

De vele gezichten van Hemochromatose

Contactdag HVN

26 september in Weert

Spreker: drs. H. J. M. Jacobs

Arts en voorzitter HVN

Hemochromatose de diagnose

versie

3

Diagnose

- Voor het stellen van de diagnose "hemochromatose" en voor het uitsluiten van de ziekte hemochromatose zijn drie "bepalingen" van belang:
 - Het ferritinegehalte ($> 300 \mu\text{g/l}$)
 - Transferrineverzadiging ($> 45\%$)
 - De CRP waarde, die uitsluit dat de hoge ferritine waarde veroorzaakt wordt door een ontsteking of infectie.
- Deze drie waarden zijn door middel van eenvoudig en relatief goedkoop bloedonderzoek vast te stellen
- Hemochromatose heeft geen helder, eenduidig ziektebeeld, waardoor de diagnose "hemochromatose" soms erg laat (of nooit) gesteld wordt
- Dit kan leiden tot een forse ijzerstapeling, met alle nadelige gevolgen van dien

Hereditaire hemochromatose (HH)

Met HFE samenhangende HH (type 1)

Homozygotie voor C282Y en Samengestelde heterozygotie C282Y-H63D

Niet met HFE samenhangende HH

Type 2A HJV variatie, Type 2B hepcidinevariatie, Type 3 TfR2-variatie, Type 4 ferroportinevariatie

Andere

Hereditair hyperferritinemie cataract syndroom,
Hemoxygenasedeficientie, Neonatale ijzerstapeling,

Aceruloplasminemie, Congenitale atranferrinemie of hypotransferrinemie

DMT1-variatie

Secundaire ijzerstapeling

Anemie met toegenomen erythropoese (hemolyse)

Thalassemiesyndroom, Sideroblastaire anemie, Myelodysplastisch syndroom,
Congenitale dyserythropoese, Chronische hemolytische anemie, Parenterale
ijzerstapeling

Andere

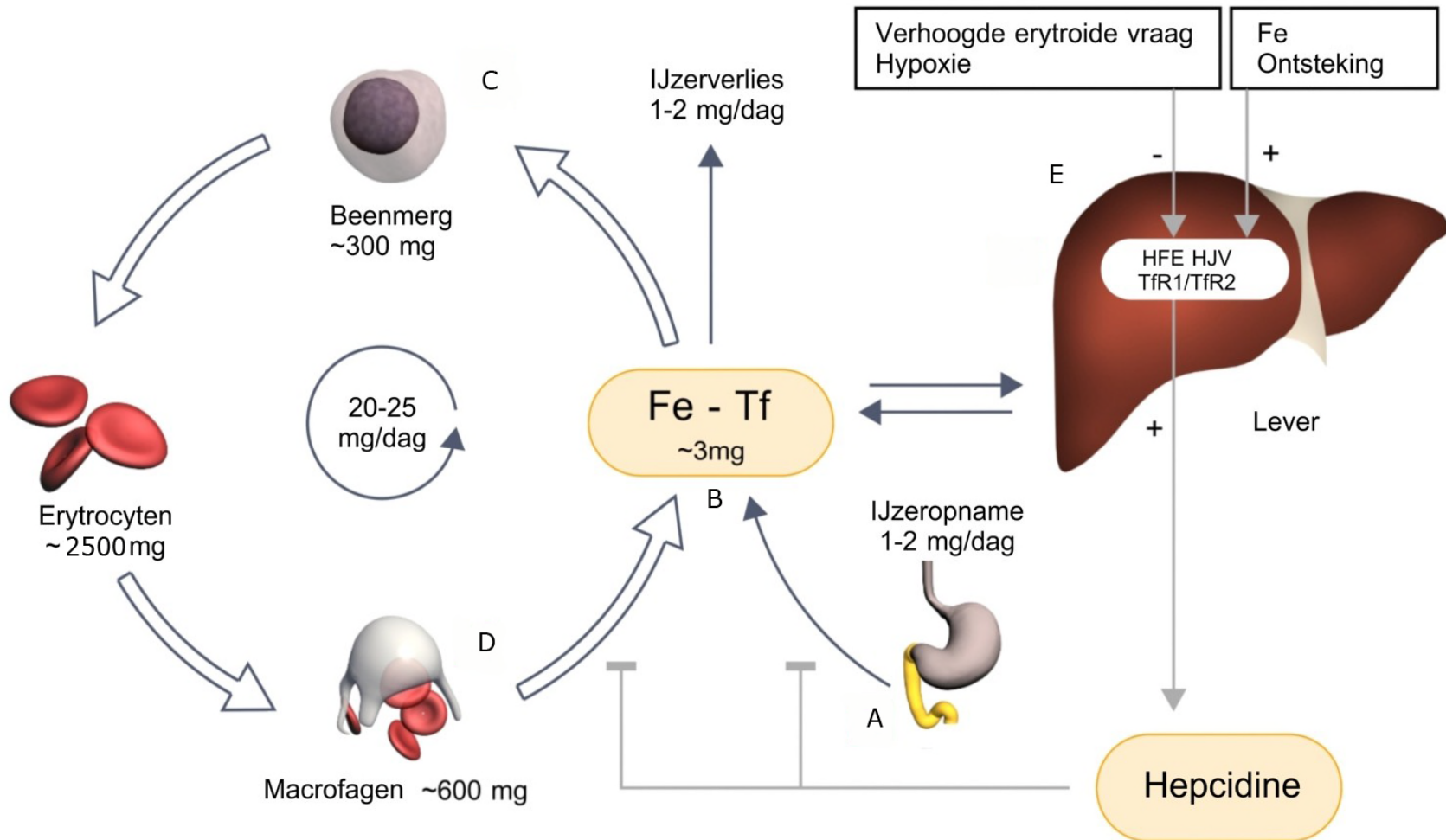
Metabool syndroom, Overgewicht, Hypertensie, Insulineresistentie

Chronische leverziekte, Hepatitis, Overmatig alcoholgebruik, Non-alcoholische
steatohepatitis, Porphyria cutanea Tarda

