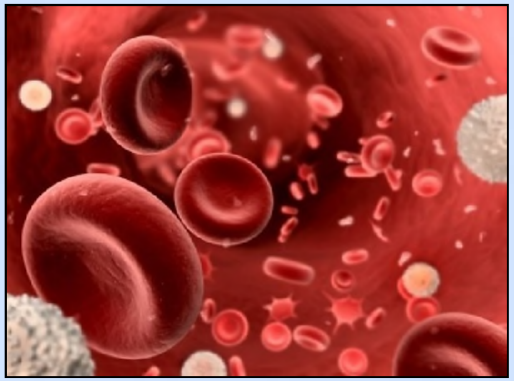
Hemochromatose Vereniging Nederland

HVN

Leren leven
met
hereditaire hemochromatose

Dr. Menno van der Waart



Hemochromatose ofwel ijzerstapeling

- **Komt een patiënt met klachten bij de huisarts**

  - Chronische vermoeidheid én/of
  - Gewrichtsklachten én/of
  - Buikpijn én/of
  - Etc. etc

- **Deze klachten komen voor bij verschillende ziektes**

  - Lyme
  - Q-koorts
  - Reuma
  - …….
  - Hemochromatose

- **Lastige diagnose voor een arts**

Klachten bij hemochromatose* (%)

- Niet specifiek, niet eenduidig
- Hemochromatose patiënten en gezonde mensen hebben zelfde soort klachten

KLACHTEN	HEMOCHROMATOSE PATIËNTEN (152)	"GEZONDE" MENSEN (22394)
verminderde gezondheid	41,9	41,4
vermoeidheid	27,4	26,5
gewrichtsklachten	36,3	41,6
buikpijn	8,1	9,6
impotentie	26,8	35,9
hartklachten	25,0	25,1
suikerziekte	5,6	8,4
leveraandoeningen	8,1	4,1

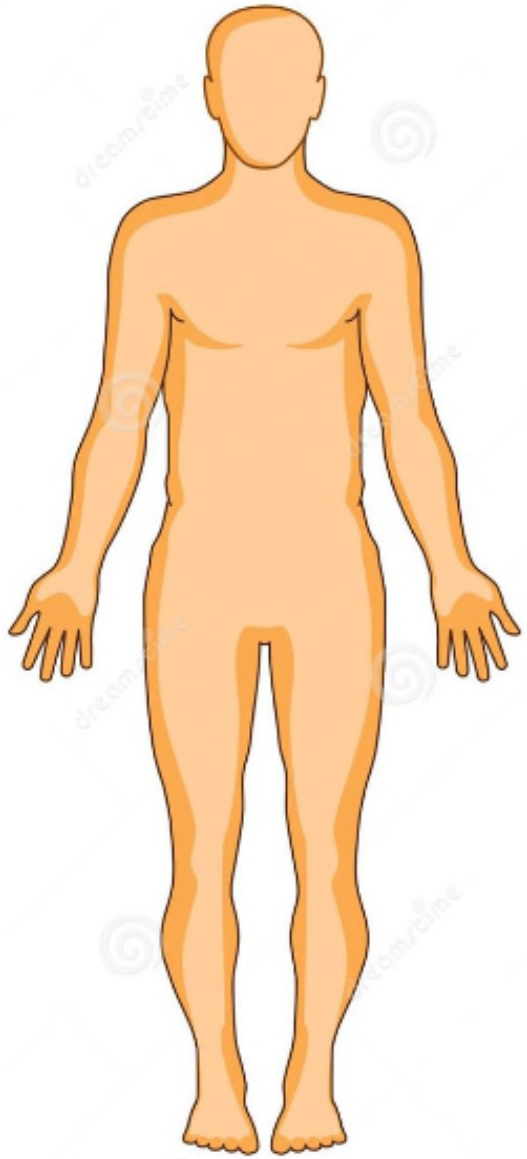
* Beutler *et al.,* The Lancet **359**, 211, 2002

Klachten bij hemochromatose* (%)

KLACHT/ORGAAN	PATIËNTEN	TOELICHTING
hypofyse	61	vermoeidheid
gewrichten	64	artrose, pseudojicht
buik	0	pijn
Schildklier	32	Verminderde functie
geslachtsorgaan	56	libidoverlies, impotentie
hart	55	ritme stoornis, hartfalen
alvleesklier	50	suikerziekte
lever	52	fibrose, cirrose, kanker
huid	0	Bruinkleuring

* HVN gegevens

Mogelijk aangetaste organen / gebieden



- ◀ hypofyse
- ◀ schildklier
- Schouder ▶
- ◀ hart
- ◀ huid
- alvleesklier ▶
- lever ▶
- ◀ buik
- heup ▶
- pols ▶
- ◀ vingers
- ◀ knie
- ◀ enkel

Diagnose hemochromatose

- Er worden verhoogde waardes in het bloed gevonden

  - ferritine > 300 µg/l
  - transferrine verzadiging > 45%
  - ijzer > 30 µmol/l

- Andere oorzaken van verhogingen moeten worden uitgesloten
  - ontstekingen (CRP-bepaling), infecties, metabool syndroom, alcohol, tumoren etc.

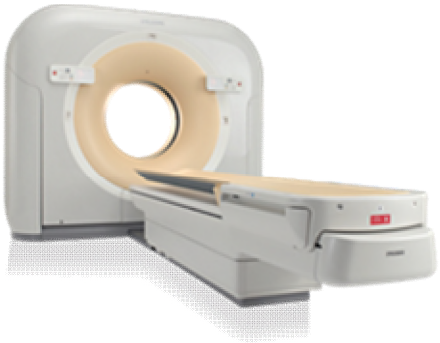
- DNA onderzoek: heeft patiënt een dubbele HFE-gen mutatie?

