

Behandlung der Hämochromatose-Arthropathie

Empfehlungen für Patienten von der Forschungsinitiative Hämochromatose-Arthropathie (HARI)



Einleitung

Die hereditäre Hämochromatose manifestiert sich in zwei Erkrankungen des Bewegungsapparates, Gelenkerkrankung (Arthropathie) und Osteoporose. Dieser Beitrag befasst sich in der Hauptsache mit der Behandlung der Arthropathie und nicht mit Osteoporose.

Die Hämochromatose-Arthropathie (HA) führt zu Knorpelausdünnung und zunehmendem -substanzverlust im Gelenk, zu Knochendestruktionen sowie auch zu Knochenneubildungen (Osteophyten) an den Gelenkrändern. Die Zusammenhänge zwischen Mutationen im HFE-Gen und anderen Genen, sowie zwischen Eisenstoffwechsel und Arthropathie, sind noch nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass eine kontinuierliche Eisenüberladung die Hauptursache für Gelenkschäden ist, aber dies ist möglicherweise nicht die einzige Erklärung. Die meisten Patienten stellen fest, dass die Entfernung des überschüssigen Eisens aus dem Körper weder unmittelbare Auswirkungen auf ihre Gelenksteifigkeit oder -schmerzen hat, noch auf die langfristige Entwicklung von Gelenkschäden. Bisher gibt es keine wissenschaftlich validierten Therapien, die verhindern können, dass gesunde Gelenke in Mitleidenschaft gezogen werden oder die Prozesse aufhalten, die zu Schäden in den betroffenen Gelenken führen. Deshalb ist weitere Forschung notwendig, um ein besseres Verständnis dafür zu bekommen, welche Ursachen hinter der Arthropathie bei Menschen mit einer hereditären Hämochromatose stecken. Auch die Manifestation einer Osteoporose steht im Zusammenhang mit der Hämochromatose, wird aber in diesem Artikel nicht weiter ausgeführt.

Zurzeit konzentriert sich die ‚Therapie‘ der Hämochromatose-Arthropathie auf deren Symptome. Das Ziel: Schmerzlinderung, Verminderung von Gelenkschwellungen und -steifigkeit, und Verbesserung der Funktionsfähigkeit der Gelenke. Auch wenn wir keine Therapien haben, die den Krankheitsverlauf aufhalten oder verlangsamen können, gibt es viele Möglichkeiten des Gelenkschutzes und der Symptomlinderung. Im frühen Krankheitsverlauf können Gelenkschmerzen und -steifigkeit mit nicht-pharmakologischen und pharmakologischen (medikamentösen) Interventionen effektiv reduziert werden. Im späteren Krankheitsverlauf, wenn es zu fortgeschrittenen Gelenkschäden gekommen ist, kann eine Operation ein sehr effektives Mittel der Schmerzkontrolle sein.

Nicht-pharmakologische Interventionen

1. Übungen zur Verbesserung von Muskeltonus und -kraft

Übungen im Sinne eines körperlichen Trainings spielen eine entscheidende Rolle zur Steigerung der Fitness des gesamten Herz-Kreislauf-Systems und zur Verbesserung von Muskeltonus und -kraft im ganzen Körper. Gestärkte Muskelgruppen stabilisieren Gelenke und schützen damit besser vor Verletzungen, die durch Alltagsbewegungen auftreten können. Das Etablieren und Fortführen eines regelmäßigen und lebenslangen Übungsprogramms ist sehr wichtig, da die Arthropathie nicht heilbar ist. Empfohlen werden sanfte Bewegungsübungen, die leicht durchzuführen sind und keine Verletzungsgefahr darstellen dürften. Dazu gehören Schwimmen, Radfahren, Crosstrainer-Übungen, Nordic Walking mit gefederten Schuhen und leichte Kräftigungsübungen an Fitness-Geräten. Lassen Sie sich von einem persönlichen Trainer, Physiotherapeuten oder anderweitig sportmedizinisch geschulten Experten beraten, um herauszufinden, welche Sportübungen am besten zu Ihnen passen.

2. Balance- und Mobilitätsübungen

Pilates und Tai Chi eignen sich hervorragend zur Erhaltung von Muskeltonus, Rumpfstabilität und Balance. Diese Disziplinen helfen beim Schutz der betroffenen Gelenke vor unerwarteten Verletzungen, die durch die Belastungen des täglichen Lebens entstehen können. Mithilfe eines Gymnastikballs können auch Kräftigungsübungen durchgeführt und die Balance trainiert werden.