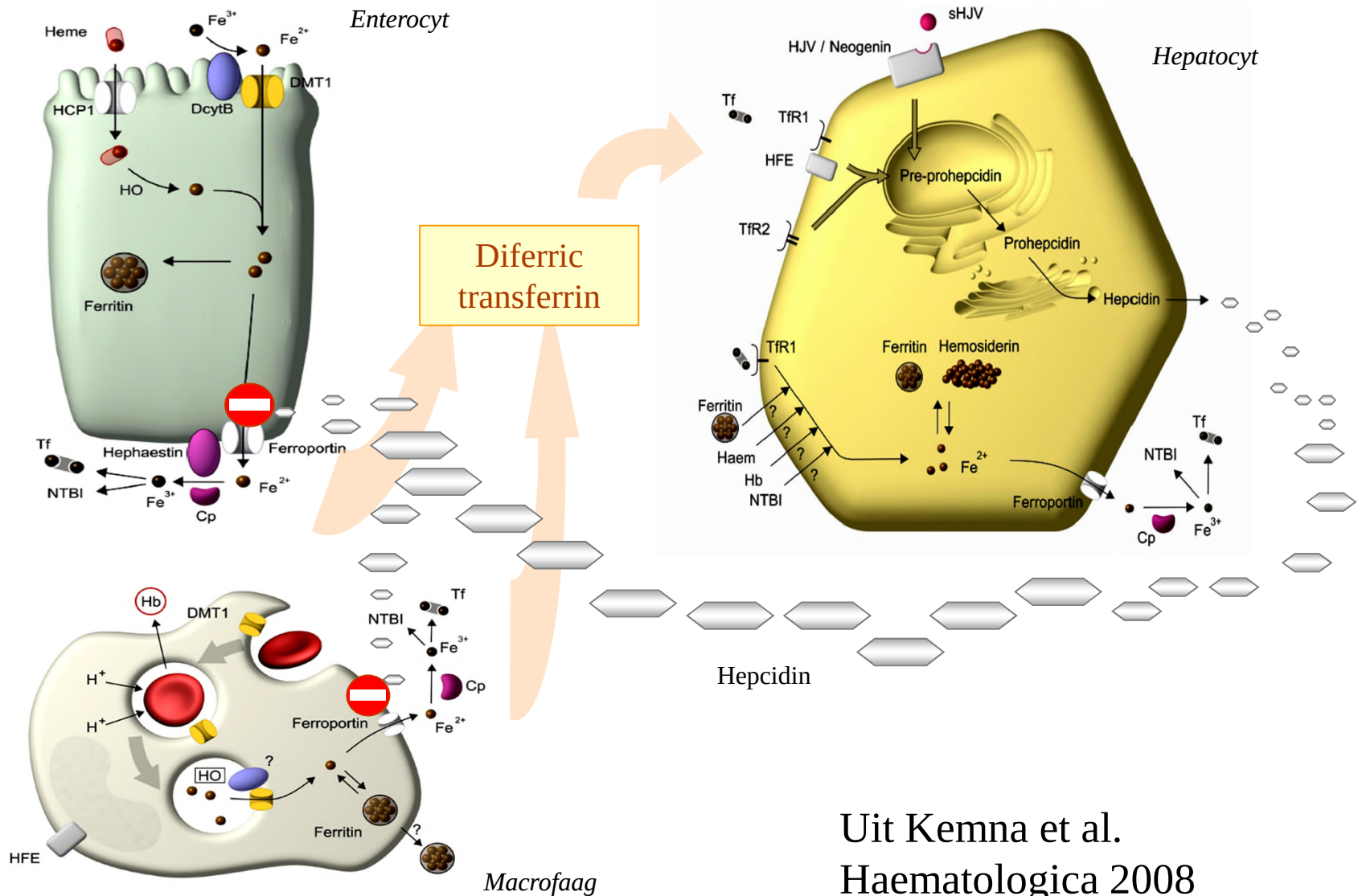
IJzerstofwisseling

- Het lichaam bevat normaal 3 – 4 gr ijzer waarvan 2,5 gram in het haemoglobine van de ery's
- Per dag wordt via voeding ongeveer 25 mg ijzer aangeboden
- Normaal wordt per dag 1 – 2 mg in het lichaam opgenomen en verliest men 1 - 2 mg via o.a. huid en zweet
- Overtollig ijzer kan **niet** worden uitgescheiden via urine of ontlasting
- Bij HH pat is de opname 2 – 5 mg in het duodenum
- Opnameproces staat onder invloed van het hepcidine
- Orgaanschade (lever) treedt m.n. op bij ferritineconcentratie hoger dan 1000 microgram/L
- Diagnose pas na 40 jaar en bij vrouwen ongeveer 10 jaar later (menstruatie)

IJzerstofwisseling



Hepcidine interactie met ferroportine op membraan van enterocyt en macrofaag



Uit Kemna et al.
Haematologica 2008

Belang vroegtijdige diagnose

- Het onderkennen van de diagnose “hemochromatose” in een zo vroeg mogelijk stadium minimaliseert het “leed” van de patiënt, in zowel medisch, maatschappelijk als in economisch opzicht

medisch:

geen leveraandoening, geen reumatische klachten, geen diabetes, geen hartklachten, geen chronische vermoeidheid, enz.

maatschappelijk:

de patiënt blijft veel beter functioneren, zowel in de arbeidssituatie, als in de privé-situatie

economisch

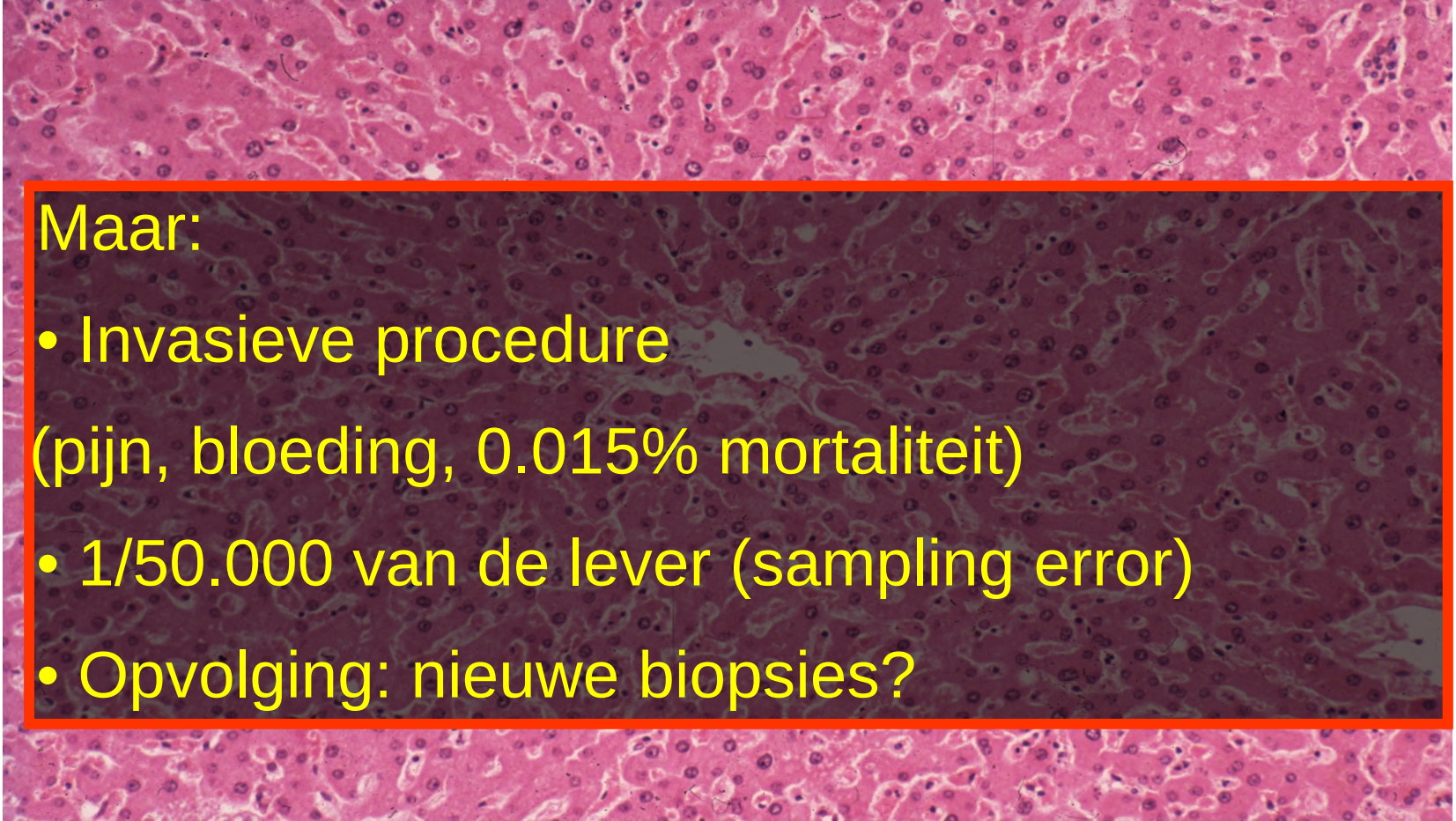
- a. de patiënt heeft privé minder (indirecte) kosten en behoudt volledig carriëreperspectief, inclusief bijbehorende salarisontwikkeling
- b. de zorgverlening heeft veel minder kosten:
 - minder kosten voor “gevolgbehandelingen”
 - minder kosten aan aderlaten