- Soms: leveronderzoek (echo, CT-scan, fibroscan, MRI, biopt)

Leveronderzoek (1)

ECHO

- milde, snelle methode
- scan m.b.v. geluidsgolven
- cirrose te zien, fibrose niet
- beperkt bruikbaar



CT-SCAN

- contrastvloeistof nodig
- scan m.b.v. röntgen in tunnel
- kwalitatieve gegevens

FIBROSCAN

- milde, snelle methode
- scan m.b.v. geluidsgolven
- meet fibrose
- kwalitatieve gegevens

Leveronderzoek (2)

MRI

- contrastvloeistof nodig
- scan m.b.v. magnetisch veld in tunnel
- kwantitatieve gegevens
- beste methode

BIOPT

- invasief
- kan pijnlijk zijn
- kans op nabloeding
- mogelijke foute interpretatie t.g.v. niet-homogeen verdeelde afwijkingen

Hereditaire (erfelijke) hemochromatose (HH) - Diagnose

- Circa 1 op de 200 Nederlanders heeft een dubbele HFE-gen mutatie, is homozygoot
- Homozygoten **kunnen** last krijgen van ijzerstapeling
- Slechts 1 op de 10 homozygoten krijgt daadwerkelijk ijzerstapeling (ca. 8000 patiënten in Nederland)
- Onduidelijk waarom penetrantie (daadwerkelijk ijzerstapeling) zo laag is; kennelijk spelen ook andere factoren een rol, zoals andere mutaties, afwijkende suiker- en/of vetstofwisseling, metabool syndroom
- Een dubbele HFE-gen mutatie ontstaat bij overerving van vader **en** moeder
- Ziekteverschijnselen ontstaan bij mannen meestal na 40^{e} en bij vrouwen na 50^{e} levensjaar; menstruatie beschermt

Fases bij hereditaire hemochromatose

➢ Sluimer fase	wel al ijzerstapeling, maar (bijna) geen klachten
➢ Diagnose fase	patiënt komt met klachten bij arts; diagnose wordt gesteld
➢ Ontijzerings fase	periode van aderlatingen totdat ferritine waarde weer normaal is; het teveel aan ijzer is verwijderd
➢ Onderhouds fase	levenslang regelmatig aderlaten om ferritine op normaalwaarde te houden; ijzer in het lichaam blijft op juiste niveau

Vroegtijdige diagnose is belangrijk

- Voorkomt of minimaliseert klachten
- Levensverwachting als voor ieder ander
- Patiënt kan maatschappelijk beter blijven functioneren
- Geen negatief effect op carrière perspectief
- Minder zorgkosten voor onderzoek en behandeling
- Geen kans op uitsluiting of verhoogde premies bij verzekeringen en leningen

De rol van ijzer in ons lichaam

- IJzer is belangrijk, het zit o.a. in:
  - beenmerg, waar rode bloedcellen (erytrocyten) worden gemaakt
  - hemoglobine, een onderdeel van erytrocyten
  - macrofagen, opruimcellen van verouderde erytrocyten
  - bloed, gebonden aan het transporteiwit transferrine
  - weefsels, gebonden aan het opslageiwit ferritine
  - spieren, gebonden aan het eiwit myoglobine

- IJzer wordt uit voedsel via de darm opgenomen

- IJzer wordt vrijwel uitsluitend uitgescheiden via zweet en huid

- Onder “gezonde” omstandigheden wordt net zoveel ijzer opgenomen als uitgescheiden

GEZONDE IJZERSTOFWISSELING

beenmerg
aanmaak erytrocyten
~100 mg ijzer

erytrocyten
~2200 mg ijzer

20-25
mg ijzer/
dag

bloed:
ijzer-transferrine
~3 mg ijzer

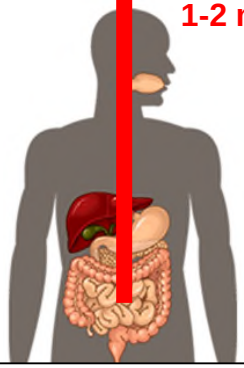
opslag
(lever, spieren, cellen)
~500 mg ijzer

