

Screening för ärftlig hemokromatos med genteknik

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 2000-06-06
Reviderad 2002-06-18
Version 2

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Hemokromatos (ärftligt järnöverskott) orsakas av ett recessivt anlag och är i vårt land den vanligaste ärftliga sjukdomen. Personer som fått ett sjukdomsanlag från vardera föräldern och därmed är dubbla anlagsbärare (homozygoter eller sammansatta heterozygoter) har en ökad absorption av järn från kosten. Med åren kan så stora mängder järn upplagras i kroppen att allvarliga organskador, t ex levercirrhos (skrumplever), diabetes, ledsador samt hjärtsvikt, utvecklas. Sjukdomen kan behandlas med hjälp av upprepade blodtappningar, varvid överskottet av järn avlägsnas. Det finns två olika strategier vid screening för hemokromatos. Antingen görs först ett gentest vilket följs av järntester, eller tvärt om. Undersökningen utförs på ett enkelt blodprov. Screening för hemokromatos kan erbjudas till riktade målgrupper. Denna rapport avser dock generell screening för sjukdomen.

Patientnytta: Generell screening med hjälp av genetisk undersökning skulle kunna vara en effektiv metod för att upptäcka sjukdomen i ett gynnsamt skede, då den kan behandlas framgångsrikt. Därmed skulle allvarliga komplikationer kunna förebyggas. Det är dock oklart hur stor andel av de identifierade dubbla anlagsbärarna som kommer att utveckla allvarlig sjukdom och därför skulle ha nytta av en tidig diagnos och behandling. I en amerikansk populationsstudie gentestades 41 000 personer. Bland dessa identifierades 150 dubbla anlagsbärare. Endast en hade kliniska tecken som skulle ha lett till diagnos. I en norsk populationsstudie då järntester föregick gentestet, nydiagnostiserades cirka 270 fall av hemokromatos bland 65 000 personer. Endast hos fyra personer fastställdes allvarlig organskada i form av levercirrhos.

Etiska aspekter: All screening för ärftligt betingade sjukdomar är förknippad med etisk problematik eftersom man identifierar anlag för sjukdom hos symptomfria individer.

Ekonomiska aspekter: Eftersom det är oklart hur många av de dubbla anlagsbärarna som verkligen insjuknar och sjukdomens naturalförlopp fortfarande till stora delar är okänt, kan kostnadseffektiviteten av generell screening inte uppskattas.

Kunskapsläge: Det finns i dag ringa* vetenskaplig dokumentation om för- och nackdelar med generell screening för ärftlig hemokromatos med hjälp av genetisk undersökning. Det finns ingen* vetenskaplig dokumentation om långsiktiga konsekvenser av en sådan screening eller om dess kostnadseffektivitet.

Kunskaperna om genmutationens penetrans och sjukdomens naturalförlopp är begränsade. Det är därför inte aktuellt med generell screening för ärftlig hemokromatos annat än inom ramen för vetenskapliga studier som möjliggör utvärdering. Eftersom de järntabletter som utdelas efter blodgivning är en potentiellt toxisk medicinering för personer som har hemokromatos, bör i första hand konsekvenser av screening av blodgivare undersökas.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Metoden

Hemokromatos är en recessivt ärftlig sjukdom som orsakas av en genförändring på kromosom 6. Personer som är dubbla anlagsbärare (homozygoter eller sammansatta heterozygoter) dvs som har ärvt ett förändrat anlag från vardera föräldern, får en ökad absorption av järn från kosten. Med åren kan så stora mängder järn upplagras i kroppen att allvarliga organskador utvecklas. Dessa kan exempelvis leda till levercirrhos (skrumplever), levercancer, diabetes, hjärtsvikt och ledsador. Kunskapen om sjukdomen är ofta bristfällig inom sjukvården. Fortfarande händer det att diagnos och behandling fördröjs därför att hemokromatos inte alltid uppfattas som en möjlig orsak till exempelvis led- eller leversjukdom.

År 1996 identifierades den gen (HFE), som är muterad vid hemokromatos [7]. Den vanligaste mutationen, C282Y, förekommer hos 94,2 procent av svenska patienter med hemokromatos [6]. Betydelsen av den andra kända mutationen H63D är osäker. Individer som ärvt vardera mutationen, sammansatta heterozygoter, kan dock utveckla mild defekt, liksom homozygoter för H63D. I Sverige är andelen hemokromatospatienter som saknar mutationerna C282Y och H63D mindre än 2 procent.

