

Haemochromatose anno 2020

*Haemochromatose vereniging Nederland
Weert, 7 maart 2020*

*Dr Ger Koek, MDL arts
Maastricht Universitair Medisch Centrum
Onderzoeksschool NUTRIM*



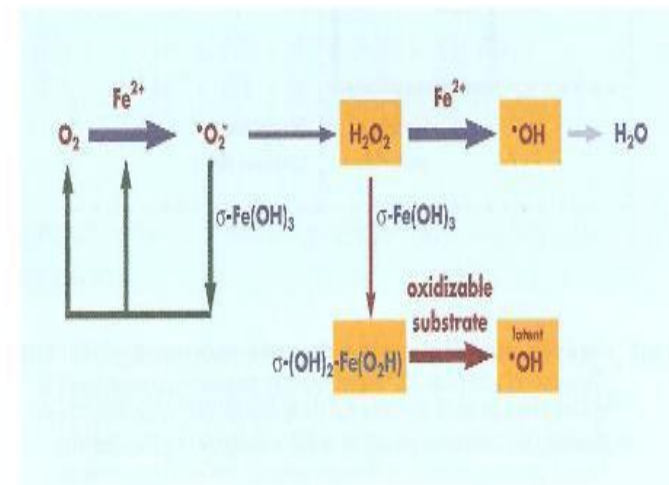
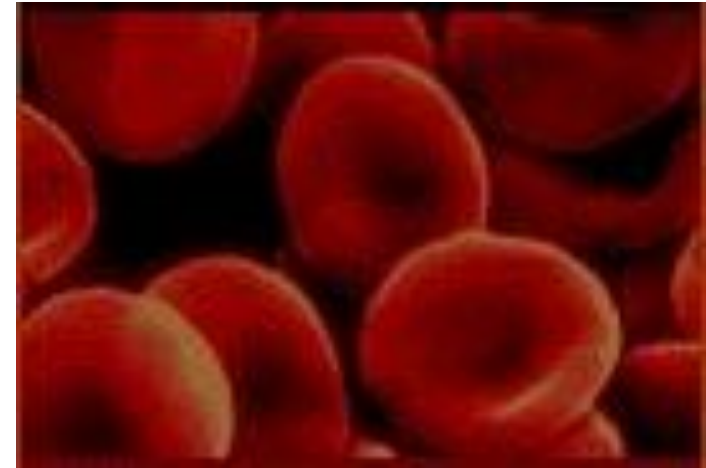
IJzer; essentieel voor leven

- Aardkorst bestaat voor 5% uit ijzer
- Fe speelt cruciale rol bij het begin van leven op aarde
- Proterozoïcum 2500 tot 540 miljoen jaar geleden
- Grote concentraties ijzer in zeeën oxideerden en sloegen neer op de bodem
- Complexere organismen met enzymen, cytochromen, waarvoor ijzer in de cel nodig is.



Functie van ijzer in de mens

- Transitie-metaal Fe^{2+} en Fe^{3+}
- Processen
 - O_2 -transport
 - Aanmaak DNA, RNA, eiwitten
 - Energiehuishouding (mitochondriën)
 - Elektronen-transport (cytochroom, Fe-S eiwitten)
- Fenton-reactie >> ontstaan superoxides
 - Oxidatieve stress
 - DNA-schade en fibrosevorming
- Bescherming: Aan transferrine gebonden Fe voorkomt radicaal vorming

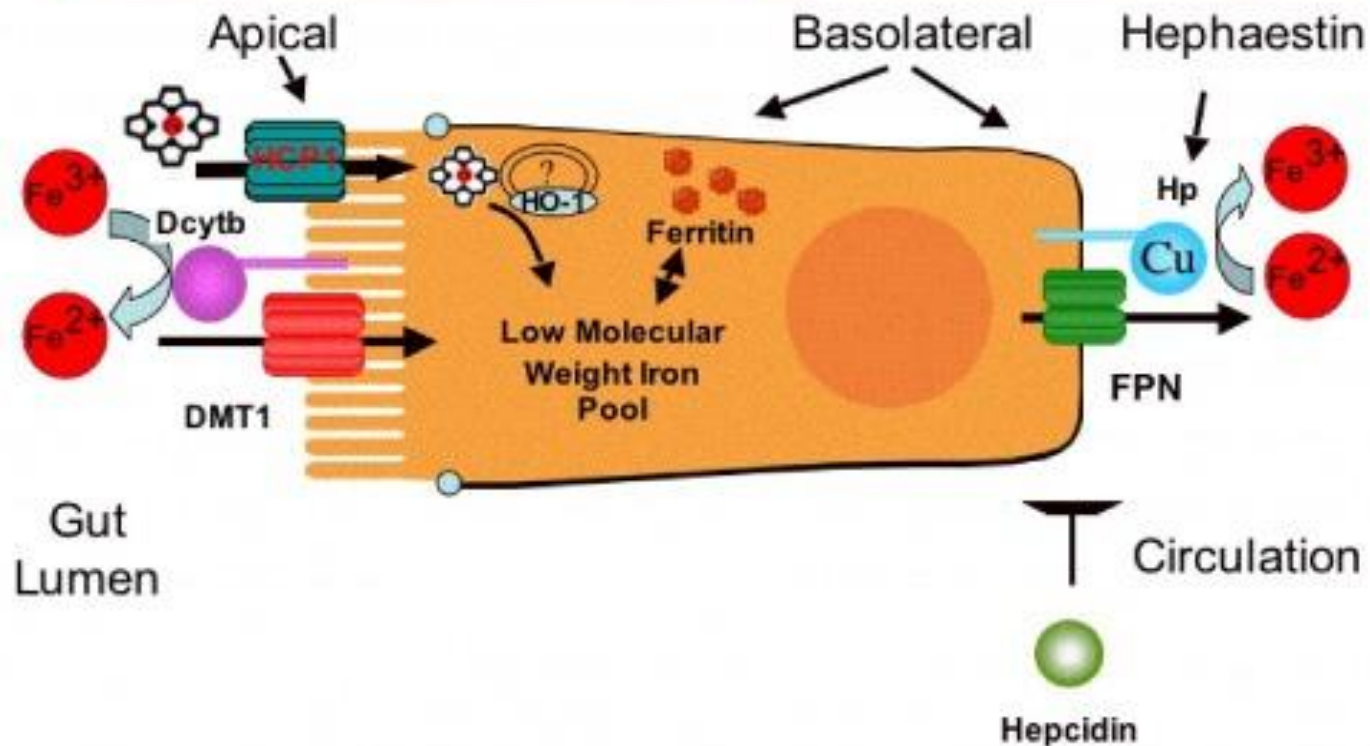


Waar bevindt zich het lichaamsijzer?