bloedafbraak
reserve ijzer
(milt, lever, beenmerg)
0-1200 mg ijzer

menstruatie
~1 mg ijzer/dag

ijzer naar bloed
1-2 mg/dag

verlies via zweet/huid
1-2 mg ijzer/dag

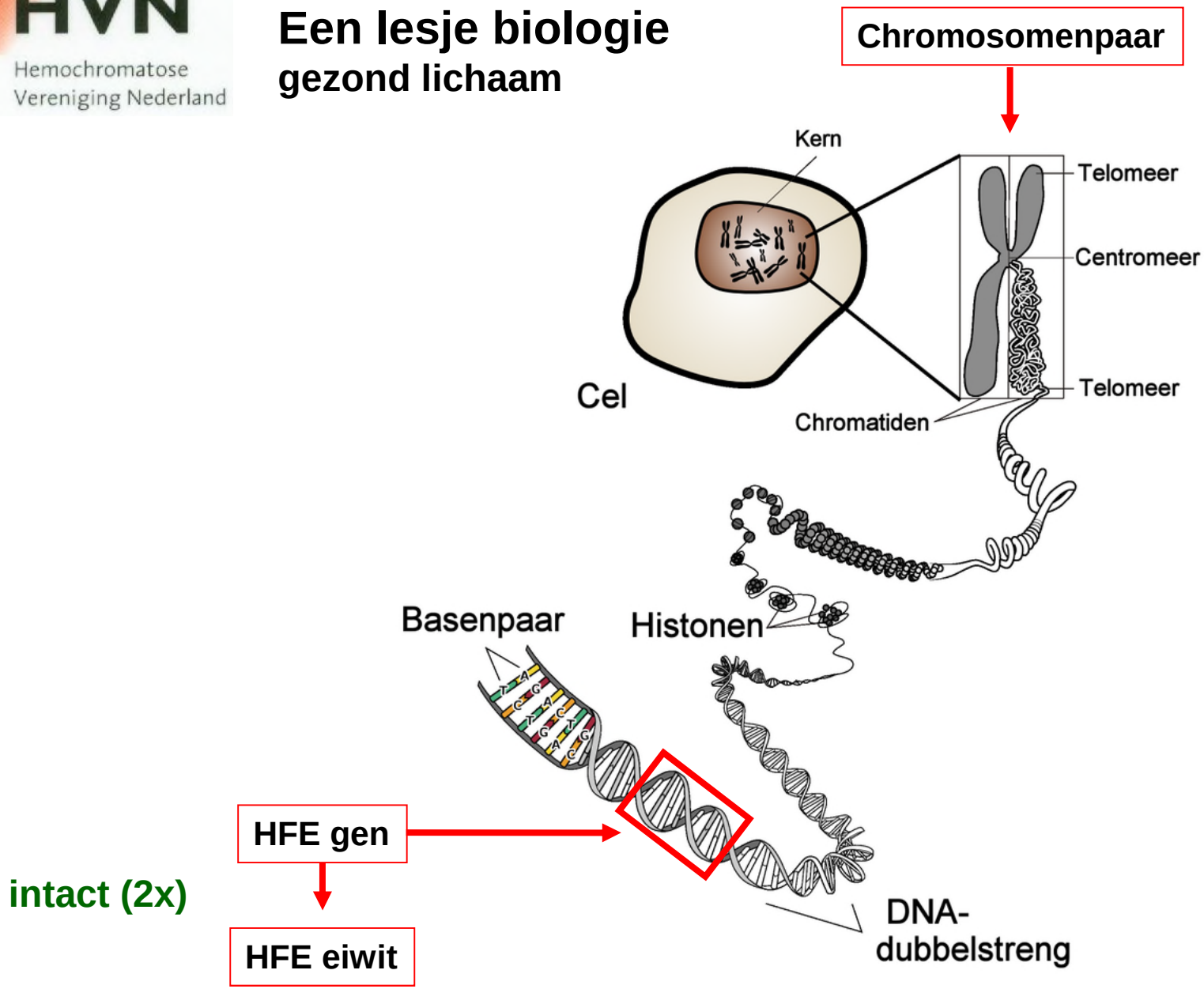


ijzer in voedsel
~10-15 mg ijzer/dag

IJzerstofwisseling bij hemochromatose patiënt

- Er wordt teveel ijzer via de darm uit voedsel opgenomen: 2-5 mg i.p.v. 1-2 mg/dag
- Dat teveel wordt niet uitgescheiden maar in eerste instantie gebonden aan transferrine en ferritine
- Transferrine raakt daardoor oververzadigd: meer dan 45%
- Ferritine wordt extra aangemaakt: stijgt boven 300 µg/l
- Het teveel aan ijzer gaat als “vrij” ijzer circuleren: gevaarlijke situatie
- Het teveel aan ijzer wordt opgeslagen in organen en weefsels
- Organen en weefsels raken door dit ijzer ontregeld: klachten zijn het gevolg
- Orgaanschade **kan** ontstaan bij ferritine waarden boven 1000 µg/l

Een lesje biologie
gezond lichaam



IJzeropname in een gezond lichaam

- IJzeropname staat onder controle van een aantal eiwitten:

  - HFE-eiwit
  - Hepcidine
  - Ferroportine
  - Transferrine

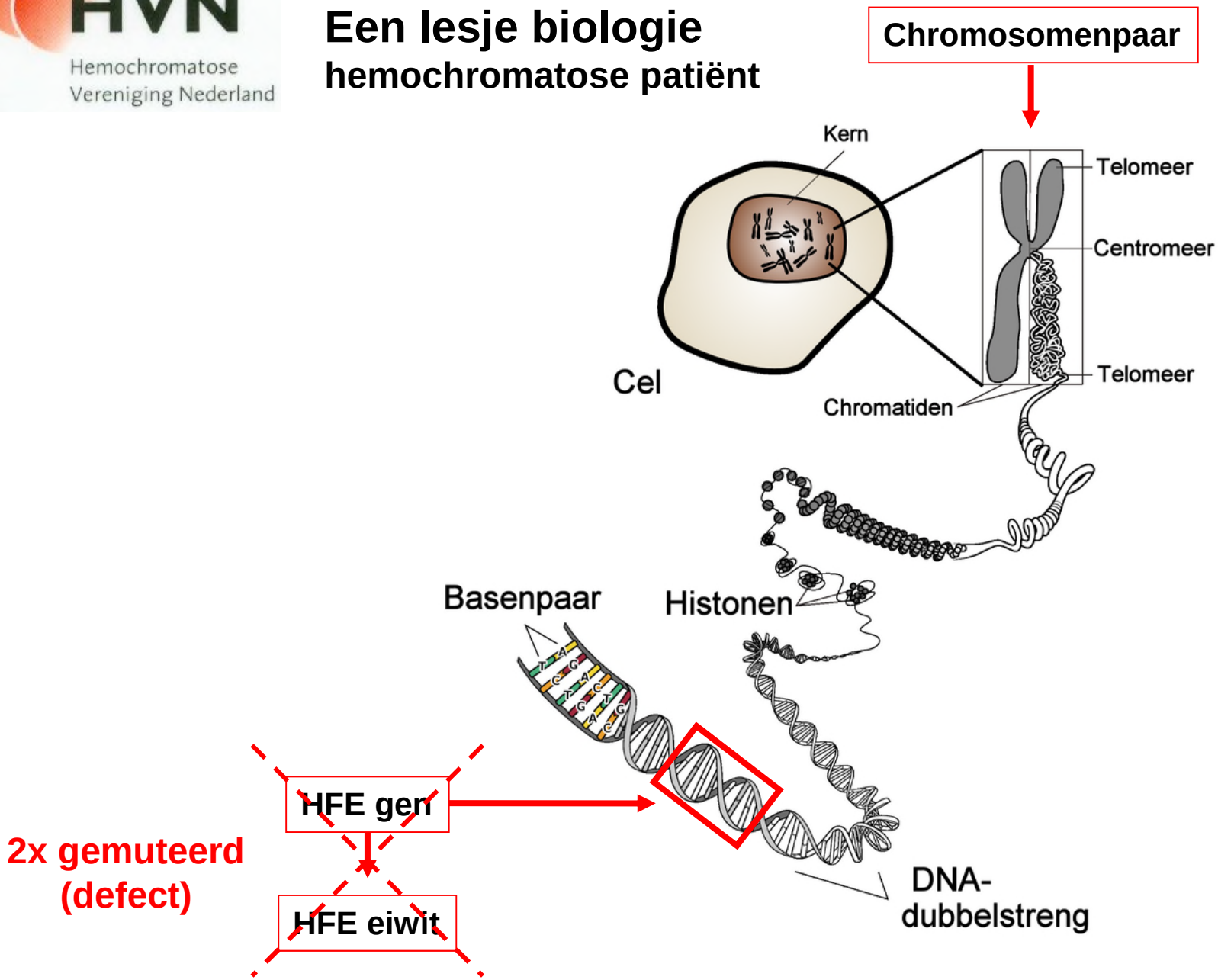
- HFE-eiwit, samen met andere eiwitten, regelen hepcidine aanmaak in de lever

- Hepcidine gaat naar dunne darm

- In dunne darm zit ferroportine, een soort sluisje waardoor ijzer in het bloed komt

- Als teveel ijzer dreigt binnen te komen zorgt hepcidine voor uitschakeling van ferroportine, de sluis gaat dicht, ijzer kan niet meer worden opgenomen in het bloed

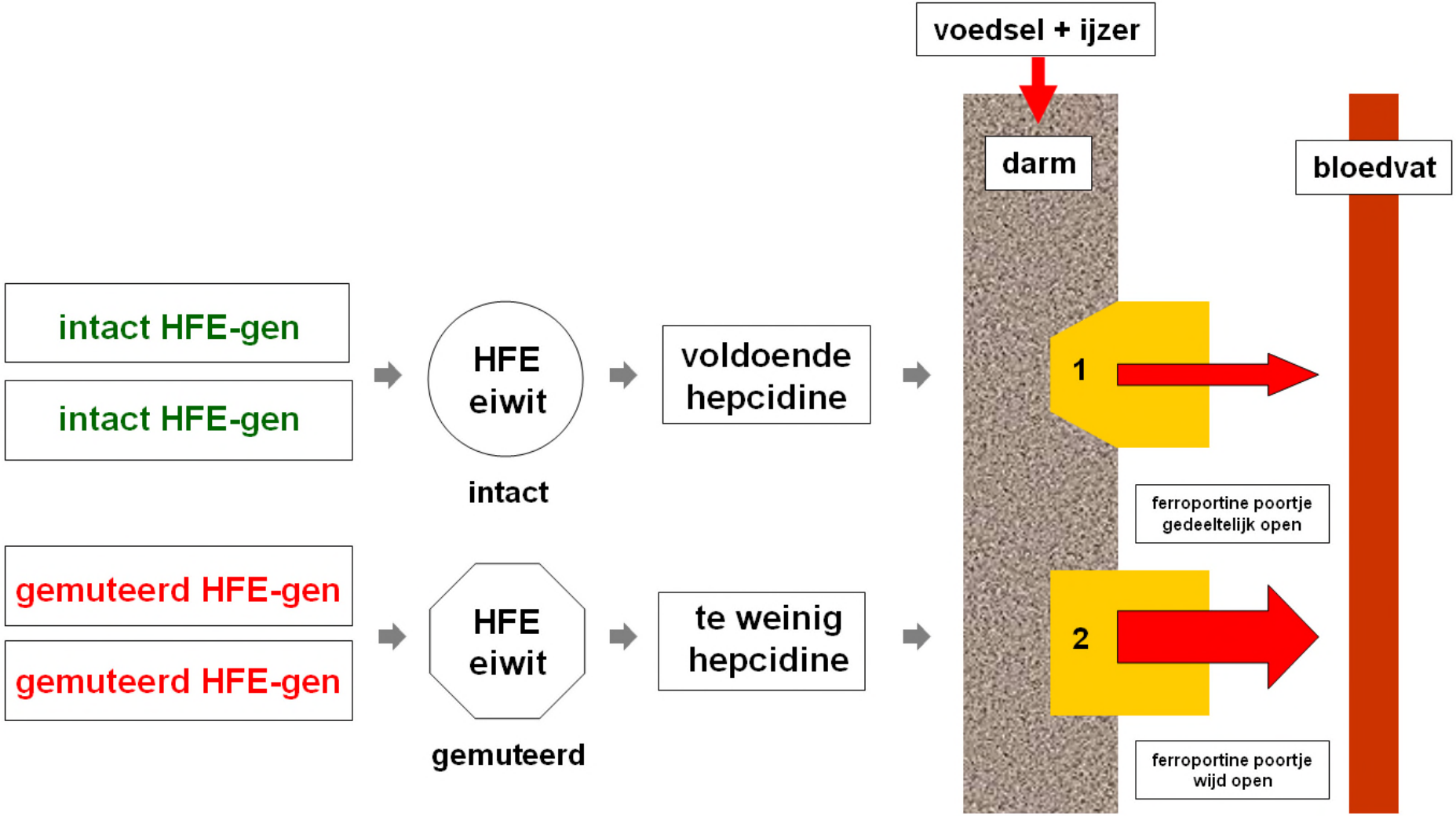
Een lesje biologie
hemochromatose patiënt