Realisatie vroegtijdige diagnose

- Realisatie van een vroegtijdige diagnose is alleen mogelijk indien huisartsen en specialisten bij vage klachten in een vroegtijdig stadium (binnen een ½ jaar na de eerste klachten) bloedonderzoek laten verrichten naar:
 - Het ferritinegehalte ($> 300 \mu\text{g/l}$)
 - Transferrineverzadiging ($> 45\%$)
 - CRP, die uitsluit dat de hoge ferritine waarde veroorzaakt wordt door een ontsteking
- Om dit te realiseren moet de mogelijkheid van hemochromatose bij huisartsen en specialisten zeer hoog de “index of attention” komen te staan

Diagnose

- Bloedonderzoek:
transferrineverzadiging, ferritine, CRP
DNA (erfelijke factoren)
- Weefselonderzoek:
ijzergehalte van leverweefsel; leverbiopsie
- Orgaanonderzoek:
MRI onderzoek van de lever, Ct-scan,
Echo van de lever
fibroscan; meet de elasticiteit van de lever = maat voor
fibrose

A microscopic image of liver tissue, showing a dense arrangement of hepatocytes with prominent nuclei and pinkish cytoplasm/extracellular matrix. The image is used as a background for the text overlay.

Maar:

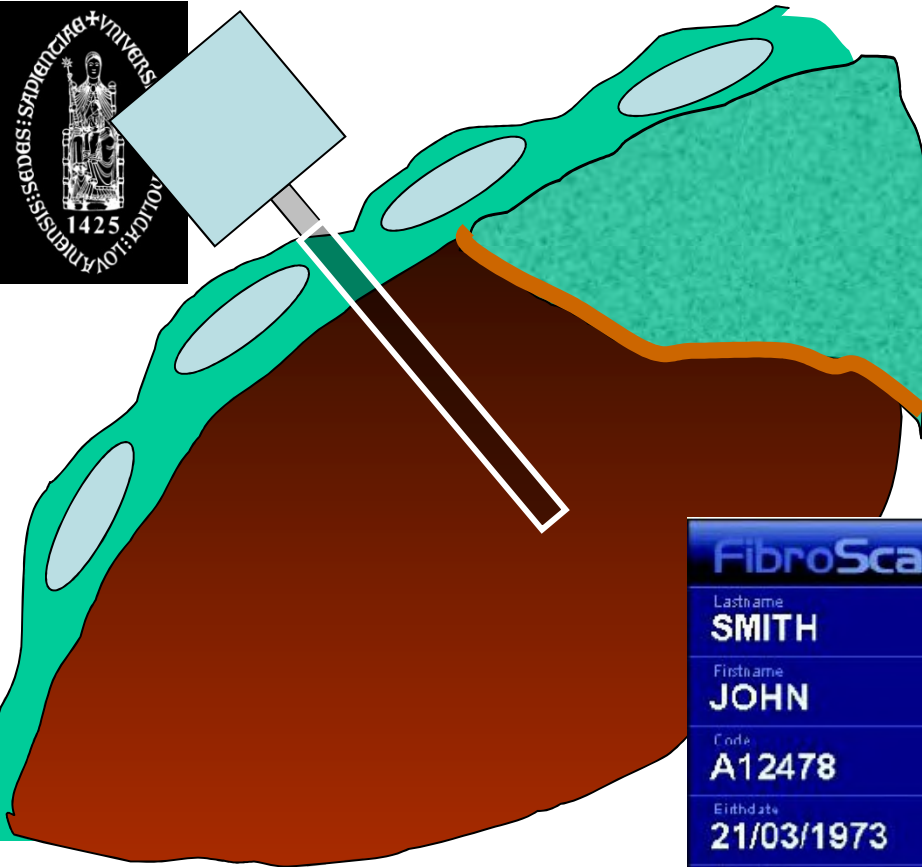
- Invasieve procedure
(pijn, bloeding, 0.015% mortaliteit)
- 1/50.000 van de lever (sampling error)
- Opvolging: nieuwe biopsies?

Echo lever





Fibroscan



FibroScan®

Lastname
SMITH

Firstname
JOHN

Code
A12478

Birthdate
21/03/1973

Operator
BROWN

Date
07/10/03

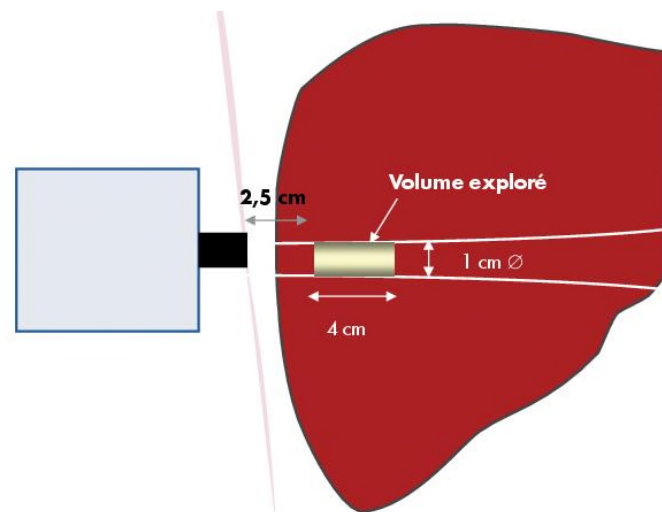
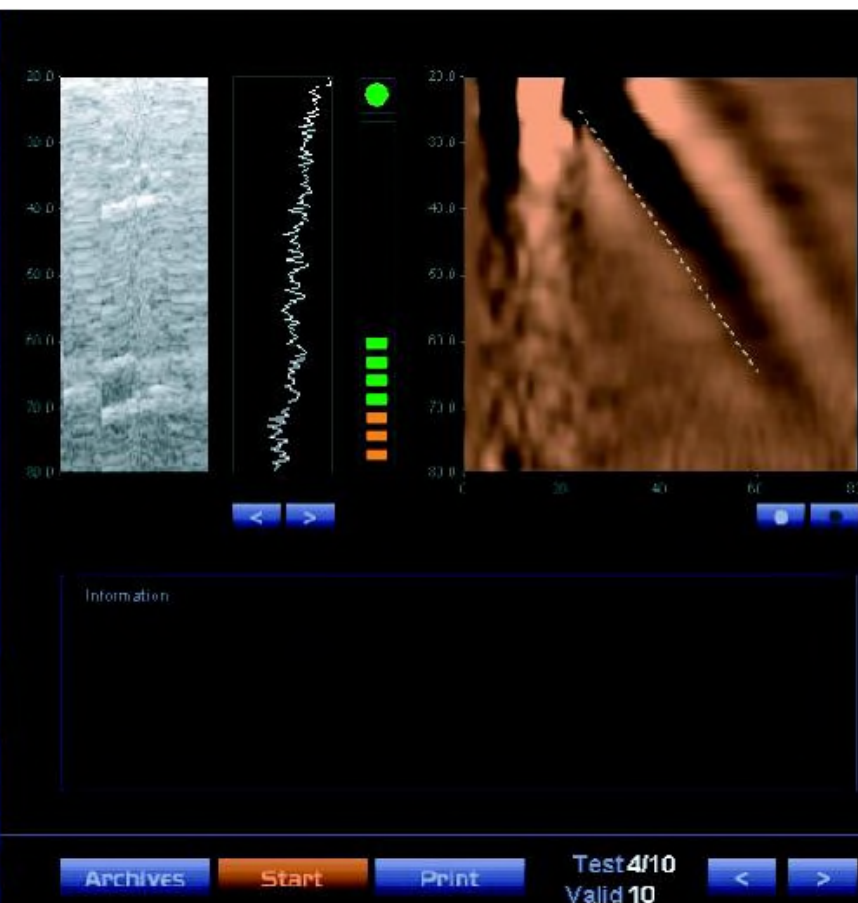
Examination time
00:02:55