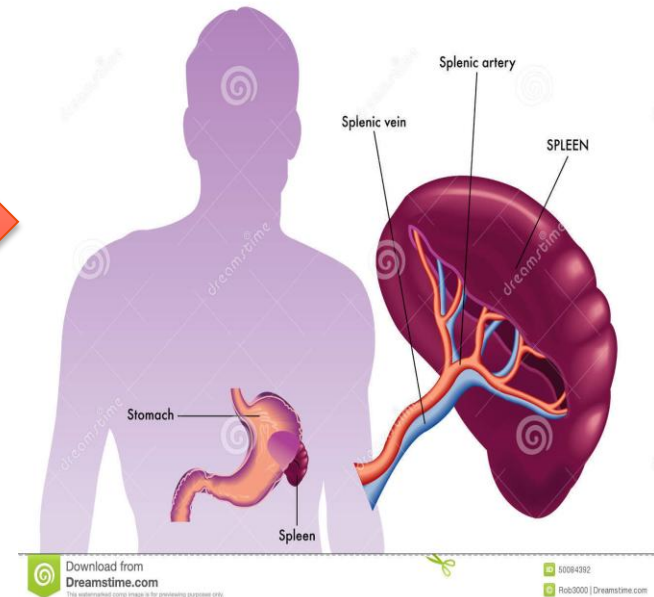
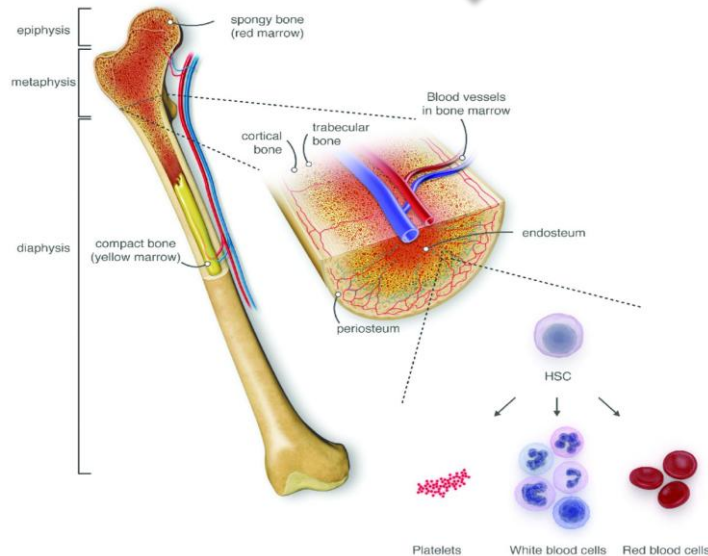
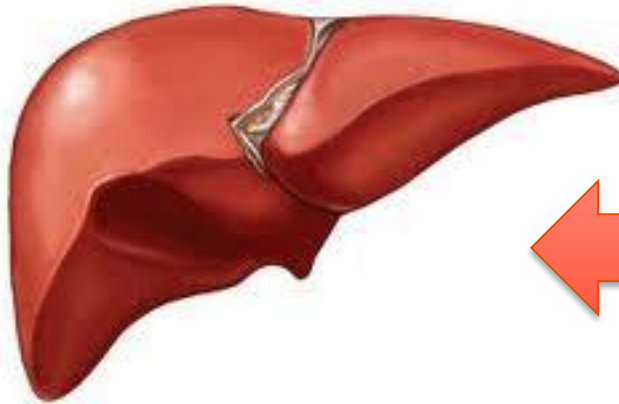
- IJzer 35 – 45 mg/kg lichaamsgewicht
 - 2.450-3150 g bij volwassene van 70kg
 - 60 – 70 % in hemoglobine
 - 10 % in myoglobine/cytochromen/Fe-houdende enzymen
 - 20 – 30 % in ferritine/hemosiderine
- Geen ijzer-uitscheiding, wel verlies (m.n. ♀)
 - Regulatie dus via opname (begin dunne darm)

Ijzer opname door de darmcel

Iron Transport through the Enterocyte



flexibele IJzerpool

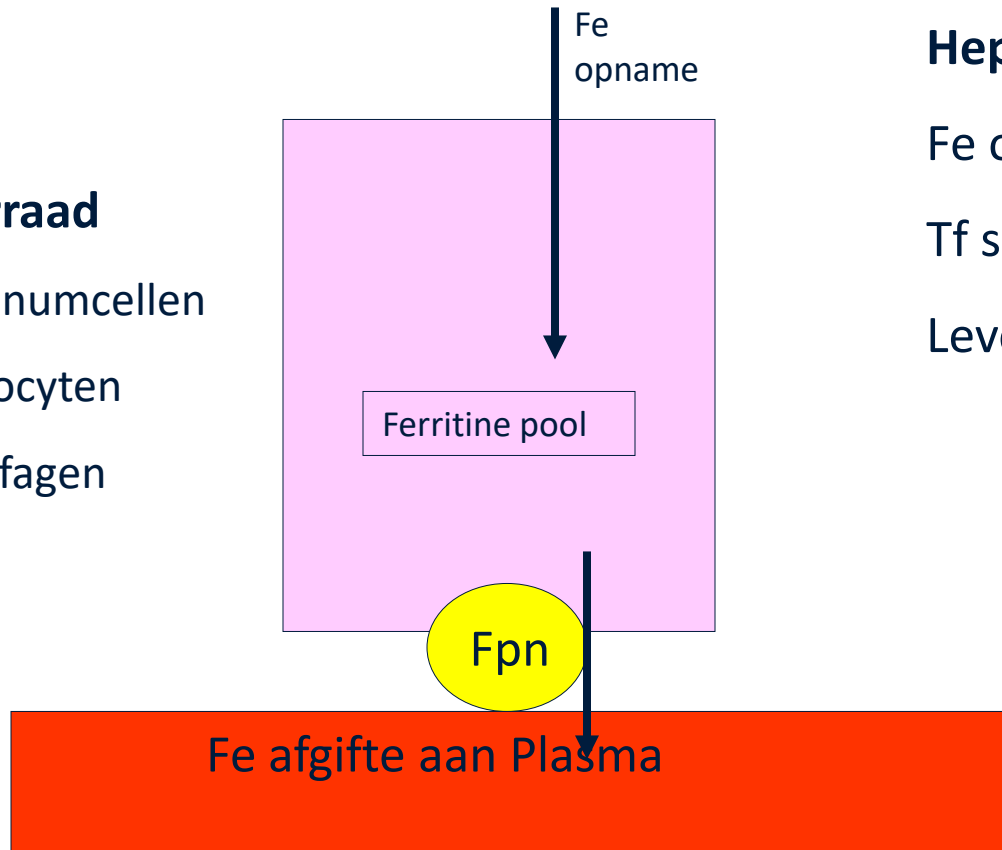


Lichaams ijzer regulatie door hepcidin

aanmaak met name in lever

Fe voorraad

- Duodenumcellen
- Hepatocyten
- Macrofagen



Hepcidin tekort

Fe opname duodenum ↑

Tf saturatie ↑

Lever Fe stapeling ↑

hepcidin aanmaak oiv

- HFE
- TFR1/2
- HVJ

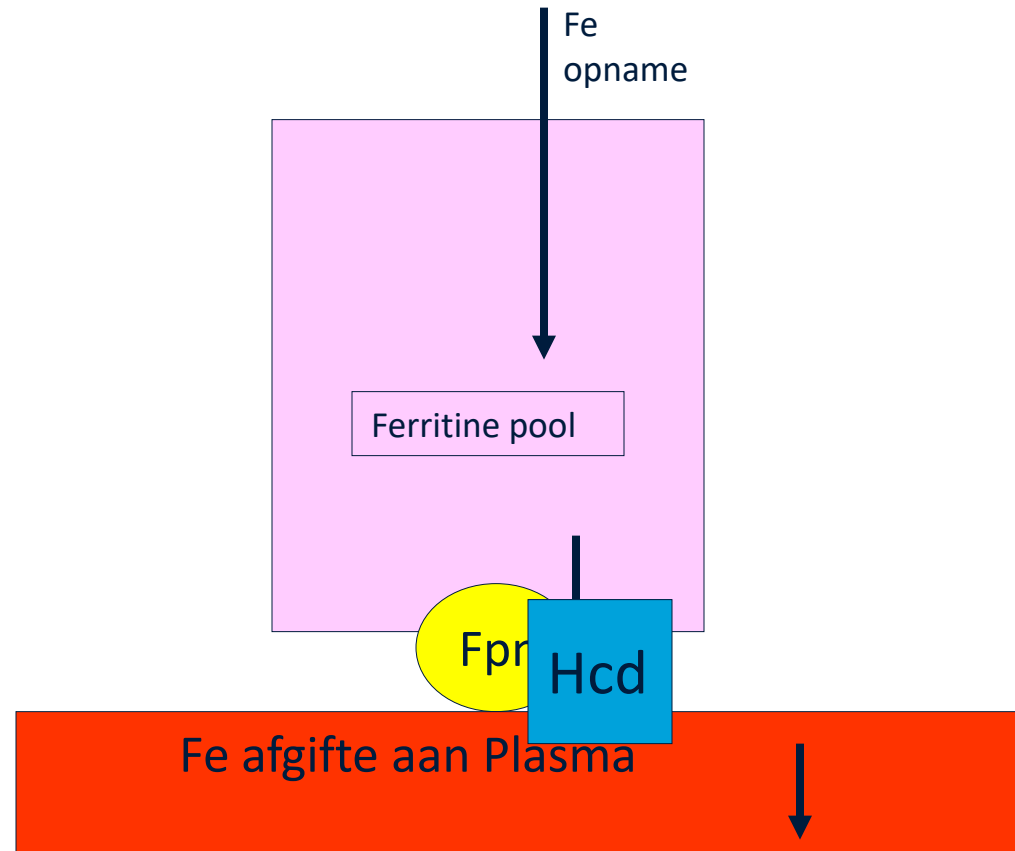
Hentze 2004, Pietrangelo 2004,
Fleming 2005, Swinkels 2006