IJzeropname bij hemochromatose patiënt

- HFE-gen is in beide chromosomen gemuteerd, d.w.z. gewijzigd
- Deze mutatie heet C282Y/C282Y: de patiënt is homozygoot
- Een (zeldzame) variatie is C282Y/H63D; levert milde hemochromatose op
- Door deze mutaties wordt HFE-eiwit veranderd
- Daardoor wordt de hepcidine aanmaak in de lever afgeremd
- Door te weinig hepcidine blijft de ferroportine sluis in de dunne darm open staan
- Daardoor wordt ijzer meer dan nodig opgenomen in het bloed

Effect HFE-mutatie op ijzeropname



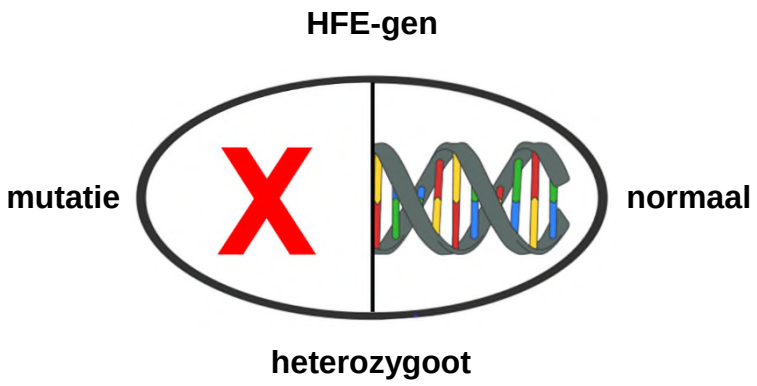
Vormen van hemochromatose

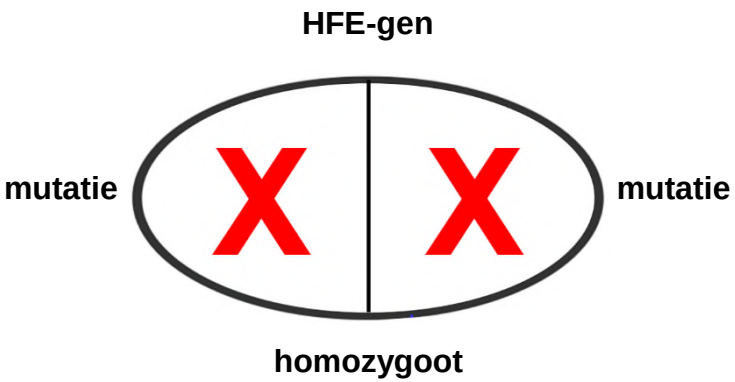
- **Primaire (erfelijke) hemochromatose**
  - HFE geassocieerd: C282Y/C282Y of C282Y/H63D
  - Niet-HFE geassocieerd: door mutaties in genen die coderen voor hepcidine, ferroportine, transferrine, hemojuveline (leidt tot hemochromatose bij jongeren)
  - Een aantal andere, meer zeldzame, ziektebeelden

- **Secundaire hemochromatose**
  - Stapeling als gevolg van bloedtransfusie vanwege anemie (“bloedarmoede”): problemen met de aanmaak,
    afbraak of vorm van erytrocyten
  - Diverse andere oorzaken: metabool syndroom, chronische leverziektes

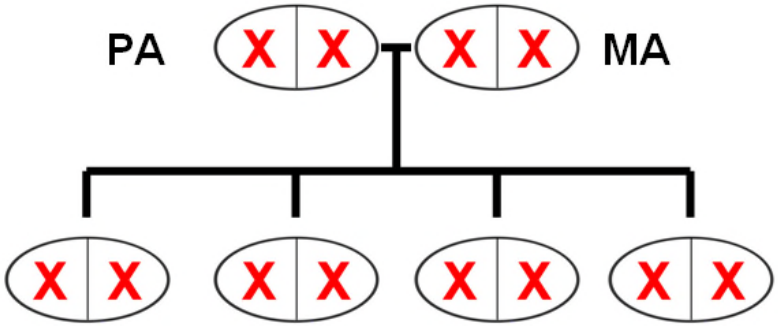
Hoe word je homozygoot?