Stiffness (kPa)

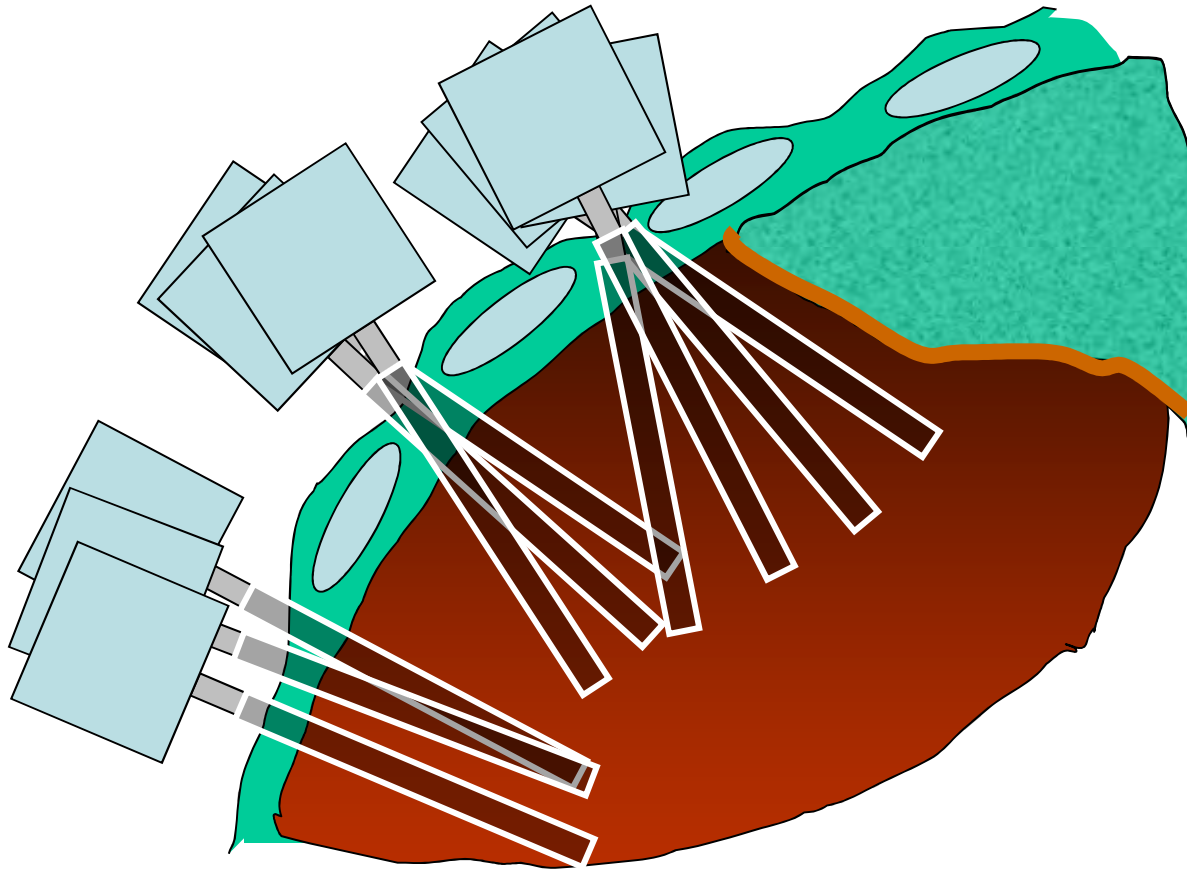
3.9

IQR (kPa) CS (kPa)