En genetisk undersökning av ett blodprov ersätter redan i dag leverbiopsi för att säkerställa diagnosen vid misstanke om hemokromatos. Misstanke föreligger om transferrinmättnaden (TS) är förhöjd till mer än 45 procent och serumferritin-värdet (SF) är förhöjt. Leverbiopsi utförs om misstanke kvarstår trots negativt gentest samt för att värdera prognosen vid positivt gentest. Detta blir aktuellt endast vid misstanke om allvarlig leverskada, fibros eller cirrhos, vilket är ovanligt hos hemokromatospatienter yngre än 40 år.

Upptäckt av en person som är dubbel anlagsbärare (homozygot) leder, oavsett förhöjda järnvärden eller ej, till ett erbjudande om familjeundersökning då sannolikheten för att ett syskon också är dubbel anlagsbärare är 25 procent.

Sjukdomen kan behandlas med hjälp av upprepade blodtappningar. Till en början sker tappningarna en gång i veckan till dess att järnlagren är uttömda, därefter två till sex gånger per år resten av livet. Detta kan med fördel ske på blodcentraler, eftersom blod från symtomfria dubbla anlagsbärare i Sverige får användas för transfusion.

Screeningprogram för hemokromatos kan vara kostnadseffektivt eftersom tillståndet är vanligt, det finns ett enkelt screeningtest och därmed säker diagnostik. Vidare finns en behandling som väsentligt förändrar sjukdomens förlopp till det bättre, särskilt när sjukdomen diagnostiseras i ett tidigt skede. Behandling insatt innan organskada uppkommit ger en god prognos och komplikationer kan undvikas.

Målgrupp

Hemokromatos är i vårt land det vanligaste kända tillståndet som orsakas av en genetisk defekt. Sjukdomen förefaller vara vanligare i den norra delen av Sverige än i den södra [3,11]. Enligt en svensk undersökning är 1 per 200 individer i befolkningen dubbla anlagsbärare och löper risk att utveckla allvarlig sjukdom [3]. Detta motsvarar cirka 45 000 personer i Sverige.

Emellertid saknas säkra kunskaper om genmutationernas penetrans, dvs hur många av de som har anlag som verkligen insjuknar i sjukdomen. Pågående populationsstudier visar att en del personer som är dubbla anlagsbärare inte tycks utveckla hemokromatos, utan har normalt ferritinvärde i serum (blod) [9,12]. Även bland dem som utvecklar hemokromatos är variationen i sjukdomens svårighetsgrad stor, vilket inte enbart kan förklaras av skillnader avseende kön, blodgivning, alkoholkonsumtion eller kostvanor. Det är således oklart hur stor andel av dem som skulle upptäckas vid en screeningundersökning som skulle ha kommit att utveckla allvarlig sjukdom och därför haft nytta av tidig diagnos och behandling. Detta är det främsta förbehållet mot generell screening [2,8].

Den genetiska undersökningen används i dag vid familjeutredning främst av syskon till patienter med hemokromatos. Om patienten har barn som är 18 år eller äldre omfattas även dessa av utredningen. Anledning till denna åldersgräns är att man inte ser organskador före denna ålder och att personen i fråga har egen beslutsrätt om att genomgå en undersökning. Dessutom är 18 år åldersgräns för blodgivare. En förutsättning för att barnen ska undersökas är dock att även den andre föräldern bär på anlaget. Därför utreds detta i ett första steg.

Tänkbara målgrupper för riktad screening med hjälp av genetisk undersökning är:

- 18-åringar i samband med värnpliktsmönstring.
- Blodgivare, eftersom järntabletter i dag regelmässigt utdelas efter blodgivning. Detta är en potentiellt toxisk medicinering vid hemokromatos. Screening av nya blodgivare kan vara kostnadseffektiv eftersom sådan också innebär upptäckt av så kallade superblodgivare (personer som är dubbla anlagsbärare kan tappas på blod oftare än andra).