Lichaams ijzer regulatie door hepcidin verhoogde hepcidin productie

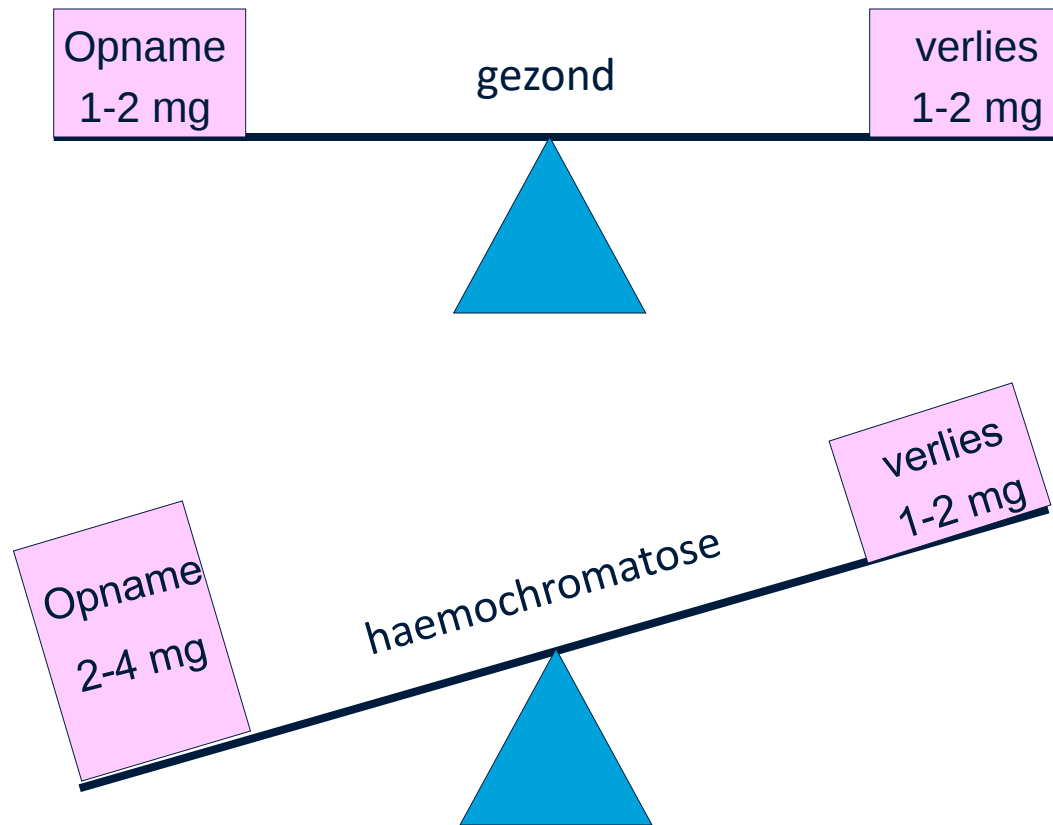
Hepcidin expressie ↑

- Hoog serum ijzer
- Ontsteking
Inflammatoire cytokines
- Infectie

Hentze 2004, Pietrangelo 2004,
Fleming 2005, Swinkels 2006



Verstoorde Fe balans in hemochromatose



Definitie haemochromatosis

Een aangeboren afwijking van het ijzermetabolisme die resulteert in progressieve stapeling van ijzer in parenchymcellen van de lever, het pancreas en het hart.

ijzeroverbelading oorzaken

Hemochromatose

primair: erfelijk

secundair

Medicatie

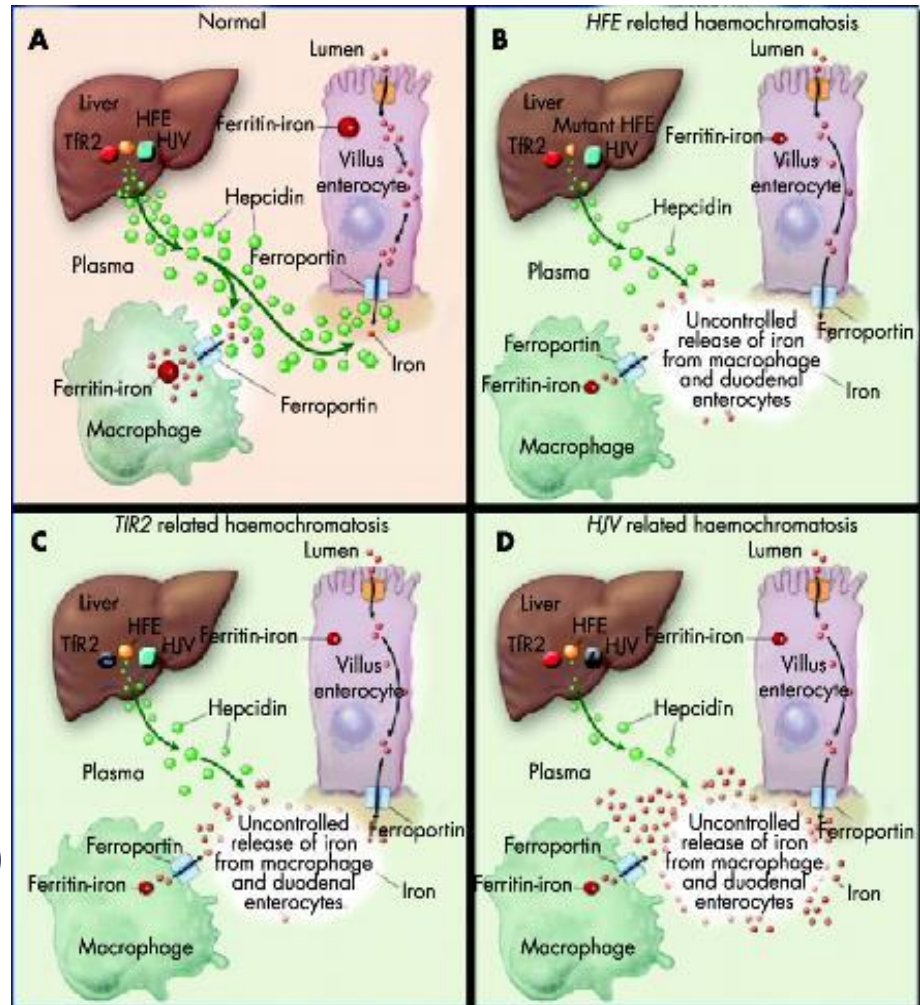
Alcohol

Niet alcoholische leverziekten

bloedtransfusies

Erfelijke vormen

- Type 1 – Mutatie in HFE gen
 - Autosomaal recessieve overerving
 - Meest voorkomende vorm
- Type 2 – Mutatie in HJV (2A)/HAMP (2B)-gen
 - Autosomaal recessieve overerving
 - Uiting op jonge leeftijd
- Type 3 – Mutatie in TFR2 gen
 - Autosomaal recessieve overerving
- Type 4 – Mutatie SLC40A1 gen
 - Ferroportin-disease
 - Autosomaal dominante overerving
 - Met name Zuid-Europeanen
- Type 5 – Mutatie FTH1 gen (ferritine subunits)
 - Autosomaal dominante overerving
 - Slechts 1 Japanse familie bekend



Focus op HFE Hemochromatose (type 1)

HH meest voorkomende autosomaal recessieve mutatie

Genetische Prevalentie Noord Europa:

C282Y Homozygoot 0.25 -1.5%

Heterozygoot 3.5 -15%

H63D Heterozygoot 20%

compound heterozygoot 1 - 3%

(Feder 1996, Hanson 2001, Aguilar 1997)

Fenotypische expressie: wisselend en lager 10-30%

Begin klachtenpresentatie: mannen tussen 40-50 jaar
vrouwen gemiddeld 10
jaar later

(Finch 1955, Moirland 1997)

Voorkomen



[WELCOME](#)

[HEMOCHROMATOSIS](#)

[ORDER IRON TESTS](#)

[STORE](#)

[GIVE](#)

[NEWS](#)

[CONNECT](#)

Hemochromatosis is a metabolic disorder that affects over 1 million Americans.