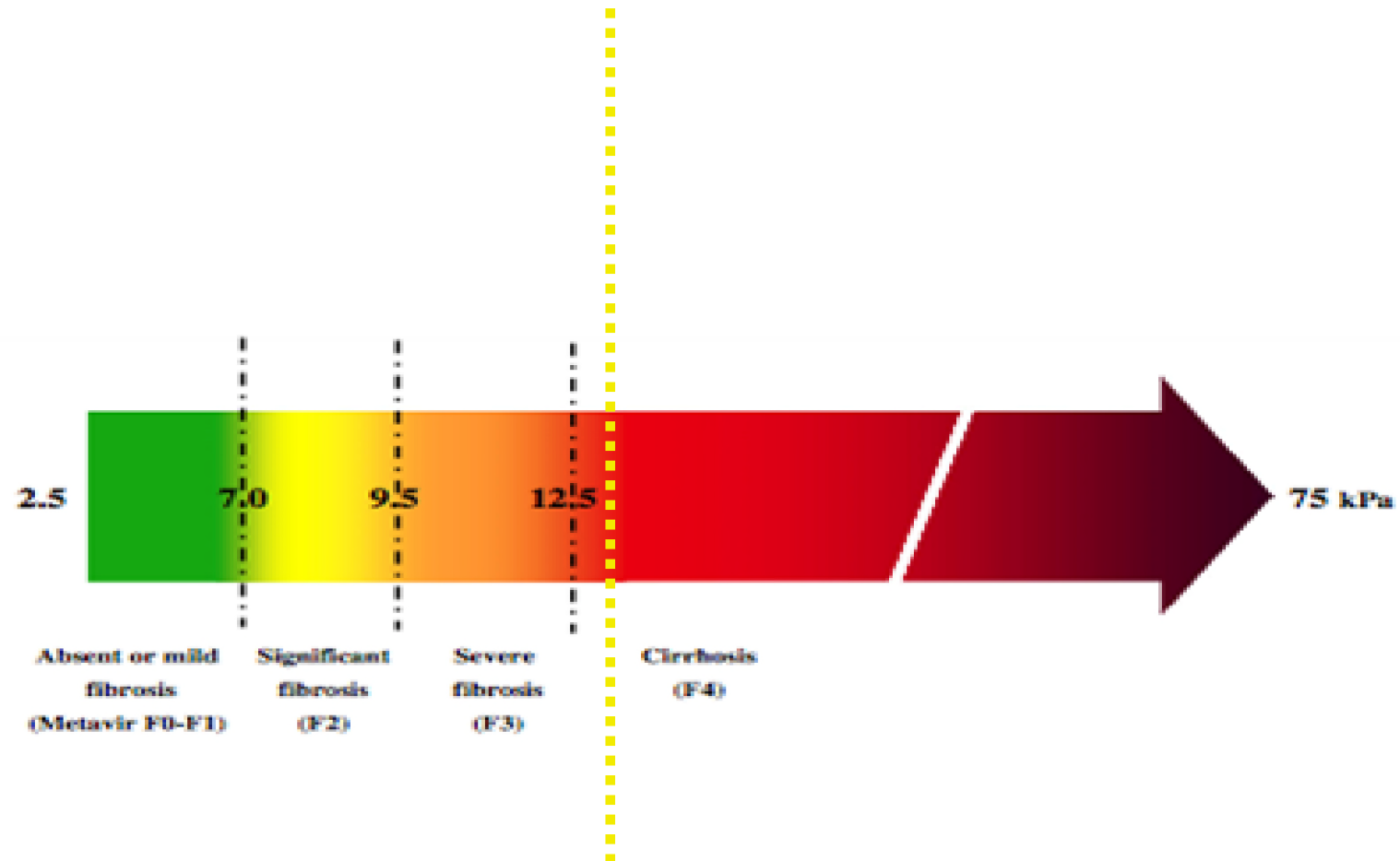
0.7 **3.6**



fibroscan



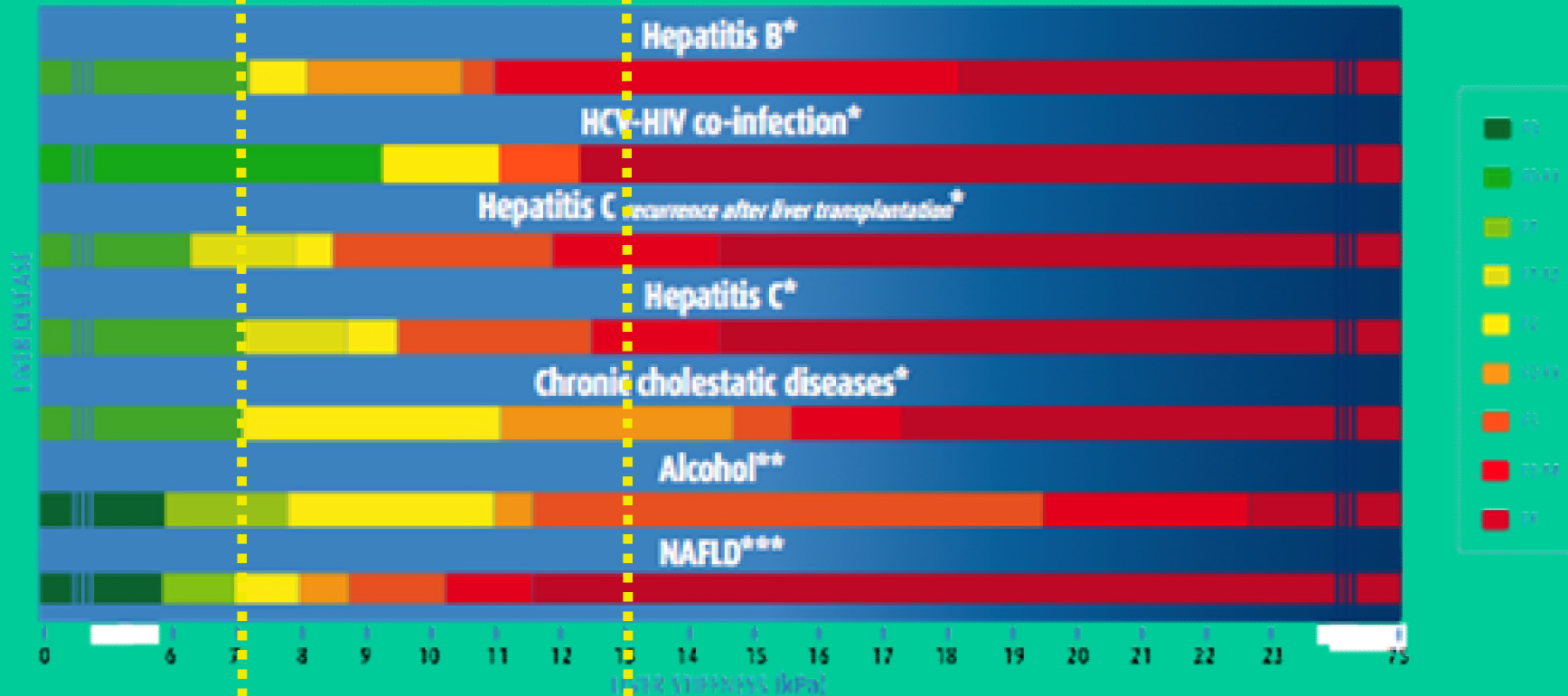
Fibroscan



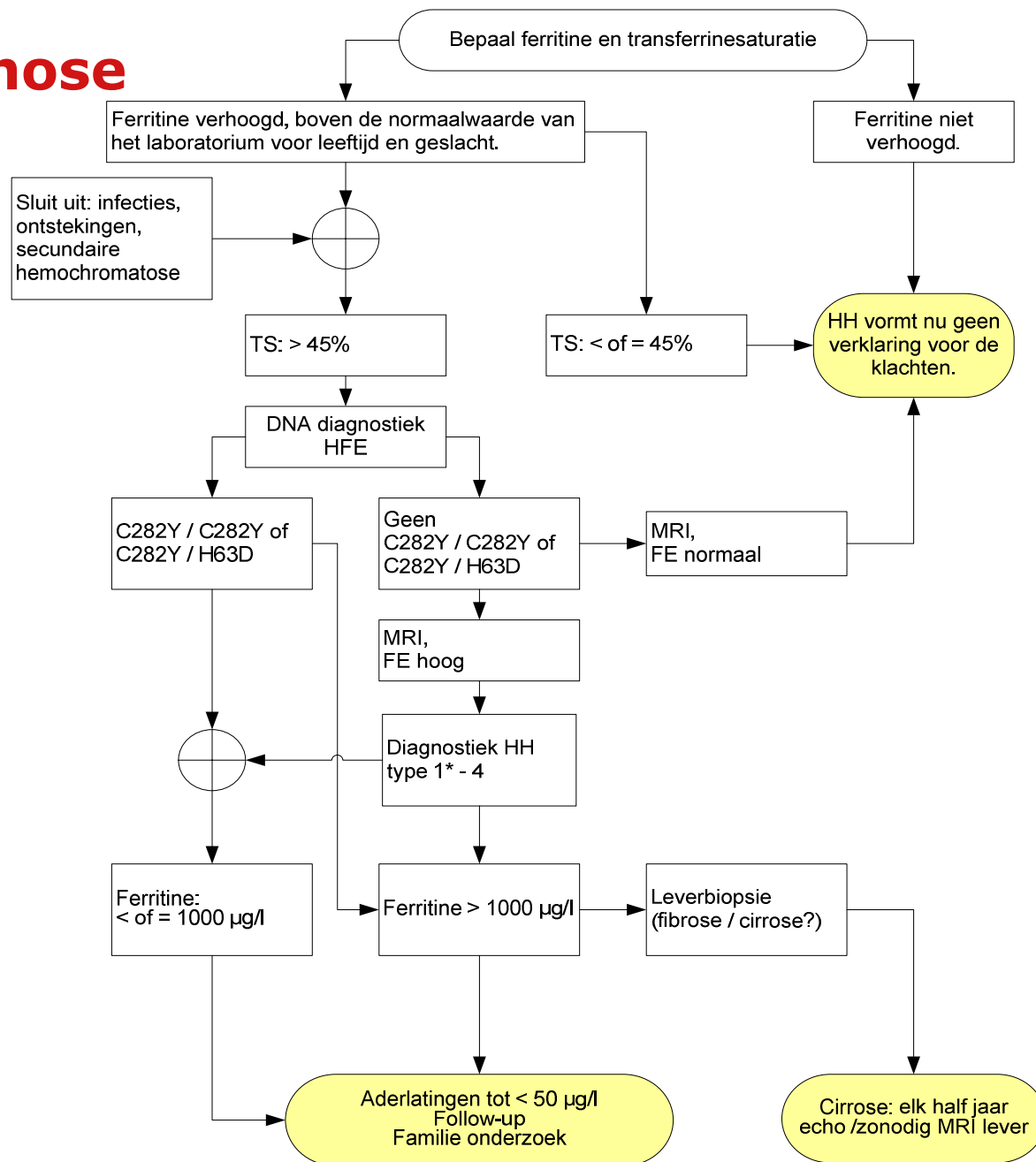
Fibroscan

SCORING CARD

CORRELATION BETWEEN LIVER STIFFNESS (kPa) & FIBROSIS STAGE



Diagnose



Hemochromatose erfelijkheid en epidemiologie

Epidemiologie

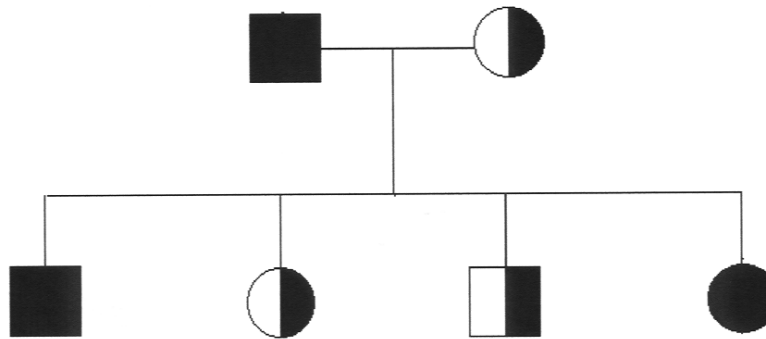
- Prevalentie: 1 op de 200 personen homozygoot = 80.000 personen in Nederland. 1 op de 10 personen is heterozygoot = 1.600.000 personen.
- De ziekte treedt bij 10 - 30% van de homozygoten op = min 8.000 personen in Nederland. (penetrantie)
- Hemochromatose is de meest frequent voorkomende autosomaal recessief erfelijke aandoening bij personen van Noord-West Europese afkomst.
- Ziekte treedt op na 40ste jaar. Mannen > 40, vrouwen > 50
- Vlg CBS in 2008 is 41% ouder dan 45 jaar.

Erfelijkheid

- Overerving is autosomaal
- De ziekte treedt (meestal) op bij homozygotie (recessief)
- Penetrantie 10 -30 % afhankelijk van definiering
- Gemuteerd HFE gen, gelegen op de korte arm van chromosoom 6

hemochromatose

1 homozygote ouder en 1 heterozygote ouder

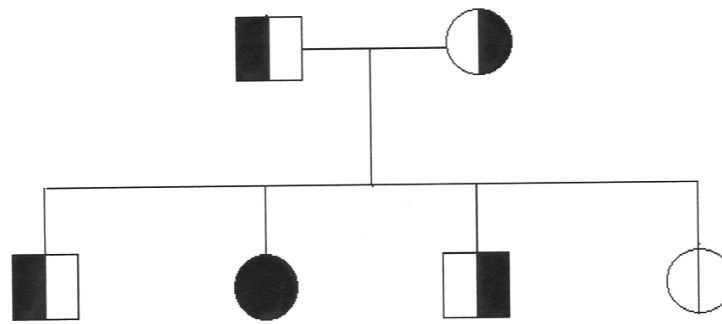


50 % kans op homozygoot haemochromatose

50 % kans op heterozygotie

hemochromatose

2 dragers



25 % kans op homozygoot haemochromatose

25 % kans op homozygoot normaal

50 % kans op heterozygotie

E.2 Belang van familiescreening

- Omdat de erfelijke vorm van hereditaire hemochromatose verreweg de meest voorkomende vorm is, is het belangrijk om bij iedere patiënt bij wie hemochromatose is vastgesteld mbv DNA onderzoek een familiescreening uit te voeren bij alle familieleden in de eerste graad:
 - ouders
 - broers
 - zussen
