
	absolut	absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent
chronische HBV-Infektion	233	51	21,9%		13	5,6%	4	1,7%	37	15,9%	9	3,9%	10	4,3%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%		176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

Tabelle 7 Laborwerte bei Vorliegen der Diagnose ‚chronische HBV-Infektion‘; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

	Wildtyp-Kollektiv		HFE-Genmutation			gesicherte Hämochromatose			C282Y-Homozygotie			C282Y-Heterozygotie			Compound-Heterozygotie			H63D-Homozygotie		
	Labor Mittelwert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl
Ferritin [µg/l]	397,26	160	540,89	0,30	38	843,29	0,37	7	479,67	0,80	3	612,36	0,23	28	1116,00	0,43	4	281,29	0,28	7
TFS [%]	43,64	143	53,30	0,06	33	76,86	0,02	7	88,00	0,28	2	51,67	0,19	24	72,40	0,09	5	49,00	0,29	7
Transferrin [mg/dl]	241,70	144	222,47	0,03	34	221,00	0,24	6	191,50	0,35	2	226,56	0,14	25	235,75	0,70	4	216,71	0,03	7
GOT [U/l; 37°C IFCC]	72,25	171	62,76	0,43	45	48,98	0,05	10	28,67	0,00	3	70,02	0,88	33	57,69	0,30	7	47,47	0,08	9
GPT [U/l; 37°C IFCC]	106,57	171	68,38	0,01	44	55,98	0,01	10	38,33	0,00	3	76,85	0,10	32	63,54	0,06	7	48,27	0,00	9
GGT [U/l; 37°C IFCC]	108,95	170	92,80	0,37	45	63,94	0,04	10	45,67	0,10	3	94,24	0,47	33	71,78	0,16	7	103,25	0,90	9
Bilirubin [mg/dl]	1,31	167	1,34	0,94	44	1,35	0,95	10	0,86	0,16	3	1,49	0,66	32	1,56	0,77	7	0,94	0,19	9
Albumin [g/dl]	4,28	133	4,31	0,79	34	4,13	0,66	7	4,67	0,24	3	4,23	0,71	26	3,73	0,31	4	4,50	0,32	5
AFP [µg/l]	11,02	153	6,27	0,10	35	5,54	0,08	7	2,45	0,00	2	5,71	0,04	26	6,78	0,22	5	9,41	0,83	7
Quick [%]	93,95	168	95,84	0,53	43	91,30	0,62	10	100,00	0,13	3	96,77	0,43	31	87,57	0,38	7	91,22	0,65	9

3.2.3.1.2 Hepatitis C

Im Gesamtkollektiv wiesen 502 Patienten eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus auf. Darunter befanden sich 141 Patienten (28,1 %) mit einer der vier untersuchten Mutationskonstellationen im HFE-Gen. Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Mutationskonstellationen in der Gruppe der Hepatitis-C-Patienten ist in Tabelle 8 dargestellt.

Hepatitis-C-infizierte Personen mit Mutation im HFE-Gen wiesen gegenüber Hepatitis-C-Patienten ohne Mutation signifikant höhere Ferritin-Werte (p-Wert = 0,03) und Transferrin-Sättigungen (p-Wert = 0,01) auf. Hepatitis-C-Patienten mit gesicherter Hämochromatose zeigten im Vergleich zur Hepatitis-C-infizierten Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen signifikant höhere Transferrin-Sättigungen (p-Wert = 0,02) und signifikant niedrigere Transferrin-Werte (p-Wert = 0,04). Die Mittelwerte der Laborwerte sowie die zugehörigen Signifikanz-Werte (p-Werte) für alle Mutationskonstellationen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Patienten mit chronischer HCV-Infektion im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt	HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
		absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut
chronische HCV-Infektion	502	141	28,1%	35	7,0%	8	1,6%	109	21,7%	27	5,4%	24	4,8%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

Tabelle 9 Laborwerte bei Vorliegen der Diagnose ‚chronische HCV-Infektion‘; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

	Wildtyp-Kollektiv		HFE-Genmutation			gesicherte Hämochromatose			C282Y-Homozygotie			C282Y-Heterozygotie			Compound-Heterozygotie			H63D-Homozygotie		
	Labor Mittelwert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl
Ferritin [µg/l]	361,66	325	487,30	0,03	120	494,16	0,33	25	594,00	0,25	6	480,55	0,08	94	462,63	0,55	19	487,00	0,19	20
TFS [%]	43,48	299	50,13	0,01	109	53,85	0,02	29	61,40	0,22	6	46,99	0,20	86	51,88	0,04	23	62,00	0,01	17
Transferrin [mg/dl]	258,91	301	247,15	0,07	109	237,14	0,04	28	203,33	0,01	6	248,35	0,11	88	246,36	0,28	22	257,63	0,96	15
GOT [U/l; 37°C /FCC]	76,52	336	86,08	0,31	125	66,87	0,32	29	76,23	0,99	6	85,38	0,42	99	64,43	0,19	23	92,50	0,32	20
GPT [U/l; 37°C /FCC]	106,62	336	105,70	0,93	124	99,75	0,70	29	145,44	0,58	6	105,64	0,93	98	87,84	0,19	23	94,08	0,46	20
GGT [U/l; 37°C /FCC]	104,01	336	109,31	0,65	125	82,37	0,12	29	58,91	0,08	6	111,81	0,55	99	88,49	0,32	23	112,08	0,75	20
Billirubin [mg/dl]	0,89	308	0,99	0,37	121	1,27	0,28	27	2,12	0,01	5	0,95	0,55	98	1,08	0,44	22	0,89	0,99	18
Albumin [g/dl]	4,25	251	4,48	0,00	104	4,43	0,08	25	4,62	0,20	5	4,50	0,00	82	4,38	0,23	20	4,37	0,28	17
AFP [µg/l]	10,91	323	16,32	0,40	118	14,32	0,48	28	3,18	0,00	6	8,30	0,25	92	17,36	0,28	22	57,17	0,00	20
Quick [%]	96,15	325	99,26	0,08	116	101,19	0,02	27	109,17	0,00	6	99,32	0,10	90	98,90	0,26	21	96,00	0,97	20

3.2.3.2 Lebererkrankungen

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Untersuchung der Mutationsverteilung sowie der Laborwerte bei Patienten mit Lebererkrankungen, wie Steatosis hepatis, alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis, Leberfibrose, Leberzirrhose, Hepatozelluläres Karzinom, Primär biliäre Zirrhose, Primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmun-Hepatitis oder kryptogene Lebererkrankung, dargestellt.

3.2.3.2.1 Steatosis hepatis, alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis

Im Studienkollektiv waren 360 Personen an einer Steatosis hepatis, einer alkoholischen Steatohepatitis (ASH) oder nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) erkrankt. Von diesen Personen wiesen 25,0 % eine der vier untersuchten Mutationskonstellationen im HFE-Gen auf. Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen in dieser Patientengruppe ist in Tabelle 10 dargestellt.

Patienten mit HFE-Genmutation wiesen verglichen mit HFE-Wildtyp-Patienten signifikant höhere Ferritin-Werte (p -Wert = 0,04) und Transferrin-Sättigungen (p -Wert = 0,00) sowie signifikant niedrigere Transferrin-Werte (p -Wert = 0,00) auf. Auch in der Gruppe der Patienten mit gesicherter Hämochromatose und in der Gruppe der C282Y-Homozygoten unterschieden sich alle drei Eisenparameter statistisch signifikant von den Werten der Kontrollgruppe. Die Leberwerte GOT, GPT und GGT waren in der Gruppe der Personen mit gesicherter Hämochromatose und in der Gruppe der Compound-Heterozygoten signifikant niedriger (p -Wert = 0,00) als in der Kontrollgruppe.

Die Mittelwerte der Laborwerte sowie die entsprechenden Signifikanz-Werte (p -Werte) für alle Mutationskonstellationen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 10 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Steatosis hepatis-, ASH- oder NASH-Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt absolut	HFE- Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y- Homozygotie		C282Y- Heterozygotie		Compound- Heterozygotie		H63D- Homozygotie	
		absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent
Steatosis hepatis, ASH, NASH	360	90	25,0%	25	6,9%	12	3,3%	60	16,7%	13	3,6%	18	5,0%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

Tabelle 11 Laborwerte bei Vorliegen der Diagnose ‚Steatosis hepatis, ASH oder NASH‘; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

	Wildtyp-Kollektiv		HFE-Genmutation			gesicherte Hämochromatose			C282Y-Homozygotie			C282Y-Heterozygotie			Compound-Heterozygotie			H63D-Homozygotie		
	Labor Mittelwert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl
Ferritin [µg/l]	479,45	255	691,69	0,04	81	997,73	0,00	22	1374,78	0,00	9	606,75	0,18	56	736,69	0,38	13	604,75	0,37	16
TFS [%]	36,60	213	51,11	0,00	77	66,72	0,00	21	75,91	0,00	9	47,79	0,00	52	59,83	0,00	12	47,94	0,01	16
Transferrin [mg/dl]	249,95	224	222,39	0,00	77	202,58	0,00	19	179,57	0,00	7	228,13	0,00	54	216,00	0,02	12	221,75	0,00	16
GOT [U/l; 37°C IFCC]	71,21	264	55,14	0,08	83	37,83	0,00	21	38,25	0,02	8	60,99	0,33	58	37,56	0,00	13	43,15	0,00	17
GPT [U/l; 37°C IFCC]	95,83	264	79,85	0,21	83	58,30	0,00	22	63,27	0,14	9	89,05	0,67	57	54,86	0,00	13	57,78	0,00	17
GGT [U/l; 37°C IFCC]	159,01	264	157,27	0,96	83	67,64	0,00	22	52,31	0,00	9	180,27	0,69	57	78,26	0,00	13	135,70	0,69	17
Bilirubin [mg/dl]	1,67	247	1,36	0,54	71	0,66	0,00	18	0,59	0,00	9	1,70	0,97	48	0,72	0,01	9	0,70	0,01	14
Albumin [g/dl]	4,40	213	4,45	0,40	70	4,56	0,03	14	4,38	0,89	6	4,42	0,76	49	4,70	0,00	8	4,58	0,10	15
AFP [µg/l]	4,50	218	4,41	0,85	72	5,34	0,41	18	4,65	0,91	6	4,65	0,79	49	5,68	0,40	12	3,65	0,17	17
Quick [%]	101,71	257	103,79	0,20	80	103,95	0,38	21	101,44	0,93	9	103,04	0,48	54	105,83	0,27	12	107,41	0,04	17

3.2.3.2.2 Leberfibrose und Leberzirrhose

Im Studienkollektiv war bei 441 Patienten eine Leberpunktion durchgeführt worden. Sie ergab bei 110 Personen eine histologisch gesicherte Leberzirrhose, 313 Personen wiesen keine histologischen Zeichen einer Leberzirrhose auf. Bei den übrigen Personen war der histologische Befund nicht eindeutig beziehungsweise die Angaben zur Leberzirrhose fehlten. Klinisch wurde die Diagnose einer Leberzirrhose bei 361 Personen gestellt, wobei die histologisch gesicherten Fälle von Leberzirrhose mit in diese Gruppe eingeschlossen wurden. Unter den Personen mit histologisch gesicherter Leberzirrhose wiesen 31,8 % eine Mutation im HFE-Gen auf. Unter den Personen, die histologisch keine Zeichen einer Leberzirrhose aufwiesen, besaßen 34,5 % eine Mutation im HFE-Gen. Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Konstellationen der HFE-Mutation unter den Zirrhose- und Nicht-Zirrhose-Patienten ist in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Zirrhose- und Nicht-Zirrhose-Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt	HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
		absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent
Leberzirrhose (histologisch)	110	35	31,8%	12	10,9%	6	5,5%	22	20,0%	6	5,5%	7	6,4%
Keine Leberzirrhose (histologisch)	313	108	34,5%	42	13,4%	28	8,9%	64	20,4%	14	4,5%	16	5,1%
Leberzirrhose (klinisch)	361	107	29,6%	31	8,6%	16	4,4%	72	19,9%	15	4,2%	19	5,3%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

3.2.3.2.3 Hepatozelluläres Karzinom

Im Gesamtkollektiv waren 74 Personen an einem hepatozellulären Karzinom erkrankt; 1346 Personen zeigten keine Zeichen eines hepatozellulären Karzinoms. Bei den übrigen Personen war nicht bekannt, ob sie an einem hepatozellulären Karzinom erkrankt waren. Unter den HCC-Patienten wiesen 33,8 % eine Mutation im HFE-Gen auf, bei 33,1 % der Patienten lag eine Mutation im HFE-Gen ohne Vorhandensein eines hepatozellulären Karzinoms vor. Die Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen unter den HCC-Patienten und Nicht-HCC-Patienten ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der HCC- und Nicht-HCC-Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt	HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
		absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut
HCC	74	25	33,8%	8	10,8%	3	4,1%	17	23,0%	5	6,8%	5	6,8%
kein HCC	1346	445	33,1%	167	12,4%	101	7,5%	281	20,9%	66	4,9%	63	4,7%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

3.2.3.2.4 Primär biliäre Zirrhose, Primär sklerosierende Cholangitis

Im Gesamtkollektiv wiesen 26 Personen eine Primär biliäre Zirrhose oder eine Primär sklerosierende Cholangitis auf. Sieben dieser Personen (26,9 %) besaßen eine der vier untersuchten Mutationen im HFE-Gen. Die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen HFE-Mutationskonstellationen in diesem Kollektiv ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der PBC- oder PSC-Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt	HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
		absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut
PBC, PSC	26	7	26,9%	0	0,0%	0	0,0%	6	23,1%	0	0,0%	1	3,8%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

3.2.3.2.5 Autoimmun-Hepatitis

Eine Autoimmun-Hepatitis lag bei 25 Personen im Gesamtkollektiv vor. Zwanzig Prozent dieser Personen wiesen eine Mutation im HFE-Gen auf. In diesen Fällen handelte es sich jeweils um eine C282Y-Heterozygotie oder eine Compound-Heterozygotie. Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen HFE-Mutationen unter Patienten mit Autoimmun-Hepatitis ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Autoimmun-Hepatitis-Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt	HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
		absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut
Autoimmun-Hepatitis	25	5	20,0%	2	8,0%	0	0,0%	5	20,0%	2	8,0%	0	0,0%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

3.2.3.2.6 Kryptogene Lebererkrankung

Im Gesamtkollektiv waren 29 Personen an einer kryptogenen Hepatitis oder einer kryptogenen Leberzirrhose erkrankt. Der Anteil der Patienten mit HFE-Genmutation in dieser Gruppe betrug 24,1 %, wobei der Großteil eine C282Y-

Heterozygotie aufwies. Die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen HFE-Mutationskonstellationen im Kollektiv der Patienten mit kryptogener Lebererkrankung ist in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Patienten mit kryptogener Lebererkrankung im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt	HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
		absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut
Kryptogene Hepatitis oder Leberzirrhose	29	7	24,1%	2	6,9%	1	3,4%	6	20,7%	1	3,4%	0	0,0%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

3.2.3.3 Diabetes mellitus

Im Gesamtkollektiv waren 172 Personen an Diabetes mellitus erkrankt, bei 31,4 % dieser Personen wurde eine Mutation im HFE-Gen nachgewiesen. Die Häufigkeitsverteilung der Mutationen im HFE-Gen im Kollektiv der Diabetes-mellitus-Patienten ist in Tabelle 17 dargestellt.