Yoga ist eher nicht empfehlenswert, da das Überdehnen eines betroffenen Gelenks Schaden anrichten kann. Diese Disziplin sollte vermieden oder nur vorsichtig unter Aufsicht ausgeübt werden.

3. Hand-Ergotherapie

Schmerzen und Steifigkeit in den Fingergelenken kann mit speziellen Übungen entgegengewirkt werden. Die Hand-Ergotherapie verbessert mithilfe alltäglicher Bewegungsabläufe die Mobilität, stärkt die Greiffkraft und reduziert die Belastung auf die Gelenke. Hilfreich können auch eine Reihe von Hilfsmitteln sein, z.B. Gelenkschienen.

4. Ganganalyse und Schuhe

Wenn die Gelenke in Ihren Beinen betroffen sind (Hüften, Knie, Fußgelenke oder Füße), sollten Sie Ihrem Gang besondere Aufmerksamkeit widmen. Fehlstellungen in den gewichtstragenden Gelenken können diese überbelasten und somit Schäden verstärken. Wir empfehlen die Durchführung einer biomechanischen Analyse der Beinlänge und des Gangs (Gangart), meistens durch einen Podologen, und wenn notwendig die Herstellung einer maßgefertigten Einlage, die in alle Schuhe hineinpasst. Damit wird sichergestellt, dass die mechanischen Kräfte in den Fußgelenken und Füßen beim Stehen und Gehen ausbalanciert und neutral sind. Dies ist ein essentieller Weg, um sowohl die Gelenke in den Füßen als auch in den Hüften und Knien zu schützen.

Wichtig ist auch die Wahl des Schuhs. Wir empfehlen Schuhe mit dicken gepolsterten Sohlen und Absätzen, mit etwas Verstärkung im Knöchelbereich (anstatt flacher Schuhe), da sie neben der Entlastungseinlage im Schuh für zusätzlichen Schutz sorgen. Turnschuhe sind ein Beispiel für passend gepolsterte Schuhe mit schützender Passform.

Pharmakologische Interventionen

In den letzten Jahren hat es viele Fortschritte in der Schmerzbehandlung gegeben. Es gibt drei Kategorien von schmerzstillenden Medikamenten, die alle hilfreich sein können – allein oder in Kombination, je nach Ihren Symptomen. Welche Medikamente aus jeder Kategorie passend sind und in welcher Reihenfolge sie eingenommen werden, sollte Ihr Arzt entscheiden.

1. Entzündungshemmende Medikamente

Dazu gehören nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente, Steroide und Colchizin.

Nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs)

z. B. Celecoxib, Diclofenac, Etoricoxib, Ibuprofen, Meloxicam, Naproxen

Diese Medikamente können entzündungsbedingte Gelenksteifigkeit und -schmerzen sehr effektiv verringern. Sie werden als Tabletten eingenommen oder als Gel auf das schmerzende Gelenk aufgetragen. Die Wirkungsdauer ist bei manchen dieser Medikamente kurz (Einnahme: 2-4x täglich), während andere eine langanhaltende

Wirkung haben (Einnahme: 1x täglich), und es können verschiedene Dosierungen verabreicht werden. Die wichtigsten kurzfristigen Nebenwirkungen sind Sodbrennen oder Verdauungsstörungen, und es können Schleimhautläsionen im Magen oder Zwölffingerdarm entstehen. Um dieses Risiko zu minimieren, müssen NSAIDs unter Umständen mit einem Anti-Säure-Medikament wie einem Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol, Pantoprazol) verschrieben werden. Für Hämochromatose-Patienten bieten diese Präparate den zusätzlichen Vorteil, dass sie die Eisenaufnahme aus dem Darm verringern.

Die "Coxibe" aus dieser Gruppe (z. B. Celecoxib, Etoricoxib, Meloxicam) verursachen weniger magensäurebedingte Probleme. Zu den langfristigen Nebenwirkungen aller NSAIDs gehören erhöhter Blutdruck und Nierenschäden. Deshalb wird bei Patienten mit Nierenerkrankungen und bei älteren Patienten von der Einnahme abgeraten, und kein Patient sollte NSAIDs über einen längeren Zeitraum einnehmen. Idealerweise sollten sie nur kurz eingesetzt werden, z. B. bei einem Gelenkschmerz-Schub. Für die langfristige Einnahme wird ggf. Naproxen empfohlen, weil bei diesem Medikament die Wahrscheinlichkeit am geringsten ist, dass es kardiovaskuläre Probleme verursacht. Die topische NSAID Therapie (z. B. Diclofenac 2% Gel) hat mehrere Vorteile. Treten die Symptome hauptsächlich an wenigen Gelenken auf, kann sich die Therapie gezielt auf diese Bereiche konzentrieren. Das NSAID Gel wird zwei- oder dreimal täglich sparsam um das Gelenk aufgetragen. Nur ein geringer Anteil des Wirkstoffs dringt in den Körper ein, womit die Wahrscheinlichkeit möglicher Nebenwirkungen und Folgeschäden stark sinkt.