 - kinderen
- Wanneer deze familiescreening volledig wordt uitgevoerd ontstaat een steeds vollediger wordend inzicht in de populatie van mensen met een erfelijke aanleg voor hemochromatose.
- Dit maakt het voor mensen met een erfelijke aanleg mogelijk bij eventuele klachten direct een onderzoek uit te laten voeren naar eventuele ijzerstapeling, b.v. door de arts te attenderen op de aanleg voor ijzerstapeling
- Ook biedt het mensen met de wetenschap van een erfelijke aanleg de mogelijkheid om een periodiek onderzoek uit te laten voeren naar een eventuele ijzerstapeling (dit biedt de mogelijkheid om de doorlooptijd van de sluimerfase te minimaliseren)

E.2 Realisatie van familiescreening

- Realisatie van familiescreening is alleen mogelijk indien huisartsen en specialisten bekend zijn met de noodzaak van familiescreening bij alle patiënten bij wie hemochromatose is vastgesteld
- Om dit te realiseren moet de noodzaak tot familiescreening van patiënten met hemochromatose bij huisartsen en specialisten zeer hoog op de “index of attention” komen te staan

Erfelijkheid

- De ernst van de ijzerstapeling bij de eerste patiënt uit een familie is mede bepalend voor de ernst van de ijzerstapeling bij zijn of haar eerstegraads familieleden
- Bij familieleden van patiënten met HH komen meer aan HH gerelateerde ziekten voor dan in de algemene bevolking
- Onderzoek van familieleden van een patiënt met HH is een betere methode om ijzerstapeling vroegtijdig te ontdekken dan een onderzoek onder de algemene bevolking

bron: Proefschrift dr. E. Jacobs

Hemochromatose de ziekte

Versie 3

Soorten hemochromatose

Er zijn meerdere vormen van hemochromatose

Primaire hemochromatose (type 1)