Relation till andra metoder

För screeningändamål diskuteras två strategier; (1) genetisk undersökning (genotypisk) följt av järntester (TS+SF) (fenotypiska) eller (2) tvärt om, dvs man inleder med fenotypiska test och följer upp med genotypiska test. Fördelen med att använda genotypiska test vid screening är att så gott som alla som har risk att utveckla sjukdomen identifieras vid ett tillfälle. Nackdelen är den relativt höga kostnaden för testet samt att man skulle komma att identifiera ett antal dubbla anlagsbärare som aldrig kommer att utveckla järnöverskott.

Vid screening med hjälp av fenotypisk testning identifieras de som uppvisar biokemiska tecken på järnöverskott. En förhöjd transferrinmättnad är den tidigast iakttagbara förändringen och kommer före en stegring av serumferritinvärdet. Fördelen med att starta med fenotypiska test är att de är billiga, TS kostar cirka 60 SEK och SF cirka 85 SEK. Nackdelen är den höga förekomsten av falskt positiva testsvar. Ett annat problem är risken för falskt negativa testsvar, dvs en person uppvisar normala järnvärden trots dubbla anlag.

Patientnytta

Det saknas för närvarande studier av den samlade patientnyttan vid screening för hemokromatos med genetisk undersökning som screeningtest.

Däremot finns det studier av gendefektens penetrans. I en amerikansk populationsstudie identifierades bland 41 000 med hjälp av gentest 152 dubbla anlagsbärare (homozygoter). Förekomsten av symtomen diabetes, ledsjukdom, hjärtrytmrubbningar, impotens och hudpigmentering skilde sig inte signifikant i denna grupp, jämfört med dem som inte hade mutationerna. Däremot var det bland de dubbla anlagsbärarna signifikant fler som hade avvikande levervärden. Endast en av de 152, dvs mindre än 1 procent, hade kliniska tecken som skulle ha föranlett en hemokromatosdiagnos [4]. I en interim analys av HIERS-studien (se "Pågående forskning") var det bland 20 000 amerikanska och kanadensiska primärvårdspatienter endast 50 procent av de dubbla anlagsbärarna som visade förhöjda järnvärden, både TS och SF [1].

I en australiensisk populationsstudie av 3 000 personer av europeiskt ursprung identifierades 16 homozygoter. Av dessa hade 15 personer höga TS-värden (över 45 procent). Fyra av de 16 hade redan diagnosen hemokromatos, ytterligare fyra hade kliniska tecken på sjukdom men åtta av homozygoterna visade inga tecken på sjukdom. Bland dessa åtta var det fyra som hade normala SF-värden både vid första mätningen och fyra år senare [12].

Generell screening för hemokromatos med enbart det enklare testet transferrinmättnad (TS) har studerats i flera större undersökningar. Resultaten från dessa med avseende på patientnyttan är osäkra [5]. I en stor norsk populationsstudie i Nordtrøndelag [14] analyserades blodprov från drygt 65 000 individer. Hög TS i upprepade prov konstaterades hos 622 personer. Dessa erbjöds gentest vilket ledde till att 269 personer fick diagnosen ärftlig hemokromatos. Levercirrhos påvisades hos 4 av 129 män, men inte hos någon av de 41 kvinnor som genomgick leverbiopsi. Prevalensen av inte tidigare känd ärftlig hemokromatos uppskattades till 0,36 procent hos kvinnor och 0,74 procent hos män.

Komplikationer och biverkningar

Riskerna med blodprovstagning för genetisk undersökning är försumbara. De huvudsakliga nackdelarna med screening för ärftliga sjukdomar härrör sig till den etiska problematiken. Se vidare under rubrik "Etiska aspekter".

Kostnader och kostnadseffektivitet

Mutationstestet, den genetiska undersökningen, utförs på universitetssjukhus till en kostnad som varierar mellan 300 och 800 kronor. Kostnadseffektiviteten av screeningprogram för hemokromatos med hjälp av genetisk undersökning kan inte anges, eftersom kunskaperna om genmutationens penetrans och sjukdomens naturliga förlopp är ofullständiga.

Sjukvårdens struktur och organisation

Ett eventuellt införande av generell screening för ärftlig hemokromatos skulle ställa betydande krav på organisatoriska förändringar och tillskott av resurser vilka i dag inte kan preciseras.

Etiska aspekter

Vid screening med genetisk undersökning riskerar man att diagnostisera anlag för hemokromatos hos ett okänt antal individer som aldrig skulle få besvär av sjukdomen. Till vilken grad detta skulle ge upphov till ökad oro och stigmatisering av individer som inte har någon nytta av testet kan i dagsläget inte bedömas.