- Door overerving van gemuteerd HFE-gen van vader én moeder
- Deze vorm van overerving heet autosomaal recessief
- Vader én moeder hebben in één of beide HFE-genen een mutatie
- Als er sprake is van één mutatie is de drager “heterozygoot”
- Een heterozygoot (10% van de Nederlandse bevolking) kan zelf nooit hemochromatose krijgen
- Heterozygote ouders kunnen de ziekte wel aan hun kinderen doorgeven

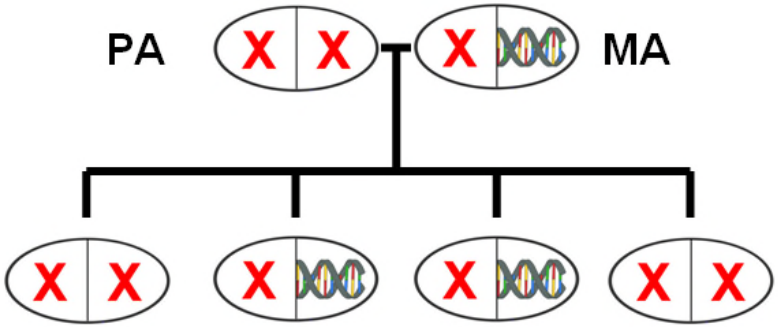




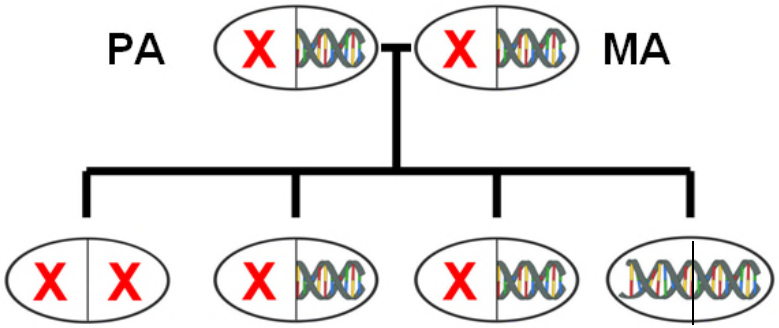
Overdracht van HFE-mutatie van ouder naar kind



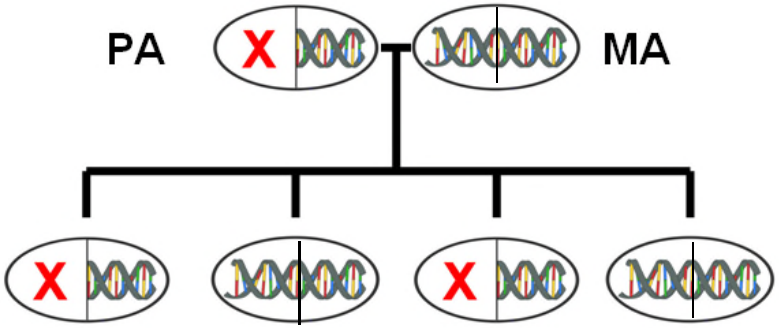
100% kans op homozygoot



50% kans op homozygoot



25% kans op homozygoot



0% kans op homozygoot

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Familiescreening van homozygoten

- DNA onderzoek van partner: indien geen hetero- of homozygotie wordt gevonden lopen kinderen geen risico op homozygotie
- Indien partner wel hetero- of homozygoot is kúnnen kinderen homozygoot zijn; na hun 18e jaar DNA screening laten doen
- Broers en zussen van homozygoot kunnen óók homozygoot zijn; laat ze screenen
- Ouders, indien nog in leven, kunnen homozygoot zijn; laat ze screenen
- Geïdentificeerde homozygoten controleren op ijzerstapeling (bloedonderzoek); indien geen afwijkingen worden gevonden, bloedonderzoek elke 3 jaar herhalen
- DNA screening gebeurt in gespecialiseerde klinieken door klinisch genetici

Familiescreening van homozygoten

- DNA onderzoek van partner: indien geen hetero- of homozygotie wordt gevonden lopen kinderen geen risico op homozygotie
- Indien partner wel hetero- of homozygoot is kúnnen kinderen homozygoot zijn; na hun 18e jaar DNA screening laten doen
- Broers en zussen van homozygoot kunnen óók homozygoot zijn; laat ze screenen
- Ouders, indien nog in leven, kunnen homozygoot zijn; laat ze screenen
- Geïdentificeerde homozygoten controleren op ijzerstapeling (bloedonderzoek); indien geen afwijkingen worden gevonden, bloedonderzoek elke 3 jaar herhalen
- DNA screening gebeurt in gespecialiseerde klinieken door klinisch genetici

Behandeling van hemochromatose

- Eerste keus: aderlaten (flebotomie), vergelijkbaar met bloeddonatie
- Alternatief: erytrocytaferese, lijkt op nierdialyse
- Maagzuurremmers (protonpompremmers): hebben een remmend effect op ijzeropname
- Verstandig eten en drinken
- In bijzondere gevallen: toepassing van ijzervangers; deze middelen hebben veel bijwerkingen

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Aderlaten: ontijzeringsfase

- Als hemochromatose is vastgesteld wordt z.s.m. begonnen met aderlaten, bij voorkeur wekelijks, evt. om de andere week
- Door aderlaten wordt het teveel aan ijzer uit het lichaam verwijderd
- Per keer wordt (meestal) 0,5 liter bloed afgetapt en daarmee 200-250 mg ijzer verwijderd
- Na elke aderlating maakt het lichaam binnen een paar dagen nieuw bloed aan
- Daarbij wordt gebruik gemaakt van het gestapelde ijzer; de ijzervoorraad daalt, de ferritine waarde daalt ook
- De daling van het ijzer wordt gevolgd aan de hand van de ferritine bepaling
- Het aantal benodigde aderlatingen hangt af van de ernst van de stapeling; meestal een aantal maanden tot soms 1-2 jaar
- Aderlatingen gaan door totdat ferritine tussen 50 en 100 µg/liter is gekomen

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Aderlaten: onderhoudsfase

- Zodra ferritine tussen 50-100 µg/liter is gekomen start de onderhoudsfase
- Sommige artsen houden als gewenste bovengrens 200-300 µg/liter aan, anderen prefereren 100 µg/liter
- Als ondergrens wordt meestal 50 µg/liter aangehouden
- In de meeste gevallen is aderlaten 2-3 keer per jaar voldoende, maar soms (veel) vaker