It's real. It's common. It's genetic.



Maastricht University



Maastricht UMC+

Voorkomen in Nederland

- 17 miljoen mensen
- 0.5-1.5% in N-Europese bevolking
- Stel 1% pC282Y/C282Y

In Nederland dus 170.000 personen

klinische expressie 10-30%

tussen 17.000-41.000 mensen

Huisartspraktijk 2.500 personen

25 patienten: 2-7 klinische expressie

HVN 1000 leden

Hoeveel patienten missen we nog?

Haemochromatose polikliniek taken

zorgfunctie ivm

Overleving zonder therapie:

minder dan 5 jaar na het stellen van de diagnose

(Niderau NEJM 1985)

Voorkomen complicaties: 5-10 jaar na diagnose:

diabetes mellitus: 18%

gedecompenseerde levercirrose: 6%

(Bomford Q J Med 1976)

hepatocellulair carcinoom

advies ivm complicerende factoren:

alcohol abusius en HCV infectie, NAFLD

verwijzen genetische counseling



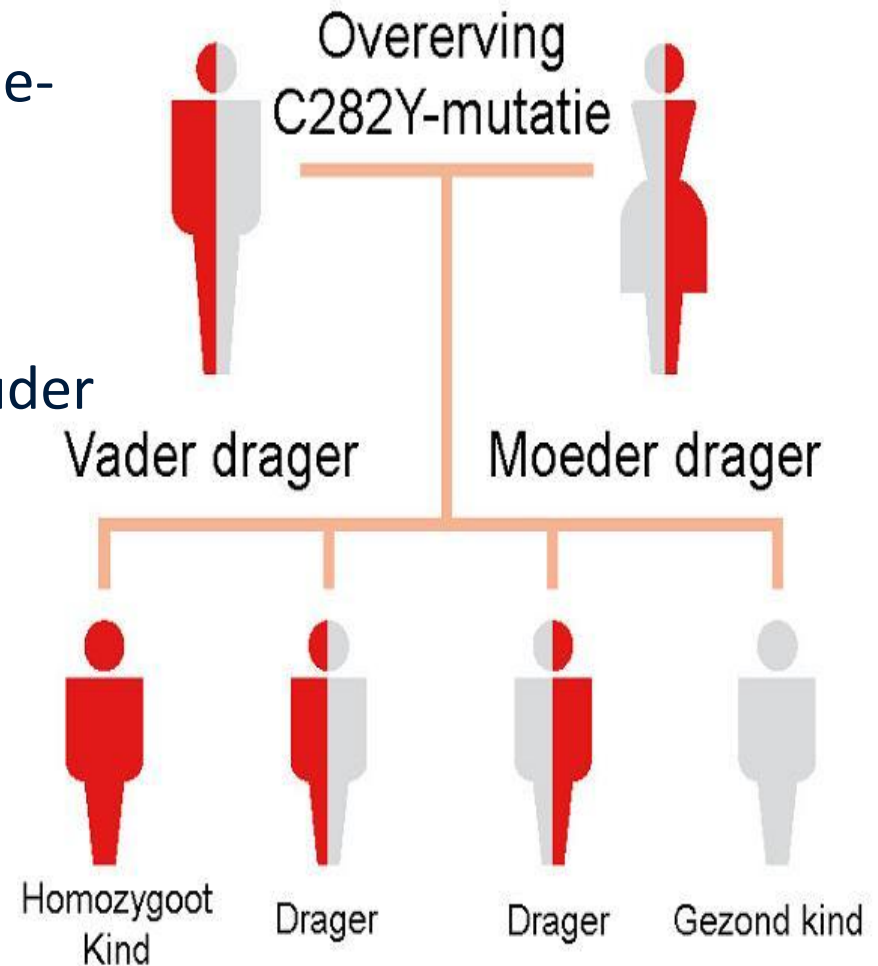
Maastricht University



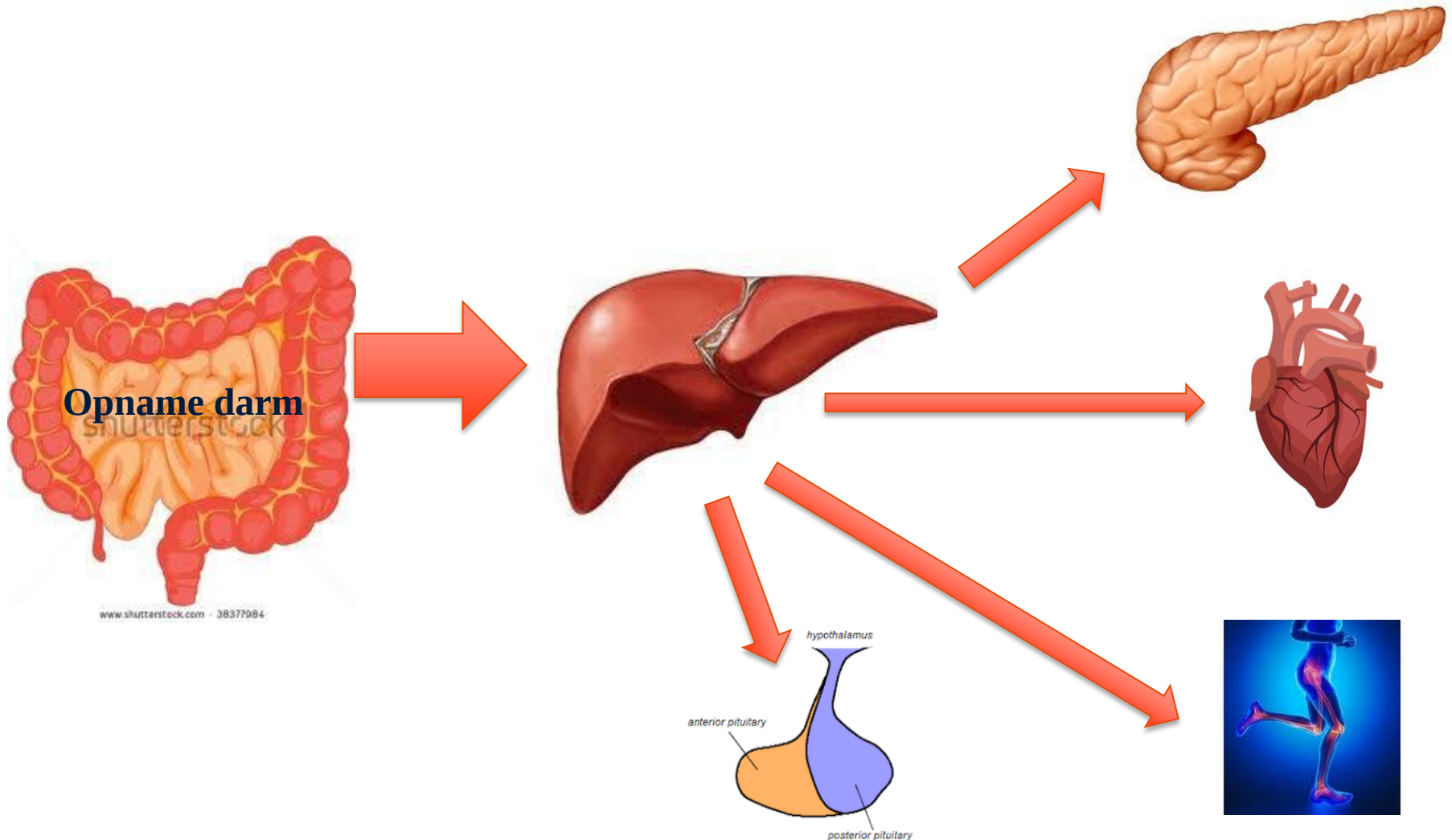
Maastricht UMC+

Screenen

- Welke familieleden ga je screenen?
 - AASLD/EASL: Eerstegraads familieleden
 - Brits: Ouders, partner, broers/zussen, kinderen
 - Bij jonge kinderen evt andere ouder testen
- Welk screeningsinstrument?
 - AASLD: genotype + fenotype
 - (SF + TFS)



Ijzeroverbelading effect op organen



Diagnostiek HH

anamnese

- Astenie
- Artralgie
- Aminotransferase verhoging
(Trias van Brissot)

NL Richtlijn: individuele symptomen van moeheid, buikklachten, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, impotentie of huidpigmentatie zijn geen aanleiding tot het doen van aanvullende laboratoriumdiagnostiek naar HH. Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt, valt het te overwegen bij combinaties van symptomen wel aanvullende diagnostiek te doen, aangezien op theoretische gronden de kans op HH dan mogelijk groter is.