Unter den an Diabetes mellitus erkrankten Patienten wiesen die C282Y-Homozygoten verglichen mit der Kontrollgruppe statistisch signifikant höhere Ferritin-Werte (p-Wert = 0,00) und Transferrin-Sättigungen (p-Wert = 0,00) sowie signifikant niedrigere Transferrin-Werte (p-Wert = 0,00) auf. Die Mittelwerte der Laborwerte sowie die zugehörigen Signifikanz-Werte (p-Werte) der verschiedenen Mutationskonstellationen im Kollektiv der Diabetes-mellitus-Patienten sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 17 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Diabetes-mellitus-Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt	HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
		absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut
Diabetes mellitus	172	54	31,4%	22	12,8%	13	7,6%	35	20,3%	9	5,2%	6	3,5%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

Tabelle 18 Laborwerte bei Vorliegen der Diagnose ‚Diabetes mellitus‘; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

	Wildtyp-Kollektiv		HFE-Genmutation			gesicherte Hämochromatose			C282Y-Homozygotie			C282Y-Heterozygotie			Compound-Heterozygotie			H63D-Homozygotie		
	Labor Mittelwert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl
Ferritin [µg/l]	598,15	94	839,56	0,22	39	1344,50	0,00	12	2016,29	0,00	7	593,74	0,98	27	404,00	0,11	5	519,60	0,74	5
TFS [%]	41,54	85	51,45	0,04	38	69,00	0,00	14	84,87	0,00	7	44,82	0,46	28	53,13	0,33	7	35,33	0,43	3
Transferrin [mg/dl]	240,69	87	214,68	0,04	38	186,18	0,00	11	149,20	0,00	5	224,28	0,25	29	217,00	0,24	6	227,00	0,50	4
GOT [U/l; 37°C IFCC]	86,17	99	63,62	0,18	40	58,80	0,13	12	45,93	0,03	6	71,87	0,42	29	71,67	0,50	6	36,99	0,00	5
GPT [U/l; 37°C IFCC]	92,08	99	69,47	0,15	40	53,15	0,02	12	34,31	0,00	6	82,67	0,58	29	72,00	0,35	6	35,08	0,00	5
GGT [U/l; 37°C IFCC]	197,63	99	210,86	0,86	39	144,71	0,23	12	155,76	0,60	6	238,29	0,68	28	133,67	0,10	6	123,40	0,27	5
Bilirubin [mg/dl]	1,35	93	1,70	0,48	36	1,23	0,72	12	0,91	0,24	6	1,91	0,36	27	1,55	0,67	6	1,35	0,99	3
Albumin [g/dl]	3,98	77	4,07	0,53	33	3,84	0,44	10	4,02	0,86	5	4,06	0,62	25	3,66	0,20	5	4,23	0,68	3
AFP [µg/l]	12,99	77	6,66	0,24	33	6,04	0,20	9	2,76	0,05	5	5,65	0,15	23	10,15	0,64	4	15,22	0,86	5
Quick [%]	93,46	96	88,29	0,20	34	86,80	0,43	10	84,40	0,61	5	89,79	0,39	24	89,20	0,34	5	85,00	0,26	5

3.2.3.4 Arthropathie

Im Gesamtkollektiv wiesen 44 Patienten eine Arthropathie auf, von diesen besaßen 75,0 % eine Mutation im HFE-Gen. Die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen HFE-Mutationskonstellationen ist in Tabelle 19 dargestellt.

Weiterhin wiesen Arthropathie-Patienten mit HFE-Genmutation, mit gesicherter Hämochromatose und mit C282Y-Homozygotie verglichen mit der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen statistisch signifikant höhere Ferritin-Werte und Transferrin-Sättigungen auf. In Tabelle 20 sind die Mittelwerte der Laborwerte und die zugehörigen Signifikanz-Werte (p-Werte) für die verschiedenen Mutationskonstellationen aufgeführt.

Tabelle 19 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Arthropathie-Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt	HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
		absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut
Arthropathie	44	33	75,0%	24	54,5%	21	47,7%	9	20,5%	3	6,8%	3	6,8%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

Tabelle 20 Laborwerte bei Vorliegen der Diagnose ‚Arthropathie‘; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

	Wildtyp-Kollektiv		HFE-Genmutation			gesicherte Hämochromatose			C282Y-Homozygotie			C282Y-Heterozygotie			Compound-Heterozygotie			H63D-Homozygotie		
	Labor Mittelwert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl	Labor Mittelwert	p-Wert	Patientenzahl
Ferritin [µg/l]	271,18	11	684,68	0,00	25	847,25	0,00	16	891,14	0,00	14	334,63	0,67	8	540,00	0,40	2	654,67	0,05	3
TFS [%]	33,00	8	66,01	0,00	19	78,34	0,00	12	83,91	0,00	10	41,43	0,22	7	50,50	0,01	2	62,50	0,46	2
Transferrin [mg/dl]	232,11	9	199,95	0,29	20	181,42	0,11	12	176,20	0,08	10	233,29	0,97	7	207,50	0,40	2	201,33	0,34	3
GOT [U/l; 37°C IFCC]	37,03	11	40,69	0,76	23	27,47	0,31	14	27,33	0,31	11	38,52	0,90	9	27,98	0,35	3	96,20	0,33	3
GPT [U/l; 37°C IFCC]	46,01	11	53,56	0,70	23	31,52	0,36	14	33,71	0,44	11	43,01	0,87	9	23,49	0,19	3	158,00	0,26	3
GGT [U/l; 37°C IFCC]	89,76	11	142,34	0,60	23	29,97	0,15	14	30,16	0,15	11	73,05	0,75	9	29,26	0,15	3	761,56	0,06	3
Bilirubin [mg/dl]	0,76	9	0,78	0,95	20	0,81	0,86	12	0,85	0,80	9	0,68	0,65	8	0,70	0,69	3	0,83	0,85	3
Albumin [g/dl]	4,36	5	4,49	0,47	19	4,48	0,55	11	4,54	0,40	9	4,53	0,38	7	4,20	0,58	2	4,23	0,48	3
AFP [µg/l]	4,65	11	10,69	0,32	20	5,21	0,72	11	4,85	0,90	8	5,43	0,64	9	6,17	0,76	3	42,03	0,06	3
Quick [%]	89,11	9	102,48	0,24	21	101,31	0,32	13	100,80	0,40	10	105,63	0,13	8	103,00	0,23	3	99,67	0,56	3

3.2.3.5 Kardiale Erkrankungen

In den folgenden zwei Abschnitten werden die Ergebnisse der Untersuchung der Mutationsverteilung bei Patienten mit den typischen kardialen Begleiterkrankungen bei Hämochromatose, Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen, dargestellt.

3.2.3.5.1 Kardiomyopathie

An einer Kardiomyopathie waren 13 Personen erkrankt, wovon sechs Personen (46,2 %) eine Mutation im HFE-Gen aufwiesen. Die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen HFE-Mutationskonstellationen in diesem Kollektiv ist in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Kardiomyopathie-Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt absolut	HFE- Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y- Homozygotie		C282Y- Heterozygotie		Compound- Heterozygotie		H63D- Homozygotie	
		absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent
Kardiomyopathie	13	6	46,2%	3	23,1%	1	7,7%	5	38,5%	2	15,4%	0	0,0%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

3.2.3.5.2 Herzrhythmusstörungen

Siebenundfünfzig Personen litten unter Herzrhythmusstörungen, davon wiesen 36,8 % eine Mutation im HFE-Gen auf. Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen in der Gruppe der Patienten mit Herzrhythmusstörungen ist in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Patienten mit Herzrhythmusstörungen im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt absolut	HFE- Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y- Homozygotie		C282Y- Heterozygotie		Compound- Heterozygotie		H63D- Homozygotie	
		absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent
Herzrhythmusstörungen	57	21	36,8%	10	17,5%	8	14,0%	11	19,3%	2	3,5%	2	3,5%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

3.2.3.6 Kolorektales Karzinom

Im Gesamtkollektiv waren 16 Personen an einem kolorektalem Karzinom erkrankt. Vier dieser Karzinom-Patienten (25,0 %) wiesen eine Mutation im HFE-Gen auf.

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen ist in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Patienten mit kolorektalem Karzinom im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt	HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
		absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut
Kolorektales Karzinom	16	4	25,0%	1	6,3%	0	0,0%	2	12,5%	1	6,3%	2	12,5%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

3.2.3.7 Porphyrie

Unter den sechs Patienten im Gesamtkollektiv, die an einer Porphyrie erkrankt waren, wiesen drei (50,0 %) eine Mutation im HFE-Gen auf. Die Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationskonstellationen unter den Porphyrie-Patienten ist in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen im Kollektiv der Porphyrie-Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv

	gesamt	HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
		absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut
Porphyrie	6	3	50,0%	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	1	16,7%	0	0,0%
Gesamtkollektiv	1426	472	33,1%	176	12,3%	105	7,4%	299	21,0%	71	5,0%	68	4,8%

3.2.3.8 Häufigkeitsverteilung der HFE-Genmutationen im Vergleich

In einigen Kollektiven der untersuchten Begleit- und Folgeerkrankungen zeigte sich ein gehäuftes Auftreten von HFE-Genmutationen. So wiesen beispielsweise Personen mit Arthropathie, Kardiomyopathie und Porphyrie häufiger Mutationen im HFE-Gen auf als Personen mit anderen Begleiterkrankungen. Die Häufigkeitsverteilungen der HFE-Genmutationen in den Kollektiven der verschiedenen untersuchten Begleit- und Folgeerkrankungen sind vergleichend in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25 Häufigkeitsverteilung der HFE-Mutationen in allen Kollektiven der untersuchten Begleit- und Folgeerkrankungen

	gesamt	HFE-Genmutation		gesicherte Hämochromatose		C282Y-Homozygotie		C282Y-Heterozygotie		Compound-Heterozygotie		H63D-Homozygotie	
	absolut	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent
chronische HBV-Infektion	233	51	21,9%	13	5,6%	4	1,7%	37	15,9%	9	3,9%	10	4,3%
chronische HCV-Infektion	502	141	28,1%	35	7,0%	8	1,6%	109	21,7%	27	5,4%	24	4,8%
Steatosis hepatis, ASH, NASH	360	90	25,0%	25	6,9%	12	3,3%	60	16,7%	13	3,6%	18	5,0%
Leberzirrhose (histologisch)	110	35	31,8%	12	10,9%	6	5,5%	22	20,0%	6	5,5%	7	6,4%
Leberzirrhose (klinisch)	361	107	29,6%	31	8,6%	16	4,4%	72	19,9%	15	4,2%	19	5,3%
HCC	74	25	33,8%	8	10,8%	3	4,1%	17	23,0%	5	6,8%	5	6,8%
PBC, PSC	26	7	26,9%	0	0,0%	0	0,0%	6	23,1%	0	0,0%	1	3,8%
Autoimmun-Hepatitis	25	5	20,0%	2	8,0%	0	0,0%	5	20,0%	2	8,0%	0	0,0%
Kryptogene Hepatitis oder Leberzirrhose	29	7	24,1%	2	6,9%	1	3,4%	6	20,7%	1	3,4%	0	0,0%
Diabetes mellitus	172	54	31,4%	22	12,8%	13	7,6%	35	20,3%	9	5,2%	6	3,5%
Arthropathie	44	33	75,0%	24	54,5%	21	47,7%	9	20,5%	3	6,8%	3	6,8%
Kardiomyopathie	13	6	46,2%	3	23,1%	1	7,7%	5	38,5%	2	15,4%	0	0,0%
Herzrhythmusstörungen	57	21	36,8%	10	17,5%	8	14,0%	11	19,3%	2	3,5%	2	3,5%
Kolorektales Karzinom	16	4	25,0%	1	6,3%	0	0,0%	2	12,5%	1	6,3%	2	12,5%
Porphyrie	6	3	50,0%	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	1	16,7%	0	0,0%

3.3 Beobachtungszeit in Abhängigkeit von HFE-Genmutationskonstellationen und Begleiterkrankungen

Im Folgenden ist die Beobachtungszeit für Patienten mit verschiedenen HFE-Genmutationskonstellationen im Gesamtkollektiv sowie in den Gruppen mit bestimmten Begleiterkrankungen, wie Hepatitis-B-Infektion, Hepatitis-C-Infektion, hepatozellulärem Karzinom, histologisch nachgewiesener Leberzirrhose, Diabetes mellitus, einer alkoholischen oder nicht-alkoholischen Lebererkrankung sowie Patienten mit Leber-bedingter Todesursache, dargestellt. Um Einflüsse des Geschlechts auf die Beobachtungszeit aufzudecken, wurden in ausgewählten Kollektiven zusätzlich Männer und Frauen getrennt untersucht.

3.3.1 Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv wurde die Beobachtungszeit der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen gegenüber der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen erhoben. Es wurden außerdem Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Die mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie die Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede in der Beobachtungszeit für die verschiedenen Mutationskonstellationen sind in Tabelle 26 dargestellt. In der Gruppe der C282Y-Homozygoten sowie der Untergruppe der männlichen Personen mit HFE-Genmutation zeigten sich statistisch signifikant längere Beobachtungszeiten gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen (p-Wert = 0,05 bzw. p-Wert = 0,02). Außer in den genannten Untergruppen lagen hier in keiner weiteren Gruppe statistisch signifikante Unterschiede in der Beobachtungszeit vor.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen eine graphische Darstellung der Beobachtungszeiten in den Untergruppen mit statistischer Signifikanz.

Im Gesamtkollektiv wurde bei 88,7 % der Personen mit homozygoter C282Y-Mutation eine Aderlass-Therapie durchgeführt, in der Gruppe der Personen mit gesicherter Hämochromatose bei 64,0 %. Von den Personen mit HFE-Genmutation unterzogen sich 31,5 % einer Therapie mittels Aderlass und 0,2 % einer Chelat-Therapie. In der Kontrollgruppe wurde lediglich bei 3,7 % der Personen eine Aderlass-Therapie durchgeführt, bei 0,1 % eine Kombination einer Aderlass-Therapie mit einer Chelat-Therapie.

Tabelle 26 Mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie statistische Signifikanz der Unterschiede in der Beobachtungszeit nach Mutationskonstellation und Geschlecht gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation im Gesamtkollektiv; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

		Gesamtzahl	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi-Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	852	124	2,0	120	128		
	weiblich	329	129	2,8	123	134		
	männlich	523	119	2,7	114	124		
HFE-Genmutation	gesamt	429	340	22,2	297	384	2,28	0,13
	weiblich	169	243	8,7	226	260	0,57	0,45
	männlich	260	323	27,4	270	377	5,32	0,02
C282Y-Homozygotie	gesamt	97	364	26,9	311	417	3,74	0,05
	weiblich	39	263	14,9	234	293	0,81	0,37
	männlich	58	341	33,4	275	406	2,87	0,09
C282Y-Heterozygotie	gesamt	269	142	4,0	134	150	0,25	0,62
	weiblich	109	133	5,6	122	144	2,05	0,15
	männlich	160	143	5,2	132	153	2,35	0,13
H63D-Homozygotie	gesamt	63	143	7,0	130	157	1,12	0,29
	weiblich	21	123	9,5	105	142	0,03	0,87
	männlich	42	143	8,4	126	159	1,54	0,22
Compound-Heterozygotie	gesamt	64	131	7,5	116	146	0,03	0,86
	weiblich	29	119	10,8	98	141	3,02	0,08
	männlich	35	137	9,8	117	156	0,82	0,37
gesicherte Hämochromatose	gesamt	161	349	24,7	301	397	1,83	0,18
	weiblich	68	242	13,9	214	269	0,21	0,65
	männlich	93	338	31,0	277	398	3,40	0,07

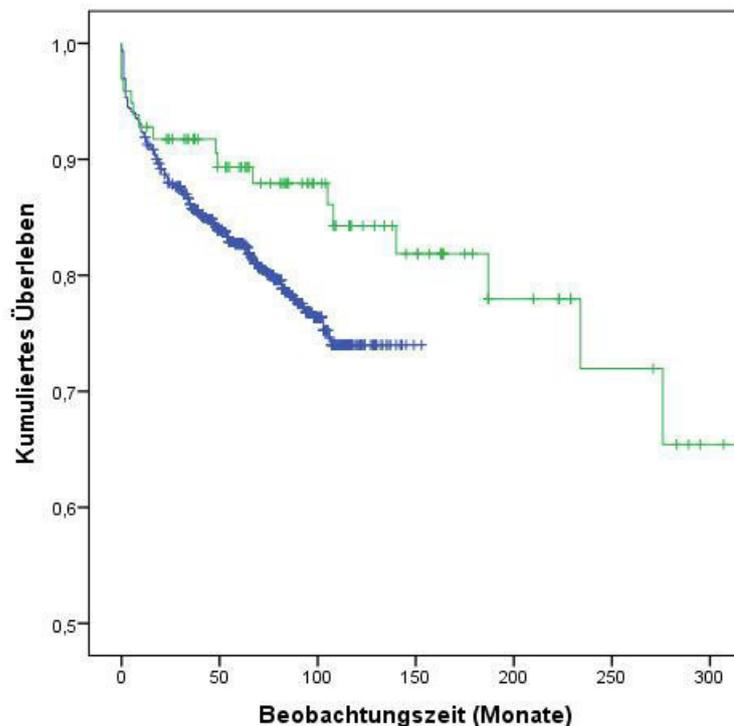


Abbildung 1 Gesamtkollektiv (Gesamtzahl n = 949, Verstorben n = 190): Beobachtungszeit von C282Y-Homozygoten (*grün*, Gesamtzahl n = 97, Verstorben n = 17) gegenüber Personen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen (*blau*, Gesamtzahl n = 852, Verstorben n = 173). Mittlere Beobachtungszeit der C282Y-Homozygoten: 364 Monate [95 % CI: 311 - 417], mittlere Beobachtungszeit von Personen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen: 124 Monate [95 % CI: 120 - 128], p-Wert = 0,05.