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Aderlaten: ervoor en erna

- **Van te voren Hb gehalte bepalen**
  - mannen 8,5 – 10,5 mol/liter
  - vrouwen 7,5 – 9,5 mol/liter
  - indien te laag: bloedarmoede, aderlaten uitstellen

- **Bloeddruk voor en na aderlaten meten**
  - bij voorkeur 120/80
- **Overige maatregelen**
  - eventueel van te voren aspirine slikken: verdunt het bloed
  - van te voren en na afloop extra drinken; 1,5-2 liter/dag
  - eventueel paar dagen na aderlaten ferritine waarde laten controleren

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

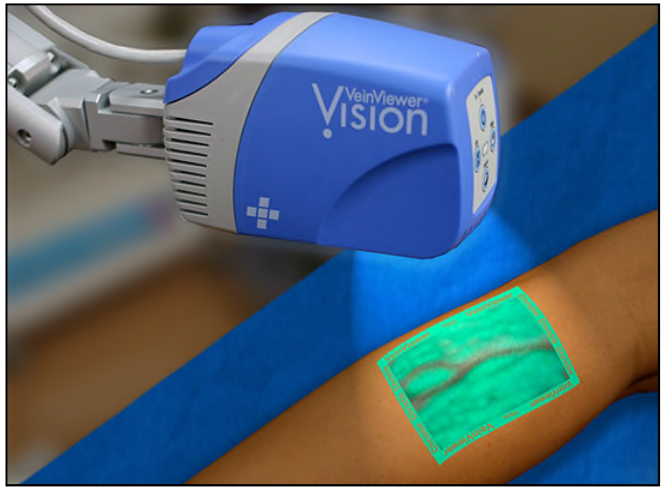
Aderlaten: behandeling

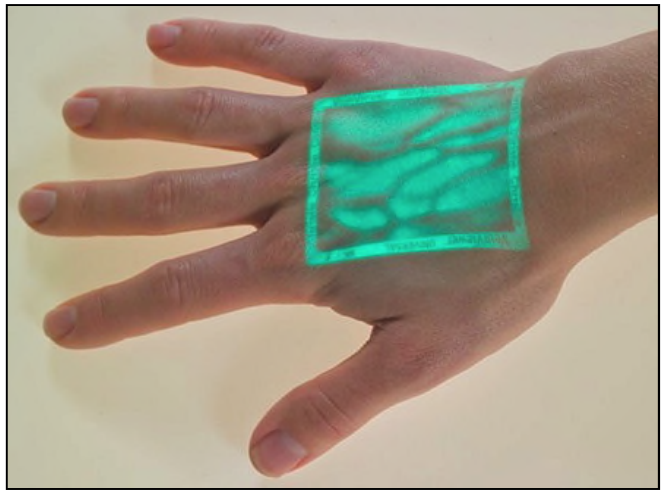
- Aderlaten gebeurt in het ziekenhuis; kan ook bij de bloedbank
- Patiënt ligt of zit, ter keuze
- Behandeling duurt meestal 15-20 minuten
- Na afloop kan de patiënt direct naar huis
- Huidverdovende crème kan pijnlijk prikken verzachten; arm opwarmen helpt ook
- Bij veelvuldig prikken ontstaat littekenweefsel; dunnere naalden helpen
- Dunne aderen zijn moeilijk aan te prikken; een veinviewer kan helpen
- Gemiddeld wordt een halve liter per keer afgetapt; minder of meer kan, afhankelijk van het lichaamsgewicht
- Patiënt kan zich na aderlaten soms wat slap of moe voelen

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Veinviewer

- M.b.v. infrarood licht worden aderen tot 8 mm onder de huid zichtbaar
- Aanprikken wordt eenvoudiger, kans op misprikken kleiner
- Eenvoudige patiëntvriendelijke techniek





HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Erytrocytaferese: alternatief voor aderlaten

- Bloed wordt afgetapt, rode bloedcellen worden verwijderd, rest gaat terug
- Er zijn twee prikken per keer nodig; soms kan met één prik worden volstaan
- Dunne naalden zijn niet mogelijk
- Behandeling langer dan aderlaten
- Door noodzakelijk gebruik van anti-stollings middelen soms bijwerkingen (tintelingen)
- Alleen in gespecialiseerde ziekenhuizen
- Circa driemaal zo effectief als aderlaten

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Effectiviteit van aderlaten *vs* erytrocytaferese *

	Aderlaten	Erytrocytaferese
Aantal patiënten	6	6
Ferritine start (µg/l)	1698	2842
Ferritine eind (µg/l)	104	83
Aantal behandelingen	28	15
Duur (weken)	36	42

*) Rombout-Sestrienkova *et. al.,* Journal of Clinical Apheresis, ingediend 2016
Gegevens tijdens ontijzeringsfase

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Effectiviteit maagzuurremmers in onderhoudsfase*

	aderlaten zonder en met remmers**	
	zonder	met
Patiënten (n)	12	12
Leeftijd (jaar)	70	70
Aderlaten (per jaar)	3,2	0,5
Onderzoektijd (jaar)	3	3

*) Aerts *et al.,* Clin. Gastroenterology and Hepatology, **14**, 147, 2016

**) Diverse producten; 20-40 mg/dag

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Verstandig eten en drinken

- Een zeer streng ijzer-arm dieet helpt (een beetje): 1-2 aderlatingen per jaar minder
- IJzer in dierlijk voedsel wordt beter opgenomen dan ijzer in plantaardig voedsel
- Vermijd rood en orgaanvlees, neem veel groenten en fruit
- Drink geen vitamine C rijke dranken (sinaasappelsap) bij het eten; zuur stimuleert ijzeropname
- Drink liever thee bij het eten; remt ijzeropname
- Gebruik geen vitamine preparaten met een hoog ijzergehalte
- Beperk het nuttigen van alcoholhoudende dranken
- Maar: blijf vooral genieten van het leven!