Kliniek ijzerstapeling

(gemiddeld ♂ 40-60jr; ♀ +10jr)

Chronische vermoeidheid

maar ook stemmingsproblemen en duizeligheid

Gewrichtsklachten

Lever

- levertestafwijkingen/fibrose/cirrose

Endocrien

- infertiliteit, impotentie, amenorrhoe, osteoporose
- diabetes mellitus

Cardiaal

- Geen hogere incidentie dan populatie
 - Hartritmestoornis, hartfalen



Gewricht afwijkingen

Vraag: Zijn er verbanden tussen hemochromatose en artrose of staan deze dingen los van elkaar?



Vraag klachten tav hemochromatose

- Is er een verklaring over meer! moe voelen na het nuttigen van de maaltijd bij heriditaire hemochromatose?
- Geen duidelijke relatie aantoond

Vraag

Sinds een paar weken weet ik dat ik lijdt aan de erfelijkheidsziekte hemochromatose. Hier ben ik achter gekomen na een lichamelijke/ geestelijke klachten periode van ongeveer 10 jaar. Diverse verkeerde diagnoses en diverse onnodige ziekenhuis opnames hebben plaats gevonden. Dit leidde verder tot een bijna-psychose en zware burn-out 5 jaar geleden. Hierna volgde een geslachts/identiteits verandering bij mijn kind.

Vraag: In hoeverre is het bekend dat erfelijkheidsziekten invloed hebben op geestesziekten en worden hierover wetenschappelijke onderzoeken gedaan ?

Bloed onderzoek

Laboratorium

03-02-2016
11:05

^ Hematologie - EDTA

Hemoglobine		9.5
Trombocyten		162
Leucocyten		5.4

^ Hemostase - Citraat

INR		1.10
-----	---	------

03-02-2016
11:04

^ Hemostase - Citraat

INR		
-----	---	--

^ Chemie - Serum

Kreatinine		77
MDRD-eGFR		>60.0
Alk. fosf.		118
gamma-GT		48
ASAT		102
ALAT		156
Bilirubine		6.2
CRP		2
Albumine		38.0

^ Chemie specieel - Serum/Plasma

Transferrine		2.20
Transf.sat.		89.8
Ferritine		4395
IJzer		49.4



Laboratorium onderzoek in HH

Aantonen van ijzerstapeling

- Transferrine saturatie > 50% voor vrouwen
60 % voor mannen
- Specificiteit: 93%
- Sensitiviteit: 92%
- Consensus criterium $\geq 45\%$
- Ferritine
 - Verhoogd ferritine
 - Normaal ferritine mogelijk!
 - Vals verhoogd ferritine!

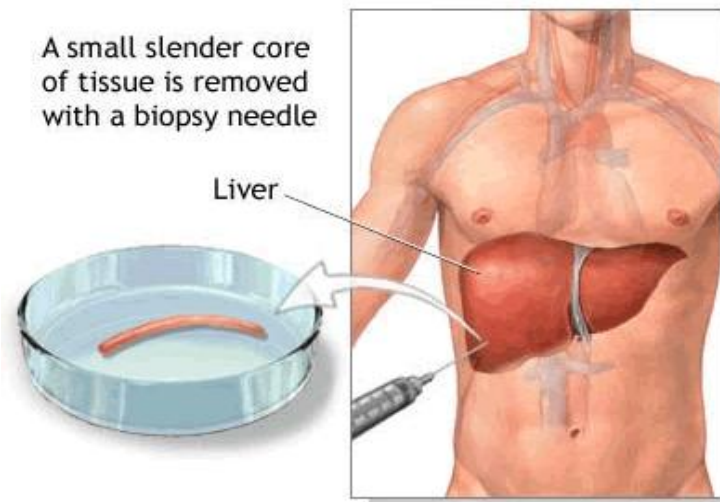
(EASL consensus 2000, AASLD consensus 2005)

Vraag

- "wat kunnen de gevolgen zijn van een "genegeerde hoge ijzerverzadiging?".
- Zelf kan ik mij voorstellen, dat dit gevolgen kan hebben voor bijv. ijzeropslag in de lever en mogelijk een impact op de atrotische verschijnselen.
- Ik merk het wel, als dit behandeld zal worden.

Aanvullende onderzoeken

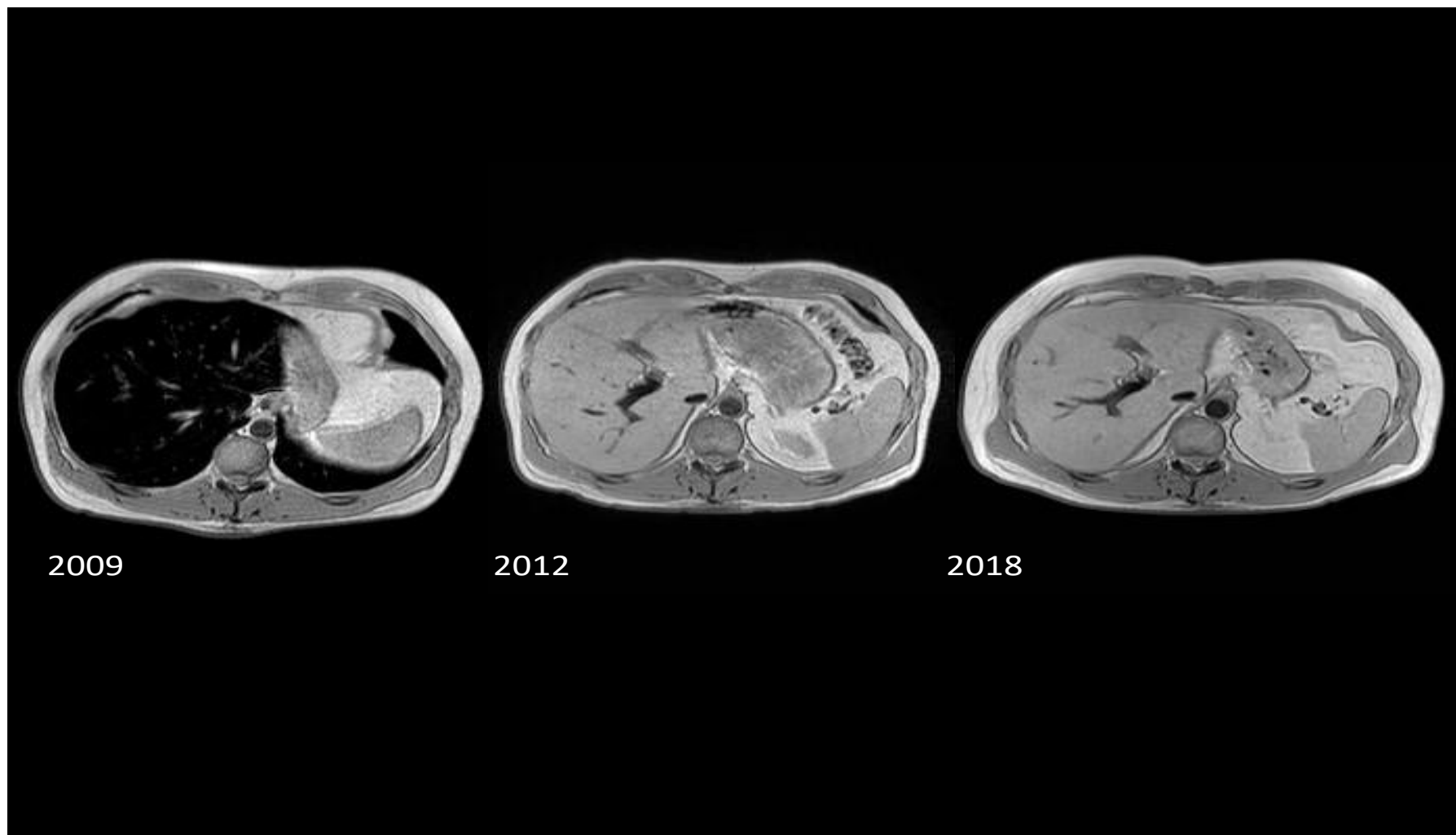
- Echo lever
- FibroScan
- MRI met ijzerbepaling
- leverbiopsie