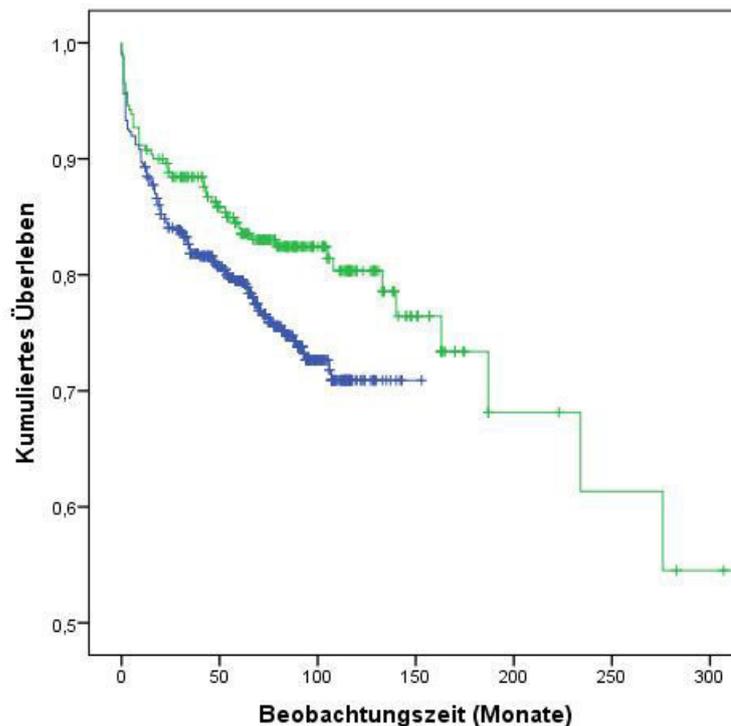


Abbildung 2 Männliches Studienkollektiv (Gesamtzahl $n = 783$, Verstorben $n = 176$): Beobachtungszeit von Männern mit HFE-Genmutation (*grün*, Gesamtzahl $n = 260$, Verstorben $n = 51$) gegenüber Männern mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen (*blau*, Gesamtzahl $n = 523$, Verstorben $n = 125$). Mittlere Beobachtungszeit von männlichen Personen mit HFE-Genmutation: 323 Monate [95 % CI: 270 - 377], mittlere Beobachtungszeit von Männern mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen: 119 Monate [95 % CI: 114 - 124], p -Wert = 0,02.

3.3.2 Infektiologische Erkrankungen

Nachfolgend wird die Beobachtungszeit von Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Infektion oder Hepatitis-C-Infektion dargestellt.

3.3.2.1 Hepatitis B

Im Kollektiv der Personen mit einer Hepatitis-B-Infektion wurde die Beobachtungszeit verschiedener HFE-Mutationskonstellationen gegenüber der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen erhoben. Des Weiteren wurden in der Gruppe mit HFE-Genmutation Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Die mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie die Signifikanz-Werte (p -Werte) der Unterschiede in der Beobachtungszeit für verschiedene Mutationskonstellationen sind in Tabelle 27 aufgeführt. Für keine der Gruppen ließ sich gegenüber der Kontrollgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied in der Beobachtungszeit nachweisen.

Im Kollektiv der Hepatitis-B-Patienten wurde bei 8,7 % derjenigen mit HFE-Genmutation und bei 2,4 % der Kontrollgruppe im Verlauf eine Aderlass-Therapie durchgeführt. Eine Hepatitis-B-Patientin mit HFE-Genmutation unterzog sich einer Chelat-Therapie.

Tabelle 27 Mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie statistische Signifikanz der Unterschiede in der Beobachtungszeit nach Mutationskonstellation und Geschlecht gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation im Kollektiv der Hepatitis-B-Patienten

		Gesamtzahl	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi-Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	166	112	4,0	104	120		
	weiblich	58	110	5,7	99	121		
	männlich	108	109	5,2	99	119		
HFE-Genmutation	gesamt	46	131	9,5	112	150	0,02	0,90
	weiblich	18	89	12,4	65	113	2,54	0,11
	männlich	28	142	10,7	121	163	1,03	0,31
C282Y-Heterozygotie	gesamt	34	129	11,3	107	151	0,07	0,80

3.3.2.2 Hepatitis C

Im Kollektiv der Hepatitis-C-infizierten Personen wurde die mittlere Beobachtungszeit der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen gegenüber der Kontrollgruppe erhoben. Im Kollektiv der Hepatitis-C-Patienten mit HFE-Genmutation und im Kollektiv der Hepatitis-C-Patienten mit gesicherter Hämochromatose wurden außerdem Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Die mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie die Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede in der Beobachtungszeit für verschiedene Mutationskonstellationen sind in Tabelle 28 dargestellt. Im Kollektiv der compound-heterozygoten Hepatitis-C-Infizierten ergab sich eine signifikant kürzere Beobachtungszeit (p-Wert = 0,05) gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen. In den Kollektiven der Frauen mit gesicherter Hämochromatose und Frauen mit HFE-Genmutation ergaben sich signifikant längere Beobachtungszeiten (p-Wert = 0,03 bzw. p-Wert = 0,01) als in der entsprechenden Kontrollgruppe. In allen anderen Kollektiven konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Beobachtungszeit nachgewiesen werden.

Eine graphische Darstellung der Beobachtungszeit für die HFE-Mutationskonstellationen mit statistischer Signifikanz erfolgt in den Abbildungen 3 – 5.

Im Kollektiv der Hepatitis-C-infizierten Personen wurde bei 19,8 % der Patienten mit HFE-Genmutation eine Aderlass-Therapie durchgeführt. Unter den Patienten ohne HFE-Genmutation lag der Anteil derer mit Aderlass-Therapie bei 4,1 %.

Tabelle 28 Mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie statistische Signifikanz der Unterschiede in der Beobachtungszeit nach Mutationskonstellation und Geschlecht gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation im Kollektiv der Hepatitis-C-Patienten; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

		Gesamtzahl	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi-Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	317	118	2,6	113	123		
	weiblich	136	115	3,4	108	121		
	männlich	181	116	3,6	109	123		
HFE-Genmutation	gesamt	122	202	12,6	177	227	0,40	0,53
	weiblich	52	184	16,5	152	217	7,28	0,01
	männlich	70	151	6,3	139	164	2,11	0,15
C282Y-Heterozygotie	gesamt	93	138	6,6	125	151	0,50	0,48
H63D-Homozygotie	gesamt	22	136	12,2	112	160	0,06	0,80
Compound-Heterozygotie	gesamt	25	115	12,8	90	140	3,93	0,05
Gesicherte Hämochromatose	gesamt	32	194	20,2	154	234	2,25	0,13
	weiblich	18	178	27,5	124	232	4,84	0,03
	männlich	14	131	16,5	99	163	0,00	0,98

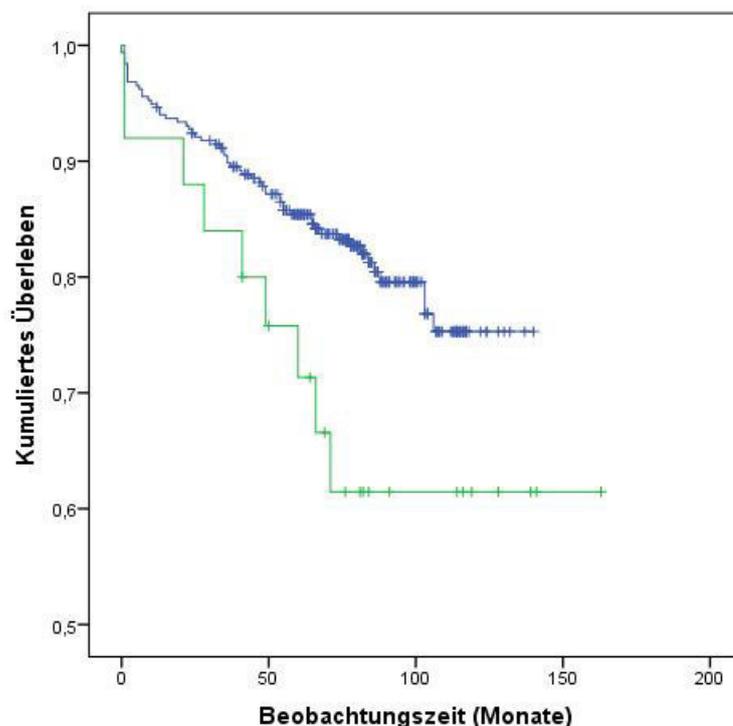


Abbildung 3 Kollektiv der Hepatitis-C-Patienten (Gesamtzahl n = 342, Verstorben n = 67): Beobachtungszeit von Compound-Heterozygoten (*grün*, Gesamtzahl n = 25, Verstorben n = 9) gegenüber Personen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen (*blau*, Gesamtzahl n = 317, Verstorben n = 58). Mittlere Beobachtungszeit der compound-heterozygoten Hepatitis-C-Patienten: 115 Monate [95 % CI: 90 - 140], mittlere Beobachtungszeit von Hepatitis-C-infizierten Personen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen: 118 Monate [95 % CI: 113 - 123], p-Wert = 0,05.

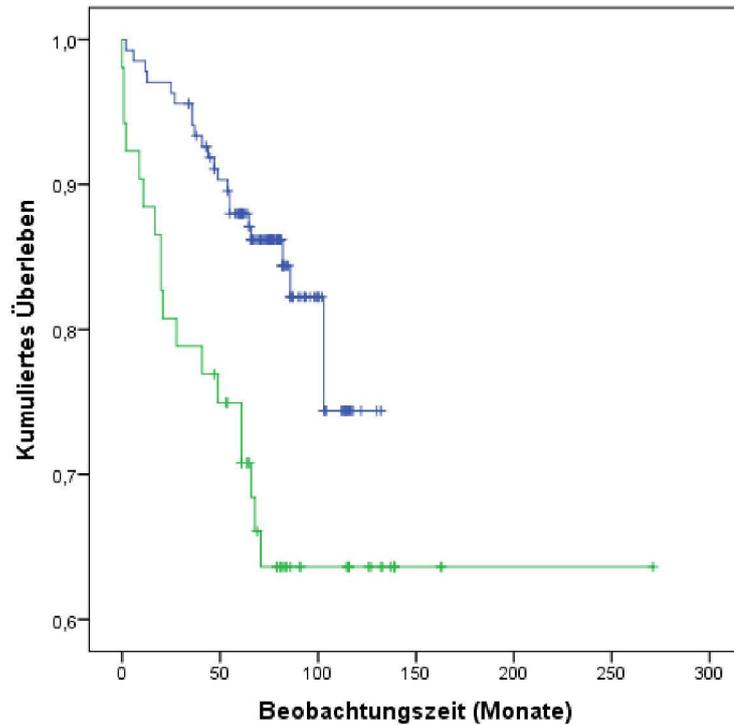


Abbildung 4 Kollektiv der weiblichen Hepatitis-C-Patienten (Gesamtzahl n = 188, Verstorben n = 40): Beobachtungszeit von Frauen mit HFE-Genmutation (*grün*, Gesamtzahl n = 52, Verstorben n = 18) gegenüber Frauen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen (*blau*, Gesamtzahl n = 136, Verstorben n = 22). Mittlere Beobachtungszeit der weiblichen Hepatitis-C-Patienten mit HFE-Genmutation: 184 Monate [95 % CI: 152 - 217], mittlere Beobachtungszeit von Hepatitis-C-infizierten Frauen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen: 115 Monate [95 % CI: 108 - 121], p-Wert = 0,01.

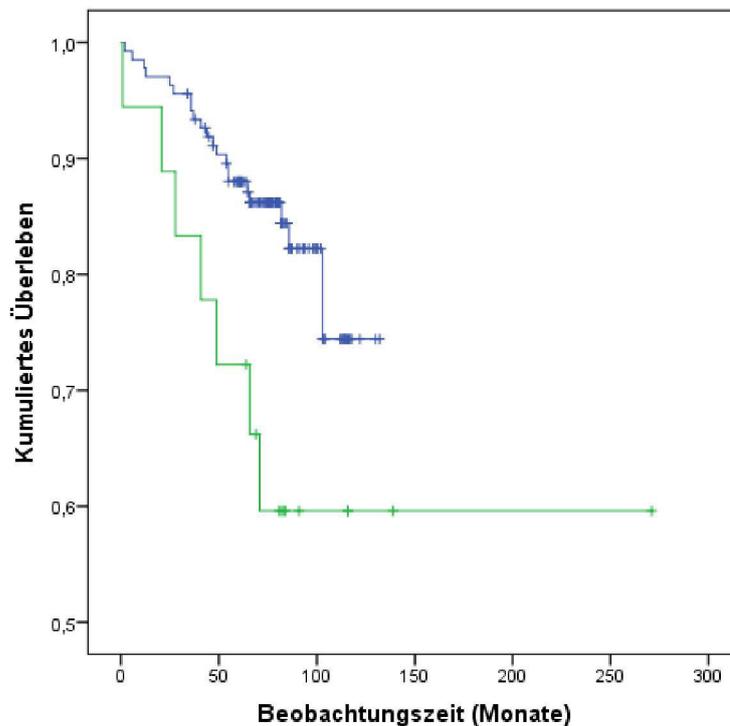


Abbildung 5 Kollektiv der weiblichen Hepatitis-C-Patienten (Gesamtzahl n = 154, Verstorben n = 29): Beobachtungszeit von Frauen mit gesicherter Hämochromatose (*grün*, Gesamtzahl n = 18, Verstorben n = 7) gegenüber Frauen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen (*blau*, Gesamtzahl n = 136, Verstorben n = 22). Mittlere Beobachtungszeit der weiblichen Hepatitis-C-Patienten mit gesicherter Hämochromatose: 178 Monate [95 % CI: 124 - 232], mittlere Beobachtungszeit von Hepatitis-C-infizierten Frauen mit HFE-Wildtyp-Sequenz: 115 Monate [95 % CI: 108 - 121], p-Wert = 0,03.

3.3.3 Lebererkrankungen

Im folgenden Abschnitt wird die Beobachtungszeit von Patienten mit Lebererkrankungen, wie Steatosis hepatis, alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis, Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom und Leber-bedingte Todesursache, dargestellt.

3.3.3.1 Steatosis hepatis, alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis

In der Gruppe der Personen mit Steatosis hepatis, alkoholischer oder nicht-alkoholischer Steatohepatitis wurde die Beobachtungszeit der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen mit der Beobachtungszeit der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen verglichen. Außerdem wurden in der Gruppe der Personen mit HFE-Genmutation Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Die mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie die Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede in der Beobachtungszeit für die verschiedenen Mutationskonstellationen sind in Tabelle 29 angegeben. Für alle Mutationskonstellationen ergab sich in diesem Kollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied in der Beobachtungszeit gegenüber der Kontrollgruppe.

Im Kollektiv der Patienten mit alkoholischer oder nicht-alkoholischer Lebererkrankung lag der Anteil derer, die sich einer Aderlass-Therapie unterzogen, in der Gruppe der Patienten mit HFE-Genmutation bei 30,5 % und in der Kontrollgruppe bei 2,5 %.

Tabelle 29 Mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie statistische Signifikanz der Unterschiede in der Beobachtungszeit nach Mutationskonstellation und Geschlecht gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation im Kollektiv der Patienten mit Steatosis hepatis, alkoholischer oder nicht-alkoholischer Steatohepatitis

		Gesamtzahl	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi-Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	243	133	2,2	129	137		
	weiblich	89	119	2,4	114	124		
	männlich	154	131	3,0	125	137		
HFE-Genmutation	gesamt	82	375	10,7	354	396	0,69	0,41
	weiblich	32	220	8,6	203	237	0,14	0,71
	männlich	50	374	12,8	349	399	0,52	0,47
C282Y-Heterozygotie	gesamt	54	121	3,3	115	128	0,29	0,59
H63D-Homozygotie	gesamt	16	143	8,0	127	158	0,03	0,87

3.3.3.2 Leberzirrhose

In der Gruppe der Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose wurde die Beobachtungszeit von Patienten mit HFE-Genmutation mit der Beobachtungszeit der Kontrollgruppe verglichen. Außerdem wurden Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Die mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie die Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede in der Beobachtungszeit für die verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen sind in Tabelle 30 dargestellt. In der Gruppe der weiblichen Leberzirrhose-Patienten ergab sich für die Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen eine signifikant längere Beobachtungszeit gegenüber der Gruppe der Patientinnen mit HFE-Genmutation (p-Wert = 0,01). In der gesamten Gruppe sowie in der Gruppe der männlichen Leberzirrhose-Patienten lagen keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede in der Beobachtungszeit vor.