IJzer in voedsel (mg/100 g)

- Vlees
  - kippenlever 9,7
  - kip 0,8
- Vis/schelpdier
  - oesters 7,0
  - tonijn 1,9
- Groenten
  - basilicum 9,0
  - spinazie 2,0
  - broccoli 0,6
- Brood
  - tarwezemel 11,5
  - volkoren 2,0
- Fruit
  - abrikozen 4,0
  - aardbei 0,5
- Noten
  - sesamzaad 8,0
  - pinda's 1,9
- Peulvruchten
  - kidneybonen 6,4
  - snijbonen 0,5

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Hemochromatose: toekomstverwachting

- Hemochromatose is een chronische ziekte, het vereist levenslang onderhoud
- Sommige klachten kunnen verdwijnen na ontijzering
  - vermoeidheid
  - buikpijn
  - huidverkleuring
  - milde leverklachten
- Sommige klachten blijven maar worden niet erger
  - hart
  - gewrichten
  - sexuele klachten
  - ernstige leverklachten
- Sommige klachten kunnen verminderen, maar niet altijd
  - suikerziekte
  - leveraandoeningen
- Mits tijdig en goed behandeld is de levensverwachting gelijk aan die van ieder ander

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Hemochromatose: samenvatting

- Hemochromatose kent geen specifieke klachten en/of ziekteverschijnselen
- De diagnose wordt vaak te laat gesteld, hetgeen kan leiden tot ernstige ziekteverschijnselen
- Belangrijke indicatoren zijn het ferritine gehalte en de transferrine verzadiging
- Hemochromatose treedt bij mannen meestal na hun 40^{e} en bij vrouwen na hun 50^{e} levensjaar op
- Behandeling vindt meestal plaats door aderlaten
- Een alternatief voor aderlaten is erytrocytaferese
- Er zijn medicijnen maar met veel bijwerkingen
- Het is een chronische ziekte die levenslange behandeling noodzakelijk maakt
- Mits tijdig en adequaat behandeld is de levensverwachting gelijk aan die van ieder ander

Informatie over hemochromatose

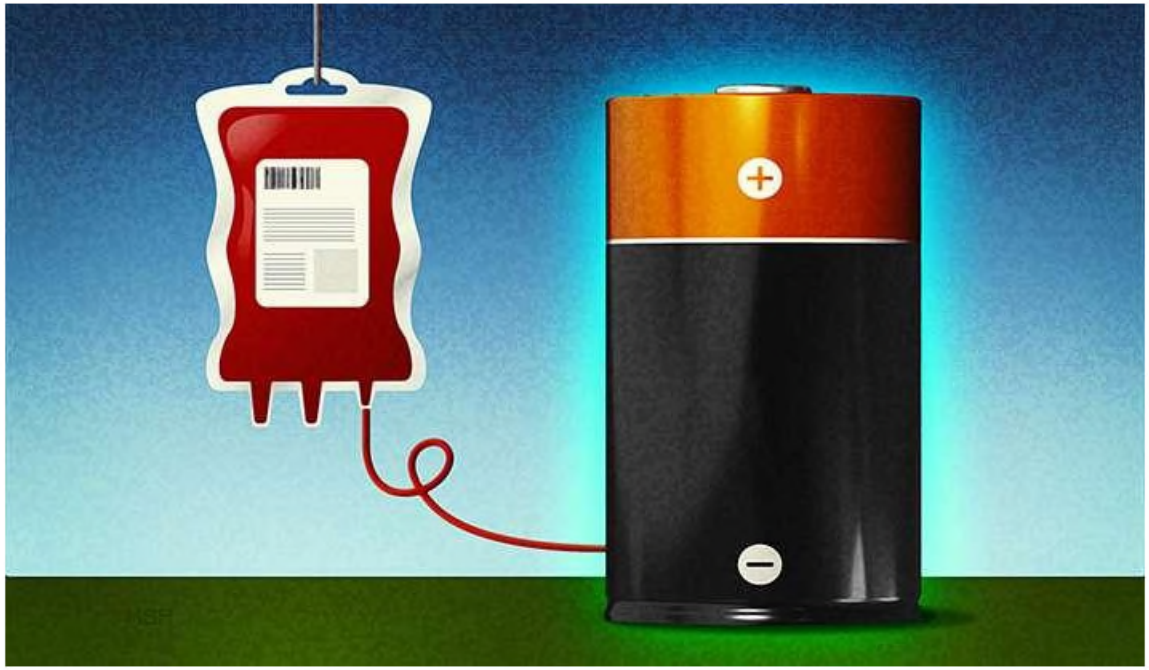
- Voor patiënten
  - website www.hemochromatose.nl
  - contactdagen, 4x per jaar
  - ijzerwijzer, 4x per jaar
  - brochure: Wat is hemochromatose?
  - flyer: Hemochromatose, een nieuwe kijk op een oude ziekte
  - zorgboek

- Voor artsen
  - medische richtlijn (in revisie)
  - DVD (trailer op YouTube www.youtube.com/watch?v=tlaJSlqR2Zc

HVN
Hemochromatose
Vereniging Nederland

Toekomst Perspectief ?

Are Blood Batteries in Our Future?



www.rdmag.com/article/2016/10/**are-blood-batteries-our-future**

Oct 20, 2016 - Scientists at Yale University have discovered a molecule in **blood** that could help produce more efficient lithium **batteries**. (Credit: Michael S.