Steroide z. B. Prednisolon, Methylprednisolon

Bei HA können diese direkt ins Gelenk injiziert oder oral als Tabletten verabreicht werden. Sie können sehr effektiv bei der Minimierung von Steifigkeit und Schmerzen sein, die von Entzündungen im Gelenk verursacht werden. Bevorzugt wird die Injektion, insbesondere wenn ein oder zwei Gelenke besonders schmerzhaft sind. Injektionen können in kleine oder große Gelenke erfolgen, mit oder ohne Ultraschall-Führung, um das Steroid zielgenau im Gelenk zu platzieren. Injiziert werden kann in eine beliebige Anzahl von Gelenken, aber aus praktischen Gründen werden nicht mehr als 2 oder 3 Injektionen gleichzeitig durchgeführt. Die Schmerzlinderung kann bis zu mehrere Monate andauern, und wiederholte Injektionen werden als sicher erachtet, wenn sie

nicht öfter als alle 3 -4 Monate erfolgen. Dies würden wir als Ersttherapie empfehlen, wenn jede Injektion zu einer guten Schmerzkontrolle über diesen Zeitraum führt. Nebenwirkungen durch injizierte Steroide treten selten auf, aber in manchen Fällen kann sich aufgrund von Schrumpfung im Unterhautfettgewebe ein Grübchen bilden, oder die Haut an der Injektionsstelle kann sich hell verfärben. Eine Langzeit-Therapie mit Steroiden in Tablettenform ist nicht ratsam, weil die Nebenwirkungen die Vorteile überwiegen, einschließlich Gewichtszunahme, erhöhtes Infektionsrisiko, hoher Blutdruck, Diabetes und das vorzeitige Entstehen einer Osteoporose. Bei regelmäßiger Verwendung werden daher nur niedrige Dosierungen empfohlen.

Colchizin

Dieses Medikament wird zur Behandlung von Gicht und Pseudogicht eingesetzt, die bei Patienten mit Hämochromatose auftreten können und die rasch einsetzende und sehr schmerzhafte Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken gleichzeitig verursachen. Colchizin wird manchmal bei Patienten mit Hämochromatose-Arthropathie eingesetzt, die diese Schübe nicht haben. Es wird als Tablette bis zu dreimal täglich verabreicht. Die Haupt-Nebenwirkung ist Durchfall.

2. Analgetika (Schmerzmittel) z. B. Paracetamol, Metamizol und Opioide

Zu dieser Gruppe von Schmerzmitteln gehören Paracetamol (Acetaminophen), Metamizol (Novalgin, Novaminsulfon), sowie als Opioide Codein-basierte Analgetika (z. B. Dihydrocodein) Tilidin und Tramadol. Ihr Einsatz kann bei mechanischen Schmerzen, z. B. von einem beschädigten Gelenk, von Vorteil sein. Bei intermittierenden Schmerzen können sie auch weniger häufig und nach Bedarf eingesetzt werden. Paracetamol wird am häufigsten eingesetzt und hat die wenigsten Nebenwirkungen. Es sollte bei Patienten mit Leberschäden vermieden werden und die tägliche Maximaldosis beträgt 4g bzw. weniger bei bestehendem Leberschaden. Metamizol bietet sich ebenfalls für diese bedarfsorientierte Einnahme an und ist wie Paracetamol für leichte bis mittelstarke Schmerzen geeignet. Auf eine ausreichende Dosierung z.B. 3x 500mg p.o. sollte geachtet werden. Bei regelmäßigen Anwendungen sollten hierbei wiederholt Blutbildkontrollen erfolgen. Wenn Sie jeden Tag Schmerzen haben, sind diese Schmerzmittel eher wirksam, wenn sie kontinuierlich eingenommen werden. Insbesondere bei stärkeren Schmerzen eignen sich hierfür retardierte (verzögert freisetzen) Opioid-Präparate. Die häufigsten

Nebenwirkungen sind Verstopfung, Übelkeit und Müdigkeit, besonders wenn diese Analgetika regelmäßig verwendet werden.