Abbildung 6 zeigt eine graphische Darstellung der Beobachtungszeit für das Kollektiv der weiblichen Leberzirrhose-Patienten.

Unter den Personen mit histologisch gesicherter Leberzirrhose unterzogen sich 21,2 % der Personen mit HFE-Genmutation einer Aderlass-Therapie, in der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen lag dieser Anteil bei 6,8 %.

Tabelle 30 Mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie statistische Signifikanz der Unterschiede in der Beobachtungszeit nach Mutationskonstellation und Geschlecht gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation im Kollektiv der Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

		Gesamtzahl	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi-Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	73	69	6,7	56	82		
	weiblich	21	100	11,3	78	122		
	männlich	52	54	6,6	42	67		
HFE-Genmutation	gesamt	33	106	19,7	67	144	0,01	0,91
	weiblich	15	81	28,6	25	137	6,18	0,01
	männlich	18	100	18,0	64	135	2,25	0,13

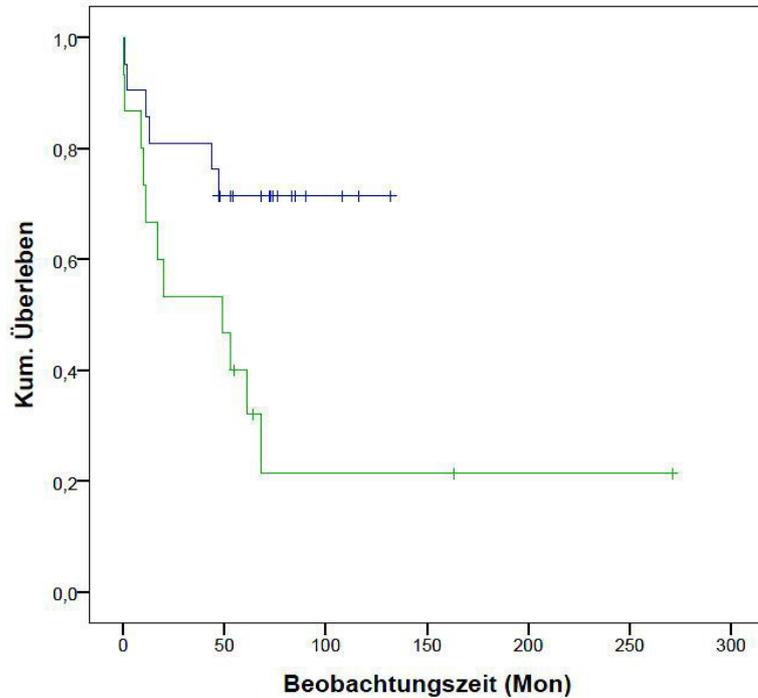


Abbildung 6 Kollektiv der weiblichen Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose (Gesamtzahl n = 36, Verstorben n = 17): Beobachtungszeit von Frauen mit HFE-Genmutation (*grün*, Gesamtzahl n = 15, Verstorben n = 11) gegenüber Frauen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen (*blau*, Gesamtzahl n = 21, Verstorben n = 6). Mittlere Beobachtungszeit von weiblichen Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose und HFE-Genmutation: 81 Monate [95 % CI: 25 - 137], mittlere Beobachtungszeit von Frauen mit histologisch gesicherter Leberzirrhose und Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen: 100 Monate [95 % CI: 78 - 122], p-Wert = 0,01.

3.3.3.3 Hepatozelluläres Karzinom

Im Kollektiv der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom wurde die Beobachtungszeit von Patienten mit HFE-Genmutation gegenüber der Kontrollgruppe ausgewertet. Es wurden außerdem Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet. Die mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie die Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede in der Beobachtungszeit für die verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen sind in Tabelle 31 dargestellt. Zwischen Personen mit HFE-Genmutation und der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Beobachtungszeit. Aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht ergaben sich für HCC-Erkrankte mit HFE-Genmutation gegenüber der Kontrollgruppe ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Beobachtungszeit.

Im vorliegenden Kollektiv wurde bei 8,0 % der Patienten mit HFE-Genmutation eine Aderlass-Therapie durchgeführt. In der Kontrollgruppe unterzog sich keiner der HCC-Patienten einer Aderlass-Therapie.

Tabelle 31 Mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie statistische Signifikanz der Unterschiede in der Beobachtungszeit nach Mutationskonstellation und Geschlecht gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation im Kollektiv der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom

		Gesamtzahl	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi-Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	45	21	3,9	13	28		
	weiblich	10	38	9,8	18	57		
	männlich	35	16	3,7	8	23		
HFE-Genmutation	gesamt	25	28	10,4	7	48	0,02	0,89
	weiblich	9	17	6,0	5	28	1,84	0,18
	männlich	16	28	13,5	1	54	0,23	0,63

3.3.3.4 Leber-bedingte Todesursache

In die Untersuchung der Beobachtungszeit von Personen mit Leber-bedingter Todesursache wurden nur Personen eingeschlossen, die entweder noch am Leben oder durch eine hepatische Ursache verstorben waren. So wurden alle anderen Todesursachen ausgeschlossen und die Gruppen der einzelnen HFE-Mutationskonstellationen mit der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen verglichen.

Die mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie die Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede in der Beobachtungszeit für alle Mutationskonstellationen sind in Tabelle 32 dargestellt. Die Gruppe der C282Y-Homozygoten wies eine statistisch signifikant längere Beobachtungszeit (p-Wert = 0,04) als die Kontrollgruppe auf. In allen anderen Gruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Beobachtungszeit.

In Abbildung 7 erfolgt eine graphische Darstellung der Beobachtungszeit für C282Y-homozygote Personen mit Leber-bedingter Todesursache gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe.

In diesem Kollektiv unterzogen sich 6,7 % der Personen mit HFE-Genmutation und 2,1 % der Personen ohne HFE-Genmutation im Verlauf einer Aderlass-Therapie.

Tabelle 32 Mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie statistische Signifikanz der Unterschiede in der Beobachtungszeit der verschiedenen HFE-Genmutationskonstellationen gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation im Kollektiv ‚Leber-bedingte Todesursache‘; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

		Gesamtzahl	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi-Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	743	141	1,5	138	144		
HFE-Genmutation	gesamt	378	433	10,8	412	454	0,51	0,48
C282Y-Homozygotie	gesamt	82	467	10,2	447	487	4,37	0,04
C282Y-Heterozygotie	gesamt	237	160	3,0	154	166	0,00	0,98
H63D-Homozygotie	gesamt	59	151	6,4	139	164	0,09	0,76
Compound-Heterozygotie	gesamt	57	144	6,6	132	157	0,83	0,36
gesicherte Hämochromatose	gesamt	139	446	11,5	423	469	1,00	0,32

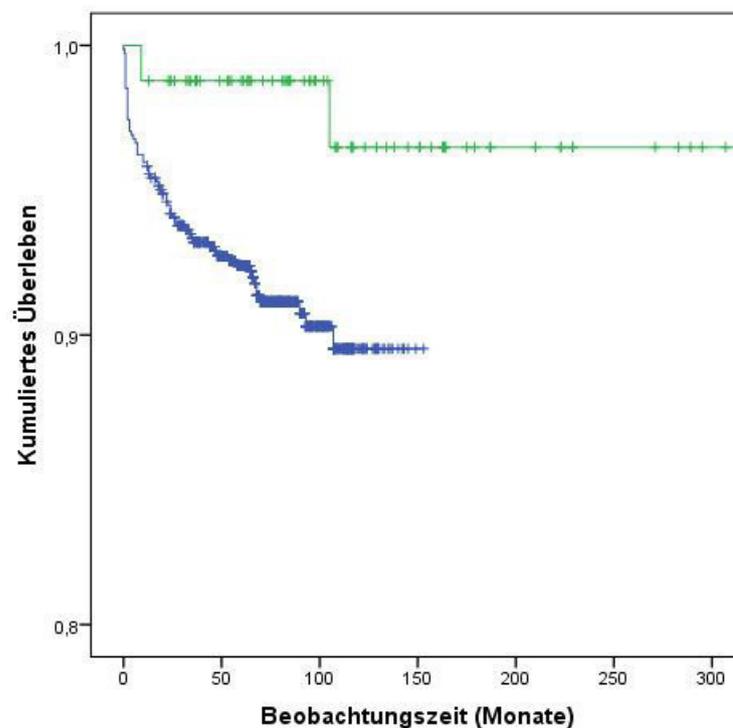


Abbildung 7 Gesamtkollektiv unter Ausschluss anderer als hepatischer Todesursachen (Gesamtzahl n = 825, Verstorben n = 66): Beobachtungszeit von C282Y-Homozygoten (*grün*, Gesamtzahl n = 82, Verstorben n = 2) gegenüber Personen mit Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen (*blau*, Gesamtzahl n = 743, Verstorben n = 64). Mittlere Beobachtungszeit von C282Y-Homozygoten in diesem Kollektiv: 467 Monate [95 % CI: 447 - 487], mittlere Beobachtungszeit von Personen Wildtyp-Sequenz im HFE-Gen in diesem Kollektiv: 141 Monate [95 % CI: 138 - 144], p-Wert = 0,04.

3.3.4 Diabetes mellitus

Im Kollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus wurde die Beobachtungszeit von Patienten mit HFE-Genmutation gegenüber der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen bewertet. Es wurden außerdem Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Die mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie die Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede in der Beobachtungszeit nach HFE-Mutationskonstellation in diesem Kollektiv sind in Tabelle 33 dargestellt. Bei Personen mit HFE-Genmutation zeigten sich gegenüber der Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Beobachtungszeit. Auch der getrennte Vergleich der Geschlechter erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Im Kollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus wurden 30,0 % derjenigen mit HFE-Genmutation im Verlauf ihrer Erkrankung mittels Aderlass und 2,0 % mit Eisenchelatoren therapiert. In der Gruppe der Diabetiker ohne HFE-Genmutation wurden 5,8 % mittels Aderlass therapiert.

Tabelle 33 Mittlere Beobachtungszeit in Monaten sowie statistische Signifikanz der Unterschiede in der Beobachtungszeit nach Mutationskonstellation und Geschlecht gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation im Kollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus

		Gesamtzahl	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi-Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	104	92	6,7	79	105		
	weiblich	31	76	8,2	60	92		
	männlich	73	94	8,0	78	110		
HFE-Genmutation	gesamt	50	131	22,3	87	174	0,14	0,71
	weiblich	12	80	20,6	40	121	0,32	0,57
	männlich	38	134	24,9	85	182	0,27	0,60

3.4 Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes in Abhängigkeit von HFE-Genmutationskonstellationen und Begleiterkrankungen

Im Folgenden wird das erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes für die verschiedenen HFE-Genmutationskonstellationen im Gesamtkollektiv sowie in den Gruppen der Patienten mit Hepatitis-B-Infektion, Hepatitis-C-Infektion, hepatozellulärem Karzinom, histologisch nachgewiesener Leberzirrhose, einer alkoholischen oder nicht-alkoholischen Lebererkrankung, Diabetes mellitus sowie Leber-bedingter Todesursache dargestellt. Um Einflüsse des Geschlechts auf das erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes aufzudecken wurden in ausgewählten Kollektiven zusätzlich Männer und Frauen getrennt untersucht.

3.4.1 Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv wurde das erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen gegenüber der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen erhoben. Es wurden außerdem Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Das mittlere erreichte Lebensalter in Jahren sowie die Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede im erreichten Lebensalter für die verschiedenen Mutationskonstellationen sind in Tabelle 34 dargestellt. Im Gesamtkollektiv zeigte sich lediglich in der Untergruppe der weiblichen C282Y-Homozygoten ein statistisch signifikant niedrigeres erreichtes Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes (p-Wert = 0,04) gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe. In den übrigen Untergruppen zeigten sich zwischen Personen mit HFE-Genmutation und Personen ohne Mutation im HFE-Gen keine weiteren statistisch signifikanten Ergebnisse.

Im Gesamtkollektiv unterzogen sich 23,3 % der Personen mit HFE-Genmutation einer Aderlass-Therapie, 1,4 % der Personen mit HFE-Genmutation unterzogen sich einer Chelat-Therapie. Bei 3,7 % des Kontrollkollektivs wurde ebenfalls eine Aderlass-Therapie durchgeführt.

Tabelle 34 Mittleres Lebensalter (in Jahren) zum Zeitpunkt des Todes nach Mutationskonstellation und Geschlecht im gesamten Studienkollektiv sowie statistische Signifikanz der Unterschiede des erreichten Lebensalters gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

		Gesamt- zahl	Mittel- wert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi- Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	161	66	0,8	65	68		
	weiblich	45	68	1,6	65	71		
	männlich	116	66	0,9	64	67		
HFE-Genmutation	gesamt	73	65	1,3	62	67	0,73	0,39
	weiblich	26	64	2,1	60	68	1,84	0,17
	männlich	47	65	1,6	62	68	0,00	0,96
C282Y-Homozygotie	gesamt	12	69	2,0	65	73	0,00	0,95
	weiblich	2	58	2,0	54	62	4,46	0,04
	männlich	10	71	1,6	68	74	0,52	0,47
C282Y-Heterozygotie	gesamt	50	63	1,6	60	66	1,82	0,18
	weiblich	21	64	2,3	59	68	3,09	0,08
	männlich	29	63	2,2	59	67	0,04	0,85
H63D-Homozygotie	gesamt	11	67	3,3	60	73	0,10	0,75
	weiblich	3	74	6,7	61	87	0,63	0,43
	männlich	8	64	3,6	57	71	0,27	0,60
Compound-Heterozygotie	gesamt	13	63	3,2	57	69	1,04	0,31
	weiblich	8	65	3,7	58	72	0,82	0,37
	männlich	5	59	6,1	48	71	0,83	0,36
gesicherte Hämochromatose	gesamt	25	66	2,0	62	69	0,40	0,53
	weiblich	10	64	3,0	58	70	1,98	0,16
	männlich	15	67	2,6	62	72	0,05	0,83

3.4.2 Infektiologische Erkrankungen

Nachfolgend wird das erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes von Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Infektion oder Hepatitis-C-Infektion dargestellt.

3.4.2.1 Hepatitis B

Im Kollektiv der Personen mit einer Hepatitis-B-Infektion wurde das erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes verschiedener HFE-Mutationskonstellationen gegenüber der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen erhoben. Es wurden außerdem Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet. Das mittlere erreichte Lebensalter in Jahren sowie die Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede im erreichten Lebensalter sind für die verschiedenen Mutationskonstellationen in Tabelle 35 aufgeführt. Lediglich in der Untergruppe der compound-heterozygoten Männer zeigte sich ein statistisch signifikant unterschiedliches, nämlich niedrigeres, erreichtes Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes (p-Wert = 0,00). Die übrigen Untergruppen wiesen keine statistisch

signifikanten Unterschiede im erreichten Lebensalter gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe auf.

Im Kollektiv der Hepatitis-B-Patienten wurde bei 10,0 % derjenigen mit HFE-Genmutation im Verlauf eine Chelat-Therapie durchgeführt.