FibroScan®



MRI lever



Behandeling

Doel behandeling

- Teveel aan lichaamsijzer verwijderen
- Optimale, specifieke, behandeling
- Behoud balans in het lichaam
- Voorkomen ongemak voor patiënt
- Behandelingsduur zo kort mogelijk
- Geen bijwerkingen/complicaties

Therapie opties anno 2020

ijzer stapeling

Behandeling na diagnose

aderlating

Erythrocytaferese

Onderhouds behandeling

aderlating

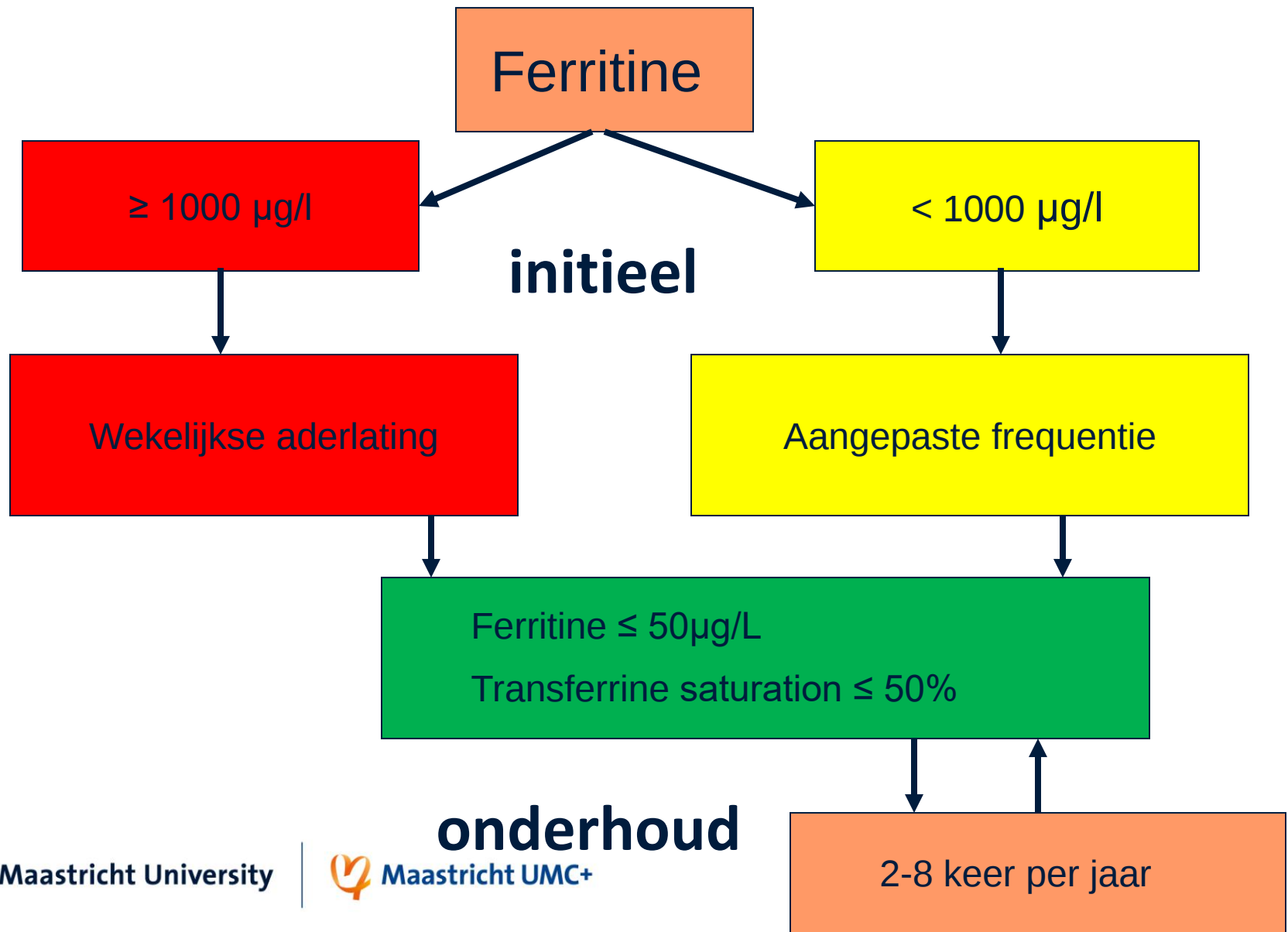
Erythrocytaferese

zuurremmers

Chelatie

Lichaams ijzer in balans

Therapie strategie aderlating



Standaard behandeling aderlating

- Voordelen
 - Goedkoop
 - Overal uitvoerbaar
 - Veilig
 - Veel ervaring
- Nadelen
 - Frequente behandeling
 - Bijwerkingen?



Aderlating

- **Wekelijkse** aderlating is op dit moment de meest gebruikte initiële behandeling
- Per procedure wordt **500 ml volbloed** afgenomen
- Afhankelijk van de hoeveelheid ijzerstapeling duurt de behandeling 6-24 maanden (**25-100 aderlatingen**)
- Daarna volgt de onderhoudsbehandeling met een frequentie van **2-6 aderlatingen/jaar**



Bijwerkingen aderlatingen gemeld door bloeeddonoren

- Hematoom 9-16 % donoren
(Popovsky 2005)
- last van hematoom 23 % donoren
(meldingen tot 3 weken na donatie) (Newman 2003)
- Vasovagale reacties 2-5%
donoren (Popovsky 2005)



Aderlating bij hemochromatose patiënten

- 12 % patiënten negatieve houding tegenover flebotomie
 - aanprikken,
 - reistijd,
 - wachttijd,
 - procedure zelfs
 - onbruikbaarheid bloedproducten (Mc. Donnell 1999 - 2851 HH patiënten)
- 59 % patiënten geven voorkeur aan behandelingen met geneesmiddelen

Effect therapie door aderlating

- Verbetering van de symptomen
 - Behoudens artralgie
- Verbetering op fibrose-score (alleen zonder cirrose)
- Grote verbetering op overleving
 - Alleen case series met HH met kliniek
 - 10-jaars overleving bij adequate flebotomie 78% (vs 32% in niet-adequate flebotomie)

Erythrocytaferese

Erythrocytaferese alternatieve therapie?

- Aferese van alleen rode bloedcellen
- Afname van rode bloedcellen tussen 400-1500 ml per behandeling
- Procedure eens in de 2-3 weken (afhankelijk van het herstel van de hemoglobine waarde)
- Volume compensatie met zout of plasmavervanger



Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial.

- 38 patienten
- Verdeeld door loting in twee groepen
- Erythrocytapheresis vs aderlating
- Resultaat 9 vs. 27

[Rombout-Sestrienkova E¹](#), [Nieman FH](#), [Essers BA](#), [van Noord PA](#), [Janssen MC](#), [van Deursen CT](#), [Bos LP](#), [Rombout F](#), [van den Braak R](#), [de Leeuw PW](#), [Koek GH](#). [Transfusion](#). 2012 Mar;52(3):470-7. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03292.x. Epub 2011 Aug 16

Voordelen Erythrocytaferese bij initiële fase

- Significant lager aantal behandelingen
 - Significant kortere behandelingsduur
 - Socio-economisch: een kosten besparende behandeling
-
- Gelijke kwaliteit van leven
 - Gelijke aantal bijwerkingen



Voordelen

Flebotomie	Erythrocytaferese
• Alom beschikbaar • Lange ervaring • Snel • Hergebruik van bloed?	• Snelle daling serum ferritine • Minder behandelingen nodig - Patiëntvriendelijker - Minder indirecte kosten • Volume-substitutie mogelijk

Is er genoeg data beschikbaar voor erythrocytaferese als onderhoudsbehandeling?