Opiate sind stark wirksame Opioide wie z.B. Buprenorphin, Oxycodon und Morphin, die mit Vorsicht und nur gegen starke Schmerzen eingesetzt werden sollten. Müdigkeit, Verstopfung und Übelkeit sind häufige Nebenwirkungen, und die Schmerzmittel können abhängig machen. Buprenorphin und Fentanyl können transdermal als Pflaster verabreicht werden, das an einer beliebigen Stelle des Körpers appliziert wird, von wo aus der Wirkstoff durch die Haut eindringt. Je nach verwendetem Medikament wird das Pflaster alle 3 bzw. 7 Tage ausgetauscht. Diese Therapie sollte nur von in der Schmerztherapie erfahrenen Ärzten (z.B. Schmerztherapeuten) eingeleitet und auch regelmäßig mitbetreut werden.

3. Medikamente gegen neuropathische Schmerzen, z. B. Amitriptylin, Pregabalin und Gabapentin

Diese Gruppe von Schmerzmitteln verändert die Art und Weise, wie das Gehirn auf Körperreize reagiert, einschließlich denen von Muskeln und Gelenken. Chronische Schmerzen führen oft zu einem Zustand namens „Sensibilisierung“ bei dem Signale aus dem Körper, z. B. eine Gelenkbewegung oder Druck, vom Gehirn falsch interpretiert werden – nämlich als schmerzhafter, als sie in Wirklichkeit sind. Neuropathische Schmerzmittel verändern die Art und Weise, wie das Gehirn auf diese alltäglichen Reize reagiert und führen zu einer normaleren Reaktion.

Alle diese Wirkstoffe sind für verschiedene Indikationen zugelassen worden, z. B. Epilepsie und Depression; die bei neuropathischen Schmerzen verwendeten Dosierungen sind zumeist niedriger als für diese Indikationen. Es gibt einen Ziel-Dosisbereich, die Anfangsdosis dieser Analgetika ist meistens niedrig und wird nach Bedarf erhöht. Im Allgemeinen sind sie nicht die erste Wahl bei der Schmerzlinderung, können aber bei Patienten mit chronischen Schmerzen hilfreich sein, die nicht auf andere Analgetika ausreichend ansprechen.

Amitriptyllin wird 2 Stunden vor dem Schlafengehen verabreicht, mit einer Anfangsdosis von 10mg. Es verhilft oft wieder zu einer guten Nachtruhe und vermindert Brennen,

Kribbeln und Schmerzen, die durch Spannungen in den Muskeln und Gelenken entstehen, einschließlich denen in Nacken und Rücken. Hauptsächliche Nebenwirkungen sind Müdigkeit und Mundtrockenheit; bei ausreichender Verträglichkeit kann die Dosis auf 20mg, 50mg oder mehr erhöht werden.

Pregabalin wird zweimal täglich verabreicht, meistens mit einer Anfangsdosis von 25mg; wenn notwendig wird diese auf 50mg, 100mg oder 150mg zweimal täglich erhöht. Es kann bei chronischen Schmerzen, Spannungen, Kribbeln oder Brennen sehr hilfreich sein. Zu den Nebenwirkungen gehören auch Müdigkeit oder Konzentrationsschwierigkeiten. Gabapentin ist Pregabalin ähnlich und hat ebenfalls einen breiten Dosisbereich.

Wir empfehlen, dass Patienten Schmerzmittel aus jeder dieser drei Gruppen (Analgetika, Entzündungshemmer und Neuropathika) ausprobieren, entweder einzeln oder in Kombination, je nach zugelassener Indikation und landesüblicher Praxis. Ein Arzt, entweder ein Rheumatologe oder Hausarzt, sollte verantwortlich sein für die Wahl der Medikamente und die Reihenfolge, in der sie verabreicht werden. Kortikosteroid-Injektionen werden oft die erste Wahl sein, wenn nur wenige Gelenke beteiligt sind, während entzündungshemmende Medikamente oder Paracetamol eher verwendet werden, wenn viele Gelenke betroffen sind. Ziel ist es, eine optimale Response zu erreichen, indem man Patientencharakteristika und Schmerzart mit den Vorteilen und Nebenwirkungen der verschiedenen vorhandenen Schmerzmittel abgleicht.