Tabelle 35 Mittleres Lebensalter (in Jahren) zum Zeitpunkt des Todes nach Mutationskonstellation und Geschlecht im Kollektiv der Hepatitis-B-Patienten sowie statistische Signifikanz der Unterschiede des erreichten Lebensalters gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

		Gesamt- zahl	Mittel- wert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi- Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	32	66	1,8	62	69		
	weiblich	9	69	3,2	63	75		
	männlich	23	65	2,2	60	69		
HFE-Genmutation	gesamt	10	65	2,6	60	70	1,08	0,30
	weiblich	6	66	3,2	59	72	0,96	0,33
	männlich	4	63	4,8	54	72	0,85	0,36
C282Y-Homozygotie	gesamt	1	70	0,0	70	70	0,00	0,97
	männlich	1	70	0,0	70	70	0,01	0,94
C282Y-Heterozygotie	gesamt	8	64	3,2	58	70	0,91	0,34
	weiblich	5	66	4,0	58	74	0,56	0,45
	männlich	3	61	5,9	49	72	1,23	0,27
H63D-Homozygotie	gesamt	1	65	0,0	65	65	0,59	0,44
	weiblich	1	65	0,0	65	65	1,69	0,19
Compound-Heterozygotie	gesamt	3	66	7,0	52	80	0,04	0,85
	weiblich	2	73	1,0	71	75	0,01	0,93
	männlich	1	52	0,0	52	52	10,27	0,00
gesicherte Hämochromatose	gesamt	4	67	5,1	57	77	0,04	0,85
	weiblich	2	73	1,0	71	75	0,01	0,93
	männlich	2	61	9,0	43	79	0,93	0,34

3.4.2.2 Hepatitis C

Im Kollektiv der Hepatitis-C-infizierten Personen wurde das mittlere erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes für die verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen gegenüber der Kontrollgruppe erhoben. Es wurden außerdem Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Das mittlere erreichte Lebensalter in Jahren sowie die Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede im erreichten Lebensalter für verschiedene Mutationskonstellationen sind in Tabelle 36 dargestellt. In diesem Kollektiv wies die Untergruppe der C282Y-heterozygoten Frauen mit Hepatitis-C-Infektion ein statistisch signifikant niedrigeres erreichtes Lebensalter (p-Wert = 0,03) als das entsprechende Kontrollkollektiv auf. In den übrigen Untergruppen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede im erreichten Lebensalter vor.

Im Kollektiv der Hepatitis-C-infizierten Personen wurde bei 7,1 % der Patienten mit HFE-Genmutation eine Aderlass-Therapie durchgeführt. Der Anteil derer mit Aderlass-Therapie lag unter den Patienten ohne HFE-Genmutation bei 3,8 %.

Tabelle 36 Mittleres Lebensalter (in Jahren) zum Zeitpunkt des Todes nach Mutationskonstellation und Geschlecht im Kollektiv der Hepatitis-C-Patienten sowie statistische Signifikanz der Unterschiede des erreichten Lebensalters gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

		Gesamt- zahl	Mittel- wert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi- Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	52	67	1,4	65	70		
	weiblich	20	72	1,5	69	75		
	männlich	32	64	1,8	61	68		
HFE-Genmutation	gesamt	28	65	2,0	61	69	0,61	0,44
	weiblich	17	65	2,6	60	70	1,22	0,27
	männlich	11	64	3,1	58	70	0,33	0,57
C282Y-Homozygotie	gesamt	1	70	0,0	70	70	0,03	0,86
	männlich	1	70	0,0	70	70	0,00	0,96
C282Y-Heterozygotie	gesamt	21	63	2,3	58	67	2,71	0,10
	weiblich	15	64	2,6	59	69	4,99	0,03
	männlich	6	62	5,2	51	72	0,31	0,58
H63D-Homozygotie	gesamt	6	70	4,3	61	78	0,80	0,37
	weiblich	2	79	8,5	62	95	2,03	0,15
	männlich	4	66	3,9	58	73	0,06	0,81
Compound-Heterozygotie	gesamt	9	63	3,9	55	71	1,07	0,30
	weiblich	7	64	4,1	56	72	2,53	0,11
	männlich	2	60	13,5	33	86	0,15	0,70
gesicherte Hämochromatose	gesamt	10	64	3,5	57	71	1,04	0,31
	weiblich	7	64	4,1	56	72	2,53	0,11
	männlich	3	63	8,5	46	80	0,07	0,79

3.4.3 Lebererkrankungen

Im folgenden Abschnitt wird die Beobachtungszeit von Patienten mit Lebererkrankungen, wie Steatosis hepatis, alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis, Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom sowie Patienten mit Leber-bedingter Todesursache, dargestellt.

3.4.3.1 Steatosis hepatis, alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis

In der Gruppe der Personen mit Steatosis hepatis, alkoholischer oder nicht-alkoholischer Steatohepatitis wurde das mittlere erreichte Lebensalter in Jahren der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen mit dem erreichten Lebensalter der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen verglichen. Außerdem wurden Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Das mittlere Lebensalter in Jahren sowie die entsprechenden Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede im erreichten Lebensalter sind für die verschiedenen Mutationskonstellationen in Tabelle 37 angegeben. Für Personen mit H63D-homozygoter Genmutation ergab sich gegenüber der Kontrollgruppe ein statistisch signifikant niedrigeres erreichtes Lebensalter (p-Wert = 0,02 bzw. p-Wert 0,01). Für alle weiteren Mutationskonstellationen zeigte sich in diesem Kollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied im erreichten Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes gegenüber der Kontrollgruppe.

Im Kollektiv der Patienten mit alkoholischer oder nicht-alkoholischer Lebererkrankung lag der Anteil derer, die sich einer Aderlass-Therapie unterzogen, in der Gruppe der Patienten mit HFE-Genmutation bei 25,0 %. In der Kontrollgruppe unterzog sich niemand einer Aderlass- oder Chelat-Therapie.

Tabelle 37 Mittleres Lebensalter (in Jahren) zum Zeitpunkt des Todes nach Mutationskonstellation und Geschlecht im Kollektiv der Patienten mit Steatosis hepatis, alkoholischer oder nicht-alkoholischer Steatohepatitis sowie statistische Signifikanz der Unterschiede des erreichten Lebensalters gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

		Gesamt- zahl	Mittel- wert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi- Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	16	64	2,9	59	70		
	weiblich	3	59	2,9	53	65		
	männlich	13	65	3,4	59	72		
HFE-Genmutation	gesamt	4	57	9,5	38	76	0,01	0,91
	weiblich	1	40	0,0	40	40	3,00	0,08
	männlich	3	63	10,8	41	84	0,31	0,58
C282Y-Heterozygotie	Gesamt	3	61	12,4	36	85	0,41	0,52
	Weiblich	1	40	0,0	40	40	3,00	0,08
	Männlich	2	71	12,0	47	95	1,33	0,25
H63D-Homozygotie	Gesamt	1	46	0,0	46	46	6,78	0,01
	Männlich	1	46	0,0	46	46	5,28	0,02

3.4.3.2 Leberzirrhose

In der Gruppe der Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose wurde das mittlere erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes von Patienten mit HFE-Genmutation mit dem der Kontrollgruppe verglichen. Außerdem wurden Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Das mittlere erreichte Lebensalter in Jahren sowie die entsprechenden Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede im erreichten Lebensalter für die einzelnen Gruppen sind in Tabelle 38 dargestellt. Lediglich in der Untergruppe der Männer mit histologisch gesicherter Leberzirrhose und Compound-Heterozygotie

zeigte sich ein statistisch signifikant niedrigeres erreichtes Lebensalter gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe (p-Wert = 0,00). In den übrigen Untergruppen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede im erreichten Lebensalter vor.

Unter den Personen mit histologisch gesicherter Leberzirrhose unterzogen sich 15,0 % der Personen mit HFE-Genmutation einer Aderlass-Therapie, in der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen lag dieser Anteil bei 5,0 %.

Tabelle 38 Mittleres Lebensalter (in Jahren) zum Zeitpunkt des Todes nach Mutationskonstellation und Geschlecht im Kollektiv der Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose sowie statistische Signifikanz der Unterschiede des erreichten Lebensalters gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

		Gesamt- zahl	Mittel- wert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi- Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	Gesamt	39	65	1,6	62	68		
	Weiblich	6	68	5,2	57	78		
	Männlich	33	64	1,6	61	68		
HFE-Genmutation	Gesamt	20	68	2,3	64	72	1,22	0,27
	Weiblich	9	70	3,4	63	77	0,17	0,68
	Männlich	11	66	3,1	60	72	0,60	0,44
C282Y-Homozygotie	Gesamt	2	71	2,0	67	75	0,07	0,79
	Männlich	2	71	2,0	67	75	0,09	0,76
C282Y-Heterozygotie	Gesamt	13	66	3,0	60	72	0,32	0,57
	Weiblich	6	68	4,1	60	76	0,04	0,84
	Männlich	7	65	4,7	56	74	0,66	0,42
H63D-Homozygotie	Gesamt	5	71	4,3	63	80	1,36	0,24
	Weiblich	3	74	6,7	61	87	0,77	0,38
	Männlich	2	67	5,0	57	77	0,00	0,99
Compound-Heterozygotie	Gesamt	4	63	6,5	50	75	0,13	0,72
	Weiblich	3	68	4,7	59	78	0,12	0,73
	Männlich	1	46	0,0	46	46	15,26	0,00
gesicherte Hämochromatose	Gesamt	6	66	4,5	57	74	0,02	0,90
	Weiblich	3	68	4,7	59	78	0,12	0,73
	Männlich	3	63	8,4	46	79	0,10	0,76

3.4.3.3 Hepatozelluläres Karzinom

Im Kollektiv der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom wurde das mittlere erreichte Lebensalter von Patienten mit HFE-Genmutation gegenüber der Kontrollgruppe ausgewertet. Es wurden außerdem Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Das mittlere erreichte Lebensalter in Jahren sowie die entsprechenden Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede im erreichten Lebensalter der verschiedenen Gruppen sind in Tabelle 39 dargestellt. Zwischen Personen mit HFE-Genmutation und der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen zeigten sich

keine signifikanten Unterschiede im erreichten Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes.

Unter den an einem hepatozellulären Karzinom erkrankten Patienten unterzogen sich 4,8 % der Personen mit HFE-Genmutation einer Aderlass-Therapie. In der entsprechenden Kontrollgruppe einhielt keiner der HCC-Patienten eine Aderlass-Therapie.

Tabelle 39 Mittleres Lebensalter (in Jahren) zum Zeitpunkt des Todes nach Mutationskonstellation und Geschlecht im Kollektiv der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom sowie statistische Signifikanz der Unterschiede des erreichten Lebensalters gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation

		Gesamt- zahl	Mittel- wert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi- Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	41	68	1,3	66	71		
	weiblich	8	69	4,1	61	77		
	männlich	33	68	1,3	65	71		
HFE-Genmutation	gesamt	21	68	2,3	64	72	0,02	0,90
	weiblich	6	71	4,8	61	80	0,25	0,62
	männlich	15	67	2,6	62	72	0,06	0,81
C282Y-Homozygotie	gesamt	2	72	1,5	69	74	0,03	0,86
	männlich	2	72	1,5	69	74	0,01	0,92
C282Y-Heterozygotie	gesamt	14	67	2,9	61	72	0,11	0,74
	weiblich	4	68	5,6	57	79	0,03	0,86
	männlich	10	66	3,6	59	73	0,01	0,95
H63D-Homozygotie	gesamt	5	70	5,1	60	80	0,60	0,44
	weiblich	2	76	11,0	54	98	0,97	0,33
	männlich	3	67	5,3	56	77	0,26	0,61
Compound-Heterozygotie	gesamt	3	65	9,5	46	84	0,06	0,81
	weiblich	1	74	0,0	74	74	0,00	1,00
	männlich	2	61	14,5	32	89	0,19	0,66
gesicherte Hämochromatose	gesamt	5	68	5,5	57	78	0,10	0,76
	weiblich	1	74	0,0	74	74	0,00	1,00
	männlich	4	66	6,7	53	79	0,13	0,72

3.4.3.4 Leber-bedingte Todesursache

In die Untersuchung des erreichten Lebensalters zum Zeitpunkt des Todes bei Personen mit Leber-bedingter Todesursache wurden nur Personen eingeschlossen, die durch eine hepatische Ursache verstorben waren. So wurden alle anderen Todesursachen ausgeschlossen und die Gruppen der einzelnen HFE-Mutationskonstellationen mit der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen verglichen. Es wurden außerdem Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Das mittlere erreichte Lebensalter in Jahren sowie die entsprechenden Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede im erreichten Lebensalter nach Mutationskonstellation in diesem Kollektiv sind in Tabelle 40 dargestellt. In diesem

Kollektiv ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im erreichten Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes.

Im Kollektiv der Patienten, die auf Grund einer hepatischen Ursache verstarben, unterzogen sich 6,7 % der Personen mit HFE-Genmutation und 3,2 % der Personen ohne HFE-Genmutation im Verlauf einer Aderlass-Therapie.

Tabelle 40 Mittleres Lebensalter (in Jahren) zum Zeitpunkt des Todes nach Mutationskonstellation und Geschlecht im Kollektiv der Patienten mit hepatisch bedingter Todesursache sowie statistische Signifikanz der Unterschiede des erreichten Lebensalters gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation

		Gesamt- zahl	Mittel- wert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi- Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	63	65	1,2	63	67		
	weiblich	13	67	2,5	62	72		
	männlich	50	65	1,4	62	67		
HFE-Genmutation	gesamt	30	66	2,1	61	70	0,96	0,33
	weiblich	8	68	4,2	60	77	0,75	0,39
	männlich	22	65	2,4	60	69	0,41	0,52
C282Y-Homozygotie	gesamt	2	71	2,0	67	75	0,06	0,80
	männlich	2	71	2,0	67	75	0,06	0,81
C282Y-Heterozygotie	gesamt	21	64	2,7	59	70	0,38	0,54
	weiblich	6	66	4,5	57	75	0,05	0,82
	männlich	15	64	3,4	57	70	0,68	0,41
H63D-Homozygotie	gesamt	7	68	3,9	60	75	0,79	0,37
	weiblich	2	76	11,0	54	98	1,55	0,21
	männlich	5	65	3,2	58	71	0,17	0,68
Compound-Heterozygotie	gesamt	7	65	4,7	56	74	0,17	0,68
	weiblich	3	70	5,4	59	80	0,35	0,56
	männlich	4	62	7,3	47	76	0,02	0,89
gesicherte Hämochromatose	gesamt	9	66	3,7	59	74	0,23	0,63
	weiblich	3	70	5,4	59	80	0,35	0,56
	männlich	6	65	5,1	55	75	0,00	0,95

3.4.4 Diabetes mellitus

Im Kollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus wurde das mittlere erreichte Lebensalter von Patienten mit HFE-Genmutation gegenüber der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen bewertet. Es wurden außerdem Untergruppen nach dem Geschlecht gebildet.

Das mittlere erreichte Lebensalter in Jahren sowie die entsprechenden Signifikanz-Werte (p-Werte) der Unterschiede im erreichten Lebensalter von Personen mit und ohne HFE-Genmutation in diesem Kollektiv sind in Tabelle 41 dargestellt. Bei Personen mit HFE-Genmutation war das mittlere erreichte Lebensalter statistisch signifikant niedriger als das mittlere erreichte Lebensalter im entsprechenden Kontrollkollektiv. In den Untergruppen der weiblichen

Personen mit HFE-Genmutation sowie den Untergruppen mit C282Y-Heterozygotie (gesamt, männlich und weiblich) zeigten sich ebenfalls ein statistisch signifikant niedrigeres erreichtes Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes gegenüber der Kontrollgruppe (p-Werte = 0,00 – 0,04).

Im Kollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus und Mutation im HFE-Gen unterzogen sich 50,0 % im Verlauf ihrer Erkrankung einer Aderlass-Therapie und 5,0 % einer Chelat-Therapie. In der Gruppe der Diabetiker ohne HFE-Genmutation wurden 7,0 % mittels Aderlass therapiert.