Voordelen Erythrocytaferese bij onderhoudsbehandeling

- Significante vermindering van het aantal behandelingen per jaar (1.9 versus 3.3)
- Significante verlenging van het interval tussen twee behandelingen (± 274 versus ± 115 dagen)
- Duidelijke voorkeur van Patiënten (81%)
- Gelijke kwaliteit van leven en het aantal bijwerkingen
- (Niet socio-economische) kosten waren hoger

Vergelijking

Voordelen

Flebotomie	Erythrocytaferese
• Alom beschikbaar • Lange ervaring • Snel • Hergebruik van bloed?	• Snelle daling serum ferritine • Minder behandelingen nodig - Patiëntvriendelijker - Minder indirecte kosten • Volume-substitutie mogelijk

Nadelen

Flebotomie	Erythrocytaferese
• Geen placebo-gecontroleerde RCTs • Hemodynamische veranderingen • Anemie	• Direct kosten • Beschikbaarheid • Citraatreacties

Medicamenteuze behandeling?

IJzerchelatie

- Meestal behandeling via hematoloog bij secundaire ijzerstapeling
- Bij contra-indicaties flebotomie of voorkeur patiënt
- Deferoxamine (Desferal) – continue subcutane pomp
 - Vormt complex met Fe^{3+} , mobiliseert ijzer uit oa ferritine (en niet uit Hb)
- Deferasirox (Exjade) - 1dd tablet
 - mn bij thalassemie of bij inadequaatheid/bijwerkingen van deferoxamine
 - Vormt complex met ijzer en bevordert de intestinale uitscheiding
- Let op visus/gehoorschade!

Ondersteunende behandeling in onderhoudsfase?

Toevoegen van zuurremmers?

Zuurremmers en hemochromatose

- Hutchinson et al, 2007 Gut
 - Kleine interventie studie
 - Homozygote C282Y HH patiënten

Table 1 Phlebotomy requirements and iron indices in 7 patients before and during PPI treatment (paired) and in 8 patients not prescribed a PPI (unpaired)

	Paired group (n = 7)			Unpaired group (n = 8)		
	Before PPI	During PPI	p Value		p Value†	p Value‡
Recording period (years)	6.1 (0.2)*	3.8 (0.9)	0.2 NS	7.8 (1.5)	0.9 NS	0.06 NS
Haemoglobin (g/dl)	14 (0.2)	14.3 (0.4)	0.6 NS	13.5 (0.3)	0.7 NS	0.3 NS
Serum ferritin (µg/l)	81.4 (17.1)	38.5 (8.5)	0.1 NS	55.3 (4.7)	0.3 NS	0.9 NS
Annual phlebotomy requirements (litres)	2.5 (0.2)	0.5 (0.2)	<0.001	2.3 (0.1)	1.0 NS	<0.001

NS, not significant.

*All values are mean (SEM) †compared to before PPI ‡compared to during PPI.

Zuurremmers en haemochromatosis

Retrospective studie in homozygote pC282Y HH

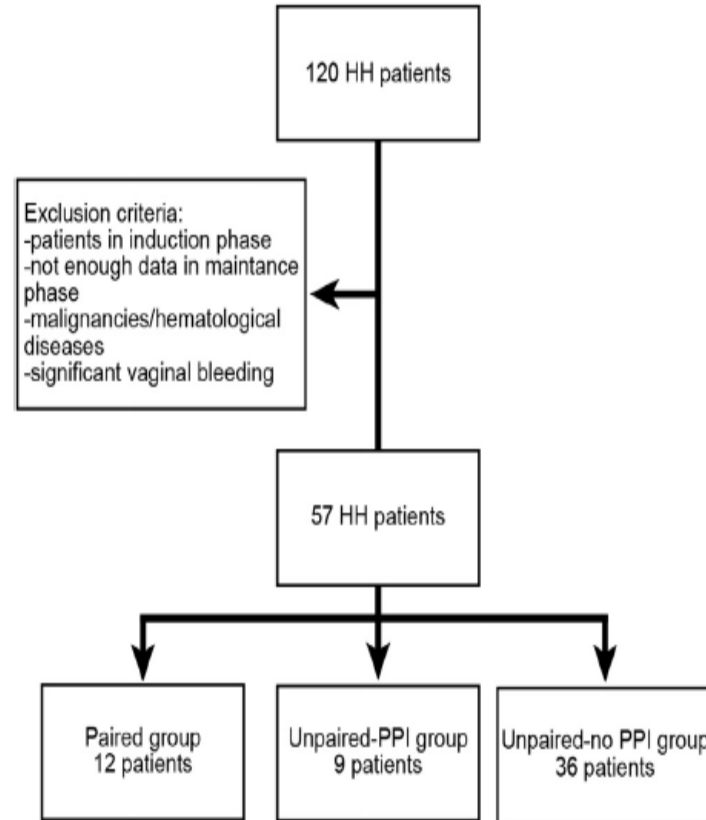


Figure 1. Flow chart of study design.

Zuurremmers en haemochromatose

Table 2. Recording Period, SF Level, and Number of Phlebotomies Yearly per Group

	Paired group (n = 12)			Unpaired PPI group (n = 9)			Unpaired-no PPI group (n = 36)			
	Before PPI	During PPI	P value	During PPI	P value ^a	P value ^b	No PPI	P value ^a	P value ^b	P value ^c
Recording period (y)	3.0 (3–3)	3.0 (3–3)		5.5 (3.5–9.0)			3.0 (2.3–3)			
SF (µg/mL)	50.0 (32.7–77.7)	70.1 (26.7–91.6)	.433 NS	63.8 (52.7–70.4)	.434 NS	.943 NS	82.5 (62–114.3)	.015 NS	.207 NS	.074 NS
No. of phlebotomies yearly	3.17 (2.08–3.66)	0.50 (0–0.66)	.002	1.25 (0.28–1.2)	.001	.122 NS	3.0 (2.3–4.5)	.503 NS	<.001	<.001

NOTE. All values are median (IQR).

^aCompared with paired group before PPI.

^bCompared with paired group during PPI.

^cCompared with control group – PPI.

Zuurremmers en haemochromatose

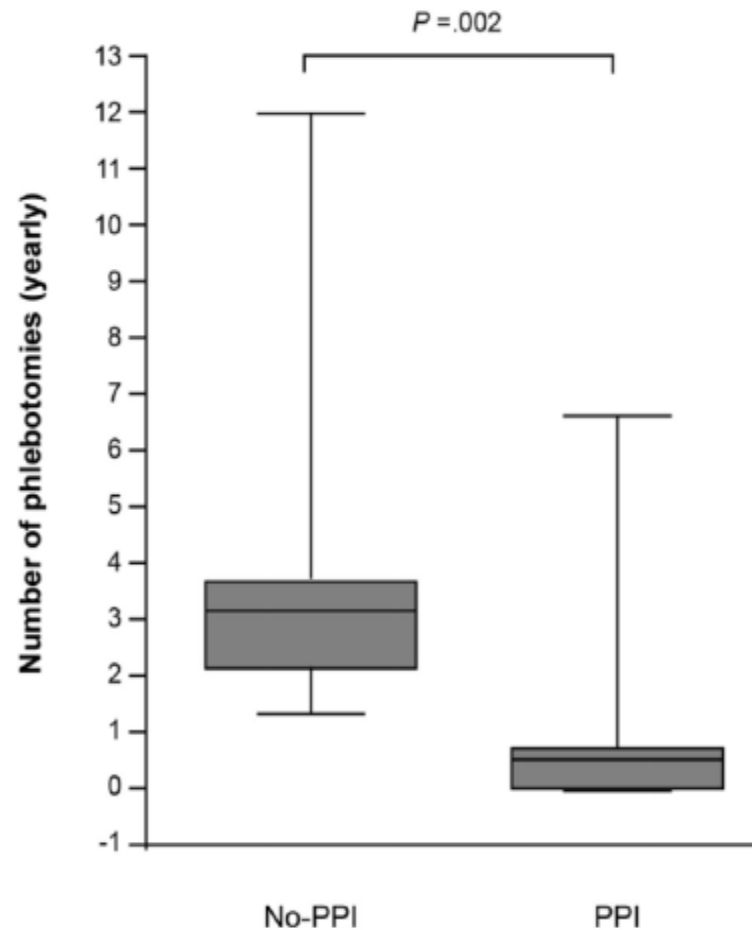


Figure 2. Number of phlebotomies needed yearly with and without PPI use (in the paired group).