- Hereditaire Hemochromatose (de erfelijke vorm) komt verreweg het meeste voor (> 98%)
 - De erfelijke vorm ontstaat door mutaties in het C282Y gen en/of het H63D gen

Secundaire hemochromatose (type 2 t/m 5)

- Van de niet erfelijke vorm bestaan meerdere vormen en (sub)types
- Er zijn uiteenlopende oorzaken voor het krijgen van secundaire hemochromatose, zoals ontstekingen of veelvuldige bloedtransfusies en tumoren

Kenmerken hemochromatose

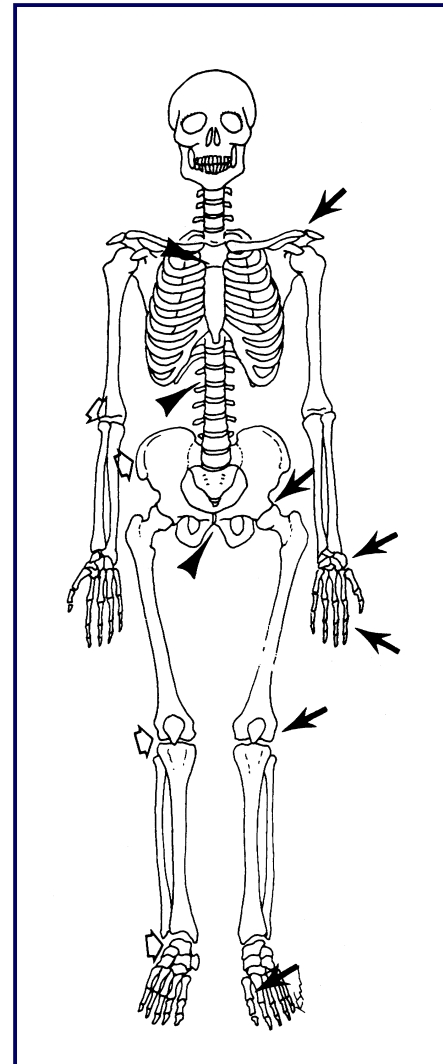
- Hemochromatose kent geen specifieke klachten en/of ziekteverschijnselen
- De diagnose “hemochromatose” wordt te vaak (veel) te laat gesteld, hetgeen kan leiden tot ernstige ziekteverschijnselen
- Belangrijke indicaties voor hemochromatose zijn het ferritinegehalte en de transferrineverzadiging
- Behandeling vindt plaats door aderlaten
 - intensief totdat het ferritinegehalte is gedaald tot $< 50 - 100 \mu\text{g/l}$
 - levenslang “onderhoud” (enkele aderlatingen per jaar)
- Een alternatief voor aderlaten is erythrocytaferese
- Hemochromatose kent nauwelijks medicijngebruik (m.u.v. Ijzerchelatoren en maagzuurremmers)
- Hemochromatose kent geen complexe behandelingen
- Hemochromatose komt vooral voor bij > 40 jaar
- Hemochromatose kent geen spoedeisende elementen, noch in de diagnose, noch in de behandeling

Ziekteverschijnselen

- Hemochromatose heeft geen "eigen" ziektebeeld
- Hemochromatose heeft geen eenduidig ziektebeeld
- Mogelijke ziekteverschijnselen (als gevolg van de ijzerstapeling)
 - chronische vermoeidheid
 - Gewrichtsproblemen (artrose, pseudojicht)
 - buikklachten
 - Diabetes mellitus
 - Leverschade (fibrose, cirrhose, hepatocellulair carcinoma)
 - Hartklachten (aritmie en decompensatio cordis tgv CMP)
 - hormonale stoornissen, menstruatiestoornissen, schildklier
 - huidverkleuringen
 - libidoverlies en infertiliteit

Voorkeurslocalisatie artrose

- MCP, mn 2 en 3
- Polsen
- Knieën
- Heupen
- Enkels
- Schouders



Fasering in de ziekte hemochromatose

De sluimerfase

Dit is de fase dat bij een persoon sprake is van ijzerstapeling, maar nog geen (zodanige) klachten dat hij/zij zich met deze klachten tot een arts heeft gewend

De diagnosefase

Dit is de fase tussen het eerste contact met een arts i.v.m. klachten en het moment dat de diagnose hemochromatose wordt gesteld

De initiële behandelfase

Dit is de fase tussen de eerste aderlating en het moment dat de ferritinewaarde weer normaal is

De onderhoudsfase

Dit is de fase vanaf het moment dat het aderlaten gericht is op het behoud van een normale ferritinewaarde

Hemochromatose de behandeling

versie

3

Behandeling

- Nadat de diagnose hemochromatose is gesteld is de behandeling zeer eenvoudig, te weten: **aderlaten**. Mogelijk alternatief: **erythrocytaferese**
- Naarmate de diagnose later wordt gesteld, leidt dit tot een grotere ijzerstapeling en tot een intensieve(re) en langdurige behandeling met aderlaten (of erythrocytaferese)
- Hoe laat de diagnose ook wordt gesteld, de meest toegepaste behandeling blijft aderlaten.
- Ondersteuning door maagzuurremmers, ijzerchelatoren en dieet.
- Een aderlating van 0,5 l bevat 250 mgr ijzer.
- Behandeling leidt tot herstel levensverwachting
- Behandeling stopt toename van symptomen.
- Behandeling kan leiden tot vermindering van klachten.

Aderlaten (1)

- Doel van het aderlaten is de overmaat van ijzer aan het lichaam onttrekken teneinde (verdere) orgaanschade te voorkomen.
- Hierbij wordt het ferritinegehalte (zo snel mogelijk) teruggedrongen tot de normaalwaarde (50 µg/L)
- Aderlaten is een intensieve behandeling die doorgaat totdat al het overtollige ijzer uit het lichaam verwijderd is
- Het is feitelijk dezelfde behandeling die bloeddonoren bij de bloedbank vrijwillig ondergaan
- Meestal wordt er per keer 500 ml bloed afgenomen
- Het lichaam vult het verwijderde bloed in een paar dagen weer helemaal aan, en maakt daarbij dankbaar gebruik van het gestapelde ijzer

Hoe werkt dat?

Rode bloedcellen leven gemiddeld 120 dagen en sterven daarna af. Daarom worden deze cellen continu aangemaakt in het beenmerg. Nieuwe rode bloedcellen hebben ijzer nodig om te kunnen functioneren. Als door een aderlating de hoeveelheid bloed afneemt, maakt het lichaam extra nieuwe bloedcellen aan. Die hebben op hun beurt weer ijzer nodig. En zo daalt de ijzervoorraad in het lichaam.

Aderlaten (2)

- Zitten of liggen
primair is bepalend wat de patiënt plezierig vindt
- Veel drinken kan voor een patiënt plezierig zijn
- Ingeval van stroperig bloed kan een aspirine helpen (overleg met de arts)
- Voor sommige patiënten is het inbrengen van de naald pijnlijk. Een huidverdovende crème (b.v. Emla) kan helpen
- Als gevolg van het frequent aderlaten kan littekenweefsel ontstaan, hetgeen het prikken kan bemoeilijken. Het gebruik van dunne(re) naalden kan helpen
- Sommige patiënten zijn erg moeilijk te prikken en/of hebben prikangst
In deze situaties kan het helpen als een patiënt steeds geholpen wordt door dezelfde ervaren medewerk(st)er.
- Als het aderlaten moeilijk verloopt kan in overleg met de arts besloten worden om per keer minder bloed af te tappen
- De “veinviewer” kan het aanprikken aanzienlijk vergemakkelijken.