Tabelle 41 Mittleres Lebensalter (in Jahren) zum Zeitpunkt des Todes nach Mutationskonstellation und Geschlecht im Kollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus sowie statistische Signifikanz der Unterschiede des erreichten Lebensalters gegenüber der entsprechenden Kontrollpopulation; statistisch signifikante Werte sind hervorgehoben

		Gesamt- zahl	Mittel- wert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Log-Rank (Mantel-Cox)	
					Untere Grenze	Obere Grenze	Chi- Quadrat	Signifikanz
Wildtyp-Kollektiv	gesamt	43	70	1,3	67	72		
	weiblich	14	71	2,9	66	77		
	männlich	29	69	1,4	66	72		
HFE-Genmutation	gesamt	20	64	2,3	60	69	5,39	0,02
	weiblich	5	59	4,8	50	68	4,75	0,03
	männlich	15	66	2,5	61	71	1,63	0,20
C282Y-Homozygotie	gesamt	6	72	1,6	69	75	0,03	0,86
	männlich	6	72	1,6	69	75	0,01	0,93
C282Y-Heterozygotie	gesamt	12	60	3,1	54	66	10,43	0,00
	weiblich	5	59	4,8	50	68	4,75	0,03
	männlich	7	60	4,4	52	69	4,36	0,04
H63D-Homozygotie	gesamt	2	67	5,5	56	77	0,91	0,34
	männlich	2	67	5,5	56	77	0,76	0,39
Compound-Heterozygotie	gesamt	4	62	6,6	49	75	1,69	0,19
	weiblich	3	58	7,2	44	72	2,98	0,08
	männlich	1	75	0,0	75	75	0,10	0,76
gesicherte Hämochromatose	gesamt	10	68	3,0	62	74	0,66	0,42
	weiblich	3	58	7,2	44	72	2,98	0,08
	männlich	7	72	1,4	69	75	0,04	0,84

4 Diskussion

Die hereditäre Hämochromatose ist mit ihren unterschiedlichen Mutationskonstellationen ein uneinheitliches Krankheitsbild. Die pathogenetische Bedeutung der verschiedenen HFE-Genmutationskonstellationen ist nicht abschließend geklärt. Ob und in welchem Umfang eine Eisenüberladung und Folgeerkrankungen auftreten, ist neben der Mutationskonstellation und dem Geschlecht von weiteren Faktoren abhängig. Eine C282Y-Homozygotie kann zum Vollbild einer hereditären Hämochromatose führen, ebenso eine Compound-Heterozygotie.⁵ Die Bedeutung anderer Mutationskonstellationen, wie der C282Y-Heterozygotie und der H63D-Homozygotie, für die Entstehung einer Eisenüberladung ist noch unklar. Möglicherweise spielen hier Co-Faktoren eine wesentliche Rolle für die Entwicklung einer klinisch manifesten Eisenüberladung. Dies veranlasste dazu, in der vorliegenden Studie die Langzeitverläufe der unterschiedlichen HFE-Mutationskonstellationen näher zu untersuchen. Hierfür wurden die Laborwerte, das Auftreten von Begleit- und Folgeerkrankungen bei bestimmten HFE-Genmutationen sowie die Häufigkeit von HFE-Genmutationen bei den untersuchten Begleit- und Folgeerkrankungen erhoben. Desweiteren wurde die Überlebensdauer im Sinne der Beobachtungszeit und des mittleren erreichten Lebensalters zum Zeitpunkt des Todes von Personen mit C282Y-Homozygotie, C282Y-Heterozygotie, Compound-Heterozygotie und H63D-Homozygotie untersucht.

Die Auswertung der Laborwerte im vorliegenden Studienkollektiv ergab bei Personen mit HFE-Genmutation gegenüber der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen erhöhte Eisenparameter. Die Veränderungen waren vielfach statistisch signifikant, besonders in den Kollektiven mit C282Y-Homozygotie und mit gesicherter Hämochromatose (vgl. Tabellen 4, 7, 9, 11, 18, 20). Diese Ergebnisse zeigen die Relevanz erhöhter Eisenparameter insbesondere für das Hämochromatose-Screening, da es sich in der vorliegenden Untersuchung um Laborwerte handelt, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der hereditären Hämochromatose beziehungsweise der Erstdiagnose der HFE-Genmutation erhoben wurden. Die Reliabilität einer erhöhten Transferrin-Sättigung bei der Identifikation C282Y-Homozygoter wurde bereits in verschiedenen Studien

nachgewiesen.^{53,64,98,99} Die aktuellen *Clinical Practice Guidelines (CPG)* der *European Association for the Study of the Liver (EASL)* ermittelten bei der Identifikation von C282Y-Homozygoten für erhöhte Ferritin-Werte positiv prädiktive Werte von 1,6 % - 17,6 % und für erhöhte Transferrin-Sättigungen positiv prädiktive Werte von 4,3 % - 21,7 %.⁶ In unselektierten Populationen ist der Ferritin-Wert jedoch nur bedingt zum Screening geeignet, da häufiger andere Ursachen als HFE-Genmutationen, wie etwa Entzündungsprozesse, zu einer Hyperferritinämie führen. Der Ferritin-Wert ist daher erst nach Ausschluss anderer Ursachen einer Hyperferritinämie aussagekräftig.^{6,100} Ein weiterer Nutzen des Ferritin-Werts besteht in der Therapie-Überwachung: die Frequenz der Aderlässe orientiert sich am Ferritin-Wert.⁶ Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht näher betrachtet.

Im vorliegenden Studienkollektiv lagen bei C282Y-Homozygoten im Gesamtkollektiv und bei C282Y-Homozygoten in den Untergruppen mit Diabetes mellitus sowie mit alkoholischer oder nicht-alkoholischer Lebererkrankung mittlere Ferritin-Werte von über 1000 µg/l vor, was ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer klinisch manifesten Eisenüberladung und von Hämochromatose-Folgeerkrankungen, insbesondere einer Leberzirrhose, darstellt.³⁰ Wie groß der Anteil derer ist, die bei auffälligen Laborwerten im Verlauf tatsächlich eine klinisch manifeste Hämochromatose entwickeln, wurde in der vorliegenden Studie nicht erhoben.

Bulaj et al. konnten in einer Studie zeigen, dass Personen mit heterozygoten HFE-Genmutationen zwar häufig stark erhöhte Eisenwerte gegenüber Personen ohne Mutation im HFE-Gen aufweisen, es jedoch nur selten zu einer klinisch manifesten Eisenüberladung kommt.⁶⁴ Im vorliegenden Studienkollektiv zeigten sich bei C282Y-Heterozygoten im Gesamtkollektiv sowie in der Untergruppe der C282Y-heterozygoten Patienten mit alkoholischer oder nicht-alkoholischer Lebererkrankung statistisch signifikante Veränderungen der Transferrin-Werte und der Transferrin-Sättigung im Sinne einer Eisenüberladung; in allen anderen C282Y-heterozygoten Untergruppen waren die Veränderungen gegenüber der Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant. Bei Personen mit Compound-Heterozygotie zeigten sich im Gesamtkollektiv sowie in der Untergruppe mit alkoholischer oder nicht-alkoholischer Lebererkrankung, bei compound-heterozygoten Arthropathie-Patienten und bei compound-heterozygoten Hepatitis-C-Patienten statistisch

signifikant veränderte Transferrin-Sättigungen. Jedoch konnte trotz der laborchemischen Veränderungen, vergleichbar den Ergebnissen von Bulaj et al., auch in der vorliegenden Untersuchung in keiner dieser Gruppen ein statistisch signifikant vermehrtes Auftreten der untersuchten Begleit- und Folgeerkrankungen im Sinne einer klinisch manifesten Eisenüberladung nachgewiesen werden.⁶⁴

Obwohl sich die erhobenen Eisenparameter von Personen mit HFE-Genmutation oftmals signifikant von denen des Kontrollkollektivs unterschieden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch die Kontrollgruppe Personen mit HFE-Genmutationen enthielt, da im vorliegenden Studienkollektiv nur die zwei häufigsten HFE-Mutationen, die der Aminosäure-Positionen C282Y und H63D, überprüft wurden. Andere Mutationskonstellationen wurden nicht untersucht und wurden, sofern vorhanden, unwissentlich der Kontrollgruppe zugeordnet.

Ferner zeigten sich im vorliegenden Studienkollektiv bei Personen mit HFE-Genmutation gegenüber Personen ohne Mutation im HFE-Gen niedrigere Transaminasen, diese Unterschiede waren mehrfach statistisch signifikant. Dieser Befund lässt sich nicht durch andere Studien bestätigen: hier lagen bei Personen mit HFE-Genmutation, sofern Unterschiede vorhanden waren, eher erhöhte Transaminasen vor.^{26,27,30} Die Abweichungen im vorliegenden Studienkollektiv lassen sich möglicherweise auf eine erhöhte Prävalenz hepatischer Vorerkrankungen und somit erhöhte Vergleichswerte im Kontrollkollektiv zurückführen (vgl. Tabelle 5). Dies wird im Folgenden noch weiter ausgeführt. So wiesen im vorliegenden Studienkollektiv beispielsweise 38,0 % des Kontrollkollektivs eine Hepatitis-C-Infektion auf, gegenüber 29,9 % im Kollektiv mit HFE-Genmutation. 19,2 % des Kontrollkollektivs wiesen eine Hepatitis-B-Infektion auf, im Kollektiv mit HFE-Genmutation waren es 10,9 %. Ein histologischer Nachweis einer Leberzirrhose erfolgte bei 26,8 % des Kontrollkollektivs und bei 24,5 % des Kollektivs mit HFE-Mutation.

Bei der Untersuchung der Häufigkeiten auftretender Begleiterkrankungen lag im vorliegenden Studienkollektiv lediglich in der Gruppe der Personen, die unter einer Arthropathie litten, ein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

Es zeigte sich im Kollektiv der Arthropathie-Patienten ein signifikant erhöhter Anteil von HFE-Genmutationen, wobei die Raten der C282Y-Homozygoten und der C282Y-Heterozygoten sowie die Rate der Personen mit gesicherter

Hämochromatose statistisch signifikant erhöht waren. Niederau et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 1996 ein vom Krankheitsstadium unabhängiges Auftreten einer Arthropathie bei Patienten mit Hämochromatose zeigen. Daher werteten sie die Arthropathie als Frühsymptom.² Auch Allen et al. konnten ein von der Höhe des Ferritin-Wertes unabhängiges Auftreten einer Arthropathie zeigen.³⁰ Bisher konnte allerdings nur für die H63D-Homozygotie ein konkreter Zusammenhang mit dem Auftreten einer Arthropathie nachgewiesen werden.^{54,55} In verschiedenen Studien wurde bisher ein gehäuftes Auftreten einer Arthropathie bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose nachgewiesen, die Raten lagen mit 40 – 75 % jedoch höher als im vorliegenden Studienkollektiv (vgl. Tabelle 5).^{1,52,53} In einer großen Metaanalyse von Ellervik et al. aus dem Jahr 2007 konnte hingegen bei keiner der hier untersuchten Mutationskonstellationen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gelenkerkrankungen nachgewiesen werden.¹⁰¹ Im vorliegenden Studienkollektiv wurde eine Arthropathie als vorhanden gewertet, sofern eine Gelenksymptomatik im Sinne einer Arthralgie, Arthritis, Arthropathie oder Arthrose vorlag. Diese Symptomatik wurde jedoch nicht weiter spezifiziert, was den Vergleich mit anderen Studien, die das Auftreten von Arthropathien beurteilen, erschwert. Dessen ungeachtet konnte in der vorliegenden Untersuchung sowohl das vom Ferritin-Wert unabhängige Auftreten als auch ein gehäuftes Auftreten von Arthropathie bei Personen mit HFE-Genmutationen bestätigt werden.

Für andere Begleiterkrankungen ließ sich im vorliegenden Studienkollektiv kein statistisch signifikant vermehrtes Auftreten von HFE-Genmutationen gegenüber dem Gesamtkollektiv nachweisen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Allen et al., dass bei Ferritin-Werten über 1000 µg/l ein deutlich erhöhtes Risiko bestehe, Folgeerkrankungen zu entwickeln, traten diese im vorliegenden Studienkollektiv auch in Gruppen mit einem Ferritin-Mittelwert über 1000 µg/l nicht signifikant häufiger als in den entsprechenden Kontrollkollektiven ohne HFE-Genmutation auf.³⁰

Bei Personen mit alkoholischer oder nicht-alkoholischer Lebererkrankung konnte, ähnlich wie in anderen Studien, im vorliegenden Studienkollektiv kein vermehrtes Auftreten von HFE-Genmutationen nachgewiesen werden.⁶⁷ In einer Metaanalyse von Ellervik et al. konnte für die hier untersuchten HFE-Mutationskonstellationen, mit Ausnahme der C282Y-Homozygotie, ebenso kein vermehrtes Auftreten von

Lebererkrankungen gezeigt werden.¹⁰¹ Im vorliegenden Studienkollektiv lag jedoch auch bei C282Y-Homozygoten gegenüber der Kontrollgruppe kein erhöhter Anteil alkoholischer oder nicht-alkoholischer Lebererkrankungen vor, obwohl in dieser Untergruppe mit einem mittleren Ferritin-Wert über 1000 µg/l das Risiko für Folgeerkrankungen erhöht war. Weiterhin konnte im vorliegenden Studienkollektiv bei Patienten mit HFE-Genmutation gegenüber Personen ohne Mutation im HFE-Gen kein vermehrtes Auftreten einer Leberzirrhose nachgewiesen werden. Jedoch war der Anteil der an Leberzirrhose erkrankten Patienten mit HFE-Genmutation im vorliegenden Studienkollektiv größer als in vergleichbaren Studien, was durch eine Vorselektion des Studienkollektivs (HFE-Gen test im Rahmen einer ambulanten oder stationären klinischen Versorgung) bedingt sein kann.^{23,26,39} Hepatozelluläre Karzinome traten im vorliegenden Studienkollektiv bei Personen mit HFE-Genmutation nicht signifikant häufiger als im Kontrollkollektiv auf. Jedoch waren die Anteile der C282Y-Heterozygoten, der Compound-Heterozygoten und der H63D-Homozygoten gegenüber dem Gesamtkollektiv erhöht, wenn auch nicht statistisch signifikant. Verschiedene Studien bestätigen ein vermehrtes Auftreten von HCC in diesen Gruppen^{43,73–75,87}, andere widerlegen dies^{33,42,58,88,101–103}. Bei C282Y-Homozygoten zeigen einige Studien ein vermehrtes Vorkommen von HCC.^{6,41–43,101} Dies konnte im vorliegenden Studienkollektiv, ebenso wie in anderen Studien, nicht bestätigt werden.^{102,103}

Die Prävalenz von Hepatitis-C-Infektionen bei Patienten mit gesicherter Hämochromatose war im vorliegenden Studienkollektiv mit 19,9 % ähnlich hoch wie in der Literatur angegeben (etwa 20 %).^{104,105} Jedoch war hier die Prävalenz von Hepatitis-C-Infektionen bei Personen mit gesicherter Hämochromatose, anders als in den genannten Studien, niedriger als im vorliegenden Kontrollkollektiv ohne HFE-Genmutation (38,0 %), was in der Auswahl des Studienkollektivs (HFE-Gen tests bei Hepatitis-C-Patienten vor Beginn einer antiviralen Therapie) begründet sein kann.

Im vorliegenden Studienkollektiv konnte, wie bisher auch in anderen Studien, kein gehäuftes Auftreten von Diabetes mellitus bei Personen mit HFE-Genmutation nachgewiesen werden.^{13,30,40,61,89,90,101} Es bestehen bisher lediglich Anhaltspunkte, dass eine C282Y-Heterozygotie das Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken, erhöhen beziehungsweise den Erkrankungszeitpunkt vorverlegen kann.^{68,76,78} Ellervik et al. konnten dagegen in einer Metaanalyse zeigen, dass C282Y-

homozygote Nordeuropäer möglicherweise ein erhöhtes Risiko aufweisen, Diabetes mellitus zu entwickeln.¹⁰¹

Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom lag im vorliegenden Studienkollektiv ein nicht statistisch signifikant erhöhter Anteil von H63D-Homozygoten vor. Shaheen et al. bestätigten ein ebenfalls nicht statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen bei vorliegender H63D-Homozygotie.⁴⁶ Jedoch konnten verschiedene Studien auch bei anderen HFE-Mutationskonstellationen ein erhöhtes Risiko nachweisen, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln.^{44,46,59,60} Dies ließ sich im vorliegenden Studienkollektiv nicht bestätigen.

Eine große Metaanalyse von Ellervik et al. aus dem Jahr 2007 konnte für alle im vorliegenden Studienkollektiv untersuchten Mutationskonstellationen ein vermehrtes Auftreten von Porphyrie nachweisen.¹⁰¹ Im vorliegenden Kollektiv lag bei Personen, die an einer Porphyrie erkrankt waren, häufiger eine HFE-Genmutation als im Gesamtkollektiv. Jedoch war die Fallzahl der Porphyrie-Patienten im vorliegenden Studienkollektiv mit sechs Fällen so gering, dass dies wenig aussagekräftig ist.

Im vorliegenden Studienkollektiv lag bei Kardiomyopathie-Patienten der Anteil der Personen mit HFE-Mutation über dem des Gesamtkollektivs, dieses Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Studienlage zum Auftreten von Kardiomyopathien bei Hämochromatose ist uneinheitlich, was den Vergleich mit anderen Studien erschwert.^{6,23,47,62,92} Die Metaanalyse von Ellervik et al. zeigte, wie auch im vorliegenden Studienkollektiv, für keine der untersuchten HFE-Mutationskonstellationen ein erhöhtes Risiko eine Herzerkrankung zu entwickeln.¹⁰¹ Ein von Niederau et al. publiziertes gehäuftes Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei Hämochromatose konnte im vorliegenden Studienkollektiv ebenfalls nicht bestätigt werden.²

Die geringen Unterschiede im Auftreten der untersuchten Begleiterkrankungen zwischen Personen mit und ohne HFE-Genmutation, mit Ausnahme der Arthropathie-Patienten, zeigen, dass das Vorliegen von HFE-Genmutationen allein kein gehäuftes Auftreten der entsprechenden Erkrankungen begründet. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass HFE-Genmutationen nur eine Prädisposition für die Entwicklung einer manifesten Hämochromatose darstellen. Der Anteil der

Personen, die tatsächlich klinische Symptome entwickeln, ist klein und wurde im vorliegenden Studienkollektiv nicht explizit bestimmt.