Vetskapen om att en individ har en förhöjd risk för ärftlig hemokromatos skulle kunna få negativa konsekvenser för den enskilde. Uppgifter från USA och Australien anger att personer med positivt genetiskt testresultat nekats att teckna sjukförsäkringar. Något liknande har inte rapporterats i Sverige.

Utbredning i Sverige

För närvarande pågår det inget försök med screening för ärftlig hemokromatos med hjälp av genetisk undersökning i Sverige. Däremot pågår försök där man använder sig av fenotypiska screeningstest. I Göteborg och Östersund pågår screening av alla nya blodgivare [10]. Exempelvis har man funnit att cirka fem procent av nya blodgivare har ett TS-värde över 50 procent. I de flesta fall orsakas höjningen av en fysiologisk variation, varför ett nytt prov måste tas. Om också detta prov visar förhöjda värden tas blodprov för gen- och serumferritintest.

På blodcentralen i Örebro utförs serumferritintest vid första besöket vid blodcentralen, följt av ett transferrintest. Eftersom tidigare studier har visat att kombinationen högt TS och högt SF har högt prediktivt värde för att upptäcka sjukdomen [13], görs gentest av de blodgivare som har denna kombination. Antalet diagnostiserade fall med hemokromatos i Örebro har ökat mer än 10 gånger sedan denna rutin infördes.

Pågående forskning

Stora utvärderingsstudier av genetisk screening för hemokromatos pågår i andra länder. I Frankrike pågår en studie omfattande 10 000 primärvårdspatienter mellan 25 och 50 år [9]. Den stora HEIRS-studien kommer att omfatta 100 000 primärvårdspatienter över 25 år från USA och Kanada. Resultat från dessa studier förväntas inom 1-2 år [1].

Sakkunnig

Docent Sigvard Olsson, Hematologisektionen, Medicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset.

Granskare

Professor Rolf Hultcrantz, Gastroenterologikliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

Docent Ulf Kristoffersson, Genetiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund.

Referenser

1. Adams PC, Acton R, Barton JC et al. Hemochromatosis and iron overload screening study (HEIRS). An interim analysis of 20 130 primary care persons. *Gastroenterology* 2002;122:A634.
2. Adams PC, Barton J, Bradley LA et al Population screening for hemochromatosis – overview from a consensus panel. *J Hepatol* 2000,Sept.
3. Beckman LE, Beckman L. Hereditär hemokromatos. Genfynd ger nya behandlingsmöjligheter. *Läkartidningen* 1997;94:3961-62.
4. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G A(**pil**) (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
5. Burke W, Thomson E, Khoury MJ, Mc Donnell SM et al. Hereditary hemochromatosis: gene discovery and its implications for population-based screening. *JAMA* 1998;280:172-8.
6. Cardoso EMP, Stål P, Hagen K, Cabeba JM, Esin S, De Sousa M, Hultcrantz R. HFE mutations in patients with hereditary haemochromatosis. *J Intern Med* 1998;243:203-208.
7. Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis *Nature Genet* 1996; 13:399-408.
8. Haddow JE, Bradley LA. Hereditary haemochromatosis: To screen or not. Editorial. *BMJ* 1999;319:531-532.
9. Jouanolle AM, Moirand R, Deugnier Y, Olivier C, et al. Preliminary study before systematic screening of hemochromatosis in Brittany: Penetrance of C282Y homozygosity and serum index levels. Abstract 254, Bioiron 99, Sorrento, Italy 1999.
10. Konar J, Högh Dufva I, Olsson KS, Raha Chowdhury R, Erlandsson R. Screening for Hemochromatosis before the age of 35. Time to accept these donors at blood banks? Abstract 242. Bio Iron Meeting, Sorrento 1999.
11. Olsson KS. Prevalence of haemochromatosis in Scandinavia. In Hallberg L, Asp NG, eds. *Iron Nutrition in Health and Disease*. John Libbey & Co 1996:273-277.
12. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville S, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718 –724.
13. Wiggers P, Dalhøj J, Kiaer H et al. Screening for hemochromatosis: Prevalence among Danish blood donors. *J Intern Med* 1991;230:265.
14. Åsberg A, Hweem K, Thorstensen K, Ellekjer E, Kannelonning K et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1108-15.