zuurremmers en haemochromatose

Double-blind randomized placebo-controlled trial

Primary uitkomst

aantal aderlatingen om ferritine $<100\mu\text{g/L}$

Table 1. Patient Characteristics and Clinical Outcome Parameters

	Placebo (n=15)	PPI (n=15)	P-value
Age (years as mean with SD)			
At diagnosis	47.13 ($\pm$ 11.04)	50.13 ($\pm$ 8.86)	.2
Start of study	53 ($\pm$ 10.5)	57.53 ($\pm$ 6.51)	.49
Sex			
Male	12 (80%)	10 (67%)	
BMI	27.8 ($\pm$ 3.39)	27.05 ($\pm$ 4.37)	.3
Phlebotomies			
Year before study	4.87 ($\pm$ 1.60)	5.33 ($\pm$ 1.63)	.21
During study time	2.60 ($\pm$ 1.55)	1.27 ($\pm$ 1.03)	.0052
Ferritin level (U/L)			
0 mos	57.53 ($\pm$ 10.02)	74.40 ($\pm$ 27.55)	.039
6 mos	87.80 ($\pm$ 19.25)	81.73 ($\pm$ 24.54)	.22
12 mos	125.80 ($\pm$ 37.06)	90.53 ($\pm$ 46.18)	.0145
Transferrin saturation (%)			
0 mos	51.13 ($\pm$ 17.01)	42.40 ($\pm$ 16.40)	.082
6 mos	62.93 ($\pm$ 17.68)	50.79 ($\pm$ 19.01)	.043
12 mos	61.79 ($\pm$ 17.94)	55.23 ($\pm$ 24.15)	.217

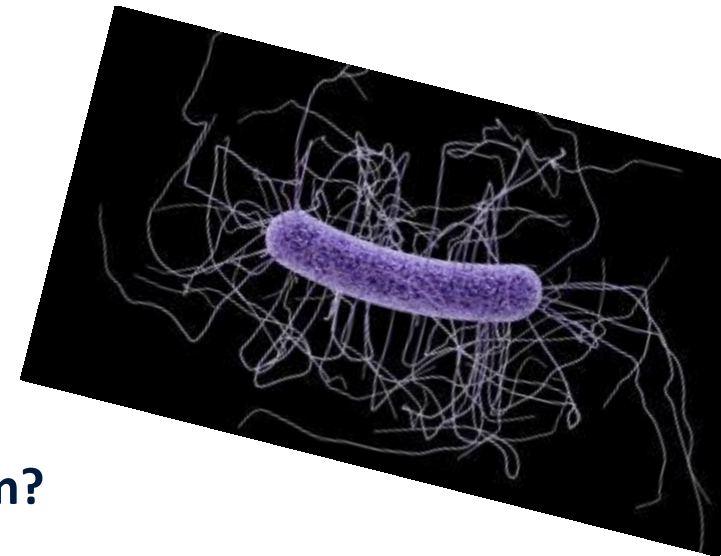
Zuurrremmers en hemochromatose

Moeten we dan alle HFE
hemochromatose patiënten
zuurrremmers voorschrijven?

Zuurremmers en hemochromatose

Overtuigend bewijs?

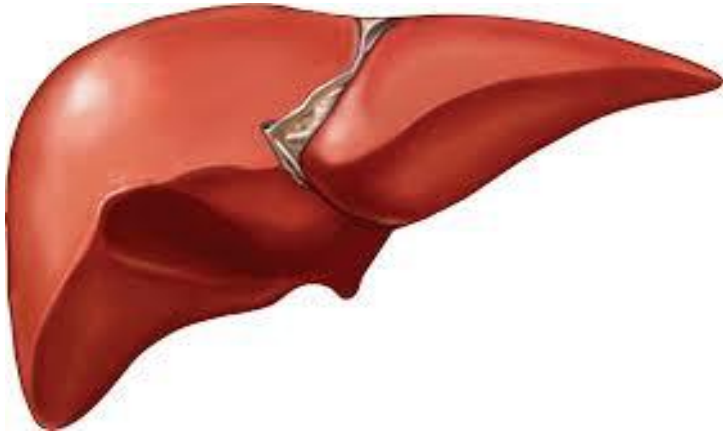
Bijwerkingen van langdurig PPI gebruik?



**Beïnvloeden PPIs het
microbioom in
hemochromatose patiënten?**

LIFESTYLE ADVIEZEN?

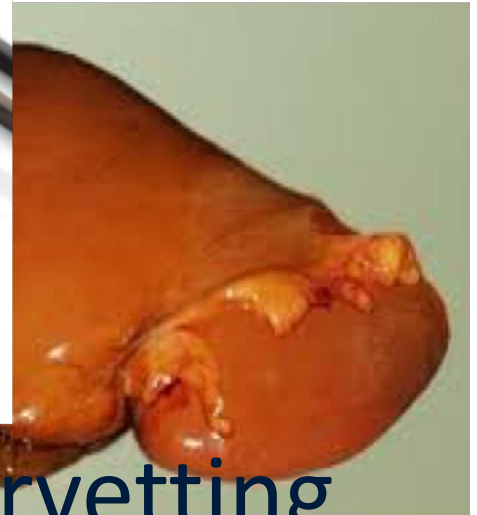
Teveel vet opslag hoger ferritine



Teveel vet opslag



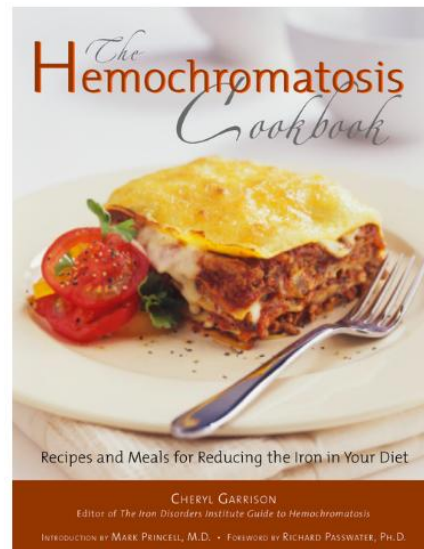
Foie gras humaine



Niet alcoholische leververvetting

Dieet-adviezen?

- Gezond gewicht
- Gebalanceerd dieet; let op rood vlees
- Alcohol reductie
- Geen supplementen met ijzer of vitamine C



Toekomst?

Minder invasieve behandelopties?

Hepcidine-therapie?

Nieuwe ijzer binders voor de darm?

Evidence-based richtlijn voor diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose 28 oktober 2018

<https://richtlijndatabase.nl/?query=Hereditaire+hemochromatose+%28HH%29&specialism=>

Haemochromatose netwerk

Haemochromatose behandelcentrum MUMC+
Polikliniek woensdag middag
Dr E Rombout Sestrienkova

Limburgse Werkgroep voor Hepatology

Venlo:	Dr. R Adang
Weert:	Drs. M.C. Jürgens
Roermond:	P Bus
Sittard/Heerlen	C Soufidi
Maastricht:	Dr E Rombout
Eindhoven	Dr J Gilissen

Klinische genetica Zuidoost Nederland

W Loots
Mw V Hovers
Dr A van Wijngaarden

Sanquin Bloedbank Zuidoost Nederland

Mw Dr E Rombout

Onderzoeksgroep NUTRIM

Dr C van Deursen
Dr G Koek
Promovendus W Moris

UMC Nijmegen

Mw Prof Dr DW Swinkels