Ein Kritikpunkt der vorliegenden Arbeit besteht in der Auswahl des Kontrollkollektivs, da als Kontrollgruppe Personen ausgewählt wurden, die im Rahmen einer stationären oder ambulanten Behandlung im Universitätsklinikum auf Mutationen im HFE-Gen getestet wurden. So ist beispielsweise der Anteil der Hepatitis-C-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung erhöht, da am Universitätsklinikum bei Hepatitis-C-Patienten wegen möglicher therapeutischer Konsequenzen ein Screening auf HFE-Genmutationen durchgeführt wurde.

Ein weiterer Mangel der vorliegenden Studie sind die zum Teil geringen Fallzahlen, wie bei Kardiomyopathie (13 Fälle), kolorektalem Karzinom (16 Fälle) und Porphyrrie (6 Fälle). In diesen Fällen sind die prozentualen Anteile der HFE-Genmutationen nicht repräsentativ und ermöglichen somit keine Aussagen über Häufigkeiten in der Gesamtbevölkerung.

Die Auswertung der Beobachtungszeit sowie des erreichten Lebensalters zum Zeitpunkt des Todes von Personen mit HFE-Genmutation gegenüber dem Kontrollkollektiv ohne Mutation im HFE-Gen ergab nur wenige statistisch signifikante Unterschiede.

So zeigte sich für das gesamte Studienkollektiv (Frauen und Männer) mehrheitlich keine statistisch signifikante Verminderung der Beobachtungszeit oder des erreichten Lebensalters zum Zeitpunkt des Todes von Personen mit HFE-Genmutation gegenüber den entsprechenden Gruppen ohne Mutation im HFE-Gen. Lediglich im Kollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich für Personen mit HFE-Genmutation insgesamt sowie für C282Y-Heterozygote ein statistisch signifikant niedrigeres erreichtes Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe.

Unterschieden nach dem Geschlecht zeigten die Gruppen der verschiedenen HFE-Mutationskonstellationen im weiblichen Studienkollektiv zwar mehrfach kürzere Beobachtungszeiten als die entsprechende Kontrollgruppe, jedoch war dieser Unterschied nur in der Gruppe der Patientinnen mit histologisch gesicherter Leberzirrhose statistisch signifikant. Darüber hinaus zeigte sich bei weiblichen C282Y-Heterozygoten mit Hepatitis-C-Infektion ein statistisch signifikant niedrigeres erreichtes Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes gegenüber der

entsprechenden Kontrollgruppe. Im männlichen Studienkollektiv ergab sich lediglich für die Gesamtgruppe der Männer mit HFE-Genmutation eine statistisch signifikant längere Beobachtungszeit gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe. Die übrigen männlichen Kollektive zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Beobachtungszeit zwischen Mutationskollektiv und Kontrollkollektiv. Es existieren einige weitere Untergruppen mit statistisch signifikanten Unterschieden im erreichten Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes sowohl bei Männern als auch bei Frauen (vgl. Tabelle 34, 35, 37, 38, 41), diese weisen jedoch nur geringe Fallzahlen ($n < 10$) auf, sodass diese hier nicht gesondert diskutiert werden. Ähnlich der vorliegenden Studie (mit Ausnahme der genannten Gruppen) konnten Niederau et al. keinen Einfluss des Geschlechts auf das Überleben nachweisen.² Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Studie von Niederau et al. (Publikation im Jahr 1996) noch kein Gentest verfügbar war und die Auswahl der Hämochromatose-Fälle nach klinischen Kriterien erfolgte. In der vorliegenden Studie wurden die Personen nicht nach klinischen sondern nach genetischen Merkmalen ausgewählt. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass HFE-Genmutationen lediglich eine Prädisposition für die Entwicklung einer manifesten Hämochromatose darstellen und dass Männer mit HFE-Genmutation häufiger als Frauen eine manifeste Hämochromatose entwickeln.³⁰ Daher ist eine Vergleichbarkeit der vorliegenden Studie mit der Studie von Niederau et al. nur bedingt gegeben.

Verschiedene Studien belegen, dass bei Diagnosestellung und entsprechender Therapie im Frühstadium der hereditären Hämochromatose für Personen mit HFE-Genmutation eine normale Lebenserwartung besteht. Treten Folgeerkrankungen im Rahmen einer HFE-Genmutation auf, insbesondere Leberzirrhose oder Diabetes mellitus, besteht eine geringere Lebenserwartung.^{1,2,39,106} Dies konnte im vorliegenden Studienkollektiv bestätigt werden: Patienten mit Diabetes mellitus und HFE-Genmutation erreichten ein statistisch signifikant niedrigeres Lebensalter als Patienten mit Diabetes mellitus ohne Mutation im HFE-Gen. Weiterhin wiesen Frauen mit Mutation im HFE-Gen, die an einer Leberzirrhose erkrankt waren, gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe (Frau mit Leberzirrhose ohne Mutation im HFE-Gen) eine statistisch signifikant eine reduzierte Lebenserwartung im Sinne einer kürzeren Beobachtungszeit auf. Jedoch zeigte sich in dieser Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied des erreichten Lebensalters zum

Zeitpunkt des Todes. Ebenso konnten in der Gruppe der männlichen Leberzirrhose-Patienten und in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus keine signifikanten Unterschiede in der Beobachtungszeit zwischen Personen mit HFE-Mutation und entsprechender Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Hierbei ist zu beachten, dass sich in der Gruppe der Diabetes-mellitus-Patienten 32,0 % der Patienten mit HFE-Genmutation und 76,9 % der C282Y-Homozygoten einer Therapie unterzogen; in der Gruppe der Leberzirrhose-Patienten waren es 21,2 % der Patienten mit HFE-Genmutation und 83,3 % der C282Y-Homozygoten. Die Therapie und die mit ihr einhergehende regelmäßige medizinische Überwachung können eine Erklärung für die geringen Unterschiede in der Beobachtungszeit und dem erreichten Lebensalter darstellen.

Hepatische Erkrankungen wie das hepatozelluläre Karzinom und Leberzirrhose gehören zu den Haupttodesursachen der hereditären Hämochromatose.^{2,100,107} Dennoch zeigte sich im vorliegenden Studienkollektiv bei Personen mit hepatisch bedingter Todesursache keine statistisch signifikante Verminderung der Beobachtungszeit oder des erreichten Lebensalters zum Zeitpunkt des Todes zwischen Patienten mit und ohne HFE-Genmutation. Die Untergruppe der C282Y-Homozygoten mit hepatisch bedingter Todesursache wies sogar eine statistisch signifikant längere Beobachtungszeit gegenüber der Kontrollgruppe auf. In dieser Gruppe unterzogen sich jedoch alle C282Y-Homozygoten einer Aderlass-Therapie, was eine mögliche Erklärung für die statistisch signifikant längere Beobachtungszeit darstellt. Die Progression der hereditären Hämochromatose kann, im Gegensatz zu anderen hepatischen Erkrankungen, wie beispielsweise Hepatitis C, effektiv durch eine Aderlass-Therapie aufgehalten werden. Bei regelmäßiger und rechtzeitig einsetzender Aderlass-Therapie besteht bei hereditärer Hämochromatose eine normale Lebenserwartung.¹⁻³ Andere Erklärungsversuche für die geringen Unterschiede in der Beobachtungszeit könnten eine regelmäßigeren medizinische Überwachung sowie die unvollständige Penetranz von HFE-Genmutationen (bei C282Y-Homozygoten 13,9 %) sein.⁶ Im Kollektiv der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Beobachtungszeit und dem erreichten Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes. Im vorliegenden Studienkollektiv war der Anteil der HCC-Patienten, die sich einer Aderlass-Therapie unterzogen, mit 8,0 % der Patienten mit HFE-Genmutation und 33,3 % der C282Y-Homozygoten eher

gering. Daher kann im vorliegenden Studienkollektiv eher kein nachteiliger Effekt von HFE-Genmutationen für HCC-Patienten angenommen werden. Dem widersprechend konnten Pirisi et al. Überlebensnachteile für Personen mit HFE-Genmutation, die an einem hepatozellulären Karzinom erkrankten und sich einer chirurgischen Therapie unterzogen, nachweisen.⁴³ Auch Niederau et al. zeigten in einer Studie, dass Patienten mit manifester Hämochromatose häufiger an hepatozellulären Karzinomen versterben als Personen ohne Hämochromatose.² Möglicherweise waren im vorliegenden Studienkollektiv die Fallzahlen der HCC-Patienten (70 Fälle) zu gering, um allgemeingültige Aussagen über den Einfluss von HFE-Genmutationen auf das Überleben von HCC-Patienten zu treffen (vgl. Abschnitte 3.3.3.3 und 3.4.3.3).

Auch im Kollektiv der Patienten mit alkoholischer oder nicht-alkoholischer Lebererkrankung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Beobachtungszeit oder im erreichten Lebensalter für Patienten mit HFE-Genmutation gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe. Das erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes war in diesem Kollektiv bei Personen mit HFE-Genmutation tendenziell geringer und die C282Y-Heterozygoten wiesen eine gegenüber der Kontrollgruppe verkürzte Beobachtungszeit auf, beides jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Datenlage zum Auftreten von alkoholischen und nicht-alkoholischen Lebererkrankungen im Zusammenhang mit HFE-Genmutationen ist gering. Wahrscheinlich handelt es sich um zwei voneinander unabhängige leberschädigende Co-Faktoren: HFE-Genmutation und alkoholische oder nicht-alkoholische Lebererkrankung.^{67,100} Dabei ist zu beachten, dass sich im vorliegenden Studienkollektiv in dieser Gruppe zwischen 20,4 % und 83,3 % der Patienten mit HFE-Genmutation einer Aderlass-Therapie unterzogen. Dies kann auch hier als Erklärung für die geringen Unterschiede in der Beobachtungszeit und dem erreichten Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes herangezogen werden.

Piperno et al. konnten in einer Studie nachteilige Effekte von Hepatitis-B-Infektionen und Hepatitis-C-Infektionen auf die Überlebensdauer bei hereditärer Hämochromatose nachweisen.¹⁰⁵ Hierzu ergaben sich im vorliegenden Studienkollektiv in der Gruppe der Hepatitis-C-Patienten unterschiedliche Ergebnisse. Bei Patientinnen mit Hepatitis-C-Infektion zeigte sich eine statistisch signifikant längere Beobachtungszeit von Frauen mit HFE-Genmutation und Frauen mit gesicherter Hämochromatose gegenüber der entsprechenden weiblichen

Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen. Im Kollektiv der weiblichen Compound-Heterozygoten zeigte sich eine statistisch signifikant kürzere Beobachtungszeit gegenüber der Kontrollgruppe. Ebenso erreichten weibliche C282Y-Heterozygote ein statistisch signifikant niedrigeres Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes als die entsprechende Kontrollgruppe. In den übrigen Untergruppen mit Hepatitis-C-Infektion sowie bei Patienten mit Hepatitis-B-Infektion unterschieden sich die Beobachtungszeit und das erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes der Personen mit HFE-Genmutation nicht statistisch signifikant von denen der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen. Die rechtzeitige Aderlass-Therapie (85,7 % der Hepatitis-C-infizierten und 66,7 % der Hepatitis-B-infizierten C282Y-Homozygoten unterzogen sich einer Aderlass-Therapie) sowie eine regelmäßige medizinische Überwachung können eine Erklärung dafür sein, dass im vorliegenden Patientenkollektiv HFE-Genmutationen bei Hepatitis-B-Infektionen und mehrheitlich bei Hepatitis-C-Infektionen (mit Ausnahme C282Y-heterozygoter und compound-heterozygoter Frauen) keine nachteiligen Auswirkungen auf das Überleben hatten. Weiterhin konnte in Studien von Sartori et al. und Yano et al. gezeigt werden, dass regelmäßige Aderlässe einen positiven Effekt auf den Verlauf einer chronischen Hepatitis-C-Infektion haben können.^{108,109}

Die Ursache der geringen Unterschiede in der Beobachtungszeit und im erreichten Lebensalter von Personen mit HFE-Genmutation gegenüber der Kontrollgruppe ohne Mutation im HFE-Gen im vorliegenden Studienkollektiv kann in der Auswahl des Kontrollkollektivs mitbegründet sein. Als Kontrollgruppe wurden Personen ausgewählt, die im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder einer ambulanten Vorstellung im Universitätsklinikum auf Mutationen im HFE-Gen getestet und als Wildtyp hinsichtlich der untersuchten Mutationen identifiziert wurden. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass im vorliegenden Studienkollektiv der Anteil an begleitenden Erkrankungen, wie beispielsweise Lebererkrankungen, gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist und die Beobachtungszeit des Kontrollkollektivs nicht repräsentativ ist. Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist die Festlegung des Beobachtungszeitraumes, der als Zeitraum von der Diagnosestellung bis zur letzten Vorstellung in der Universitätsklinik beziehungsweise bis zum letzten Hausarztkontakt oder zum Todesdatum definiert wurde. Bei Personen mit hereditärer Hämochromatose war die Diagnose teilweise schon vor

Durchführung des Gentests gestellt worden. Aus diesem Grund wurde zusätzlich das erreichte Lebensalter zum Zeitpunkt des Todes ausgewertet.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die hereditäre Hämochromatose mit Hilfe regelmäßiger Aderlässe in frühen Stadien ‚geheilt‘ oder zumindest die Progredienz von Folgeerkrankungen aufgehalten werden kann, was bei den übrigen hier betrachteten Erkrankungen, insbesondere bei Hepatitis B und Hepatitis C, meist nicht der Fall ist.

Ein weiterer Erklärungsansatz ist, wie bereits angeführt, dass Personen mit HFE-Genmutation beziehungsweise mit manifester Hämochromatose einer regelmäßigeren medizinischen Versorgung und Vorsorgeuntersuchungen zugeführt werden. So können potentiell lebenslimitierende Erkrankungen frühzeitig erkannt und therapiert werden und den Personen mit HFE-Genmutation gegenüber der Kontrollgruppe einen Überlebensvorteil verschaffen.

In der Zusammenschau konnte die vorliegende Studie bei Personen mit HFE-Genmutation vielfach statistisch signifikant erhöhte Eisenparameter nachweisen. Jedoch konnten im vorliegenden Studienkollektiv für die untersuchten Begleiterkrankungen keine vom Gesamtkollektiv abweichenden Prävalenzen der betrachteten Mutationskonstellationen und somit kein gehäuftes Auftreten von HFE-Genmutationen bei bestimmten Erkrankungen gezeigt werden. Lediglich das Kollektiv der Arthropathie-Patienten bildete eine Ausnahme: dort lagen statistisch signifikant erhöhte HFE-Prävalenzen gegenüber dem Gesamtkollektiv vor. Weiterhin ist erstaunlich, dass Personen mit HFE-Genmutation, auch C282Y-Homozygote, mehrheitlich kein statistisch signifikant verkürztes Überleben gegenüber Personen ohne HFE-Genmutation aufweisen. Die möglichen Gründe hierfür sind einerseits die Aderlass-Therapie, die rechtzeitig und regelmäßig eingesetzt einer ‚Heilung‘ entsprechen kann, und andererseits regelmäßige ärztliche Kontrollen nach Diagnose einer HFE-Genmutation.

5 Literatur

1. Niederau, C. *et al.* Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N. Engl. J. Med.* **313**, 1256–1262 (1985).
2. Niederau, C. *et al.* Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* **110**, 1107–1119 (1996).
3. Van Bokhoven, M. A., van Deursen, C. T. B. M. & Swinkels, D. W. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *BMJ* **342**, c7251 (2011).
4. ElMBERG, M. *et al.* Increased mortality risk in patients with phenotypic hereditary hemochromatosis but not in their first-degree relatives. *Gastroenterology* **137**, 1301–1309 (2009).
5. Feder, J. N. *et al.* A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat. Genet.* **13**, 399–408 (1996).
6. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J. Hepatol.* **53**, 3–22 (2010).
7. Moirand, R., Adams, P. C., Bicheler, V., Brissot, P. & Deugnier, Y. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann. Intern. Med.* **127**, 105–110 (1997).
8. Pointon, J. J., Wallace, D., Merryweather-Clarke, A. T. & Robson, K. J. Uncommon mutations and polymorphisms in the hemochromatosis gene. *Genet. Test.* **4**, 151–161 (2000).
9. Salvioni, A. *et al.* Prevalence of C282Y and E168X HFE mutations in an Italian population of Northern European ancestry. *Haematologica* **88**, 250–255 (2003).
10. Lucotte, G. & Dieterlen, F. A European allele map of the C282Y mutation of hemochromatosis: Celtic versus Viking origin of the mutation? *Blood Cells Mol. Dis.* **31**, 262–267 (2003).
11. Merryweather-Clarke, A. T., Pointon, J. J., Shearman, J. D. & Robson, K. J. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J. Med. Genet.* **34**, 275–278 (1997).
12. Byrnes, V. *et al.* Genetic hemochromatosis, a Celtic disease: is it now time for population screening? *Genet. Test.* **5**, 127–130 (2001).

13. Beutler, E., Felitti, V. J., Koziol, J. A., Ho, N. J. & Gelbart, T. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* **359**, 211–218 (2002).
14. Olynyk, J. K. *et al.* A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N. Engl. J. Med.* **341**, 718–724 (1999).
15. Burt, M. J. *et al.* The significance of haemochromatosis gene mutations in the general population: implications for screening. *Gut* **43**, 830–836 (1998).
16. Merryweather-Clarke, A. T. *et al.* A retrospective anonymous pilot study in screening newborns for HFE mutations in Scandinavian populations. *Hum. Mutat.* **13**, 154–159 (1999).
17. Marshall, D. S., Linfert, D. R. & Tsongalis, G. J. Prevalence of the C282Y and H63D polymorphisms in a multi-ethnic control population. *Int. J. Mol. Med.* **4**, 389–393 (1999).
18. Adams, P. C. *et al.* Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N. Engl. J. Med.* **352**, 1769–1778 (2005).
19. Matas, M. *et al.* Prevalence of HFE C282Y and H63D in Jewish populations and clinical implications of H63D homozygosity. *Clin. Genet.* **69**, 155–162 (2006).
20. Burke, W., Imperatore, G., McDonnell, S. M., Baron, R. C. & Khoury, M. J. Contribution of different HFE genotypes to iron overload disease: a pooled analysis. *Genet. Med.* **2**, 271–277 (2000).
21. Cimburová, M., Půtová, I., Provazníková, H., Pintérová, D. & Horák, J. S65C and other mutations in the haemochromatosis gene in the Czech population. *Folia Biol. (Praha)* **51**, 172–176 (2005).
22. Oliveira, T. M. *et al.* HFE gene mutations in Brazilian thalassemic patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **39**, 1575–1580 (2006).
23. Pietrangelo, A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* **139**, 393–408, 408.e1–2 (2010).
24. Swinkels, D. W., Jorna, A. T. M. & Raymakers, R. A. P. Synopsis of the Dutch multidisciplinary guideline for the diagnosis and treatment of hereditary haemochromatosis. *Neth J Med* **65**, 452–455 (2007).
25. Barton, J. C. *et al.* Initial screening transferrin saturation values, serum ferritin concentrations, and HFE genotypes in whites and blacks in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study. *Genet. Test.* **9**, 231–241 (2005).

26. Gleeson, F., Ryan, E., Barrett, S. & Crowe, J. Clinical expression of haemochromatosis in Irish C282Y homozygotes identified through family screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **16**, 859–863 (2004).
27. Fletcher, L. M. & Powell, L. W. Hemochromatosis and alcoholic liver disease. *Alcohol* **30**, 131–136 (2003).
28. McDonnell, S. M. *et al.* Population-based screening for hemochromatosis using phenotypic and DNA testing among employees of health maintenance organizations in Springfield, Missouri. *Am. J. Med.* **107**, 30–37 (1999).
29. Whitlock, E. P., Garlitz, B. A., Harris, E. L., Beil, T. L. & Smith, P. R. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* **145**, 209–223 (2006).
30. Allen, K. J. *et al.* Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N. Engl. J. Med.* **358**, 221–230 (2008).
31. Fargion, S. *et al.* Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* **15**, 655–659 (1992).
32. Adams, P. C., Speechley, M. & Kertesz, A. E. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* **101**, 368–372 (1991).
33. Willis, G. *et al.* Incidence of liver disease in people with HFE mutations. *Gut* **46**, 401–404 (2000).
34. Nichols, L., Dickson, G., Phan, P. G. & Kant, J. A. Iron binding saturation and genotypic testing for hereditary hemochromatosis in patients with liver disease. *Am. J. Clin. Pathol.* **125**, 236–240 (2006).
35. Rochette, J., Le Gac, G., Lassoued, K., Férec, C. & Robson, K. J. H. Factors influencing disease phenotype and penetrance in HFE haemochromatosis. *Hum. Genet.* **128**, 233–248 (2010).
36. Guyader, D. *et al.* Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* **115**, 929–936 (1998).
37. Morrison, E. D. *et al.* Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann. Intern. Med.* **138**, 627–633 (2003).
38. Asberg, A. *et al.* Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand. J. Gastroenterol.* **36**, 1108–1115 (2001).

39. Powell, L. W. *et al.* Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch. Intern. Med.* **166**, 294–301 (2006).
40. Utzschneider, K. M. & Kowdley, K. V. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* **6**, 26–33 (2010).
41. Willis, G. *et al.* Hepatocellular carcinoma and the penetrance of HFE C282Y mutations: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol* **5**, 17 (2005).
42. Cauza, E. *et al.* Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* **98**, 442–447 (2003).
43. Pirisi, M. *et al.* Carriage of HFE mutations and outcome of surgical resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Cancer* **89**, 297–302 (2000).
44. Osborne, N. J. *et al.* HFE C282Y homozygotes are at increased risk of breast and colorectal cancer. *Hepatology* **51**, 1311–1318 (2010).
45. Fargion, S., Valenti, L. & Fracanzani, A. L. Hemochromatosis gene (HFE) mutations and cancer risk: expanding the clinical manifestations of hereditary iron overload. *Hepatology* **51**, 1119–1121 (2010).
46. Shaheen, N. J. *et al.* Association between hemochromatosis (HFE) gene mutation carrier status and the risk of colon cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **95**, 154–159 (2003).
47. McLaren, G. D. *et al.* Clinical manifestations of hemochromatosis in HFE C282Y homozygotes identified by screening. *Can. J. Gastroenterol.* **22**, 923–930 (2008).
48. Alexander, J. & Kowdley, K. V. HFE-associated hereditary hemochromatosis. *Genet. Med.* **11**, 307–313 (2009).
49. Stölzel, U. *et al.* Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* **139**, 309–313 (2003).
50. Teubner, A., Richter, M., Schuppan, D., Köstler, E. & Stölzel, U. [Hepatitis C, hemochromatosis and porphyria cutanea tarda]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **131**, 691–695 (2006).
51. Roberts, A. G., Whatley, S. D., Morgan, R. R., Worwood, M. & Elder, G. H. Increased frequency of the haemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet* **349**, 321–323 (1997).

52. Hanson, E. H., Imperatore, G. & Burke, W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology. Am. J. Epidemiol.* **154**, 193–206 (2001).
53. Edwards, C. Q., Dadone, M. M., Skolnick, M. H. & Kushner, J. P. Hereditary haemochromatosis. *Clin Haematol* **11**, 411–435 (1982).
54. Waalen, J., Felitti, V., Gelbart, T., Ho, N. J. & Beutler, E. Prevalence of hemochromatosis-related symptoms among individuals with mutations in the HFE gene. *Mayo Clin. Proc.* **77**, 522–530 (2002).
55. Alizadeh, B. Z. *et al.* The H63D variant in the HFE gene predisposes to arthralgia, chondrocalcinosis and osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 1436–1442 (2007).
56. Timms, A. E. *et al.* Genetic testing for haemochromatosis in patients with chondrocalcinosis. *Ann. Rheum. Dis.* **61**, 745–747 (2002).
57. Gurrin, L. C. *et al.* HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology* **50**, 94–101 (2009).
58. Walsh, A. *et al.* The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **4**, 1403–1410 (2006).
59. Chua, A. C. G., Klopčič, B., Lawrance, I. C., Olynyk, J. K. & Trinder, D. Iron: an emerging factor in colorectal carcinogenesis. *World J. Gastroenterol.* **16**, 663–672 (2010).
60. Robinson, J. P. *et al.* Evidence for an association between compound heterozygosity for germ line mutations in the hemochromatosis (HFE) gene and increased risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 1460–1463 (2005).
61. Ellervik, C. *et al.* Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet* **358**, 1405–1409 (2001).
62. Møller, D. V. *et al.* Hereditary hemochromatosis (HFE) genotypes in heart failure: relation to etiology and prognosis. *BMC Med. Genet.* **11**, 117 (2010).
63. Aguilar Martinez, P. *et al.* Compound heterozygotes for hemochromatosis gene mutations: may they help to understand the pathophysiology of the disease? *Blood Cells Mol. Dis.* **23**, 269–276 (1997).

64. Bulaj, Z. J., Griffen, L. M., Jorde, L. B., Edwards, C. Q. & Kushner, J. P. Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1799–1805 (1996).
65. Mura, C., Raguene, O. & Férec, C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* **93**, 2502–2505 (1999).
66. George, D. K. *et al.* Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* **114**, 311–318 (1998).
67. Chitturi, S. & Farrell, G. C. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin. Liver Dis.* **21**, 27–41 (2001).
68. Fuchs, J., Podda, M., Packer, L. & Kaufmann, R. Morbidity risk in HFE associated hereditary hemochromatosis C282Y heterozygotes. *Toxicology* **180**, 169–181 (2002).
69. Grove, J. *et al.* Heterozygotes for HFE mutations have no increased risk of advanced alcoholic liver disease. *Gut* **43**, 262–266 (1998).
70. Ropero Gradilla, P. *et al.* C282Y and H63D mutations of HFE gene in patients with advanced alcoholic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* **93**, 156–163 (2001).
71. Alanen, K. W. *et al.* Prevalence of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene in liver transplant recipients and donors. *Hepatology* **30**, 665–669 (1999).
72. Smith, B. C. *et al.* Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* **27**, 1695–1699 (1998).
73. Hellerbrand, C., Pöppel, A., Hartmann, A., Schölmerich, J. & Lock, G. HFE C282Y heterozygosity in hepatocellular carcinoma: evidence for an increased prevalence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **1**, 279–284 (2003).
74. Lauret, E. *et al.* HFE gene mutations in alcoholic and virus-related cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* **97**, 1016–1021 (2002).
75. Fargion, S. *et al.* Mutations in the HFE gene and their interaction with exogenous risk factors in hepatocellular carcinoma. *Blood Cells Mol. Dis.* **27**, 505–511 (2001).

76. Nelson, R. L., Davis, F. G., Persky, V. & Becker, E. Risk of neoplastic and other diseases among people with heterozygosity for hereditary hemochromatosis. *Cancer* **76**, 875–879 (1995).
77. Macdonald, G. A. *et al.* No evidence of increased risk of colorectal cancer in individuals heterozygous for the Cys282Tyr haemochromatosis mutation. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **14**, 1188–1191 (1999).
78. Dubois-Laforgue, D., Caillat-Zucman, S., Boitard, C. & Timsit, J. Clinical characteristics of type 2 diabetes in patients with mutations of HFE. *Diabetes Metab.* **26**, 65–68 (2000).
79. Pereira, A. C. *et al.* Hemochromatosis gene variants in patients with cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **88**, 388–391 (2001).
80. Sampietro, M., Fiorelli, G. & Fargion, S. Iron overload in porphyria cutanea tarda. *Haematologica* **84**, 248–253 (1999).
81. Brady, J. J. *et al.* Co-inheritance of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase and hemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda. *J. Invest. Dermatol.* **115**, 868–874 (2000).
82. Ross, J. M. *et al.* Association of heterozygous hemochromatosis C282Y gene mutation with hand osteoarthritis. *J. Rheumatol.* **30**, 121–125 (2003).
83. Gochee, P. A. *et al.* A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology* **122**, 646–651 (2002).
84. Aguilar-Martinez, P. *et al.* Variable phenotypic presentation of iron overload in H63D homozygotes: are genetic modifiers the cause? *Gut* **48**, 836–842 (2001).
85. De Diego, C., Opazo, S., Murga, M. J. & Martínez-Castro, P. H63D homozygotes with hyperferritinaemia: Is this genotype, the primary cause of iron overload? *Eur. J. Haematol.* **78**, 66–71 (2007).
86. Sebastiani, G. *et al.* Fatty liver in H63D homozygotes with hyperferritinemia. *World J. Gastroenterol.* **12**, 1788–1792 (2006).
87. Ropero, P. *et al.* [The H63D mutation in the HFE gene is related to the risk of hepatocellular carcinoma]. *Rev Esp Enferm Dig* **99**, 376–381 (2007).
88. Jin, F., Qu, L.-S. & Shen, X.-Z. Association between C282Y and H63D mutations of the HFE gene with hepatocellular carcinoma in European populations: a meta-analysis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **29**, 18 (2010).

89. Kirk, L. *et al.* Haemochromatosis gene frequency in a control and diabetic Irish population. *Ir J Med Sci* **178**, 39–42 (2009).
90. Njajou, O. T. *et al.* The role of hemochromatosis C282Y and H63D gene mutations in type 2 diabetes: findings from the Rotterdam Study and meta-analysis. *Diabetes Care* **25**, 2112–2113 (2002).
91. Sampietro, M. *et al.* High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* **27**, 181–184 (1998).
92. Mahon, N. G. *et al.* Haemochromatosis gene mutations in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* **84**, 541–547 (2000).
93. Aranda, N., Viteri, F. E., Montserrat, C. & Arija, V. Effects of C282Y, H63D, and S65C HFE gene mutations, diet, and life-style factors on iron status in a general Mediterranean population from Tarragona, Spain. *Ann. Hematol.* **89**, 767–773 (2010).
94. Beutler, E., Felitti, V., Gelbart, T. & Ho, N. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann. Intern. Med.* **133**, 329–337 (2000).
95. Milman, N. *et al.* Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann. Hematol.* **80**, 737–744 (2001).
96. Rombout-Sestrienkova, E. *et al.* Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis - A pilot study. *Transfus. Apher. Sci.* **36**, 261–267 (2007).
97. Erhardt, A., Niederau, C., Osman, Y., Hassan, M. & Häussinger, D. [Demonstration of HFE polymorphism in German patients with hereditary hemochromatosis]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **124**, 1448–1452 (1999).
98. Edwards, C. Q. *et al.* Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N. Engl. J. Med.* **318**, 1355–1362 (1988).
99. Dadone, M. M., Kushner, J. P., Edwards, C. Q., Bishop, D. T. & Skolnick, M. H. Hereditary hemochromatosis. Analysis of laboratory expression of the disease by genotype in 18 pedigrees. *Am. J. Clin. Pathol.* **78**, 196–207 (1982).
100. Bacon, B. R., Adams, P. C., Kowdley, K. V., Powell, L. W. & Tavill, A. S. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by

- the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **54**, 328–343 (2011).
101. Ellervik, C., Birgens, H., Tybjaerg-Hansen, A. & Nordestgaard, B. G. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls. *Hepatology* **46**, 1071–1080 (2007).
 102. Boige, V. *et al.* Lack of association between HFE gene mutations and hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gut* **52**, 1178–1181 (2003).
 103. Racchi, O. *et al.* Mutations of the HFE gene and the risk of hepatocellular carcinoma. *Blood Cells Mol. Dis.* **25**, 350–353 (1999).
 104. García Buey, L. & González Mateos, F. [Iron overload and chronic hepatitis C: the role of HFE gene mutations]. *Rev Esp Enferm Dig* **95**, 819–828 (2003).
 105. Piperno, A. *et al.* Liver damage in Italian patients with hereditary hemochromatosis is highly influenced by hepatitis B and C virus infection. *J. Hepatol.* **16**, 364–368 (1992).
 106. Niederau, C. [Hereditary hemochromatosis]. *Med. Klin. (Munich)* **104**, 931–946 (2009).
 107. Adams, P. C., Deugnier, Y., Moirand, R. & Brissot, P. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* **25**, 162–166 (1997).
 108. Yano, M. *et al.* Long term effects of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* **97**, 133–137 (2002).
 109. Sartori, M. *et al.* Phlebotomy improves histology in chronic hepatitis C males with mild iron overload. *World J. Gastroenterol.* **16**, 596–602 (2010).

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

19.07.2016

Nicola Königs