Naalddikte

Standaard bloedzakken zijn meestal voorzien van een 16 G
(Gauge=buiten diameter naald)

16G =1.6 mm -1.7 mm

17G =1.4 mm -1.5 mm

18G =1.2 mm -1.3 mm

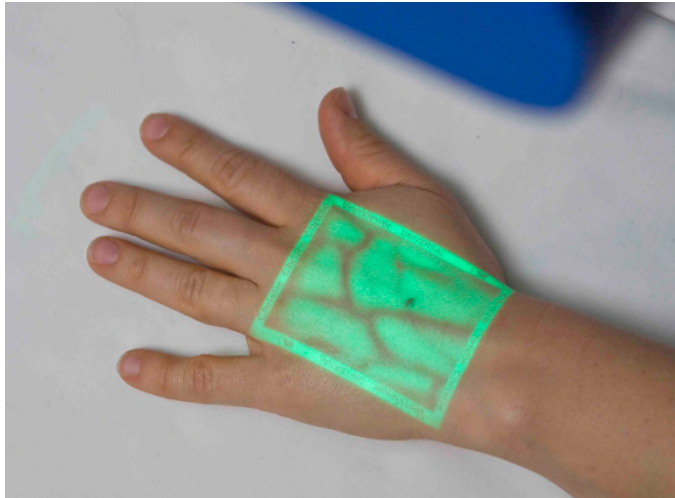
Hoe hoger de G hoe kleiner de naald. 17G of 18G naalden worden veel gebruikt in de dialyse en plasmaferese centra en laten een voldoende bloedflow toe.

17 G laat een bloedflow toe van maximum 100 tot 150ml/min, 18G 80 tot 110 ml/min, indien patient met normale bloeddruk, correcte aders, geen verhoogde viscositeit enz.....Deze naalden zouden een betere standaard zijn voor wekelijks aderlatingen.

Totaal bloedvolume en percentage verwijderd bloed per aderlating

Lengte	Gewicht	Vrouw Aderlating 450 ml	%	Man Aderlating 450 ml	%
1.60 m	50 kg	3291	14	3713	12
1.60 m	75 kg	4116	11	4516	10
1.75 m	60 kg	4071	11	4497	10
1.75 m	90 kg	5061	9	5461	8
1.90 m	75 kg	5100	9	5529	8
1.90 m	90 kg	5595	8	6011	7
1.90 m	105 kg	6090	7	6493	7
2.00 m	80 kg	5672	8	6109	7
2.00 m	110 kg	6662	7	7072	6

Veinviewer



De VeinViewer verbetert de perifere vasculaire toegang met AVIN™ (Active Vascular Imaging Navigation).

VeinViewer projecteert een beeld van de bloedvaten in real time. Op deze manier worden bloedvaten tot 8 mm onder de huid zichtbaar gemaakt wat het aanprikken vergemakkelijkt. Misprikken komt hierdoor minder voor.

De Veinviewer maakt gebruik van near infrared licht. Dit licht wordt door hemoglobine geabsorbeerd en op de huid geprojecteerd. Deze techniek is ongevaarlijk voor patiënt en gebruiker en eenvoudig toe te passen.

Aderlaten (3)

De behandeling kent twee fasen:

- Fase 1: zodra is vastgesteld dat u hemochromatose heeft, krijgt u meestal meteen een aderlating. Als het medisch gezien verantwoord is, krijgt u vervolgens elke week zo'n aderlating. Om het lichaam te laten wennen, kan uw arts besluiten om de eerste twee of drie aderlatingen met tussenpozen van tien tot veertien dagen te laten plaatsvinden. Als uw ferritinegehalte onder de 50 - 100 microgram per liter bloed komt, bent u 'ontijzerd'.
- Fase 2: na ontijzering blijft u onder controle en begint de onderhoudsfase. Afhankelijk van de hoeveelheid ijzer die u opneemt, krijgt u per jaar twee tot twaalf aderlatingen. Voor deze fase stelt uw arts een onderhoudsplan op.

Aderlaten (4)

- Doel van het aderlaten is het (zo snel mogelijk) terugdringen van het ferritinegehalte tot de normaalwaarde (50 $\mu\text{g/L}$)
 - Frequentie van aderlaten wordt in overleg tussen arts en patiënt vastgesteld (kan in sommige situaties 1 x per week zijn)
 - Nadat de normaalwaarde is bereikt, start de onderhoudsfase
 - Doel van de onderhoudsfase is het handhaven van het ferritinegehalte op een waarde lager dan bovengrens van de normaalwaarde 300 $\mu\text{g/L}$
 - De frequentie wordt hierop afgestemd (gem. 1 à ?? per jaar)
 - In principe voor het aderlaten het Hb meten
 - Mannen > 8.0 millimol/liter
 - Vrouwen > 7,5 millimol/liter
- Indien lager: aderlaten uitstellen (of overleg met de arts)
- Bloeddruk meten voor en na de aderlating

Protocol aderlaten

- In het protocol aderlaten wordt de aanpak en werkwijze beschreven van het aderlaten
- Het gebruik van een protocol bevordert een uniforme werkwijze
- Het gebruik van een protocol leidt er toe dat de behandeling iedere keer hetzelfde is, waardoor patiënten “weten waar ze aan toe zijn”
- Voorwaarde is dat alle medewerkers werken conform het protocol
- Een voorbeeld van een protocol is te downloaden van www.hemochromatose.nl

Erythrocytaferese



- Een selectieve machinale afname van rode bloedcellen
- 400-1500 ml rode bloedcellen per keer
- Fysiologische zout of eiwitoplossingen als compensatievloeistof
- Citraat als antistollingsmiddel

Vergelijking aderlatingen - erythrocytaferese

	Aderlatingen	Erythrocytaferese
Leeftijd	53	55
Ferritine (start)	1346	1688
Ferritine (Einde)	43	72
IJzer gemob.	200-250	524
Aantal behandelingen	32	11
Duur beh. (maanden)	17	6

Dieet 1

- 1 jaar lang een zeer streng Fe beperkend dieet komt overeen met 2 tot 3 aderlatingen van 500 ml. per jaar.
- Neem niet te veel rood vlees, gebruik geen orgaanvlees (lever m.n.)
- Vit C versterkt de opname van ijzer, dus niet tijdens het eten.
- Thee (tannine) tijdens de maaltijd beperkt (tot 30%) de opname van ijzer.
- Let op vitamine preparaten want vaak veel ijzer toegevoegd.
- Beperk alcoholgebruik

Dieet 2



Product

Mg. Fe per 100 g

•Tarwezemelen	11,7
•Stroop	11,5
•Orgaanvlees	10,0 – 15,0
•Tahin, sesampasta	8,0 – 21,0
•Karnem. gortepap	39,8
•Cacaopoeder	15,0
•Kinderbiscuit	10,0
•Witbrood	1,0
•Ei	1,8 – 2,3
• Spinazie	1,3
•Kip	1,3
•Pinda's	1,7