Operative Interventionen

Gelenkfusion oder Gelenkersatz gehören zu den Operationen, die bei einer Hämochromatose-Arthropathie hilfreich sind – je nachdem, was für das entsprechende Gelenk geeignet ist. Die Gelenkfusion wird am häufigsten im Bereich des Handgelenks, Fußknöchels und Mittelfußes durchgeführt, um Bewegungsschmerzen zu verhindern. Diese Operation führt zu einer effektiven Schmerzlinderung, aber da der verschmolzene Bereich völlig unbeweglich wird, hat dies Auswirkungen auf die Funktion - die Geschicklichkeit der Hand und Flexibilität des Fußes sind geringer, insbesondere beim Stehen und Gehen auf unebenen oder schrägen Flächen. Gelenkersatz-OPs werden häufig bei Hüften, Knien und Schultern durchgeführt und weniger häufig bei Ellenbogen und Fußknöcheln. Im Allgemeinen ist diese Operation sehr erfolgreich bei der Beseitigung von Schmerzen und Wiederherstellung der Funktion, und bei Hüfte und Knie werden über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren oft gute Ergebnisse erzielt. Für die Hand gibt es eine Vielzahl von Operationen, einschließlich Handgelenksfusion, Entfernung eines Knochens an der Daumenwurzel (Trapezektomie) und Gelenkersatz für die MCP Gelenke (Fingergrundgelenke).

Bei jüngeren Patienten sollte eine Operation nicht aufgeschoben werden, wenn der Gelenkschaden so schwerwiegend ist, dass die Schmerzen das Alltagsleben erheblich beeinträchtigen. Wenn Sie unter Schmerzen und stark gesunkener Lebensqualität leiden – obwohl Sie die beschriebenen nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Interventionen ausprobiert haben – empfehlen wir Ihnen dringend, die operativen Optionen mit einem orthopädischen Chirurgen zu besprechen, um die Vorteile, Risiken und Genesungszeit richtig einschätzen zu können. Nach einer Operation dauert es in der Regel einige Zeit, bis man sich erholt hat – und um den maximalen Nutzen aus einer OP zu ziehen muss man gewissenhaft Übungen machen und den Therapieempfehlungen eines Physiotherapeuten folgen. Nachhaltig positive Ergebnisse sind nur mit kontinuierlichen Übungen zur Erhaltung der Muskelkraft und Gelenkbeweglichkeit zu erzielen, wie bereits im Abschnitt über nicht-pharmazeutische Interventionen beschrieben.

Fazit

Die Hämochromatose-Arthropathie hat das Potenzial, Schmerzen und Funktionsschwierigkeiten im Alltag zu verursachen. Wir hoffen, dass obige Informationen Ihnen helfen, diese Herausforderungen zu meistern.

Die HARI-Gruppe engagiert sich für die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit einer Hämochromatose-Arthropathie. Erreichen möchten wir dies durch die Aufklärung von Patienten und Ärzten, die Erforschung von Krankheitsmechanismen, die klinische Dokumentation und durch die Übersetzung der durch diese Bemühungen gewonnenen Erkenntnisse in eine bessere Versorgung.

Empfohlene wissenschaftliche Fachliteratur zum Weiterlesen:

Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Manger B, Englbrecht M et al. Musculoskeletal disease burden of hereditary haemochromatosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3792-8.

Guggenbuhl P, Brissot P, Loreal O. Haemochromatosis: the bone and the joint. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 649-64.

Carroll GJ, Bredahl WH, Bulsara MK, Olynyk JK. Hereditary haemochromatosis is characterised by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 286-94.

Husar-Memmer E, Stadlmayr A, Datz C, Zwerina J. HFE-related haemochromatosis: an update for the rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16:393-9.

Richardson A, Prideaux A, Kiely PDW. Haemochromatosis: unexplained MCP or ankle arthropathy should prompt diagnostic tests; findings from two UK observational cohort studies. *Scand J Rheumatol* 2016; doi 10.3109/03009742.2016.1155645

Die HARI Gruppe

Dr. Axel Braner, Rheumatologe, Universität Frankfurt, Frankfurt/Main, Deutschland

Dr. Barbara Butzeck, Patientenvertreterin, HVD Deutschland, EFAPH France

Dr. Graeme Carroll, Rheumatologe, Universität Notre Dame, Freemantle, Australien

Dr. Stephanie Finzel, Rheumatologe, Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

Prof. Pascal Guggenbuhl, Rheumatologe, Universität Rennes, Rennes, Frankreich

Dr. Patrick Kiely, Rheumatologe, St George's Healthcare NHS Foundation Trust, London, UK

Prof. Henri Menard, Rheumatologe, McGill Universität, Montreal, Kanada

Dr. Jochen Zwerina, Rheumatologe, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

März 2017

Übersetzung der englischen Originalversion von Dr. med. Axel Braner, Universitätsklinik Frankfurt/Main mit leichter Adaptation an die klinische Praxis in Deutschland und Österreich.

April 2017

Dieses Dokument wurde realisiert in Kooperation zwischen:

