Hemochromatose in de huisartsenpraktijk

Karen Van Massenhove, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. An De Sutter, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en eerstelijnslijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Liesbeth Schauvliege

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Dankwoord

Een onderzoek komt zelden alleen tot stand. Decennia van internationaal hoogstaande analyses, te vinden in literatuur, zijn richtinggevend en vormen een boeiende verkenning. De feedback en leiding van promotor en copromotoren zijn onmisbaar om op het korte tijdbestek een afgerond geheel te kunnen presenteren.
De interactie en discussie met huisartsen was op zich een ervaring van collegialiteit en 'fieldexperience'.
Met deze Masterproef Huisartsgeneeskunde hoop ik aldus een (weliswaar bescheiden) steentje bij te dragen in een verbreed en verdiept inzicht, in dit geval over hemochromatose.

Graag wil ik van de gelegenheid gebruik maken om eerst en vooral mijn promotor, professor dr. An De Sutter, te bedanken voor haar bereidwilligheid mee te stappen in dit fascinerende, maar minder voor de hand liggende thema en voor de nuttige tips en advies.
Graag dank ik ook mijn co-promotor dr. Liesbeth Schauvliege voor de hematologische oppuntstelling en inhoudelijke correcties.
Mijn dank gaat ook uit naar mijn praktijkopleider Alain de Mûelenaere en zijn collega Lieve Deruyter voor hun steun en kritische blik.
Zeker wil ook mijn 60 'sparringpartners', huisartsen van de Huisartsenkring Midden-West-Vlaanderen en de diverse LOK-verantwoordelijken, bedanken om me de kans te geven een en ander af te toetsen betreffende dit onderwerp.
Graag wil ik ook Annick Vansevenant bedanken voor de grammaticale puntjes op de i en het vormgeven van de praktijkrichtlijn.
Last but not least wil ik mijn echtgenoot Brendy Haerinck bedanken voor de steun en het opofferen van vele weekends.

ABSTRACT

Context: Hereditaire hemochromatose is in Noord-Europa een van de meest frequente genetische aandoeningen. Tussen de 1/200 -1/300 personen lijdt aan deze ijzerstapelingsziekte. Vage, weinig specifieke symptomen maken het voor huisartsen moeilijk om de diagnose te stellen. Een vroegtijdige diagnose is belangrijk om irreversibele orgaanaantasting te voorkomen. Diagnose aan de hand van labo en genetische test en behandeling zijn gemakkelijk uit te voeren in een huisartsenpraktijk. Richtlijnen op maat van de huisarts zijn echter nog niet ontwikkeld.
Onderzoeksvraag: In eerste instantie wil men in deze masterproef nagaan wat de kennis en huidige aanpak is bij Vlaamse huisartsen. Er wordt gezocht naar hiaten in de kennis omtrent hemochromatose. Ten tweede wordt gepoogd om op basis van een literatuurstudie een praktijkrichtlijn uit te werken volgens de noden van de huisarts.
Methode: Een uitgebreide internationale literatuurstudie werd uitgevoerd omtrent hereditaire hemochromatose. Er werd gestart met het opzoeken van internationale richtlijnen. Daarna werd verder gezocht naar recente studies in verband met screening, pathogenese, penetrantie, diagnose, kliniek, behandeling en diagnose. Deze gegevens vormden de basis voor een richtlijn op huisartsenmaat.
Een vragenlijst werd ontwikkeld op basis van een bestaande vragenlijst uit Australië. Hierin werd gepeild naar de kennis van de Vlaamse arts omtrent prevalentie, screening, symptomen, diagnosestelling en behandeling. Ook de attitude van de huisarts werd bevraagd. Er werd nagegaan hoeveel huisartsen patiënten hadden met hemochromatose, op welke manier ze deze behandelen en naar welke specialist ze doorverwezen. De vragenlijst werd verspreid via de bijeenkomsten van de lokale kwaliteitsgroepen (LOK) in Midden-West-Vlaanderen. De bijeenkomst werd gestart met de vragenlijst en daarna werd een korte presentatie gegeven rond hereditaire hemochromatose.
Data van 60 West-Vlaamse huisartsen werden verzameld en verwerkt met het statistisch programma SPSS versie 21.0
Resultaten: Twee derde van de deelnemende huisartsen zijn mannelijk. De kleine meerderheid van de huisartsen werkt als solo-arts en 40% heeft een leeftijd tussen 51-64 jaar. De gemiddelde score op de kennistoets was 29/59. Men zag wel een statistisch significant verschil in globale score tussen huisartsen zonder patiënten met hemochromatose en huisartsen met patiënten met hemochromatose: die laatste scoorden beter (p=0.035). Er werd geen statistisch significant verschil gezien tussen beide geslachten en verschillende leeftijdscategorieën. Geen enkele huisarts kon correcte waarden weergeven van ijzerparameters die belangrijk zijn in de onderhoudsfase van behandeling. Een opvallend resultaat was ook dat een groot deel van de huisartsen (40%) slechts in sommige gevallen een screening zouden uitvoeren bij eerstegraadverwanten van een hemochromatosepatiënt.
Zevenenveertig van de 60 huisartsen hadden patiënten met hemochromatose in de praktijk. Van deze artsen behandelde de helft hun patiënten in samenspraak met de specialist. Drieëndertig percent liet de behandeling zelf volledig over aan de specialist, meestal een gastro-enteroloog of hematoloog. Meer mannen dan vrouwen lieten de behandeling volledig over aan de specialist (41% versus 13%).
Bij navraag bleek een niet-gesponsorde lezing de favoriete en volgens huisartsen de meest effectieve vorm van bijscholing.
Conclusie: De kennis van de respondenten omtrent hereditaire hemochromatose is matig. Dit is in overeenstemming met andere onderzoeken uit Australië en de Verenigde Staten. Educatieve programma's zijn aan te raden om de kennis van de huisarts op te krikken. Een handige praktijkrichtlijn werd in deze masterproef ontwikkeld zodat de huisartsen een betere zorg kunnen bieden aan patiënten met hemochromatose. Patiënten met ongecompliceerde hemochromatose kunnen behandeld worden in eerstelijn waardoor de kennis en ervaring van huisartsen zal vergroten. Samenwerking met tweedelijn is van belang en dient nog uitgewerkt te worden.

AFKORTINGEN

HH	Hereditaire hemochromatose
HFE	Hemochromatose gen
FPN	Ferroportine
HJV	Hemojuveniel gen
sHJV	soluble hemojuveniel gen
HAMP	Hepcidine gen
TfR 2	Transferrine receptor 2
TfR 1	Transferrine receptor 1
HLA	Human Leucocyte Antigen
MAPK	Microtubule-associated protein kinase
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
SMAD	Small mothers against decaplentapegic
BMP	Bone Morphogenetic Protein
TMPRSS6	Transmembrane serine protease 6 gen
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
RCT	Randomised controlled trial
TS	Transferrinesaturatie
SF	Serumferritine
LYG	life year gained
MCP	Metacaropofalangeaal (gewricht)
EULAR	European League against Rheumatism
DM	Diabetes Mellitus
HCC	Hepatocellulair carcinoom
TIBC	Totale ijzerbindingscapaciteit (total iron-binding capacity)
UIBC	Onverzadigde ijzerbindingscapaciteit (unsaturated iron-binding capacity)
Hb	Hemoglobine
MRI	Magnetic resonance imaging
HII	Hepatic Iron Index
ROC	Receiver operating characteristic
PPI	Protonpompinhibitor
NHG	Nederlandse huisartsengenootschap
CKS	Clinical Knowledge Summeries
LOK	Lokale kwaliteitsgroep
ANOVA	One way analyse of variance
RX	Röntgenfoto
MCV	Mean corpuscular volume
VS	Verenigde Staten

INHOUD

1 Inleiding 1
1.1 Motivatie 1
1.2 Doelstelling en onderzoeksvraag 1
2 Literatuur 2
2.1 Methodologie 2
2.2 Definitie 2
2.2.1 Type 1-HH 3
2.2.2 Type 2-HH 3
2.2.3 Type 3-HH 3
2.2.4 Type 4-HH 4
2.2.5 Neonatale hemochromatose 4
2.2.6 Hereditaire aceruloplasminemie 4
2.3 Epidemiologie 4
2.4 Penetrantie 5
2.4.1 Penetrantie bij C282Y-homozygoten. 5
2.4.2 Penetrantie bij C282Y/H63D-heterozygoten 6
2.4.3 Penetrantie bij H63D/H63D-homozygoten 7
2.5 Pathogenese 7
2.5.1 IJzermetabolisme 7
2.5.2 IJzerstapeling 7
2.5.3 Hepcidine 7
2.5.3.1 Regulatie van het hepcidinehormoon (bijlage 3) 8
2.5.3.1.1 Regulatie door ijzerstatus 8
2.5.3.1.2 Regulatie door inflammatie 9
2.5.3.1.3 Regulatie door verhoogde erythropoëse, anemie en hypoxie 9
2.5.3.2 Hereditaire hemochromatose en hepcidine 9
2.6 Screening 10
2.6.1 Populatiescreening 10
2.6.1.1 Toetsstenen voor populatiescreening 10
2.6.1.2 Conclusie 12
2.6.2 Familiescreening en hoogrisicogroepen 13
2.7 Symptomen en klinische tekenen 15
2.7.1 Vermoeidheid 15

2.7.2 Gewichtsverlies 15
2.7.3 Gewrichtsklachten 15
2.7.4 Diabetes 16
2.7.5 Hypogonadisme 16
2.7.6 Huidpigmentatie 17
2.7.7 Cardiale manifestaties 17
2.7.8 Leveraandoeningen 17
2.7.9 Porphyria cutanea tarda 17
2.8 Diagnosestelling 18
2.8.1 Casedetectie 18
2.8.2 Bepaling van ijzerparameters 18
2.8.2.1 Transferrinesaturatie 18
2.8.2.2 Serumferritine 19
2.8.2.3 Hemoglobine 19
2.8.3 Genetische test 20
2.8.4 Leverbiopsie 20
2.8.5 Magnetic resonance imaging (MRI) 20
2.8.6 Kwantitatieve flebotomie 21
2.8.7 Hepcidine 21
2.9 Behandeling (bijlage 5) 21
2.9.1 Flebotomie 21
2.9.1.1 Depletiefase 22
2.9.1.2 Onderhoudsfase 23
2.9.2 Erytrocytaferese 23
2.9.3 IJzerchelatoren 24
2.9.4 Dieet 24
2.9.5 Behandeling van specifieke complicaties 25
2.9.6 Zwangerschap 25
2.9.7 Hepcidine 25
2.10 Bloeddonatie 25
2.11 Prognose 27
2.12 Hemochromatose in de huisartsenpraktijk: praktijkrichtlijn 28
2.12.1 Begrippen 28
2.12.2 Casedetectie 28
2.12.3 Diagnostiek en differentieel diagnose 28
2.12.4 Complicaties 30

2.12.5 Beleid ... 30
2.12.5.1 Voorlichting en adviezen ... 30
2.12.5.2 Behandeling ... 30
2.12.6 Bloeddonatie ... 31
2.12.7 Verwijzen ... 31
3 Methodologie praktijkproject ... 32
3.1 Studieopzet ... 32
3.2 Proefpersonen ... 32
3.3 Vragenlijst ... 32
3.4 Procedure ... 33
3.5 Data-analyse ... 34
4 Resultaten ... 36
4.1 Demografische gegevens (bijlage 7) ... 36
4.2 Kennisgedeelte ... 36
4.2.1 Prevalentie (bijlage 8) ... 36
4.2.2 Symptomen en tekenen (bijlage 9 en 10) ... 37
4.2.3 Diagnose (bijlage 12) ... 40
4.2.4 Stellingen (bijlage 13) ... 42
4.2.5 Globale kennisscore (bijlage 14) ... 43
4.2.6 Behandeling (bijlage 15) ... 44
4.2.7 Doorverwijzing ... 45
4.2.8 Bijscholing ... 45
5 Discussie ... 47
5.1 Voornaamste resultaten ... 47
5.2 Beperkingen en sterktes ... 48
5.3 Vergelijking met de literatuur ... 49
6 Conclusie ... 51
7 Bronnen ... 1

1 Inleiding

1.1 Motivatie

Hereditaire hemochromatose (HH) is een aandoening waarbij de klachten nogal vaag, divers en aspecifiek zijn. Hierdoor wordt de aandoening veelal niet of laat onderkend. Hoewel hemochromatose geen zeldzame ziekte is (1/200-1/300), raakte de ziekte wat in de vergeethoek.
In het begin van mijn opleiding als huisarts kwamen al snel een aantal patiënten met HH over de vloer. In de opleidingspraktijk werden ze in onderhoudsfase behandeld door de praktijkopleider zelf. Mijn interesse was gewekt. Tijdens een overleg waren er al snel meer vragen dan antwoorden. De behandeling van HH is vrij eenvoudig - namelijk een aderlating - maar hoe vaak moet je een aderlating uitvoeren, welke parameters zijn belangrijk in het bloed om de behandeling op te volgen en vanaf welke waarde kan gestart worden met aderlatingen. Het was snel duidelijk dat we de behandeling van hemochromatose niet volledig onder de knie hadden. Ook de diagnosestelling was onduidelijk en de vraag wie er gescreend moest worden, bleef onopgelost.
Er kon geconcludeerd worden dat de zorg voor hemochromatosepatiënten niet optimaal was. Een analyse van het probleem werd uitgevoerd aan de hand van het visgraatmodel. (bijlage 1)

1.2 Doelstelling en onderzoeksvraag

Uit de visgraatanalyse kon opgemerkt worden dat de kennis van huisartsen vermoedelijk onvoldoende is. Onvoldoende kennis kan leiden tot het niet indachtig zijn van een mogelijke diagnose van hemochromatose en een inadequate opvolging van patiënten met hemochromatose. Onvoldoende kennis bij de huisarts zal in tweede instantie leiden tot onvoldoende geïnformeerde patiënten. Er kon geen richtlijn gevonden worden op maat van de huisarts waardoor deze niet eenvoudig aan de juiste kennis geraakt.
Volgende onderzoeksvragen worden gesteld:

- Wat is de kennis omtrent HH bij de Vlaamse huisartsen?
- Wat is de huidige aanpak van de Vlaamse huisarts omtrent HH?
- Welke vormen van bijscholing genieten de voorkeur om de kennis van HH te vergroten?

Concreet werden volgende doelstellingen vooropgesteld:

- Het nagaan van de kennis van de Vlaamse huisartsen op vlak van prevalentie, screening, diagnosestelling en behandeling via een kennistoets.
- Het nagaan van de huidige attitude van de Vlaamse huisarts omtrent HH door het navragen van het aantal patiënten met HH in de praktijk, het aantal gescreende patiënten, de manier van behandelen en het al of niet doorverwijzen.
- Het optimaliseren van de zorg voor patiënten met HH door het onderzoeken welke bijscholingsvormen de voorkeur genieten en het ontwikkelen van een praktijkrichtlijn op huisartsenmaat via literatuuronderzoek en conclusies van de kennistoets.

2 Literatuur

2.1 Methodologie

Er werd gestart met het zoeken van richtlijnen in quaternaire bronnen. Hiervoor werd vertrokken vanuit de Cebam-zoekmachine. Er werden geen 'Nederlandse huisartsengenootschap'(NHG)-standaard, richtlijnen Domus Medica of 'clinical knowledge summeries'(CKS)-richtlijnen gevonden. Een Nederlandstalige richtlijn uit 2007 waaraan de NHG ook meewerkte, werd gekozen als basis voor het literatuuronderzoek. Uit deze richtlijn werden de internationale richtlijnen en belangrijke reviews gehaald. Een zoektocht op 'National Guideline Clearinghouse' bracht één interessante Amerikaanse richtlijn uit 2011 op. De Cochrane Library – een database met systematische reviews en meta-analyses – had twee systematische reviews in verband met screening voor hereditaire hemochromatose in de eerstelijn. Via 'Web of knowledge' werd gezocht naar artikels die de internationale richtlijnen citeerden. Zo werd op zoek gegaan naar recentere artikels in verband met hereditaire hemochromatose. Bij de gevonden artikels werd nagegaan hoeveel keer ze zelf geciteerd werden en wat de impactfactor van het tijdschrift was. Op die basis werden artikels geselecteerd die opgenomen werden in een goed tijdschrift en vaak op de referentielijst stonden van andere artikels. De gebruikte termen waren 'Hereditary hemochromatosis' in combinatie met 'screening', symptoms', 'diagnosis', 'treatment', 'prognosis', 'ferritin' of 'transferrin saturation'. Via een andere primaire bron – pubmed- werden dezelfde termen gebruikt in de zoektocht naar geschikte artikels. Uiteindelijk werden 43 artikels opgenomen in deze masterproef.

2.2 Definitie

De term hemochromatose werd voor het eerst beschreven in 1989 door de Duitse patholoog Friedrich Daniel Von Recklinhausen. Hij duidde hiermee op de bronzen kleur van organen en weefsels. De patholoog legde de link met het klinisch syndroom gekenmerkt door cirrose, diabetes mellitus en huidpigmentatie dat 24 jaar eerder door Trousseau werd aangehaald.
Von Recklinhausen stelde zich de vraag of het bronzen pigment geproduceerd werd door de zieke lever om daarna opgestapeld te worden in pancreas en huid, of dat het pigment dan wel rechtstreeks gevormd werd door kapotte rode bloedcellen. In 1935 werd voor het eerst de hypothese geopperd dat hemochromatose erfelijk en gerelateerd is aan het ijzermetabolisme. Het zal duren tot 1996 vooraleer één van de mutaties werd gevonden die de link maakte met hereditaire hemochromatose (HH). (1-3)

Hemochromatose is een ziekte die ijzeropstapeling tot gevolg heeft. Er is een overmaat aan ijzer vanuit de darm naar de bloedbaan. IJzer kan niet worden uitgescheiden via urine of stoelgang waardoor het zich opstapelt in weefsels zoals het hart, endocriene klieren en de lever met als gevolg cirrose, hypogonadisme, cardiomyopathie, diabetes, gewrichtsproblemen en huidverkleuring.

Hemochromatose kunnen we onderverdelen in primaire of hereditaire en secundaire vormen. (bijlage 2)
Er zijn diverse vormen van hereditaire hemochromatose. In 1996 werd een mutatie in het hemochromatosegen (HFE) ontdekt. Het merendeel van de patiënten lijden aan de HFE-gerelateerde vorm van hereditaire hemochromatose. Dit zette de identificatie van andere, meer zeldzamere, vormen van erfelijke ijzeropstapeling op de rails.
Secundaire vormen van hemochromatose kunnen onderverdeeld worden in 'ijzerstapelende anemieën' en 'parenterale ijzertoediening'. (4, 5)
Deze Masterproef richt zich voornamelijk op hereditaire hemochromatose.

2.2.1 Type 1-HH

HFE-gerelateerde vorm van HH is de meest voorkomende, autosomaal recessieve vorm van HH en wordt voornamelijk gevonden bij patiënten van Noord-Europese origine. C282Y en H63D zijn de twee meest voorkomende puntmutaties in het HFE-gen gelegen op de korte arm van chromosoom 6. Bij de C282Y-mutatie wordt het 282ste aminozuur cysteïne vervangen door tyrosine. Bij een homozygote C282Y-persoon (mutatie overgeërfd van zowel moeder als vader) kan zich ijzeropstapeling ontwikkelen. Bij de H63D-mutatie wordt het 63ste aminozuur histidine vervangen door aspartaat. Een combinatie van de C282Y-mutatie met de H63D-mutatie kan eveneens voorkomen, de zogenaamde 'compound heterozygotie'. Er zijn nog een groot aantal andere mutaties gevonden in het HFE-gen, maar die komen weinig tot zeer zelden voor en hebben weinig klinische betekenis. (4)
HFE-gerelateerde HH uit zich op latere leeftijd (40-50 j) en leidt tot artritis, hypogonadisme, huidpigmentatie, levercirrose en diabetes. Klinische expressie van de aandoening hangt ook af van factoren zoals ijzerinname via dieet, bloedverlies (menstruatie, bevallingen),.. (6)

2.2.2 Type 2-HH

Juveniele hemochromatose is een zeldzame autosomaal recessieve aandoening. Het treft meestal adolescenten en jongvolwassenen (< 30 j). Deze juveniele vorm wordt voornamelijk gekenmerkt door cardiomyopathie en hypogonadisme. Gezien de ernst van de kliniek en de snelle ijzerstapeling, spelen de genen verantwoordelijk voor type 2-hemochromatose een belangrijke rol in het ijzermetabolisme. Type 2A-HH heeft een mutatie op het hemojuveniele gen (HJV) op chromosoom 1. Type 2B heeft een mutatie op het hepcidine antimicrobiële peptide gen (HAMP) op chromosoom 19. (6, 7)

2.2.3 Type 3-HH

Dit type van hemochromatose lijkt klinisch sterk op de HFE-gerelateerde vorm van HH, maar wordt veroorzaakt door mutaties in de transferrinereceptor 2 (TfR2). (6, 7)
Cardiomyopathie, endocriene aandoeningen en leverschade staan op de voorgrond en treden op vanaf 30-40 jaar. (1)

2.2.4 Type 4-HH

Ferroportine hemochromatose is de enige vorm van ijzerstapeling die autosomaal dominant wordt overgeërfd. Bij dit type van HH is er een mutatie in ferroportine (FPN), een ijzerexport-eiwit. Ferroportine 1 wordt gecodeerd door een gen op chromosoom 2. Net als bij andere vormen van HH is het serumferritine gestegen, wat niet altijd het geval is voor de transferrinesaturatie. Type A, de meest voorkomende vorm, is gekenmerkt door een normale of lage plasmatransferrinesaturatiespiegel en het ijzer wordt hoofdzakelijk in de macrofagen opgestapeld. 'Loss-of-function' mutaties zijn verantwoordelijk voor een mindere presentatie van FPN op het celoppervlak, met een vermindering van ijzerexport als gevolg. Dit wordt ook ferroportineziekte genoemd. De type B variant lijkt sterk op type 1- en 3-HH en wordt gekenmerkt door een gestegen plasma transferrinesaturatie. IJzer wordt voornamelijk in de parenchymale levercellen opgestapeld. Leverschade is hierdoor meer frequent aanwezig dan in type A. 'Gain-of-function' mutaties liggen aan de basis voor een ongevoelig worden voor de invloed van hepcidine die normaal FPN zal internaliseren en degraderen.
Aderlatingen worden slecht verdragen door patiënten met ferroportinehemochromatose omdat dit snel tot anemie leidt. (8)

2.2.5 Neonatale hemochromatose

Bij deze zeldzame neonatale hemochromatose is er extreme ijzerstapeling in diverse organen wat leidt tot irreversibel leverfalen. Zowel genetische als verworven factoren kunnen neonatale hemochromatose veroorzaken. Mutaties in het HFE-gen werden uitgesloten. De enige therapeutische optie is levertransplantatie.(6)

2.2.6 Hereditaire aceruloplasminemie

Hereditaire aceruloplasminemie is zeldzaam en wordt veroorzaakt door een mutatie in het ceruloplasmine-gen. Naast ijzeropstapeling treden anemie en neurologische symptomen op. (7)
De aandoening presenteert zich op middelbare leeftijd met progressieve degeneratie van de retina en basale ganglia en diabetes mellitus. IJzerchelatoren kunnen de opstapeling van ijzer in de hersenen verminderen en mogelijks de neurologische achteruitgang tegengaan.(6)

2.3 Epidemiologie

Hemochromatose is de meest voorkomende genetische aandoening bij de Kaukasische populatie.(9)
De C282Y-mutatie is tien keer frequenter dan de mutatie in het gen dat mucoviscidose veroorzaakt. (1)
HFE-gerelateerde hemochromatose is de meest voorkomende vorm van HH. Van de Noord-Europese bevolking is 0.5-1.5% homozygoot, 3.5-15% heterozygoot voor de C282Y-mutatie en heeft 1-3% het samengestelde C282Y/H63D-genotype.

De ‘Hemochromatosis and Iron overload Screening’ studie (HEIRS) toont aan dat 1/227 van de Kaukasische populatie homozygoot is voor de C282Y-mutatie. De C282Y-mutatie wordt gezien in 90% van de patiënten met HH.
Een hypothese stelt dat de C282Y-mutatie is ontstaan rond 4500 v.C. in Europa. Migratie van Europeanen naar de Verenigde staten, Canada, Australië en Zuid- Afrika verklaart de hoge prevalentie bij blanken in die landen.(4)

2.4 Penetrantie

Slechts een deel van alle personen met HH ontwikkelt tijdens het leven biochemische en/of klinische verschijnselen die voorkomen bij ijzerstapeling. (4)
Verschillen in inclusiecriteria en definities voor biochemische en klinische penetrantie hebben ervoor gezorgd dat er geen eenduidig penetrantiecijfer beschikbaar is. Een exact penetrantiecijfer is noodzakelijk om te kunnen voorspellen hoeveel van de patiënten met een genetisch bewezen HH ook de ziekte zal ontwikkelen. De meeste studies zijn moeilijk te interpreteren wegens het gebrek aan controlegroep, onvoldoende lange follow-up en onvoldoende onderzochte klinische parameters. (10, 11)

2.4.1 Penetrantie bij C282Y-homozygoten.

Bij C282Y-homozygoten is de biochemische penetrantie relatief hoog, maar de klinische penetrantie laag. Met andere woorden: een groot deel van de C282Y-homozygoten toont een gestegen plasma transferrinesaturatie en een gestegen serumferritine. De klinische symptomen komen echter bij weinig homozygoten voor. (12)
Beutler et al. (2002) toonde aan dat een stijging van transferrinesaturatie te zien was bij 75% van de mannelijke C282Y-homozygoten en 40% van de vrouwelijke homozygoten. Het serumferritine was gestegen bij 76% van de mannelijke homozygoten en bij 54% van de vrouwelijke homozygoten. Naar schatting 1% van de C282Y-homozygoten zal symptomen ontwikkelen. (11)
Echter, Beutler et al. voerde geen klinisch onderzoek of leverbiopsie uit. Een kwart van de C282Y-homozygoten werden geweerd uit de studie omwille van een eerdere diagnose van HH. Door deze exclusie wordt een daling van de geschatte penetrantie verwacht. (5, 13)
De hoge incidentie van klachten in de controlegroep viel op. Er was ook niet gecontroleerd in hoeverre bloeddonaties in het verleden bij de C282Y-homozygoten verantwoordelijk konden zijn voor de geringe morbiditeit. (5)
Allen et al. (2008) onderzochten eveneens de klinische penetrantie bij HH in een populatie uit Australië. HFE-genotypering werd uitgevoerd op 31000 personen die gedurende 12 jaar werden opgevolgd. Allen et al. kon aantonen dat 28% van de mannelijke C282Y-homozygoten en 1% van de vrouwelijke C282Y-homozygoten tekenen van ijzeropstapeling hadden. Tekenen van ijzeropstapeling waren hepactocellulair carcinoma, leverfibrose, levercirrose, arhropathie (vnl. metacarpophalangeale gewrichten 2-3), gestegen leverenzymen en diagnose op basis van symptomen. Het verschil tussen

mannen en vrouwen wordt meestal toegeschreven aan fysiologisch bloedverlies en tragere accumulatie van ijzer bij vrouwen. Mogelijks spelen genetische geslachtsverschillen en omgevingsfactoren ook een rol. (13)

Een meta-analyse van de 'European Association for the Study of the Liver' (EASL, 2010) toonde aan dat de globale klinische penetrantie bij C282Y-homozygoten 13.5% was. Klinische penetrantie op basis van symptomen is moeilijk te bepalen omdat het meestal gaat over vage klachten die ook in controlegroepen vaak voorkomen. Klinische penetrantie gebaseerd op histologie van de lever werd eveneens onderzocht. In 30% van de mannelijke homozygoten komen gestegen leverenzymen voor. Leverfibrose werd gezien in 18% van de mannelijke C282Y-homozygoten en in 5% van de vrouwelijke homozygoten. Levercirrose was aanwezig bij 6% van de mannelijke homozygoten en in 2% van de vrouwelijke C282Y-homozygoten. Hierbij dient opgemerkt te worden dat deze studie-uitkomsten mogelijk gebiased zijn door het feit dat een leverbiopsie meestal wordt voorbehouden voor patiënten met een verhoogde voorkans op leverschade.

De klinische penetrantie wordt voor een deel bepaald en door genetische factoren en door omgevingsfactoren. (5, 14)

Gemiddeld genomen bedraagt de biochemische penetrantie, gebaseerd op gestegen transferrinesaturatie of serumferritine, minstens 50% tot 80% bij oudere populaties. (14)

Penetrantie kan ook gedefinieerd worden op basis van de graad van ijzerstapeling. De hoeveelheid ijzer verwijderd door aderlatingen is een goede parameter voor ijzerstapeling. Het herstellen van de ijzerparameters tot normale waarden door het verwijderen van 4-5 g ijzer is één van de criteria voor het stellen van de diagnose hemochromatose. Na gebruik van dit criterium werd geconcludeerd dat de therapeutische penetrantie (m.a.w. de proportie van de C282Y-homozygote patiënten dat dient behandeld te worden) 9% bij vrouwen en 24% bij mannen bedraagt. (14)

Een test die aanduiding kan geven wie kans maakt symptomatisch te worden, bestaat nog niet. (12)

2.4.2 Penetrantie bij C282Y/H63D-heterozygoten.

Bij samengestelde C282Y/H63D-heterozygoten was de biochemische penetrantie lager dan de C282Y-homozygoten: gestegen transferritinestaturatie werd gevonden bij 16.5% van de mannen en 8.5% van de vrouwen, gestegen serumferritine werd gevonden bij 37% van de mannen en 12.7% van de vrouwen. (15)

Slechts 0.5-2% van de patiënten zal klinische tekenen van ijzerstapeling ontwikkelen. Vaak zijn ook bijkomende factoren aanwezig die de kans op ijzerstapeling vergroten zoals een virale hepatitis of leversteatose. De mannelijke C282Y/H63D-heterozygoten in de HEIRS-studie hadden ook vaker een voorgeschiedenis van leveraandoeningen. (12, 16)

2.4.3 Penetrantie bij H63D/H63D-homozygoten

Dit genotype heeft een nog lagere penetrantie dan de C282Y/H63D-heterozygoten. Deze mutatie is vaak geassocieerd met een significante stijging van transferrinesaturatie, maar is meestal niet geassocieerd met klinische tekenen van ijzerstapeling. (12, 16)

2.5 Pathogenese

2.5.1 IJzermetabolisme

Het menselijk lichaam bevat zo'n 3.5-4 g ijzer. Twee derde van het lichaamsijzer bevindt zich in circulerend hemoglobine. Het overblijvende gedeelte wordt grotendeels opgestapeld. De ijzervoorraad vinden we terug in de reticulo-endotheliale cellen van de lever, milt, beenmerg en de parenchymale cellen. (6)

De grootste ijzerverbruiker is beenmerg, goed voor ongeveer 20 mg ijzer per dag, die erytrocyten aanmaakt. Het ijzer wordt gerecycleerd door de macrofagen die oude bloedcellen fagocyteren en ijzer terug loslaten in het bloed. Dagelijks wordt 1-2 mg ijzer geabsorbeerd door het duodenum en gaat dezelfde hoeveelheid dagelijks verloren door normaal bloedverlies en desquamatie van intestinale mucosale cellen. Het lichaam is niet in staat ijzer uit te scheiden via urine of stoelgang. (16, 17)

2.5.2 IJzerstapeling

Macrofagen van patiënten met HH laten meer ijzer vrij in de bloedbaan dan gezonde individuen. De toename van ijzer in het plasma via de gastro-intestinale tractus wordt eerder veroorzaakt door een toegenomen instroom van ijzer vanuit de enterocyten naar het plasma dan door een verhoogde opname van ijzer vanuit de voeding naar het lumen van de darm.

Een overmatige ijzeropstapeling kan voornamelijk de parenchymale cellen van organen schaden door de vorming van zuurstofradicalen die schade berokkenen aan intracellulaire structuren.(1)

2.5.3 Hepcidine

Hepcidine is het sleutelhormoon in de regulatie van het ijzermetabolisme. In 2000-2001 werden in 2 onafhankelijke laboratoria eenzelfde microbiële peptide ontdekt die een antibacteriële werking en een antischimmel-activiteit vertoonde. De peptide werd hepcidine gedoopt: 'hep' staat voor hepatisch, 'cidin' staat voor de antimicrobiële werking. (17-19)

Hepcidine is een kleine peptide bestaande uit 25 aminozuren. Het wordt hoofdzakelijk gesynthetiseerd in de lever – voornamelijk in de hepatocyten, maar wordt ook in mindere mate geproduceerd door adipocyten, β-cellen van de pancreas en macrofagen. (7)

Een eerste bewijs dat hepcidine een belangrijk element was in de ijzerregulatie werd geleverd door Pigeon et al. in 2001. Deze onderzoekers toonden een correlatie aan tussen ijzerstapeling en verhoogde hepcidineconcentraties in levers van muizen. Verdere studies met muizen zagen dat een deficiëntie in hepcidine leidde tot een ijzerstapeling en dat verhoogde expressie van hepcidine oorzaak was van ijzertekort en anemie. (19)

De uitstroom van ijzer uit enterocyten, hepatocyten, macrofagen en placentacellen naar de bloedcirculatie wordt hoofdzakelijk door hepcidine geremd.(18)
Hepcidine bindt met ferroportine, een ijzertransporteiwit dat ijzer van de cel naar het bloed brengt. Ferroportine zal hierdoor internaliseren en degraderen waardoor minder ijzer beschikbaar is in de circulatie. (17, 19)
Wanneer een hoge concentratie aan ijzer in het plasma aanwezig is, wordt de concentratie van hepcidine eveneens hoger om verdere vrijlating van ijzer in het plasma door ferroportine vanuit macrofagen, hepatocyten en duodenale enterocyten te verhinderen. Een lage concentratie aan ijzer in het plasma zal resulteren in een lage hepcidineconcentratie waardoor ijzer wordt vrijgelaten door macrofagen, hepatocyten en enterocyten. (19)

2.5.3.1 Regulatie van het hepcidinehormoon (bijlage 3)

2.5.3.1.1 Regulatie door ijzerstatus
Om ijzertoxiciteit te vermijden, wordt hepcidine tot expressie gebracht in geval van ijzerstapeling om de ijzerconcentratie in de circulatie te verminderen. Bij ijzerdeficiëntie, hypoxie en verhoogde erythropoëse zal de hepcidine-expressie gereduceerd worden om de mobilisatie van ijzer toe te laten. Identificatie van een aantal proteïnen die betrokken zijn in hereditaire hemochromatose, zoals HFE, TfR2, HJV laten toe om de ijzerregulatie door hepcidine beter te begrijpen.

HFE is het belangrijkste gen in HH. HFE is een lid van de 'Human Leucocyte Antigen' (HLA) klasse 1-familie en wordt tot expressie gebracht door verschillende weefsels waaronder enterocyten en hepatocyten. Het centrum van de ijzerregulatie is de lever, waardoor voornamelijk HFE-expressie in de hepatocyten een rol speelt. HFE interageert met transferrine receptor 1 (TfR1), een transmembraneus glycoproteïne dat de opname van aan transferrine gebonden ijzer reguleert. HFE kan ook binden met TfR 2, een glycoproteïne dat meer leverspecifiek is. (1, 17-19)
Een recent model stelt, dat wanneer aan transferrine gebonden ijzer in hoge concentraties aanwezig is, dit gebonden wordt met TfR1 waardoor HFE zal loslaten en zal binden met TfR2. Het HFE-TfR2 complex induceert hepcidine-expressie mogelijks via de 'microtubule-associated protein kinase'/ 'extracellular signal-regulated kinase'(MAPK/ERK) pathway. (17, 19)

Hemojuvenil (HJV) werd geïdentificeerd bij patiënten met een ernstigere vorm van HH. HJV is een Bone Morphogenetic Protein (BMP) coreceptor. BMP's induceren transcriptie van het hepcidine-gen via de 'Small mothers against decaplentaplegic'(SMAD) pathway. BMP6 is essentieel in de hepcidineregulatie. De expressie van het BMP-gen wordt rechtstreeks gereguleerd door de hoeveelheid ijzer. (1, 17, 18)
HJV is noodzakelijk voor een optimale signaalrespons van BMP6 in de BMP/SMAD cascade.(1)

Muizen zonder actief HJV-gen hebben gedaalde hepcidineconcentraties en een ernstige ijzeropstapeling in de lever en andere weefsels. (19)
HJV kan ook als oplosbare vorm vrijgelaten worden (sHJV). Deze loslating wordt gereguleerd door ijzer en hypoxie. In tegenstelling tot de membraangebonden HJV, zal sHJV de hepcidineproductie blokkeren met een stijging in het serumijzer als gevolg. Een mogelijk mechanisme voor deze inhibitie is dat sHJV in competitie gaat met HJV voor de binding met BMP (1, 17, 18)
De 'transmembrane serine protease 6 gen' (TMPRSS6) remt hepcidineproductie door het splitsen van de transmembraneuze vorm van HJV, waardoor de BMP-signaalcascade wordt onderdrukt. Hoe ijzer TMPRSS beïnvloedt, is nog niet gekend. (17-19)

2.5.3.1.2 Regulatie door inflammatie

Hepcidinesecretie is deel van het aangeboren immuunsysteem. Inflammatie en inflammatoire mediatoren zijn dus belangrijke signalen in de regulatie van hepcidine. Interleukine-1 (IL-1), Interleukine-6 (IL-6) en interferon-γ stimuleren hepcidine-expressie in de lever. IL-6 stimuleert de productie van hepcidine via de 'Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription 3' (JAK/STAT3) pathway. In situaties met celstress zal hepcidine zoals andere acute fase-eiwitten, gesynthetiseerd worden om ijzer, nodig voor specifieke celfuncties, in de cel te houden.(1, 17)
De reden waarom hepcidine betrokken is bij inflammatie is niet volledig gekend maar mogelijk kan hepcidine een protectieve rol spelen door lokaal ijzer weg te houden van invaderende pathogenen die de inflammatie veroorzaken en op die manier gelimiteerd worden in hun groei.(19) Hepcidine geproduceerd door macrofagen speelt een antimicrobiële rol in de verdediging tegen tuberculosis door structurele schade toe te brengen aan de mycobacteriën. (17)

2.5.3.1.3 Regulatie door verhoogde erythropoëse, anemie en hypoxie

Ferriprieve anemie en hypoxie verhinderen de synthese van hepcidine. Erythropoëse zelf kan de hepcidine-expressie blokkeren door een combinatie van 3 factoren:
1) gedaalde ijzerconcentratie in de circulatie door een verhoogd verbruik
2) weefselhypoxie ten gevolge van anemie
3) vrijlating van regulerende factoren afkomstig van het beenmerg die hepcidine-expressie onderdrukken.
Erythropoëtine blokkeert eveneens hepcidineproductie. (19)

2.5.3.2 Hereditaire hemochromatose en hepcidine

Alle vormen van hereditaire hemochromatose, met uitzondering van bepaalde mutaties, worden gekenmerkt door een lage hepcidineconcentratie in het plasma. De verschillende mutaties die HH veroorzaken, leiden tot het blokkeren van productie van hepcidine in de lever waardoor een abnormaal aantal ferroportine-eiwitten tot expressie kunnen komen en ijzer wordt vrijgelaten in het plasma. (19)
Een zeldzame mutatie in ferroportine (type 4B) kan hepcidineresistentie veroorzaken: ferroportine is niet langer gevoelig voor acties van het hepcidinehormoon.(7, 19)

Het hemochromatosefenotype wordt bepaald door de hoeveelheid ijzer die circuleert en de snelheid waarmee ijzer in het bloed terechtkomt. Dit hangt af van de verandering in specifieke eiwitten en hun interactie met hepcidine. Een snelle, massale stroom van ijzer in het plasma veroorzaakt ernstige, vroegtijdige orgaanschade. (bijlage 4)
Functioneel verlies van HFE zal een verminderde hepcidinesynthese met zich meebrengen door een verstoring in de signaalrespons van BMP6 te veroorzaken. Functieverlies van TfR2 zal eveneens een verhoogde ijzerconcentratie in het plasma veroorzaken. Bij functieverlies van HFE of TfR2 zal HJV echter zorgen voor de hepcidineconcentratie waardoor ijzerstapeling trager gebeurt. Mutaties in het HJV-gen of HAMP-gen zullen een ernstiger beeld veroorzaken. (1)

2.6 Screening

2.6.1 Populatiescreening

Gezien het hoge prevalentiecijfer werd de vraag gesteld of screening op populatieniveau zinvol was. Aan de hand van de screeningsprincipes volgens de 'World Health Organisation' (WHO) werd nagegaan of een HH-screening in eerstelijn aangeraden is. Onderzoek naar screening voor HH is beperkt. Weinig studies zijn randomised controlled trials (RCT) en weinig studies worden opgevolgd op lange termijn. (20)

2.6.1.1 Toetsstenen voor populatiescreening

De aandoening moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn

HH is een van de meest voorkomende genetische aandoeningen, voornamelijk in de Noord-Europese bevolking. De HEIRS-studie vond een prevalentie voor HH van 1/169 – 1/556. Het aantal C282Y-homozygoten was 1/227. De prevalentie varieert binnen verschillende subgroepen volgens ras, leeftijd en geslacht. (21, 22)
Behandeling voor complicaties van hemochromatose zoals levercirrose en hepatocellulair carcinoom zijn duur, maar komen slechts beperkt voor. Een groot deel van de patiënten die deelnamen aan de op populatie gebaseerde screeningsstudies waren asymptomatisch.(21) Door de lage klinische penetrantie zullen weinig HH-patiënten symptomen en complicaties ontwikkelen. Eens complicaties (levercirrose en diabetes mellitus) aanwezig zijn, wordt duidelijk een daling in de overleving gezien.(22) Op z'n minst 1% van de vrouwelijke C282Y-homozygoten en 30% van de mannelijke C282Y-homozygoten zullen ziekte ontwikkelen als gevolg van ijzerstapeling.
In eerste lijn hebben patiënten met symptomen die passen bij hemochromatose geen hogere prevalentie aan C282Y-homozygoten in vergelijking met gezonde controles. (23)

Er moet een behandeling bestaan voor de aandoening

IJzeronttrekking door aderlatingen is een welbekende techniek om hemochromatose te behandelen. (21)

Recente studies tonen aan dat een verbetering van leverfibrose mogelijk is door aderlatingen. Er wordt eveneens een daling in de dagelijkse insulinedosis bij type 1 DM- patiënten, een daling van de leverparameters (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)), een verbetering van de moeheid en abdominale pijn gezien. Verbeteringen in gewrichtspijnen en impotentie werden minder frequent gezien. (20)

Overleving bij patiënten die aderlatingen ondergingen, blijkt groter dan bij patiënten die geen aderlatingen lieten gebeuren. (22)

Er zijn geen randomised controlled studies (RCT), maar de meeste experts vinden dat een RCT niet ethisch verantwoord zou zijn. (21)

Voorzieningen voor diagnosestelling en behandeling moeten beschikbaar zijn

De diagnose hemochromatose wordt gesteld aan de hand van ijzerparameters: transferrinesaturatie (TS), serumferritine (SF) en een genetische test voor het opsporen van HFE-mutaties C282Y en H63D. Deze testen zijn op grote schaal beschikbaar. Leverbiopsie als diagnostische test is niet langer noodzakelijk. (21)

Er moet een latente fase van de ziekte aanwezig zijn

HH heeft een lange, asymptomatische, latente periode waarin genetische testen voor HFE-mutaties en ijzerparameters (transferrinesaturatie en serumferritine) gebruikt kunnen worden om te bepalen welke individuen het hoogste risico lopen op ijzerstapeling. Symptomen en tekenen van ijzerstapeling komen het meest frequent voor bij hemochromatosepatiënten met een ferritineconcentratie van > 1000 µg/l. Het blijft echter moeilijk om te voorspellen welke HH-patiënten progressieve ijzerstapeling met complicaties zullen ontwikkelen.(21, 23)

Er is een test of onderzoek noodzakelijk die de aandoening kan opsporen

85-90% van de HH-patiënten is C282Y-homozygoot.(21, 24) Het merendeel van de hemochromatosepatiënten zullen dus opgespoord worden via de gebruikelijke genetische test.(Opsporing van HFE-mutaties: C282Y en H63D)

Serumferritine en transferrinesaturatie worden gebruikt in de screening naar hemochromatose. In diverse studies worden verschillende afkappingswaarden gebruikt. Gezien deze variatie is het moeilijk om een globale specificiteit en sensitiviteit te bepalen. (22)

In de HEIRS-studie was de sensitiviteit van transferrinesaturatie 75% en de specificiteit 95%. Serumferritine is niet alleen gestegen bij ijzerstapeling, maar ook bij inflammatie, leversteatose, alcoholmisbruik. (21)

Er zijn ook geen eerstelijnstudies beschikbaar die de biochemische screeningsparameters vergelijken met de gouden standaard, leverbiopsie of kwantitatieve aderlating.(22)

De test moet aanvaardbaar zijn bij de populatie

Serumferritine en transferrinesaturatie worden aanvaard bij de populatie. Deze testen worden ook gebruikt voor ijzerdeficiëntie en worden vaak routinematig gebruikt bij vermoeidheid, leverproblemen, anemie,.. (21)

Het natuurlijk verloop van de ziekte dient adequaat begrepen te zijn

De US Preventive Health Services Task Force concludeerde in 2006 dat longitudinaal onderzoek nodig is om het natuurlijk verloop van de ziekte beter te leren kennen op lange termijn en genetische en omgevingsfactoren op te sporen die de variatie in klinische expressie mogelijks kunnen verklaren. (20, 22, 23)

Meerdere studies tonen aan dat het verloop niet volledig voorspelbaar is. Minder dan 15% van de volwassen C282Y-homozygoten die normale ferritineconcentraties hebben, zullen op lange termijn ferritineconcentraties hebben die groter zijn dan 1000 µg/l. Een aantal C282Y-homozygoten zullen na een tijd een plateaufase in hun serumferritine of een daling van serumferritine bereiken. (21, 23)

Er moet een duidelijk beleid zijn bij wie een behandeling wordt gestart

Omdat het niet duidelijk is wie complicaties zal ontwikkelen, worden alle hemochromatosepatiënten met een gestegen serumferritine (> 200 µg/l bij vrouwen en > 300 µg/l bij mannen) behandeld. (21, 23)

De screening moet kosteneffectief zijn

Screening bij individuen met een gekende familiale voorgeschiedenis van hemochromatose is het meest kosteneffectief: 41.000 €/life year gained (LYG). Op populatieniveau kost een screening voor hemochromatose 124.000 €/LYG bij gebruik van een biochemische test, of 161.000 €/LYG bij gebruik van een genetische test. (23)

Een studie uit 2007 onderzocht de kosteneffectiviteit van HH-screening op populatieniveau. Wanneer de prevalentie van C282Y-homozygoten op een rato van 3/1000 wordt gehouden, dan is de screening kosteneffectief als de biochemische penetrantie > 70% bedraagt. Een opmerking hierbij is dat de kosten voornamelijk worden bepaald door de klinische penetrantie. Indien levercirrose en hepatocellulair carcinoom worden beschouwd als de enig kostenmakende complicaties, dan is een populatiescreening altijd duurder dan de absentie van screening. De biochemische test wordt beter gebruikt als initiële test, genetische testen zijn het meest kosteneffectief als bevestigende tweede test. (25)

'Case finding' moet een continu proces zijn, geen eenmalige meting

Een verhoogde alertheid bij arts en patiënt is de beste strategie om vroeger de diagnose te kunnen stellen en in een vroeger stadium te behandelen.

De groep met het grootste risico voor HH zijn volgens de HEIRS-studie de Kaukasische mannen. Eens de diagnose is gesteld, is familieonderzoek een belangrijk deel van de behandeling. (21)

2.6.1.2 Conclusie

Populatiescreening wordt niet aangeraden omwille van de lage (klinische) penetrantie van HH, het onduidelijke verloop van de ziekte en de lage kosteneffectiviteit.

2.6.2 Familiescreening en hoogrisicogroepen

Eens een patiënt met HH wordt gediagnosticeerd, wordt sterk aanbevolen om alle eerstegraadverwanten te screenen.

De kans dat een broer of zus van een indexpatiënt ook homozygoot C282Y is, bedraagt 25%. De patiënt heeft van elk van zijn ouders een C282Y-mutatie geërfd.

De kans dat kinderen van een indexpatiënt homozygoot C282Y zijn, bedraagt 1/20. De kans namelijk dat de andere ouder drager is van de mutatie is 1/10, gelijk aan de kans op dragerschap bij een willekeurige persoon in de bevolking. De kans dat de andere ouder zijn mutatie meegeeft aan het kind is ½. Dus de kans op homozygoot C282Y bij de kinderen is 1 (= kans van de indexpatiënt), gedeeld door 10 en nogmaals gedeeld door 2 (= 1/20). (5)

Een studie rapporteerde dat eerstegraadverwanten van een C282Y-homozygoot 47% risico hadden op hemochromatose gerelateerde problemen (in vergelijking met 19.4% van de controlegroep). (26)

Onderzoek bij kinderen wordt niet aangeraden. Men kan wel eerst de partner van de indexpatiënt onderzoeken. Als de partner geen drager is, dan zullen de kinderen niet-homozygoot zijn.(27)

De meerderheid van de homozygote eerstegraadverwanten vertoonden klinische en biochemische expressie van de ziekte bij 43% van de mannelijke C282Y-homozygoten en 25% van de vrouwelijke C282Y-homozygoten, 17% had leverfibrose of levercirrose.

Familiescreening is een belangrijke strategie in de opsporing van HH in een vroeg stadium en het verhinderen van complicaties. (27)

Personen met een hoog risico voor HH (gestegen leverparameters, porphyria cutanea tarda, arthropathie (2-3MCP)) worden best gescreend voor hemochromatose.

De richtlijnen van de European Association for the Study of the Liver (EASL), raden aan om een genetische test te overwegen bij patiënten met porphyria cutanea tarda, bewezen chondrocalcinose, hepatocellulair carcinoom, diabetes mellitus type 1 met laattijdig begin, onverklaarbare chronische leveraandoening of een gestegen transferrinesaturatie. (10)

De screening kan op 2 manieren gebeuren: biochemisch of genetisch.

Een genetische screening zal de C82Y-mutatie en H63D-mutatie opsporen. De specificiteit van de test is hoog. Landen waarin de meest voorkomende vorm van HH de C282Y-homozygotie is, zullen in dat geval ook een hoge sensitiviteit vertonen. Andere vormen van HH zullen niet opgespoord worden met een genetische test. Genetische testen zullen mutaties ontdekken bij individuen met normale ijzerparameters. Gezien het natuurlijk verloop van hemochromatose nog niet volledig uitgeklaard is, blijft de relevantie van het opsporen van mutaties bij individuen met normale ijzerparameters onduidelijk.

Met een biochemische screening bepaal je transferrinesaturatie en serumferritine. Op die manier blijven wel een aantal C282Y-homozygoten buiten beeld, C282Y-homozygoten zonder biochemische expressie. In sommige gevallen zullen echter niet-HFE gelinkte vormen van HH opgespoord worden. De kost van dergelijke test is laag. Het nadeel is dat de specificiteit van deze biochemische

screeningsstrategie eveneens laag is. Er wordt aanbevolen om de diagnose te bevestigen met een genetische test. (26)
Waalen et al. (2008) stelt dat screening best kan gebeuren door een eenmalige bepaling van serumferritine. Enkel personen met een SF > 1000 µg/l worden verder onderzocht.
Het idee van een éénmalige screening komt voort uit diverse studies die patiënten met hemochromatose voor een langere tijd (17-25 jaar) opvolgden. Er werd gezien dat in een meerderheid van de gevallen de concentratie van ferritine gelijk bleef.
Bij de meeste hemochromatosepatiënten ziet men dat levercirrose slechts voorkomt bij SF concentraties > 1000 µg/l. Deze strategie zal dus enkel de patiënten opsporen met het hoogste risico op ernstige klinische manifestaties (levercirrose). Serumferrine van 1653 µg/l heeft een maximum sensitiviteit van 90% en een maximum specificiteit van 92% om levercirrose te voorspellen.
Er kunnen een aantal bemerkingen gemaakt worden over deze screeningstrategie:
Ten eerste zullen personen gedetecteerd worden met een hyperferritinemie zonder HH (vals positieven). In 40% van de gevallen met hyperferritinemie zal de oorzaak HH zijn. Echter bij een SF > 1000 µg/l zal elke patiënt verder onderzoek nodig hebben.
Ten tweede hebben studies die geen progressie zien in SF een beperkte populatie (max 23 homozygoten). Recentelijke studies tonen aan dat na 12 jaar een SF > 1000 µg/l gezien wordt bij 50% van de mannelijke individuen en 20% van de vrouwelijke individuen die basiswaarden hadden van SF 300 µg/l-1000 µg/l. Bij C282Y-homozygoten met normale basiswaarden voor SF, werd in minder dan 15% van de gevallen een stijging van SF > 1000 µg/l gezien. (23)
Studies hebben eveneens aangetoond dat bij patiënten met een bewezen leverfibrose of levercirrose te wijten aan HFE-HH, serumferritine niet altijd gestegen is. (8)
Een derde bedenking is dat bij SF > 1000 µg/l de kans groter wordt op levercirrose. Dit wil zeggen dat er al levercirrose kan bestaan op het moment van de screening. De vraag kan gesteld worden of het net niet de bedoeling is van de screening om levercirrose te voorkomen.

Screening voor hemochromatose is onderwerp van discussie.
De lage penetrantie en de onduidelijkheid van het natuurlijk verloop maken een populatiescreening niet nuttig.
Gezien een groot deel van de patiënten met HH geen klinische symptomen zullen ontwikkelen en de ijzerparameters niet bij iedereen progressief zullen stijgen, wordt nu eerder geneigd naar het opsporen van individuen waarbij een groot risico op morbiditeit wordt verwacht. Maar net daardoor zullen misschien te weinig patiënten opgespoord worden.

2.7 Symptomen en klinische tekenen

De klassieke triade 'diabetes-hyperpigmentatie-levercirrose' wordt nu nog zelden gezien omwille van vroegtijdige detectie van hemochromatose.
De meest voorkomende symptomen waarmee patiënten naar de huisarts gaan, betreffen moeheid en arthralgieën. Patiënten kunnen zich ook presenteren met hepatomegalie, abdominale pijn, gestegen levertesten en huidpigmentatie. In een meer gevorderd stadium worden symptomen van hartfalen of arithmieën, diabetes mellitus, levercirrose en hypogonadisme opgemerkt (orgaanschade).(1, 28)
In slechts 28% van de mannelijke C282Y-homozygoten en 1.2% van de vrouwelijke C282Y-homozygoten komt de ijzerstapeling tot uiting.(13) Echter in 5% van de patiënten met HH komt levercirrose voor zonder enig voorafgaand symptoom wat het belang van vroegtijdige detectie aantoont. (29)
Gezien de vage symptomen waarmee patiënten zich presenteren ook vaak voorkomen in de algemene patiëntenpopulatie, is het moeilijk om een duidelijke associatie aan te tonen tussen symptomen en HH. Het is dan ook niet eenduidig wanneer een vermoeden van hemochromatose terecht is.

2.7.1 Vermoeidheid

Mclaren et al. (2008) toonde aan dat chronische vermoeidheid/zwakheid meer frequent voorkomt in de groep van C282Y-homozygoten dan in de controlegroep. Deze studie bevestigde eerdere studies. (29, 30)
Andere studies die de prevalentie van HH onderzochten in patiëntengroepen met vermoeidheid of lijdend aan het chronisch vermoeidheidssyndroom konden geen hogere prevalentie van C282Y-homozygoten aantonen. (10)

2.7.2 Gewichtsverlies

Onverklaarbaar gewichtsverlies komt significant vaker voor bij C282Y-homozygoten dan bij controles. Het gewichtsverlies kan verklaard worden door oa. diabetes mellitus of andere endocrinologische manifestaties en levercirrose. Gewichtsverlies wordt in de meeste studies weinig gerapporteerd omdat de meeste HH-patiënten in eerstelijnstudies geen ernstige ijzerstapeling hebben. (30)

2.7.3 Gewrichtsklachten

Gewrichtspijn komt vaak voor bij hemochromatose. In een derde van de gevallen zou hemochromatose zelfs ontdekt worden door de gewrichtspijnen. De gewrichtspijnen zijn niet specifiek voor hemochromatose en het beeld kan meer frequentere pathologieën zoals arthrose en chondrocalcinose nabootsen. De gewrichtspijnen komen bij hemochromatose wel op vroegere leeftijd voor: op 30-jarige leeftijd bij mannen en postmenopauzaal bij vrouwen. Bepaalde locaties zijn klassiek voor HH, zoals de 2de en 3de metacarpofalangeale (MCP) gewrichten die de typische pijn bij het schudden van handen veroorzaakt. Er is geen nachtelijke pijn, geen ochtendstijfheid. De pijn is gelinkt

aan beweging waarbij een beperking in flexie en zwelling wordt ondervonden. De polsen, proximale interfalangeale gewrichten, heupen, knieën en enkels kunnen ook betrokken zijn.
De 'European League against Rheumatism' (EULAR) ontwikkelde richtlijnen die aanraden om bij patiënten met chondrocalcinose, eveneens hemochromatose op te sporen.
Radiologisch is een haakvormige osteofyt op de kop van de metacarpaal 2 en 3 een kenmerkende eigenschap van hemochromatose. Vaak is een vernauwing van de gewrichtsspleet van het MCP-gewricht daarmee geassocieerd. (31)
McLaren et al. kon een grotere prevalentie van gewrichtstijfheid/pijn en zwelling van de 2de en 3de MCP-gewrichten bij C282Y-homozygoten aantonen. De prevalentie bij nieuwe C282Y-homozygoten met normale SF-concentraties was vergelijkbaar met nieuwe homozygoten met gestegen SF-concentraties en reeds bestaande homozygoten. Dit kan wijzen op de mogelijkheid dat athralgieën een vroege manifestatie kunnen zijn van HH. (30)
Mogelijk heeft ijzer een directe toxiciteit op het botmetabolisme. De prevalentie van osteoporose bij patiëntengroepen met HH was 25.3-34.2%. (31)
De EASL-richtlijnen stellen dat een hogere prevalentie aan C282Y-homozygoten werd gevonden bij patiënten met een welomschreven en bewezen chondrocalcinose.(10)

2.7.4 Diabetes

Diabetes Mellitus (DM) werd vooral beschreven bij symptomatische patiënten met een familiale voorgeschiedenis van diabetes, wat suggereert dat niet alleen schade aan de pancreas door ijzerstapeling, maar ook een genetische predispositie noodzakelijk zijn voor het ontwikkelen van DM bij patiënten met hemochromatose. Diabetes zal zelden volledig verdwijnen door therapie, wat er ook kan op wijzen dat ijzeropstapeling niet de enige oorzaak is. De HEIRS-studie kon geen verschil in incidentie van diabetes aantonen tussen asymptomatische C282Y-homozygoten en normale controles. (29)
Ellervik et al. kon geen verschil in prevalentie van type 2 DM aantonen tussen C282Y-homozygoten en controles. Bij een gefocust onderzoek van de Noord-Europese populatie, werd ontdekt dat het risico op het ontwikkelen van DM groter was bij C282Y-homozygoten ten opzichte van de controlegroep. (32)
Ellervik toonde ook dat bij type 1 DM een significant hoger aantal C282Y-homozygoten werd gedetecteerd. (10)
McLaren et al. kon geen associatie aantonen tussen HFE-mutaties en diabetes mellitus. (30)

2.7.5 Hypogonadisme

Er werden weinig studies gevonden die hypogonadisme bij HH-patiënten onderzochten. (10, 32)
Impotentie zou in 35-40% van de symptomatische mannelijke C282Y-homozygoten voorkomen.
Amenorroe is aanwezig in 15% van de vrouwelijke homozygoten. (29)

2.7.6 Huidpigmentatie

Pigmentatie van de huid is moeilijk te objectiveren omwille van de interobserver-variatie. De verkleuring is meestal bronskleurig of leisteengrijs. (29, 30)

McLaren et al. vond een verhoogde pigmentatie bij nieuw gediagnosticeerde homozygoten met gestegen SF-concentraties en eerder gediagnosticeerde homozygoten (niet bij nieuwe homozygoten met normale SF-concentraties) ten opzichte van controles. Dat suggereert een relatie tussen verhoogde pigmentatie en de ernst van ijzeropstapeling.(30)

2.7.7 Cardiale manifestaties

Hartfalen en arithmieën zijn het gevolg van ijzeropstapeling in het myocard of geleidende bundels, en komen minder frequent voor. Hartfalen kan zich plots ontwikkelen en snel fataal worden. Diffuse vergroting van het hart kan verkeerdelijk gediagnosticeerd worden als idiopatische cardiomyopathie. (29)

Meestal verdwijnen de cardiale symptomen na behandeling waardoor het moeilijk is om een verhoogde prevalentie aan te tonen bij C282Y-homozygoten in vergelijking met controles.(30)

2.7.8 Leveraandoeningen

Door opstapeling van ijzer in de lever ontstaat eerst leverfibrose, en daarna levercirrose. Leverfibrose - en een zeldzame keer levercirrose - kan ongedaan gemaakt worden door behandeling al zal in de meeste gevallen levercirrose irreversibel zijn. Levercirrose is geassocieerd met een verhoogde kans op hepatocellulair carcinoom. (30)

Mannelijke homozygoten met een SF-concentratie > 1000 µg/l hebben meer kans op leveraandoeningen dan mannen zonder HFE-mutatie. Een SF >1000 µg/l is eveneens geassocieerd met symptomatische HH bij C282Y-homozygoten. (13)

3 tot 5% van de patiënten met leveraandoeningen zijn C282Y-homozygoot wat 10 keer hoger is dan de prevalentie van HH in de algemene populatie. Studies die onderzoek deden naar hepactocellullair carcinoom (HCC) rapporteerden een frequentie van C282Y-homozygoten variërend van 5.5-10% bij patiënten met HCC. (10)

McLaren registreerde ALT-concentraties die hoger waren bij vroeger gediagnosticeerde HH en nieuwe homozygoten met gestegen SF-concentraties in vergelijking met nieuwe homozygoten met normale SF-concentraties. (30)

2.7.9 Porphyria cutanea tarda

De prevalentie van C282Y-homozygoten in de populatie met porphyria cutanea tarda is significant verhoogd (9-17%) in vergelijking met de controlepopulatie.(10)

2.8 Diagnosestelling

2.8.1 Casedetectie

Omdat de diagnose hemochromatose nog te weinig wordt opgenomen in de differentieeldiagnose, wordt het ziektebeeld vaak in een laat en irreversibel stadium onderkend. De aandoening is ook lastig te herkennen gezien de niet-specifieke aard of de afwezigheid van klachten in een vroege fase. Huisartsen worden op consultatie vaker geconfronteerd met patiënten met vage klachten dan specialisten.

Hoewel evidentie ontbreekt, adviseren een aantal richtlijnen om primaire hemochromatose op te sporen bij onbegrepen moeheid, persisterende buikklachten, onbegrepen gewrichtsklachten, onverklaarbare leverproblemen, hepatocellulair carcinoom, chondrocalcinose, type 1 DM, onbegrepen cardiomyopathie, porphyria cutanea tarda en eerstegraadverwanten. (4, 5, 10, 24)

2.8.2 Bepaling van ijzerparameters

In eerste instantie wordt bij suggestieve symptomen en tekenen of eerstegraadverwanten serumferritine (SF) en (nuchtere) transferrinesaturatie (TS) bepaald. (24)

Een patiënt met een verhoogde TS (> 45% bij premenopauzale vrouwen en > 50% bij mannen en postmenopauzale vrouwen), een te hoog SF (> 200 µg/l bij premenopauzale vrouwen en > 300 µg/l bij postmenopauzale vrouwen en mannen), een normaal hemoglobine en verhoogd ijzer lijdt waarschijnlijk aan primaire hemochromatose. (4, 10)

2.8.2.1 Transferrinesaturatie

Transferrinesaturatie geeft aan welk percentage van het serumeiwit transferrine verzadigd is met ijzer. TS vertolkt de mate van aanleg voor hereditaire hemochromatose, maar zegt niets over de verzadiging van het lichaam met ijzer.(5, 33) TS wordt berekend door de verhouding van serumijzer op de totale ijzerbindingscapaciteit (TIBC).

TIBC kan op 2 manieren berekend worden.

Een eerste manier is door de som te maken van de onverzadigde ijzerbindingscapaciteit (UIBC) met serumijzer. De bepaling van UIBC is eenvoudig, goedkoop en de laatste tijd in opmars.

Een tweede manier is het bepalen van TIBC via serumtransferrine. (4, 24) Serumtransferrine is een glycoproteine en bevat twee domeinen met een bindingsplaats voor Fe^{3+}. Zo kan ijzer in een niet-toxische vorm via het bloed worden getransporteerd.

In het algemeen volstaat een niet-nuchtere bloedafname voor de bepaling van TS. (4) Een studie toonde aan dat het bepalen van nuchtere bloedafnames geen verbetering gaf in specificiteit en sensitiviteit door de grote biologische variabiliteit in eenzelfde persoon.(24, 34) Het is aan te raden om bij een verhoogde niet-nuchtere TS, een tweede nuchtere TS-bepaling te doen waarbij de patiënt geen vitaminepreparaten/ijzerpreparaten heeft ingenomen de laatste 24 u. De nuchtere waarde is vooral belangrijk om vals-positieve testen uit te sluiten. (5, 9, 24)

Verschillende studies hebben verschillende afkappingswaarden voor TS gebruikt, variërend van 45 tot 62%. Een lagere afkappingswaarde zal meer patiënten met hemochromatose opsporen, maar zal ook leiden tot meer onnodig onderzoek. Een hogere afkappingswaarde leidt tot minder onderzoek, maar er is een grotere kans dat een aantal patiënten door de mazen van het net vallen. De meeste screeningstudies gebruiken een afkappingswaarde van > 45% bij vrouwen en > 50% bij mannen omwille van een hoge sensitiviteit, maar de specificiteit en de positief voorspellende waarde is lager dan bij hogere afkappingswaarden. (9, 24) Bij jongvolwassen zal de afkappingswaarde van 45 % tot 60 % van de C282Y-homozygoten niet detecteren. Daarom zijn meerdere metingen over verschillende jaren noodzakelijk. (16)
Verhoogde transferrinesaturatiewaarden worden gevonden bij ijzerstapeling, gebruik van ijzertabletten en multivitaminepreparaten, bij hepatitis en bij overmatig alcoholgebruik. Verlaagde waarden worden gevonden bij ijzergebrek.

2.8.2.2 Serumferritine

Serumferritine (SF) is een oplosbaar eiwit. Fe^{2+} wordt door ferritine opgenomen, geoxideerd tot Fe^{3+} en in de kern opgeslagen. Ferritine kan ongeveer 4500 ijzeratomen in de kern bevatten. Op deze manier is ijzer in een niet-toxische vorm in de cel opgeslagen.(5)
SF is in tegenstelling tot TS een maat voor de opstapeling van ijzer bij patiënten met HH.
SF heeft een toegevoegde waarde als zeer gevoelige marker van leverfibrose en levercirrose bij HH-patiënten. (16, 24) Verschillende studies toonden aan dat bij SF-concentraties < 1000 µg/l de kans op levercirrose < 1% is. (5) Een SF > 1000 µg/l, gestegen ALT of AST en trombocyten < $200x10^9$/l voorspelt levercirrose in 80% van de C282Y-homozygoten. (24)
SF heeft een goede sensitiviteit, maar is weinig specifiek. In de algemene populatie is ijzerstapeling niet de meest voorkomende oorzaak van gestegen SF. Serumferritine is een acuut fase-eiwit en wordt geïnduceerd door inflammatoire cytokines te wijten aan (chronische) inflammatie, hepatocellulaire necrose en maligniteit. Hyperferritinemie wordt ook geassocieerd aan alcoholmisbruik, leversteatose, chronische leveraandoeningen (virale hepatitis B/C, auto-immune hepatitis) en het metabool syndroom. (5, 16, 24, 33)
Vandaag is het metabool syndroom een van de meest frequente oorzaken van hyperferritinemie. TS is meestal normaal. (33)
De meest gebruikte afkappingswaarden in de literatuur zijn SF > 200µg/l bij premenopauzale vrouwen en >300µg/l bij mannen en postmenopauzale vrouwen. (10, 24) Als alternatief kan een stijging hoger dan de referentiewaarden gebruikt worden als afkappingswaarde. (5)

2.8.2.3 Hemoglobine

Bij een verlaagd hemoglobine (Hb) dient een secundaire hemochromatose als oorzaak van de ijzerstapeling te worden uitgesloten.

Bij primaire hemochromatose is het Hb doorgaans normaal. Een combinatie van verlaagd Hb en ijzerstapeling wordt vaak gezien bij hematologische aandoeningen zoals transfusiehemosiderose, hemolytische anemie en vormen van inefficiënte erytropoïese zoals thalassemieën. (4)

2.8.3 Genetische test

Bij een sterk vermoeden van HH bij patiënten met gestegen SF- en FS-waarden dient de diagnose van hereditaire hemochromatose bevestigd te worden met een genetische test. Vóór de mogelijkheid tot genetisch testen was leverbiopsie de gouden standaard in de diagnostiek van hemochromatose. Een leverbiopt is nu doorgaans niet meer noodzakelijk (cfr. Infra) (4)
Gezien de meerderheid van de patiënten met HH een mutatie in het HFE-gen hebben, wordt tijdens de genetische test gezocht naar de 2 meest voorkomende mutaties: C282Y en H63D.
In België wordt een EDTA-buis gebruikt en opgestuurd naar het genetisch centrum.
Een negatieve genetische test sluit hemochromatose niet uit. Andere mutaties die niet worden opgespoord met de genetische test kunnen ook aan de basis liggen van HH.

2.8.4 Leverbiopsie

Leverbiopsie heeft nog zelden een plaats in de diagnostiek. Een leverbiopsie wordt aangeraden om de definitieve diagnose te kunnen stellen bij patiënten met gestegen SF en TS waarbij de genetische test negatief was. Op het leverbiopt kan een histologische ijzerkleuring worden uitgevoerd: de Perlskleuring. De mate van aankleuring is een betrouwbare maat voor de hoeveelheid ijzer en wordt in 4 klassen ingedeeld. Bij HH moet de graad van Perlskleuring graad 3 of 4 bereiken. Daarnaast kan een kwantitatieve bepaling van ijzer worden gemaakt. In 1986 werd hiervoor de Hepatic Iron Index (HII) ontwikkeld. De HII is de ratio van leverijzerconcentratie en de leeftijd van de patiënt. Bij patiënten zonder levercirrose wijst een HII $\geq$ 1.9 op HH. Indien levercirrose aanwezig is kan de diagnose van HH alleen worden gesteld indien de HII > 4.2 is. (4, 24, 34) Vroegtijdige diagnoses via populatiescreening hebben aangetoond dat er homozygoten met een HII < 1.9 bestaan. Patiënten met matige ijzerstapeling en levercirrose kunnen eveneens een HII > 1.9 hebben zonder dat ze HH hebben. Het gebruik van HII wordt dus best met enige voorzichtigheid gebruikt. (9, 34)
Bij bewezen HFE-HH met een SF > 1000µg/l wordt eveneens aangeraden een leverbiopsie uit te voeren om na te gaan of er leverschade aanwezig is. (33)

2.8.5 Magnetic resonance imaging (MRI)

Een minder invasieve techniek werd ontwikkeld om de hoeveelheid ijzer te bepalen in de lever. Deze techniek gebruikt de magnetische eigenschappen van ijzer. (5, 16)
Een extra voordeel van de MRI-scan is dat de ijzerstapeling in zowel de lever als de milt kan worden bepaald. IJzerstapeling hoofdzakelijk in de lever wijst op een ijzerstapeling voornamelijk in de macrofagen, wat de diagnose richt op ijzerstapeling door transfusie of ferroportineziekte. (33)

MRI heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het meten van de ijzerconcentratie in de lever. De 'area under the receiver operating characteristic curve' (ROC curve) - een maat voor de accuraatheid van een test- is 0.98, een indicatie die wijst op een hoge accuraatheid. (8)

2.8.6 Kwantitatieve flebotomie

Bij personen met biochemische evidentie van ijzerstapeling waarbij geen genetische mutatie kon worden aangetoond en die geen leverbiopsie kunnen of willen ondergaan, kan kwantitatieve flebotomie gebruikt worden. Kwantitatieve flebotomie bepaalt de hoeveelheid ijzer die gemobiliseerd kan worden en die dus de diagnose van parenchymale ijzerstapeling bevestigt. Elke aderlating verwijdert ongeveer 250 mg ijzer bij personen met een normaal hematocriet. De hoeveelheid ijzer die verwijderd werd met aderlatingen kan berekend worden door het aantal aderlatingen te vermenigvuldigen met 0.25. Indien $\geq$ 4g ijzer kan verwijderd worden voor het bereiken van lage SF-waarden zal dit de aanwezigheid van hemochromatose bevestigen. (12, 16)

2.8.7 Hepcidine

Gezien hepcidine een centrale rol speelt in het ijzermetabolisme en de meeste vormen van HH gekenmerkt worden door een verminderde synthese of verminderde activiteit van hepcidine, kan dit hormoon mogelijk een rol spelen in de diagnosestelling.
Hepcidine kan opgespoord worden in urine. Lage concentraties of niet-detecteerbare concentraties hepcidine worden gevonden in de urine van patiënten met HH. Hepcidine is ook betrokken bij inflammatie als antimicrobiële molecule. Dit zal waarschijnlijk de diagnosestelling van HH verstoren. Verder onderzoek is noodzakelijk. (34)

2.9 Behandeling (bijlage 5)

Het is aan te raden om patiënten met HH die een gestegen SF-concentratie hebben, te behandelen. Zonder therapie overlijdt uiteindelijk 30% van de patiënten met HH en nog eens 20% aan de complicaties van levercirrose. (4, 35) Behandeling zal significant de morbiditeit en mortaliteit reduceren. Daarom is vroegtijdige detectie en preventieve therapie van HH aan te bevelen. (4, 24) Hemochromatosepatiënten met normale SF-waarden dienen niet behandeld te worden. Een jaarlijkse opvolging volstaat.

2.9.1 Flebotomie

Flebotomie of aderlating is de meest aangewezen behandeling. De 10-jaarsoverleving van patiënten die adequate aderlatingen ondergingen was 78% versus de 32% 10-jaarsoverleving van patiënten met onvoldoende behandeling aan de hand van aderlatingen. Ondanks het gebrek aan RCT's wordt een voordeel van aderlatingen gezien en worden aderlatingen als standaardtherapie beschouwd.(10)
De behandeling verbetert vermoeidheid, pigmentatie, leverfibrose, insulinebehoefte bij DM en abdominale pijn. Gewrichtsklachten, levercirrose en hypogonadisme zullen weinig verbeteren door aderlatingen. Eens cirrose zich gesteld heeft, zal aderlatingen het risico op HCC niet verminderen. Het

effect van behandeling op diabetes mellitus en cardiologische complicaties varieert afhankelijk van ernst van weefsel- en orgaanschade bij start van behandeling. (1, 10, 24, 36)
Aderlatingen zijn goedkoop, gemakkelijk uit te voeren, maar vragen veel procedures bij een hoge SF-waarde. Bij een grootschalig onderzoek (1999) bij hemochromatosepatiënten werd vastgesteld dat 15% van de patiënten negatieve ervaringen hadden met aderlatingen. De meest voorkomende problemen waren problemen met veneuze toegang, reistijd, wachtduur, duur van de procedure. (36, 37) Een recentelijke studie uit 2012 onderzocht de ervaringen van hemochromatosepatiënten met betrekking tot hun behandeling. Zij zagen dat een groot aantal patiënten symptomatisch waren op het moment van diagnose en hoge SF-waarden hadden, wat impliceert dat de diagnose laattijdig werd gesteld. Zestien percent van de patiënten zou geen flebotomie ondergaan indien andere alternatieven beschikbaar waren. In de depletiefase ervoer 29% van de patiënten de aderlatingen als een ongemak, in onderhoudsfase was dit 25% van de patiënten. Vierendertig percent van de patiënten vond dat aderlatingen hun dagdagelijkse activiteiten limiteerde en 25% voelden zich afhankelijk van anderen. Er kwam tijdens het onderzoek ook een communicatieprobleem tussen arts en patiënt aan het licht. De patiënten bleken weinig op de hoogte van hun ziekte en hun SF-waarden. Een betere patiënteneducatie is noodzakelijk. (38)

2.9.1.1 Depletiefase

Er zijn geen studies die informatie kunnen verschaffen over de optimale timing om te starten met aderlatingen. De meeste aanbevelingen zijn gebaseerd op ervaring.
Er wordt meestal gestart met wekelijkse aderlatingen wanneer SF > 300µg/l voor mannen en postmenopauzale vrouwen en SF > 200µg/l voor premenopauzale vrouwen. Eén aderlating bevat 400-500 ml bloed en 200-250 mg ijzer. Voorafgaand aan de aderlating dient hematocriet of hemoglobine bepaald te worden om te voorkomen dat het hematocriet/hemoglobine niet zakt onder 80% van de startwaarde. (24) Nederlandse richtlijnen raden aan om de aderlating uit te stellen indien de Hb-waarde voor respectievelijk mannen en vrouwen daalt onder 13.6 g/dl en 12 g/dl. Adams et al. uit 2010 stellen dat bij een Hb tussen 11 en 12 g/dl aderlatingen om de 2 weken dienen te gebeuren en wanneer de Hb zakt onder 11 g/dl de aderlating best wordt uitgesteld. Het ontstaan van anemie na enkele aderlatingen indiceert dat de SF-verhoging niet het resultaat was van ijzeropstapeling. De meeste patiënten met HH zullen niet snel anemisch worden. (36)
Serumferritine bepaalt wanneer kan gestopt worden met aderlatingen in de depletiefase. De consensusrichtlijnen raden aan om te stoppen met wekelijkse aderlatingen wanneer SF zakt onder 50 µg/l. Transferrinesaturatie zal minder snel dalen als respons op de aderlatingen waardoor normale TS-concentraties kunnen resulteren in ijzerdeficiëntie. (24, 36)
De Amerikaanse richtlijnen bevelen aan om na elke 10-12 aderlatingen SF te bepalen. Frequentere bepalingen dienen te gebeuren eens SF tussen 50-100 µg/l zakt.(24) Andere studies adviseren om SF maandelijks te bepalen en twee keer per maand wanneer SF daalt onder de referentiewaarden. (16, 36)

2.9.1.2 Onderhoudsfase

Na adequate ijzerdepletie kan een onderhoudsbehandeling gegeven worden. Sommige patiënten zullen echter gedurende lange tijd geen ijzer opstapelen. Adams et al. raadt aan om 6 maanden na de depletiefase SF te bepalen om het risico op ijzerstapeling in te schatten en een eventuele onderhoudstherapie op te starten. Bij patiënten die symptomen hadden of SF > 1000µg/l bij diagnose is het aan te raden om periodieke aderlatingen te starten. (36)

EASL-richtlijn adviseert om SF tussen 50-100 µg/l te houden. Een alternatief kan zijn om terug te starten met aderlatingen wanneer SF boven de referentiewaarden stijgt.(5, 10) De frequentie van aderlatingen in de onderhoudsfase varieert van persoon tot persoon. Sommige patiënten hebben nood aan een maandelijkse aderlating, andere patiënten zullen slechts 1 à 2 keer per jaar een aderlating nodig hebben.(24)

2.9.2 Erytrocytaferese

Erytrocytaferese is een techniek waarbij selectief erytrocyten uit het bloed wordt verwijderd met behulp van een aferese-apparaat. De patiënt wordt in een of beide armen (afhankelijk van het toestel) aangeprikt, het bloed loopt daarna via een slangenset naar het aferese-apparaat waar het bloed door een centrifuge in verschillende bloedcomponenten wordt gescheiden. De erytrocyten worden apart verzameld in een opvangzak; plasma, trombocyten en leucocyten worden terug in de bloedbaan gebracht, tijdens de procedure. Dit proces duurt 30-40 minuten. De hoeveelheid af te nemen erytrocyten wordt vooraf bepaald. De hoeveelheid is afhankelijk van het initiële hemoglobinegehalte en het totale bloedvolume van de patiënt. In de praktijk wordt er 400-800 ml erytrocyten afgenomen, wat overeenkomt met 320-640 mg ijzer. Bij een aderlating wordt 200-250 mg ijzer onttrokken. Gemiddeld bedraagt het interval tussen 2 opeenvolgende procedures 3 weken, maar dit is afhankelijk van de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte herstelt. Het weggenomen erytrocytenvolume kan vervangen worden door compensatievloeistof in de vorm van fysiologisch zout of albumineoplossing. Dit voordeel zorgt dat de methode ook toepasbaar is bij patiënten die aderlatingen slecht verdragen zoals oudere patiënten en patiënten met hartfalen. Patiënten die meer dan 76 kg wegen hebben het grootste voordeel van erytrocytaferese omdat ze een groter bloedvolume hebben en er dus meer erytrocyten per keer kunnen onttrokken worden.(39)

De eerste en voorlopig enige RCT die flebotomie vergeleek met erytrocytaferese stelde een significante daling vast van het aantal procedures (reductieratio: 0.43 m.a.w. voor 10 aderlatingen zijn slechts 4.3 erytrocyafereseprocedures nodig) en totale behandelingsduur (reductieratio 0.7). De onderzoekers zagen geen verschil in kwaliteit van leven, bijwerkingen en biochemische variabelen na behandeling in de twee groepen. De kostprijs per erytrocytafereseprocedure was 3.5 keer hoger dan de kostprijs voor een aderlating, maar gezien het totale aantal procedures minder bedraagt dan het totaal aantal aderlatingen zal de balans uiteindelijk weinig verschillend zijn. De berekende kostenanalyse voor deze RCT toonde geen significant verschil tussen beide modaliteiten voor de depletiefase. De kosten van werkverzuim zijn lager in de groep van patiënten die erytrocytaferese ondergingen. Het

nadeel van erytrocytaferese is dat deze procedure gespecialiseerde materialen en getraind personeel vraagt. Centra voor bloeddonatie kunnen hier een oplossing bieden als behandelingscentra. De bevindingen in deze recente RCT-studie dienen bevestigd te worden in studies met grotere populaties.(37)

2.9.3 IJzerchelatoren

IJzerchelatoren binden met ijzer waardoor die het lichaam kan verlaten via de urine of stoelgang. Desferrioxamine en deferasirox zijn de twee voornaamste ijzerchelatoren, maar worden niet aanbevolen bij HH. (9) Deze behandeling wordt enkel toegepast wanneer contra-indicaties bestaan voor aderlatingen zoals bij ernstige anemie en hartfalen. Bij secundaire vormen van hemochromatose kan deze behandeling wel worden toegepast om dat deze vorm meestal gepaard gaat met anemie. Er zijn geen studies die aderlatingen vergelijken met ijzerchelatoren. (1, 36)

2.9.4 Dieet

Voedingsmiddelen verrijkt met ijzer worden niet aangeraden. In de globale populatie komt ijzertekort minder vaak voor dan gedacht terwijl de prevalentie van ijzerstapeling groter is dan werd aangenomen. Een Zweedse studie die het stoppen van ijzersuppletie in voeding (meel) bestudeerde, zag dat minder aderlatingen dienden te gebeuren bij hemochromatosepatiënten. Overmatig gebruik van ijzer beïnvloedt de opname en opstapeling. De grootste impact van ijzerverrijking gebeurt in de vroege fase van de aandoening. De hoeveelheid verrijkt ijzer is recht evenredig met de versnelling in klinische evolutie: wanneer ijzerinname wordt verhoogd met 20% dan zal de ziekte zich 20% sneller manifesteren.(5, 36)

Een ijzerdieet dient niet te gebeuren. Er zijn geen studies die aantonen dat het vermijden van ijzer in de voeding een extra voordeel biedt. (10) Eventueel kan eten van rood vlees, een bron van ijzer met hoge biologische beschikbaarheid, beperkt worden.(5) IJzersupplementen en vitamine C supplementen worden niet aangeraden. Vitamine C versnelt de absorptie van ijzer vanuit de darm. (5, 10, 12, 24) Het drinken van zwarte thee zal ijzeropname uit het voedsel verminderen.(5, 10, 36) Geregeld thee drinken bij de maaltijden reduceert de het aantal onderhoudsaderlatingen. (36)

Sommige patiënten met hemochromatose hebben een infectie met Vibrio Vulnificus opgelopen. Het gaat om een gramnegatieve bacterie die zich wereldwijd aan de kuststrook van warme wateren bevindt. Overvloed van ijzer in bloed en weefsels en een lage hepcidineconcentratie verhogen het risico op infectie. Een infectie met Vibrio Vulnificus kan zich manifesteren als een gastro-enteritis beeld met nausea, braken en diarree bijvoorbeeld na het eten van rauwe schaaldieren. Een meer ernstige infectie kan septicemie veroorzaken, zoals ook gebeurt na het eten van rauwe schaaldieren of oesters. Het eten van rauwe oesters of schaaldieren wordt dus afgeraden. Wondinfecties kunnen ontstaan nadat oppervlakkige wondjes in contact kwamen met zeewater dat Vibrio Vulnificus bevat. (36, 40)

Alcohol heeft een additief hepatotoxisch effect. Een studie uit 1996 toonde aan dat frequenter levercirrose aanwezig was bij patiënten met HH die een alcoholconsumptie hadden van > 80 g/dag. In 2003 vonden onderzoekers hogere parameters voor ijzer, transferrinesaturatie en serumferritine, meer afwijkende leverenzymen, een toename van huidpigmentatie, diabetes en hepatomegalie bij een subgroep van C282Y-homozygoten met excessief alcoholgebruik.(5) Zowel ijzer en alcohol veroorzaken oxidatieve stress, activatie van hepatische stellaatcellen en fibrose. (36) Recente studies tonen ook een onderdrukking van de expressie van hepatisch hepcidine door alcohol. (10) Protonpompinhibitoren (PPI) verminderen de ijzerabsorptie en verlagen de nood voor aderlatingen. Een standaardbehandeling met PPI's bij hemochromatose is echter niet aan de orde. (10, 24, 36)

2.9.5 Behandeling van specifieke complicaties

Gezien HH-patiënten met levercirrose 100 maal meer kans hebben op HCC in vergelijking met de algemene bevolking, is screening om een vroegtijdige tumor te detecteren aan te raden. De richtlijnen bevelen aan om halfjaarlijks een echo van de lever te nemen en α-foetoproteïne te bepalen. Screening voor HCC bij patiënten zonder levercirrose is niet noodzakelijk. (5, 10, 24)

2.9.6 Zwangerschap

Een normale zwangerschap verwijdert ongeveer 1g ijzer bij de moeder. IJzersupplementen moeten niet-routinematig gegeven worden aan zwangere patiënten met HH. SF dient opgevolgd te worden. Indien SF te hoog staat, mogen aderlatingen gebeuren tot het einde van de zwangerschap tenzij zich cardiale of hepatische problemen voordoen. Op dat moment is een verwijzing naar de specialist ter zake aan te raden. (10)

2.9.7 Hepcidine

Sinds de ontdekking van hepcidine als sleutelhormoon in het ijzermetabolisme wordt volop gezocht naar therapeutische agentia die hepcidine kunnen beïnvloeden. Zo is er onderzoek naar hepcidinevervangende therapieën, hepcidine-agonisten en antagonisten. Sommige klinische studies hebben aangetoond dat hepcidine-antilichamen, BMP-antagonisten/agonisten, cytokinereceptor-antilichamen, een effect hebben op de expressie van hepcidine en daardoor stoornissen in ijzer kunnen omkeren. Studies naar veiligheid en langetermijneffect dienen nog te gebeuren om duidelijkheid te scheppen in de risico's en voordelen van behandelingen met hepcidine als target. (18)

2.10 Bloeddonatie

De Europese richtlijnen stellen dat bij patiënten met HH zonder complicaties (gestegen leverwaarden, diabetes,…) er geen medische argumenten zijn om bloeddonatie te verbieden. Het feit dat de bloeddonatie om therapeutische redenen gebeurt, mag geen hindernis zijn. (10)
Wereldwijd is er een groot verschil in beleid tussen verschillende landen inzake toelating van bloeddonatie bij patiënten met HH. Er zijn twee argumenten die worden aangehaald om bloeddonatie te verbieden.

Een eerste argument is dat het bloed onveilig zou kunnen zijn. De angst bestaat dat het bloed eventueel gecontamineerd zou zijn met siderofiele bacteriëen zoals Vibrio sp., Salmonella sp. en Yersina sp. Er is ook kans op een verhoogde vatbaarheid voor virale infecties omwille van een verminderd immuunsysteem door ijzerstapeling en de interactie van het virus met ijzer.
Het tweede argument is dat de bloeddonatie niet vrijwillig en zuiver altruïstisch is. Bloeddonatie is volledig gratis en is een goedkoper alternatief voor medische aderlatingen. Een recentelijk systemisch review, uitgevoerd door het Belgische Rode Kruis in 2012 onderzocht beide argumenten. De meeste beschikbare studies hadden een lage graad van evidentie wat kan verklaard worden door de lage prevalentie van transfusiegerelateerde infecties, ethische redenen en logistieke problemen (het opvolgen van patiënten na bloeddonatie). De studies opgenomen in de review concludeerden dat er geen bewijs kan gegeven worden dat bloed van een hemochromatosepatiënt niet zou voldoen aan de kwaliteitseisen. Hematologisch is het bloed van een patiënt lijdend aan HH geschikt voor donatie. Er is geen verhoogd risico op virale infecties bij bloed van een hemochromatosepatiënt. Er kan dus geen bewijs geleverd worden dat het bloed van patiënten met ongecompliceerde HH onveilig zou zijn om te gebruiken als bloeddonatie. Echter, twee in-vitrostudies suggereren dat het bloed van patiënten met HH meer vatbaar zou zijn voor bacteriële groei. Verder onderzoek hierover is noodzakelijk. Gezien de hoge prevalentie van HH bij de bevolking in het algemeen, zal momenteel wellicht een aanzienlijk deel van de bloeddonoren aan hemochromatose lijden. Tot nu heeft dit niet geresulteerd in nevenwerkingen bij patiënten die een bloedtransfusie kregen van patiënten met HH. Het Belgische Rode kruis concludeert dat er geen reden is om patiënten met HH te weigeren voor bloeddonatie indien het SF genormaliseerd is en er geen orgaanschade aanwezig is. Verder onderzoek is noodzakelijk, voornamelijk naar vatbaarheid van infecties bij ijzerstapeling. Bloeddonatie door hemochromatosepatiënten is toegestaan in Groot-Brittannië, Frankrijk, Duitsland, Zweden, Verenigde Staten, Canada en Australië. (41)
Dr. Vandewalle van het Belgische Rode Kruis bevestigt eveneens dat bloeddonatie bij hemochromatosepatiënten is toegestaan mits volgende voorwaarden:
1/ De kandidaat-donor bevindt zich in de klinisch bevestigde onderhoudsfase en hiervoor is een attest noodzakelijk.
2/ De ijzerstapeling heeft geen irreversibele orgaanschade veroorzaakt, in het bijzonder ter hoogte van lever (fibrose) en hart (cardiomyopathie, ritme/geleidingsstoornissen).
3/ Vanzelfsprekend moet de donor voldoen aan de overige selectiecriteria.

2.11 Prognose

De prognose en complicaties van hemochromatose hangen af van de hoeveelheid overtollig ijzer en het punt waarop ijzerstapeling werd gestopt door aderlatingen. Veel C282Y-homozygoten hebben geen significante orgaanschade zoals gevorderde levercirrose, hartfalen, diabetes en huidpigmentatie. Deze individuen hebben weinig risico op progressie naar een klinische ziekte en de overleving is gelijklopend met deze in de algemene bevolking. De overleving van patiënten met orgaanschade is lager dan de normale populatie. De aanwezigheid van levercirrose is de belangrijkste determinant in overleving. Het risico op HCC is immers voornamelijk beperkt tot patiënten met HH en levercirrose. De prognose bij patiënten zonder levercirrose is beter dan bij patiënten met levercirrose. (16, 35)
Andere maligniteiten zoals colorectale kanker, maagcarcinoom, prostaatkanker, borstkanker, lymfomen worden eveneens in verband gebracht met HH, maar voorlopig ontbreekt hiervoor duidelijk bewijs. (16)
De voornaamste doodsoorzaken zijn complicaties van levercirrose, cardiomyopathie en HCC. Een studie uit 1996 volgde patiënten met HH op gedurende gemiddeld 15 jaar. De slechtste prognose was bij patiënten die complicaties hadden van levercirrose en cardiomyopathie. De studie zag ook een verband tussen levercirrose en diabetes mellitus. De meeste patiënten met levercirrose hadden ook DM terwijl DM weinig voorkwam in de groep van patiënten zonder levercirrose. Patiënten met levercirrose en diabetes op moment van diagnose hadden ook een grotere ijzerstapeling dan patiënten zonder deze complicaties. (35)

2.12 Hemochromatose in de huisartsenpraktijk: praktijkrichtlijn

Er zijn geen specifieke eerstelijnsrichtlijnen voor hemochromatose. In 2007 werd in Nederland een richtlijn ontwikkeld waaraan ook het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) meewerkte.
Aan de hand van deze recente richtlijn en de hierboven uitgevoerde literatuurstudie werd in deze thesis een richtlijn voor huisartsen uitgewerkt.

2.12.1 Begrippen

Hemochromatose: aandoening die ijzerstapeling tot gevolg heeft. IJzer kan het lichaam niet verlaten op natuurlijke wijze en stapelt op in organen zoals lever, hart, pancreas en huid.
Primaire of hereditaire hemochromatose: hemochromatose veroorzaakt door een mutatie. Deze aandoening is autosomaal recessief. De meest voorkomende mutatie is C282Y homozygotie (85-90%)
Secundaire hemochromatose: een verworven hemochromatose veroorzaakt door ijzerstapelende anemieën (thalassemieën, myelodysplastisch syndroom, sideroblastische anemie, chronische hemolytische anemie) en parenterale ijzeropstapeling.

2.12.2 Casedetectie

Een algemene screening naar hemochromatose in de huisartsenpraktijk wordt niet aanbevolen. Gezien de lage penetrantie van de aandoening en de hoge prevalentie van vage onbegrepen klachten in de algemene populatie is het niet eenduidig wanneer gedacht moet worden aan hemochromatose. De Europese richtlijn uit 2010 raadt aan om bij patiënten die consulteren omwille van onbegrepen moeheid, persisterende buikklachten en onbegrepen gewrichtsklachten verder onderzoek te doen naar hemochromatose. Tijdens het klinisch onderzoek zijn hepatomegalie, hypogonadisme, aritmieën en huidpigmentatie tekenen die aan hemochromatose doen denken.
Bij eerstegraadverwanten van een HH- patiënt wordt sterk aanbevolen om te screenen voor hemochromatose. Kinderen moeten niet gescreend worden gezien bij de meeste patiënten ijzerstapeling pas optreedt op middelbare leeftijd (40-50 jaar). Men kan altijd de andere ouder screenen. Als de andere ouder geen drager is van de mutatie dan kunnen de kinderen geen hemochromatose hebben. Screening van eerstegraadverwanten gebeurt met een bloedonderzoek én genetische test.

2.12.3 Diagnostiek en differentieel diagnose

Bij een vermoeden van hemochromatose wordt in eerste instantie bloed geprikt om ijzer, serumferritine (SF) en transferrinesaturatie (TS) te bepalen. SF is een oplosbaar eiwit dat ijzer opstapelt in zijn kern. TS is het percentage van transferrine dat verzadigd is met ijzer. Transferrine is een serumeiwit dat ijzer transporteert. Hemochromatose kan vermoed worden bij een gestegen ijzerconcentratie, SF en TS. Alle drie de parameters zijn noodzakelijk om de diagnose te kunnen stellen. Een TS van > 45% heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het opsporen van de aanleg voor HH. SF is een parameter die de maat van ijzerstapeling bepaalt. Als afkapwaarde voor de SF-

spiegel wordt meestal de referentiewaarden van het eigen laboratorium gebruikt. Als alternatief kan ook een afkappingswaarde van > 200µg/l bij premenopauzale vrouwen en > 300µg/l bij mannen en postmenopauzale vrouwen gebruikt worden.
SF is niet specifiek en zal ook bij andere aandoeningen verhoogd zijn. Bij gestegen SF moet ook gedacht worden aan (chronische) inflammatie, maligniteiten, chronische hemolyse, alcoholmisbruik, chronische leveraandoeningen (hepatitis door alcohol, virusinfectie en geneesmiddelen) en niet te vergeten het metabool syndroom. Wanneer bij een patiënt tijdens een routinelabo een hyperferritinemie wordt gevonden, zal in 90% van de gevallen één van bovenstaande aandoening de oorzaak zijn. (tabel 1)
Controleer CRP voor inflammatie, ALT, AST voor hepatitis en sedimenatie voor tumoren. Bij vermoeden van metabool syndroom zal ook hypertensie, overgewicht, hyperglycemie, hypercholesterolemie en hypertrigliceridemie aanwezig zijn. Indien alle andere oorzaken van hyperferritinemie uitgesloten zijn, wordt TS bepaald. Zie flow chart in bijlage 6.
In casu persisterende vermoeidheid of andere symptomen die mogelijk kunnen wijzen op hemochromatose kan men trapsgewijs aanvragen. Men start met het bepalen van ijzer. Bij een gestegen concentratie aan ijzer kan in tweede instantie SF en TS aangevraagd worden.
In tweede instantie wordt de diagnose van hemochromatose bevestigd met een genetische test. Voor een genetische test gebruikt met een EDTA-buis die kan meegegeven worden met het laboratorium waarmee wordt samengewerkt. Het laboratorium stuurt de EDTA-buis naar een genetisch centrum. In het genetisch centrum wordt gezocht naar de twee voornaamste mutaties: C282Y en H63D. Een negatieve genetische test sluit hemochromatose niet uit. Er kan een andere mutatie aanwezig zijn die de ijzerstapeling verklaart.
Een leverbiopsie of MRI-scan is zelden nodig om de diagnose hemochromatose te bevestigen. Enkel bij patiënten met biochemische criteria voor ijzerstapeling waarbij DNA-onderzoek geen mutatie aan het licht bracht, wordt aangeraden om een leverbiopsie of MRI uit te voeren.
Indien de SF > 1000µg/l bedraagt, is bij een hemochromatosepatiënt aanbevolen om een leverbiopsie uit te voeren voor het vaststellen van leverschade.

	IJzer	Serumferritine	Transferrinesaturatie	
Hereditaire hemochromatose	↑	↑	↑	
Hereditaire hemochromatose zonder ijzer*stapeling*	↑	Normaal	↑	
Leverprikkeling met lekkage van eiwitten	normaal	↑	↑	
Hepatitis, alcoholmisbruik, maligniteiten, inflammatie, chronische hemolyse, metabool syndroom	normaal	↑	↑	of normaal

Tabel 1: IJzerparameters in verschillende aandoeningen

2.12.4 Complicaties

Levercirrose en diabetes mellitus zijn de voornaamste complicaties. Een HH- patiënt met levercirrose heeft een sterk verhoogde kans op hepatocellulair carcinoom. Cardiale manifestaties (cardiomyopathie, aritmieën) komen ook voor in een eindstadium hemochromatose. De behandeling heeft als belangrijkste doel complicaties voorkomen.

2.12.5 Beleid

2.12.5.1 Voorlichting en adviezen

Wanneer HH wordt vastgesteld bij een patiënt legt de huisarts uit wat de aandoening is en wat de mogelijke gevolgen zijn. Er wordt uitgelegd wat de behandelingsmogelijkheden zijn. Het belang van familieonderzoek wordt uitgelegd. Voorlichtingsmateriaal wordt aangereikt. De patiëntenvereniging 'Hemochromatose vereniging Nederland' heeft een uitgebreide website met betrouwbare informatie. Zij werkten ook mee aan de Nederlandse richtlijn uit 2007.
www. hemochromatose.nl
Een ijzerarme voeding dient niet gevolgd te worden. Supplementen ijzer en vitamine C worden best vermeden. Eventueel kan het eten van veel rood vlees vermeden worden. Zwarte thee zal de opname van ijzer uit voeding verminderen. Het eten van schaaldieren wordt best vermeden omwille van verhoogd risico op infectie met Vibrio Vulnificus. Door het hoge ijzergehalte in het bloed en de lage hepcidineconcentratie die normaal anti-inflammatoir werkt, zal deze gramnegatieve bacterie floreren in het bloed. Vibrio vulnificus kan een gastro-enteritis beeld geven, maar een meer ernstige infectie kan septicemie veroorzaken. Alcohol vormt een extra belasting voor de lever en wordt daarom ook best beperkt.

2.12.5.2 Behandeling

De klassieke behandeling van HH gebeurt aan de hand van aderlatingen. Tijdens de depletiefase wordt wekelijks +/-500ml bloed afgenomen. Eén aderlating bevat 200-250 mg ijzer. Voorafgaand aan de aderlating wordt hemoglobine en hematocriet bepaald. Hemoglobine wordt regelmatig opgevolgd om te voorkomen dat de patiënt anemisch wordt. HH- patiënten zullen echter niet snel anemisch worden. Nederlandse richtlijnen raden aan om de aderlating uit te stellen indien de Hb-waarde voor respectievelijk mannen en vrouwen daalt onder 13.6 g/dl en 12 g/dl. SF wordt regelmatig bepaald om de behandeling te evalueren. Amerikaanse richtlijnen raden aan om na 10-12 aderlatingen SF te bepalen, andere experts raden een maandelijkse bepaling van SF aan. Wanneer SF tussen 50-100 µg/l zakt, is frequentere bepaling van SF noodzakelijk. SF van 50µg/l bepaalt de grens om over te gaan op de onderhoudsbehandeling. Een onderhoudsbehandeling wordt enkel gestart indien SF boven de referentiewaarden stijgt. Concreet wordt 6 maanden na de depletiefase bloed geprikt om SF te bepalen. Afhankelijk van de concentratie zal beslist worden om de onderhoudsbehandeling te starten of niet. In de meeste gevallen zullen 3-4 aderlatingen nodig zijn per jaar. De onderhoudsbehandeling is van

levenslange duur. SF dient regelmatig opgevolgd te worden en zal bepalen of een aderlating noodzakelijk is.
In geval van intolerantie voor aderlatingen zoals hartdecompensatie of anemie kan gestart worden met erytrocytaferese. Bij erytrocytaferese zal men met een aferese toestel erythrocyten verwijderen uit de bloedbaan van de patiënt. Deze procedure is duurder en vraagt gekwalificeerd materiaal en personeel. Op heden is dit echter in België een heel uitzonderlijke toepassing.
IJzerchelatoren worden enkel gebruikt bij secundaire hemochromatose. Chelatoren binden aan ijzer zodat ijzer het lichaam kan verlaten via urine of stoelgang.
Bij HH- patiënten met levercirrose wordt aanbevolen om halfjaarlijks een echo abdomen uit te voeren en α-foetoproteïne in het bloed te bepalen om vroegtijdig hepatocellulair carcinoom op te sporen. HH-patiënten met levercirrose hebben namelijk een sterk verhoogde kans op hepatocellulair carcinoom.

2.12.6 Bloeddonatie

Sinds kort is bloeddonatie bij HH- patiënten toegestaan mits enkele voorwaarden. De patiënt moet zich in de klinisch bevestigde onderhoudsfase bevinden (attest noodzakelijk) en de patiënt mag geen irreversibele orgaanschade opgelopen hebben in het bijzonder ter hoogte van lever (fibrose) en hart (cardiomyopathie/ ritmestoornissen).

2.12.7 Verwijzen

Hemochromatose wordt best bevestigd via een genetische test. Het is niet noodzakelijk om te verwijzen naar een geneticus. Het bloedstaal wordt via het eigen laboratorium naar het genetisch centrum opgestuurd.
Bij een SF> 1000µg/l verwijst men naar een hepatoloog voor verder onderzoek en oppuntstelling.
Bij een negatieve genetische test met biochemische tekenen voor hemochromatose verwijst men naar gastro-enteroloog of hematoloog voor verdere diagnostiek (leverbiopsie/MRI).
Bij secundaire vormen van hemochromatose verwijst men naar een hematoloog.
Bij onzekerheid in verband met diagnose of behandeling verwijst men naar een hematoloog.

3 Methodologie praktijkproject

3.1 Studieopzet

Het onderzoeksdesign is een cross-sectioneel onderzoek met vragenlijsten ingevuld door huisartsen. Een cross-sectioneel onderzoek is een onderzoek die op een bepaald tijdstip gegevens van een populatie verzamelt.

3.2 Proefpersonen

De doelgroep van dit onderzoek bestaat uit huisartsen. Uit praktische overwegingen werd gekozen voor de huisartsen uit de wachtkring Midden-West-Vlaanderen waartoe de opleidingspraktijk behoort. Er zijn 125 huisartsen in deze wachtkring. De leeftijd van de huisartsen en het soort praktijk was niet van belang voor deze vragenlijst. De huisartsen op pensioen die toch deze vragenlijst invulden, werden niet opgenomen in deze studie. Uit respect konden de huisartsen op pensioen de vragenlijst wel invullen, maar de gegevens werden niet verwerkt.

3.3 Vragenlijst

Als handleiding voor het ontwikkelen van een vragenlijst werd hoofdstuk 15 van het handboek 'Designing Clinical Research' gebruikt. Er werd gekozen voor een vragenlijst en geen interview. Een interview neemt te veel tijd in beslag voor zowel de huisarts als de ondervrager. De tijd is ook beperkt om bij alle huisartsen van de kring Midden-West-Vlaanderen een interview af te nemen. Een andere bedenking bij het interviewen van huisartsen is dat huisartsen het te confronterend zouden vinden om hun mogelijk gebrek aan kennis te delen met een (onbekende) huisarts in opleiding. Een anonieme vragenlijst leek de beste methode om de kennis van huisartsen en hun attitudes betreffende hemochromatose te bevragen.

Het handboek raadt aan om eerst geschikte vragenlijsten te zoeken in de literatuur. Er werden twee artikels gevonden die een gelijksoortig onderzoek opgezet hadden.(42, 43) Telkens werd zelf een vragenlijst ontwikkeld. Er werd contact opgenomen met beide auteurs van de artikels. Acton et al. uit de Verenigde Staten reageerden niet op de verzonden e-mail. Megan Young zond haar volledige masterthesis via elektronische weg en was akkoord om haar vragenlijst ter beschikking te stellen mits bronvermelding. (44) De vragenlijst ontwikkeld door Megan Young werd als basis behouden voor de vragenlijst van deze masterproef.

'Designing Clinical Research' stelt voor om bestaande vragenlijsten zo weinig mogelijk te veranderen. Dit maakt het ideaal om te vergelijken. De bestaande vragenlijst van Megan Young ging de kennis na op vlak van prevalentie, symptomen, screening en behandeling. De prevalentie van hemochromatose werd vergeleken met prevalentie van andere aandoeningen. Gezien prevalentiecijfers verschillen tussen Australie en West-Europa, werd dit deel wat aangepast. Correcte prevalentiecijfers werden gezocht met behulp van de Orphanet database en de Nederlandse prevalentiecijfers die gemakkelijk te vinden zijn via de website van volksgezondheid in Nederland. Belgische prevalentiecijfers zijn niet

duidelijk te vinden vandaar de beslissing om met Nederlandse cijfers te werken. Eén van de aandoeningen waarbij werd gevraagd om de prevalentie te vergelijken met de prevalentie van hemochromatose was 'levercirrose ongeacht de oorzaak'. Er werd geen duidelijk prevalentiecijfer in Nederland of België gevonden voor levercirrose en dit werd vervangen door de ziekte van Crohn. Het tweede deel van de vragenlijst peilde naar de attitudes van de huisartsen: manier van behandelen, doorverwijzing, hoeveel HH-patiënten ze hadden in de praktijk, hoeveel patiënten werden gescreend. Deze vragen werden behouden. Er werd ook gevraagd naar bijscholingsvoorkeuren. Enkel de meest voorkomende vormen van bijscholing werden geselecteerd voor de vragenlijst van deze masterproef. Gezien de vragenlijst al vrij lang was, werd gekozen om het bijscholingsonderdeel te beperken. De vragenlijst van Megan Young daarentegen bevatte 16 verschillende vormen van bijscholing.
Er werd gekozen om gesloten vragen te stellen wat gemakkelijker is om te analyseren. Er werd nagegaan of in iedere vraag slechts één item nagevraagd werd. 'En' en 'of' werd vermeden en dubbelzinnige termen werden er uitgehaald. De lay-out werd zo duidelijk mogelijk opgesteld, maar met de bedoeling om de vragenlijst zo kort mogelijk te maken. (45)
Er werd een kleine pilootstudie uitgevoerd om na te gaan of de vragenlijst duidelijk en correct was en welke tijd nodig was om de vragenlijst in te vullen. Twee artsen en 4 huisartsen in opleiding werden gevraagd via e-mail om de vragenlijst in te vullen. Helaas werd geen respons ontvangen van de huisartsen in opleiding. Er waren geen inhoudelijke opmerkingen en de vragenlijst werd goedgekeurd. Het invullen van de vragenlijst duurde ongeveer 15 minuten. Een copywriter las de vragenlijst door op eventuele spellingfouten.

3.4 Procedure

Het elektronisch verspreiden van een vragenlijst heeft een aantal voordelen: de doelgroep kan antwoorden wanneer hij/zij er de tijd voor heeft en elektronische data kunnen gemakkelijk in een statistisch programma gebracht worden. Een belangrijk nadeel is echter dat de respons laag is. (45)
Er werd dus beslist om de vragenlijst op een andere manier te verspreiden. Het idee ontstond om de huisartsen via 'Lokale kwaliteitsgroep'(LOK)-vergaderingen te bereiken. Om de respons zo groot mogelijk te houden, werd ervoor gekozen om het voor de huisartsen ook interessant te maken door een powerpointpresentatie aan te bieden. Zo was er meer controle op het invullen van de vragenlijst, maar werd de kennis van de huisartsen tegelijk bijgeschaafd.
De voorzitter van de wachtkring Midden-West-Vlaanderen en de verantwoordelijke voor de bijscholingen in deze regio werden op de hoogte gebracht van het project via e-mail. De voorzitter, dr. Vuylsteke, gaf een lijst van de verantwoordelijken en het e-mailadres van iedere LOK. Er zijn 9 LOK's in de wachtkring Midden-West-Vlaanderen. Alle 9 verantwoordelijken van iedere LOK werden gecontacteerd via e-mail met uitleg over het onderzoeksopzet en de mogelijkheid tot het houden van een thema-avond rond hemochromatose. Vijf LOK-verantwoordelijken reageerden op de e-mail. Vier LOK-verantwoordelijken gingen in op het voorstel. Er werd een datum en locatie

afgesproken. De avond startte altijd met het invullen van de vragenlijst. Daarna werd een interactieve powerpointpresentatie gegeven die ongeveer 45 minuten duurde. Op het einde van de avond konden vragen gesteld worden. Eén van deze 4 LOK- groepen nodigde eveneens een gastro-enteroloog uit die indien nodig ook de vragen beantwoordde. Dat was niet alleen interessant voor de huisartsen, maar ook voor de schrijver van deze masterproef. Een 5de LOK-verantwoordelijke was bereid om de vragenlijst te laten invullen tijdens een vergadering, maar had geen tijd om een themabespreking te doen. Dit had als gevolg dat de vragenlijst niet werd ingevuld tijdens de vergadering, maar meegenomen werd naar huis. Slechts de helft van de huisartsen in deze groep vulde de vragenlijst in. De overige huisartsen die niet te bereiken waren via de LOK, werden via e-mail uitgenodigd om de vragenlijst online in te vullen. De vragenlijst werd opgemaakt met behulp van thesistools.com. De antwoorden op de vragenlijst werden automatisch in een Excel-bestand opgemaakt. De e-mailadressen van deze huisartsen werden bekomen via het ledenboek van de Bond der Geneesheren regio Roeselare. Slechts 8 huisartsen vulden de vragenlijst online in. Een overzicht van de LOK-vergaderingen en het aantal huisartsen dat de vragenlijst invulde, kunt u terugvinden in bijlage 17. Uiteindelijk werden 60 vragenlijsten bekomen in de periode 01/09/2012 tem 31/01/2013.
Iedere vragenlijst werd voorafgegaan door een informatieve brief en een toestemmingsformulier. De vragenlijst kunt u vinden in bijlage 18. De informatieve brief en het toestemmingsformulier kunt u vinden in bijlage 19.

3.5 Data-analyse

De datagegevens werden manueel ingevoerd in het programma SPSS versie 21.0.
Met frequentietabellen werd gezocht naar gemiddelden, mediaan, minimum, maximum en percentages. Histogrammen en taartdiagrammen werden gebruikt om dit grafisch voor te stellen.
Om verbanden aan te tonen tussen de verschillende deelscores en leeftijd of geslacht werd gebruikt gemaakt van kruistabellen. Om correlaties aan te tonen werd de chi-kwadraattest uitgevoerd. Wanneer meer dan 20% van de verwachte frequenties in cellen kleiner zijn dan 5 werd niet voldaan aan de criteria om een chi-kwadraattest uit te voeren en werd overgeschakeld naar een Fisher's Exacttest.
Een 'one way analysis of variance' (ANOVA) test werd gebruikt om een continue variabele te vergelijken in meerdere onafhankelijke groepen. Zo werd onderzocht of er een verschil in globale kennisscore is tussen de diverse leeftijdscategorieën.
De ongepaarde Student T-test werd gebruikt om verschil in continue variabele aan te tonen tussen 2 onafhankelijke groepen. Op die manier werd nagegaan of er een verschil bestond in globale kennis tussen huisartsen met en huisartsen zonder patiënten met HH. De ongepaarde T-test spitst zich toe op de verschillen tussen de twee steekproefgemiddelden. Bij de T-test moet aan twee voorwaarden voldaan zijn: de variabele moet normaalverdeeld zijn en de varianties in beide steekproeven moeten gelijk zijn. Wanneer deze voorwaarden niet voldaan zijn, kan men overgaan naar de niet-parametrische test (Mann Whitney U-test). Deze test is gebaseerd op de rangsommen (medianen) van

twee testgroepen en dus niet op de gemiddelden. Boxplotten werden gebruikt om een grafische voorstelling te maken.

Een Spearman-correlatietest werd gebruikt om een associatie tussen de verschillende scores en de leeftijd te onderzoeken. Via scatterplot werd gezien dat de scores geen normaalverdeling hadden waardoor de Spearman-correlatietest geschikter was dan de Pearson-correlatietest. De Spearman-correlatietest is toepasbaar voor variabelen gemeten volgens een ordinale of continue meetschaal en is gebaseerd op de rangorde van de waarnemingen. Het verband wordt uitgedrukt via een Spearman-correlatiecoëfficient 'ρ_s'. De waarden dat 'ρ_s' kan aannemen liggen in het interval [-1,1]. Hoe dichter bij +1 of -1 hoe sterker het verband. Als significantieniveau werd bij alle testen $\alpha = 0.05$ genomen.

4 Resultaten

Van de 9 LOK-groepen werkten er 5 mee aan deze masterthesis. In 4 LOK-groepen was hemochromatose in de huisartsenpraktijk het thema van de avond en was ik eveneens aanwezig. De avond startte telkens met de vragenlijst. Daarna werd een powerpointpresentatie gegeven omtrent hemochromatose met belangrijkste items prevalentie, screening, diagnosestelling en behandeling. In één LOK-groep lagen de thema's van de LOK-avonden voor 2012 al vast. De LOK-verantwoordelijke was wel bereid om de vragenlijsten uit te delen en te laten invullen. De helft (6) van de leden van deze LOK-groep vulden de vragenlijst in. Van de oorspronkelijk 125 artsen uit de wachtkring Midden-West-Vlaanderen die via de verschillende LOK-verantwoordelijken gecontacteerd werden, hebben uiteindelijk 56 de enquête ingevuld. Vier artsen waren reeds op pensioen en werden niet opgenomen in de database. De overige huisartsen uit de 4 LOK-groepen die niet gereageerd hebben, werden via e-mail uitgenodigd om de vragenlijst online in te vullen. Acht huisartsen hebben de vragenlijst online ingevuld.

Er werd dus gegevens verzameld van 60 vragenlijsten.

4.1 Demografische gegevens (bijlage 7)

Ongeveer 2/3 (73.5%) van de deelnemende huisartsen zijn mannelijk. Slechts 26.5% is vrouwelijk. De gemiddelde leeftijd van de huisartsen is 52 jaar. De jongste huisarts is 27 jaar en de oudste (praktiserende) huisarts is 82 jaar. De huisartsen werden opgesplitst in leeftijdscategorieën: ≤ 35j, tussen 36-50 jaar, tussen 51-64 jaar en ≥65. De jongste groep omvatte 13% van het totaal aantal deelnemende huisartsen. Het merendeel (40%) van de huisartsen zit in de leeftijdsgroep tussen 51-64 jaar. Twintig percent is ouder dan 35 jaar en jonger dan 50 jaar en 16% is 65-plusser.

De kleine helft van de huisartsen werkt als solo-arts (48%), 26% werkt in een duopraktijk en 23% werkt in een groepspraktijk.

4.2 Kennisgedeelte

Er werd gepeild naar de kennis van de huisarts omtrent hemochromatose. Het kennisgedeelte bevat vragen in verband met prevalentie, symptomen, diagnosestelling, behandeling en een aantal stellingen. De huisartsen kregen punten per onderdeel en er werd een globale score berekend door het optellen van de verschillende scores op de onderdelen. De globale score geeft een beeld van de algemene kennis van de huisartsen over hemochromatose.

4.2.1 Prevalentie (bijlage 8)

In onderstaande tabel (tabel 1) worden de antwoorden van de huisartsen samengevat in verband met de prevalentie van hemochromatose ten opzichte van andere aandoeningen. In bijlage 8 worden de prevalentiecijfers voor de verschillende aandoeningen samengevat in een tabel met ernaast het percentage van de huisartsen met het correcte antwoord. De prevalentiecijfers werden gevonden op orphanet.net en de Nederlandse website voor volkgezondheid. Belgische cijfers werden niet gevonden en vermits Nederland een buurland is, werd verondersteld dat de Nederlandse prevalentiecijfers

vergelijkbaar zullen zijn met Belgische cijfers. Orphanet is een internationaal portaal met informatie over zeldzame aandoeningen.

Het merendeel van de huisartsen geeft correct aan dat reumatoïde artritis en epilepsie vaker voorkomen en mucoviscidose minder vaak voorkomt dan hemochromatose. Slechts een klein deel van de huisartsen weet dat hemochromatose even vaak voorkomt als peptische ulcera en vaker dan de ziekte van Crohn. Het grootste deel van de huisartsen denkt verkeerdelijk dat peptische ulcera vaker voorkomen dan hemochromatose. Minder dan de helft denkt correct dat hemochromatose vaker voorkomt dan mucoviscidose.

Op het onderdeel prevalentie werd een score op 6 gegeven. De gemiddelde score was 2.5/6, de maximumscore was 5/6 en de minimumscore 0/6. De helft van de huisartsen scoort 3/6 of meer. In bijlage7 worden de percentages van het aantal huisartsen per score weergeven in een tabel.

Met de Spearman-correlatietest werd gezocht naar een correlatie tussen leeftijd en score op prevalentie. Er werd geen significante correlatie gevonden (R= -0.28).

De score werd onderverdeeld in 3 categorieën: ≤2, 3-4, ≥5. Via een kruistabel werd nagegaan of er een verband was tussen de leeftijdscategorieën en de verschillende scorecategorieën. De groep 65+ telde het meeste aantal personen die minder scoorden dan de helft. Enkel in de leeftijdscategorie 36-50 j werd een score van 4/6 of hoger behaald. Verder werd geen duidelijk verband gezien. Er was geen statistisch significant verschil tussen de leeftijdsgroepen inzake de score op het deel prevalentie aantoonbaar met de Fisher's Exacttest.

Dezelfde bewerkingen werden gedaan in functie van het geslacht. In de kruistabel kan men zien dat 62.5% van de vrouwen minder dan 3/6 scoort ten opzichte van 45.5% van de mannen die de helft niet halen. Met de Fisher's Exacttest kon echter geen statistisch significant verschil tussen mannen en vrouwen aangetoond worden. Kruistabellen en statistische testen zijn terug te vinden in bijlage 8.

Tabel 2: prevalentie van hereditaire hemochromatose ten opzichte van andere aandoeningen. Antwoorden van de huisartsen. Vetgedrukte cijfers zijn de correcte antwoorden

	Mucoviscidose	Reumatoide artritis	Multiple sclerose	Ziekte van crohn	Peptisch ulcus	Epilepsie
Vaker (%)	**66.7**	11.7	**41.7**	**13.3**	10	10
Even vaak (%)	16.7	23.3	23.3	28.3	**3.3**	16.7
Minder vaak (%)	11.7	**61.7**	30	50	81.7	**65**
Ik weet het niet (%)	5	1.7	5	6.7	5	8.3

4.2.2 Symptomen en tekenen (bijlage 9 en 10)

Er werd gevraagd aan de huisartsen om aan te duiden welke symptomen bij hemochromatose kunnen horen. Onderstaande tabel (tabel 2) vat de antwoorden samen. Het merendeel van de huisartsen

herkent de symptomen vermoeidheid en arthralgieën correct. Iets meer dan de helft van de artsen geeft correct aan dat buikpijn en libidoverlies een mogelijk symptoom van hemochromatose kan zijn. Slechts een kwart van de huisartsen herkent polyurie-polydipsie, uitingen van diabetes, en dyspnoe, uiting van hartfalen, als mogelijke symptomen. Hoest wordt in het merendeel van de gevallen correct gezien als een symptoom dat niet past bij hemochromatose. Huidpigmentatie en hepatomegalie worden herkend als tekenen van hemochromatose door de meeste artsen. Slechts een derde van de huisartsen duidt hypogonadisme en arithmieën aan als mogelijk teken van hemochromatose. Ongeveer 40% geeft correct aan dat clubbing en verminderde reflexen geen tekenen van hemochromatose zijn, maar een klein kwart van de huisartsen is daar niet zeker van.

Er werd opnieuw een score berekend voor symptomen en tekenen. De gemiddelde score voor het deel symptomen was 4.5/9, de minimumscore was 0/9 en de maximumscore was 8/9. Drieënvijftig percent scoort 5/9 of meer. Slechts 21.7% scoort 6/9 of meer.

Met de Spearman-correlatietest werd gezocht naar een verband tussen leeftijd en score voor het deel symptomen. Er was geen statistisch significante correlatie aan te tonen tussen deze variabelen (R= -0.062). De score werd opgedeeld in 3 categorieën: ≤ 3 ,4-6, ≥ 7. Een kruistabel tussen de 4 verschillende leeftijdscategorieën en de 3 scorecategorieën werd opgesteld. Hierbij valt op dat elke huisarts ≤ 35 j en tussen 51-64 j meer dan 3/9 scoorde en dat in beide leeftijdsgroepen 87.5% een score had tussen 4-6. De Fisher's Exacttest wees op een statistisch significant verband tussen leeftijdscategorieën en de categorieën voor symptoomscore ($p< 0.001$). De linear-by-linear associationtest toonde echter geen graduele toename of afname in de percentages voor oplopende categorieën. De score werd herverdeeld in $< 4.5/9$ en $\geq 4.5/9$. Er kon geen verband aangetoond worden met de Fisher's Exacttest.

Er werd ook onderzocht of er een verschil was tussen beide geslachten wat betreft de score op het deel symptomen. Een kruistabel tussen de variabelen geslacht en scorecategorieën op het deel symptomen toonde geen verband aan. De Fisher's Exacttest toonde geen statisch significant verschil aan tussen beide geslachten met betrekking op de score ($p = 0.91$).

De gemiddelde score voor de tekenen van hemochromatose was 3/6, de maximumscore was 6/6 en de minimumscore was 0/6. Vijfenzestig percent van de huisartsen behaalde de helft of meer.

Een Spearman-correlatietest werd uitgevoerd om na te gaan of er een correlatie aanwezig was tussen de leeftijd van de huisartsen en hun score op het deel tekenen. De test was niet statistisch significant (R= -0.11).

De score voor het deel tekenen werd eveneens opgedeeld in 3 categorieën: ≤ 2, 3-4, ≥ 5. Een kruistabel werd uitgevoerd om na te gaan of er een verschil in score was tussen de verschillende leeftijdsgroepen. De kruistabel toonde geen bijzonderheden aan. De Fisher's Exacttest kon geen statistisch significant verband aantonen tussen leeftijd en score. Alle kruistabellen en statistische bewerkingen zijn te vinden in bijlage 9 en 10.

	Ja (%)	Nee (%)	Ik weet het niet (%)
Vermoeidheid	**90**	10	0
Polyurie-polydipsie	**21.7**	56.7	21.7
Hoofdpijn	58.3	**25**	13.3
Libidoverlies	**55**	26.7	16.7
Hoest	8.3	**71.7**	16.7
Dyspnoe	**26.7**	58.3	11.7
Buikpijn	**58.3**	31.7	8.3
Arthralgieën	**78.3**	13.3	6.7
Paresthesieën	33.3	**35**	20
Hepatomegalie	**90**	6.7	3.3
Clubbing	30	**43.3**	21.7
Arithmieën	**30**	41.7	20
Huidpigmentatie	**81.7**	6.7	10
Hypogonadisme	**31.7**	38.3	26.7
Verminderde reflexen	20	**40**	35

Tabel 3: symtomen die kunnen horen bij HH. Antwoorden van de huisartsen. De vetgedrukte cijfers zijn de correcte antwoorden.

Er werden een aantal situaties voorgelegd aan de huisartsen waarbij men diende aan te geven wanneer men zou besluiten over te gaan tot een test voor hemochromatose. De antwoorden werden samengevat in tabel 3. De meeste huisartsen (98%) zijn overtuigd dat bij een familiale voorgeschiedenis gescreend moet worden voor HH. Veertig percent zou dit echter maar in sommige gevallen doen terwijl uit de literatuur heel duidelijk blijkt dat altijd gescreend moet worden bij een familiale voorgeschiedenis. Het merendeel van de huisartsen zou in sommige gevallen screenen voor HH bij diabetes, persisterende vermoeidheid, chronische leveraandoeningen, gestegen levertesten, cardiomyopathie, seksuele dysfuncties en persisterende buikklachten. Zestig percent van de huisartsen zou altijd HH opsporen bij een TS > 45%. Haarverlies, astma en perifere neuropathie worden in minder dan 20% van de gevallen als niet verdacht gezien. Literatuurgegevens tonen geen verband aan tussen haarverlies, astma, perifere neuropathie en HH. Chondrocalcinose en porphyria cutanea tarda worden volgens de huisartsen zelden in verband gebracht met HH. Slechts 23% zou screenen voor HH bij hepatocellulair carcinoom terwijl deze aandoening 10 keer vaker voorkomt bij HH. Op dit onderdeel werd een score op 25 toegekend. Wanneer volgens aanbevelingen dient getest te worden op HH werd 2 punten gegeven. Indien men ervoor koos om in sommige gevallen te testen kreeg men 1 punt. Wanneer niet werd aangeraden om te testen werd 2 punten gegeven bij het antwoord ‘nooit’. Achtenveertig percent scoorde meer dan 11/25 (mediaan). Veertig percent behaalde de helft of meer. Zestig percent van de artsen haalde de helft niet. De score werd verdeeld in 2 categorieën: < 11 en ≥ 11 met 11/25 als mediane score.
Kruistabellen werden gemaakt tussen de leeftijdscategorieën en de 2 scorecategorieën en tussen het geslacht en de 2 scorecategorieën. Met de chi-kwadraattest kon geen verschil in score tussen

mannelijke en vrouwelijke artsen aangetoond worden. (p=0.56) Via Fisher's Exacttest is er geen statistisch significant verschil aantoonbaar tussen de verschillende leeftijdscategorieën wat betreft score (p=0.29). De hoogste score zit in de groep < 35 j. De laagste score zit in de 65+-groep. De mediaan van alle leeftijdscategorieën zit tussen 11/25 en 13/25 en is dus ongeveer een constante. Alle kruistabellen en statistische bewerkingen zijn te vinden in bijlage 11.

Tabel 4: Vermoeden van HH in verschillende situaties. Antwoorden van de huisartsen. De vetgedrukte cijfers zijn de correcte antwoorden.

	Altijd	Soms	Nooit	Ik weet het niet
Diabetes mellitus	3.3	**63.3**	8.3	20
Persisterende vermoeidheid	**13.3**	80	3.3	3.3
Onverklaarbare chronische leveraandoening	**35**	63.3	0	1.7
Chondrocalcinose	**1.7**	20	25	41.7
Hepatocellulair carcinoom	**23.3**	43.3	11.7	18.3
Porphyria cutanea tarda	**10**	21.7	10	53.3
Gestegen levertesten	38.3	**58.3**	1.7	
Haarverlies	5	35	**10**	38.3
Familiale voorgeschiedenis	**58.3**	40	0	1.7
cardiomyopathie	16.7	**65**	3.3	13.3
Astma	15	48.3	**18.3**	21.7
Seksuele dysfuncties	13.3	**45**	18.3	21.7
Transferrine saturatie > 45%	**60**	36.7	0	3.3
Persisterende buikklachten	11.7	**58.3**	13.3	15
Perifere neuropathie	5	51.7	**20**	21.7

4.2.3 Diagnose (bijlage 12)

Aan de huisartsen werd gevraagd om in een aantal situaties de juiste technische investigaties aan te duiden. Tabel 4 vat de antwoorden samen. In het geval van een patiënt met een familiale voorgeschiedenis voor HH zullen de meeste huisartsen ijzerparameters bepalen. Een minderheid zal TS of SF afzonderlijk bepalen, echter zal eerder SF aangevraagd worden dan TS. Terwijl SF minder specifiek is voor de aanleg van hemochromatose en dit geval TS een grotere betekenis zal hebben. Slechts 33% zou een genetische test aanvragen hoewel bij familiale voorgeschiedenis best gescreend wordt met labo en genetische test.

Bij een asymptomatische jonge vrouw die komt voor een pilvoorschrift zou 40% van de huisartsen een technisch onderzoek doen. Dertien percent van de artsen zou levertesten aanvragen.
In de situatie van persisterende moeheid en de situatie van DM, alcoholmisbruik en gestegen levertesten zou het merendeel de juiste testen aanvragen. Men kan zich echter de vraag stellen waarom 50% van de artsen in de casus alcoholmisbruik zou kiezen om levertesten te bepalen gezien de evidentie dat de leverwaarden gestegen zijn. Bij persisterende gewrichtsklachten kiest 68% van de artsen om een röntgenfoto (RX) van de gewrichten te doen, maar de richtlijnen raden geen RX aan. Slechts 43% van de huisartsen zou bij een negatieve genetische test en SF > 1000µg/l een leverbiopsie aanraden. Richtlijnen bevelen duidelijk een leverbiopsie aan om de diagnose van hemochromatose te bevestigen.
Er werd bepaald wie van de huisartsen in de situaties 'diabetes mellitus, familiale voorgeschiedenis en persisterende moeheid' volgens de richtlijnen handelden. Vervolgens werd via een kruistabel gezocht naar een correlatie tussen het handelen volgens de richtlijnen en het vermoeden van HH bij diezelfde situaties. Er konden geen statistisch significante correlaties aangetoond worden. Er wordt wel gezien dat bij vermoeden van HH bij familiale voorgeschiedenis altijd of soms wordt getest, er meestal niet volgens de richtlijnen wordt getest. Wanneer de richtlijnen gevolgd worden voor het testen van HH bij een patiënt met familiale voorgeschiedenis dan zal 81% bij vermoeden van HH bij familiale voorgeschiedenis 'altijd' testen. Bij diabetes mellitus is het correct om in sommige gevallen te screenen voor HH, maar daar zien we dat de meerderheid niet volgens de richtlijnen screent (9 versus 29 artsen) (tabel in bijlage 12)

Tabel 5: Technische investigaties in verband met hemochromatose in verschillende situaties. Antwoorden van de huisartsen. Vetgedrukte cijfers zijn de correcte antwoorden

%	IJzer parameters	TS	SF	Genetische test	LT	Lever-biopsie	Echo lever	Rx gewricht	Geen
Familiale voorgeschiedenis	**78**	1.7	15	**33**	26.7	0	8.3	1.7	0
Asymptomatische 25-jarige vrouw	10	3.3	11.7	1.7	13.3	0	0	0	**60**
Persisterende moeheid	**81.7**	1.7	6.7	3.3	41.7	0	11.7	0	0
DM, alcoholmisbruik, gestegen leverwaarden.	**63.3**	3.3	5	3.3	50	3.3	46.7	0	3.3
Persisterende (kleine)gewrichtsklachten	**36.7**	1.7	8.3	1.7	18.3	0	1.7	68.3	5
SF> 1000, neg genetische test	38.3	5	0	5	51.7	**43.3**	48.3	1.7	0

4.2.4 Stellingen (bijlage 13)

Verschillende stellingen die voornamelijk betrekking hadden op de behandeling werden voorgelegd aan de huisartsen (tabel 5). De meeste artsen erkenden dat de diagnose gesteld werd met TS en SF en dat een genetische test noodzakelijk was om de diagnose te bevestigingen. Ruim 70% geeft aan dat aderlatingen gebeuren op geleide van SF. Ze erkennen echter niet het belang van het opvolgen van Hb en mean corpuscular volume (MCV). Vijfenzestig percent van de huisartsen vindt een ijzerarm dieet nodig bij HH terwijl guidelines dit niet nodig achten. Het is niet duidelijk bij het grootste deel van de huisartsen dat vitamine C dient vermeden te worden. Iedereen is het er mee eens dat cirrose de prognose verslechtert. De meerderheid zal ook jaarlijks een echo abdomen laten doen in het geval er cirrose aanwezig is. De helft van de artsen ziet bloeddonatie als alternatief voor een onderhoudsbehandeling wat ook mits voorwaarden kan in België.

Er werd een score gegeven op 13 punten. Drieënzestig percent van de artsen scoort 7/13 of meer. Dertig percent scoort 9/13 of meer. De gemiddelde score is 7.5/13. De mediaan is 7/13. De minimumscore is 4 en de maximumscore is 11. Zesentachtig percent van de huisartsen scoort tussen 5-9/13. Met de Spearman-test kon geen correlatie aangetoond worden tussen de leeftijd van de artsen en de score op dit deel (R=0.21). De score op de stellingen werd opnieuw verdeeld in 3 categorieën: 0-4, 5-9, 10-13. Kruistabellen werden uitgevoerd tussen de verschillende leeftijdscategorieën en scorecategorieën, en tussen geslacht en scorecategorieën. Deze kruistabellen tonen geen grote verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke artsen of tussen de verschillende leeftijdscategorieën. De Fisher's Exacttest kon eveneens geen correlatie aantonen tussen score en geslacht (p= 0.37) en tussen score en leeftijd (p= 0.42).

Bij stellingen 'aderlatingen op geleide van TS, SF of Hb/MCV' werd gevraagd indien akkoord om een waarde in te vullen om tijdens behandeling over te gaan van depletiefase naar onderhoudsfase. Van de 28 personen die akkoord waren met de stelling dat aderlatingen dienen te gebeuren op geleide van TS heeft slecht 43% een waarde ingevuld. De waarden varieerden van 40-90%. Drieënveertig huisartsen waren akkoord met de stelling dat aderlatingen dienen te gebeuren op geleide van SF. Drieënzestig percent vulde een waarde in bij de vraag wat de overgangswaarde is om van depletiefase naar onderhoudsfase te gaan. De antwoorden varieerden van 50-1000 µg/l. Tien percent gaf het correcte antwoord: 50 µg/l. Zestien percent gaf een antwoord tussen 50-100 µg/l. Slechts 12 personen antwoorden correct op de stelling dat Hb en MCV op te volgen zijn bij de behandeling met aderlatingen. Achtenvijftig percent schreef een waarde in voor Hb en 17 percent voor MCV. De antwoorden voor Hb waarden varieerden van 15g/dl -20g/dl. Geen enkele arts gaf het correcte antwoord (13.6g/dl) volgens de Nederlandse richtlijnen. De waarden voor MCV varieerden van 90-100 fl. Het correcte antwoord (<89 fl) werd niet gegeven. Bijlage 13 toont alle statistische bewerkingen.

	Akkoord (%)	Niet akkoord (%)	Ik weet het niet (%)
Penetrantie=100%	18.3	**60**	21.7
Diagnose ahv TS en SF	**73.3**	25	0
Diagnose bevestigen met genetische test	**70**	21.7	6.7
Diagnose bevestigen met leverbiopsie	35	**56.7**	6.7
Aderlatingen op geleide van TS	46.7	**41.7**	11.7
Aderlatingen op geleide van SF	**71.7**	21.7	6.7
Aderlatingen op geleide van Hb en MCV	**20**	61.7	16.7
Inname vit C	16.7	**36.7**	45
PPI= verhoogde ijzeropname	8.3	**38.3**	51.7
IJzerarmdieet	65	**25**	10
Cirrose verslechtert prognose	**100**	0	0
Echo abdomen bij cirrose	**86.7**	1.7	11.7
Bloeddonatie kan in onderhoudsfase	**50**	38.3	11.7

Tabel 6: Stellingen. Antwoorden van de huisartsen. Vetgedrukte cijfers zijn de correcte antwoorden.

4.2.5 Globale kennisscore (bijlage 14)

Uiteindelijk werd een totale som gemaakt van alle onderdelen waarop gescoord werd. De gemiddelde score was 29/59. Zesenvijftig percent van de huisartsen behaalden 30/59 of meer. De minimum behaalde score was 17/59 en de maximumscore was 43/59. Slechts 2 artsen behaalden ≥ 40/59

Met de one-way analysis of variance (ANOVA) test werd de globale score vergeleken tussen de verschillende leeftijdscategorieën. Er kon geen statistisch significant verschil aangetoond worden tussen de verschillende leeftijdscategorieën (p= 0.90). De ongepaarde Student T-test toonde geen statistisch significant verschil aan in globale score tussen beide geslachten (p= 0.94). De boxplotten in bijlage 14 zijn hiervan illustratie.

Er werd nagegaan of huisartsen die patiënten met hemochromatose hadden beter scoorden dan de huisartsen die geen hemochromatosepatiënten hadden. De globale score werd verdeeld in 2 categorieën volgens de mediaan: ≤ 30/59 en > 30/59. Een kruistabel tussen huisartsen met HH-patiënten en zonder HH- patiënten en de globale score toonde aan dat 66% van de huisartsen zonder HH- patiënten de helft niet haalden terwijl 52% van de huisartsen met HH-patiënten meer dan de helft behaalden. Volgens de ongepaarde Student T-test is er een niet-sterk statistisch significant (p= 0.035) verschil in globale score tussen de huisartsen met HH-patiënten en huiartsen zonder HH-patiënten. Een boxplot in bijlage 14 illustreert dit verschil: huisartsen met HH- patiënten scoren hoger.

4.2.6 Behandeling (bijlage 15)

Er werd gevraagd aan de huisartsen of ze de patiënten zelf behandelden al of niet in samenspraak met de specialist of als ze de behandeling overlieten aan de specialist. Voor de verdere statistiek werden de huisartsen die geen HH-patiënten hadden eruit gehaald. Zevenveertig van de 60 artsen hadden patiënten met hemochromatose (78%). Onderstaande tabel toont de samenvattende antwoorden.(tabel 6) De helft van de huisartsen verkiest te behandelen in overleg met de specialist. Drieëndertig percent laat dit zelf volledig over aan de specialist. Drie van de 60 artsen vindt van zichzelf dat ze volledig zelf kunnen behandelen en opvolgen. Slechts één van deze 3 artsen kon een juiste waarde van SF geven om van depletiefase naar onderhoudsfase te gaan tijdens de behandeling. Er was slechts één van deze 3 artsen die een waarde voor Hb invulde die echter incorrect was. Geen enkele van de 3 artsen vulde een waarde voor MCV in.

De globale score en de keuze van behandeling werden naast elkaar gezet. In de groep met de laagste score koos slechts 1 arts om de behandeling volledig zelf in handen te nemen. Het grootste deel van de groep met de laagste score verkoos om de behandeling volledig over te laten aan de specialist (48%). De meerderheid van de groep met de hoogste scores verkoos om zelf te behandelen in overleg met de specialist (58.5%). Slechts 17% van de groep met de hoogste scores verkoos om de behandeling volledig over te laten aan de specialist. Huisartsen die meer dan de helft scoorden op de globale kennistoets leken zich dus bekwamer te voelen in het behandelen van de patiënt dan de huisartsen die nauwelijks de helft van de punten haalden. (histogram bijlage 15) De ANOVA-test kon geen statistisch significant verschil in globale score aantonen tussen de verschillende keuzes van behandeling ($p= 0.81$).

De huisartsen kregen ook vragen over de manier van behandelen: aderlatingen, chelatietherapie of erytrocytapherese. Er werd ook gevraagd of de aderlatingen in het ziekenhuis of in de huisartspraktijk gebeurden. Tabel 7 vat de antwoorden samen.

Een aantal artsen had zowel patiënten die ze gedeeltelijk opvolgden, als patiënten die ze volledig aan de specialist overlieten. Er was geen statistisch significant verschil ($p=0.09$) tussen mannelijke en vrouwelijke artsen in zake behandelingsopties. Toch lijken meer mannen dan vrouwen de behandeling volledig over te laten aan de specialist (41% versus 13%). Zevenenveertig percent van de mannelijke huisartsen en 60% van de vrouwelijke huisartsen zal behandelen in overleg met de specialist. De vrouwelijke huisartsen lijken toch meer in eigen beheer te behandelen dan hun mannelijke collega's. De chi-kwadraattest kon geen statistisch significant verband aantonen tussen de mate van zich in staat voelen tot behandeling en leeftijdscategorieën ($p= 0.96$). Alle statistische bewerkingen zijn te vinden in bijlage 15.

	Aantal	Percentage (%)
Ja, altijd	3	5
Nee, ik laat dit over aan specialist	20	33.3
Alleen na overleg met de specialist	30	50
Na overleg met specialist in gevallen met complicaties	6	10

Tabel 7: Mate van zich in staat voelen om zelf te behandelen. Antwoorden van de huisartsen.

Behandelingsmethode	**Aantal artsen**
Behandeling/opvolging + aderlatingen in HA praktijk	12
Behandeling/opvolging in HA praktijk – aderlatingen in ZH	21
Behandeling/opvolging + aderlatingen in ZH	25
Chelatietherapie	1
Erythrocytaferese	0

Tabel 8: Keuze van behandeling. Aantal artsen per behandelingskeuze.

4.2.7 Doorverwijzing

Zesentwintig artsen (55%) verwezen hun patiënten naar een gastro-enteroloog. Vierentwintig artsen (51%) verwezen patiënten door naar een hematoloog. Slechts een klein aantal verwees door naar andere specialismen: 8.5% verwees naar een endocrinoloog, 8.5% verwees naar een diëtiste, 4.3% verwees naar een reumatoloog, 6.4% verwees naar een cardioloog. Eén arts verwees naar een algemeen internist en één arts verwees naar een nefroloog.

13 artsen van de 47 die hemochromatosepatiënten in de praktijk hadden, verwezen niet door.

4.2.8 Bijscholing

Tot slot werd nagaan welke vormen van bijscholing werden gevolgd en wat hun favoriete bijscholing was. Het merendeel van de activiteit zijn lezingen (gesponsorde en niet-gesponsorde) en het lezen van medische tijdschriften. Op wekelijks basis wordt voornamelijk gediscussieerd met huisartsen. Tijdschriften worden maandelijks gelezen. Discussie met specialisten en niet-gesponsorde lezingen worden maandelijks bijgewoond. Congressen worden zelden bijgewoond net zoals elektronische leerplatformen minder worden gebruikt.

De huisartsen konden ook hun favoriete bijscholing aanduiden. De favoriete bijscholing die op de eerste plaats staat is een niet-gesponsorde lezing. Dit is voor beide geslachten gelijk. Een bijscholing

georganiseerd door een universiteit scoort goed bij vrouwelijke huisartsen, maar is minder populair bij mannelijke huisartsen. Discussie met collega's huisartsen bevalt beide geslachten eveneens.
Volgens de meeste huisartsen zijn niet-gesponsorde lezingen, discussies met huisartsen en discussies met specialisten de meest effectieve vorm van bijscholing. Er is weinig verschil tussen beide geslachten. Deze resultaten zijn nuttig om eventuele bijscholingen rond hemochromatose aan te passen aan de keuze van de huisartsen. (bijlage 16)

5 Discussie

5.1 Voornaamste resultaten

De deelnemende huisartsen waren hoofdzakelijk mannen (2/3) met een gemiddelde leeftijd van 52 jaar en de helft werkte als solo-arts.

De globale kennis over hemochromatose is matig. De gemiddelde score is 49%. De helft van de huisartsen haalt de helft niet. De andere helft behaalde scores tussen 50-68%. Slechts 2 huisartsen scoorden meer dan 68%. De kennis verschilde niet tussen beide geslachten en in de verschillende leeftijdscategorieën. Een belangrijk resultaat is dat een betere score werd behaald indien patiënten met hemochromatose in de praktijk gekend waren. Deze correlatie was statistisch significant ($p=0.035$).

De prevalentie van hemochromatose werd redelijk goed ingeschat. Enkel de prevalentie van de ziekte van Crohn en peptische ulcera werden verkeerd beschouwd. In beide gevallen dacht een meerderheid dat hemochromatose minder vaak voorkwam, terwijl hemochromatose vaker voorkomt dan de ziekte van Crohn en even vaak voorkomt als peptische ulcera. De helft van de huisartsen scoorde 50% of meer op dit onderdeel.

Symptomen en tekenen van hemochromatose werden vlot herkend. Meer dan de helft van de huisartsen scoorde op dit onderdeel $\geq 50\%$. Er werd een statistisch significant verband gezien tussen de leeftijdscategorieën en de behaalde score voor dit onderdeel ($p<0.001$). In de leeftijdscategorieën < 35 jaar en tussen 51-64 jaar behaalden $\geq 80\%$ van de huisartsen een score van $\geq 4/6$. Dit resultaat mag statistisch significant zijn, maar heeft weinig klinische betekenis.

Als huisarts is familiale voorgeschiedenis van hemochromatose het belangrijkste gegeven om tot screening over te gaan. Het overgrote merendeel van de huisartsen is hiermee akkoord. Echter 40% zou dit slechts in sommige gevallen doen terwijl screening bij familiale voorgeschiedenis altijd wordt aangeraden. Een minderheid van de huisartsen zou hemochromatose opsporen bij HCC en dat terwijl de kans op HCC 10 keer hoger ligt bij hemochromatose als in de normale populatie. HCC is natuurlijk tweedelijnsproblematiek, maar wellicht zijn de huisartsen niet op de hoogte van het verband tussen hemochromatose en HCC.

Ondanks de juiste houding om te screenen bij familiale voorgeschiedenis zullen de meeste huisartsen niet volgens de richtlijnen werken. Het merendeel zal ijzerparameters bepalen, maar geen genetische test doen. Ook in andere situaties (diabetes mellitus, persisterende vermoeidheid) wordt gezien dat de diagnose niet volgens de richtlijnen wordt gesteld. Bij een jonge, asymptomatische vrouw die komt voor pilvoorschrift zou 40% een technische investigatie laten uitvoeren. Een groot deel zal de levertesten bepalen. Hier kan de vraag gesteld worden of ze dit in werkelijkheid ook zullen doen. Misschien hadden de huisartsen het idee dat ze verwacht werden om een test uit te voeren. Misschien dachten ze dat het een strikvraag was. Er kan ook opgemerkt worden dat deze technische investigaties wellicht niet in het kader van hemochromatose zouden worden uitgevoerd. Achtenzestig percent van

de huisartsen zou bij persisterende gewrichtsklachten in het kader van vermoeden van hemochromatose een RX van de gewrichten bepalen. Dit is echter niet nodig volgens de richtlijnen. Bij de stellingen waren de meeste artsen akkoord met het feit dat hemochromatose gediagnosticeerd werd aan de hand van TS en SF en bevestigd werd met een genetische test. Dit is tegenstrijdig met het onderdeel waarbij de huisarts zelf de juiste technische investigaties diende aan te duiden en daarbij in de minderheid van de gevallen een genetische test aanduidde. Zesenvijftig percent van de huisartsen zou hemochromatose bevestigen met een leverbiopsie. Dit is met de ontdekking van de genetische mutaties niet meer noodzakelijk. Het belang van Hb en MCV opvolging tijdens de behandeling is de huisartsen niet gekend. Zeventig percent zou wel SF opvolgen tijdens behandeling. Kennis rond voeding, supplementen en medicatie is beperkt. Alle huisartsen zijn akkoord met het feit dat cirrose de prognose van hemochromatose verslechtert en 87% zou jaarlijks een echo abdomen uit laten voeren. De helft van de huisartsen stuurt de patiënten naar bloedinzamelacties van het Rode Kruis voor bloeddonatie als aderlating in onderhoudsfase.
Weinig correcte bloedwaarden voor SF als waarde om over te gaan naar onderhoudsfase werden neergeschreven. Geen enkele correcte waarde van Hb en MCV werd gevonden. Dit suggereert dat weinig huisartsen weten wanneer kan overgegaan worden van depletiefase naar onderhoudsfase en dat weinig huisartsen deze waarden gebruiken tijdens behandeling.
Zevenenveertig van de 60 huisartsen hadden patiënten met hemochromatose in de praktijk. Van deze artsen behandelde de helft hun patiënten in samenspraak met de specialist. Drieëndertig percent liet de behandeling zelf volledig over aan de specialist, meestal een gastro-enteroloog of hematoloog. Meer mannen dan vrouwen lieten de behandeling volledig over aan de specialist (41% versus 13%)
Twaalf van de huisartsen met HH-patiënten deed de aderlatingen in de praktijk. De rest van de huisartsen liet de aderlatingen gebeuren in het ziekenhuis. Drie van de 60 huisartsen voelde zichzelf in staat om de patiënt volledig zelf te behandelen. Slechts één van de drie huisartsen kon een juiste waarde voor SF invullen. Er werden geen correcte waarden voor Hb en MCV neergeschreven.
Niet-gesponsorde lezingen zijn de favoriete en meest effectieve bijscholing van de deelnemende huisartsen. De vrouwelijke huisartsen hadden ook een voorkeur voor bijscholingen georganiseerd door de universiteit maar dit werd niet gesmaakt door het merendeel van de mannelijke huisartsen. Discussies met huisartsen en specialisten worden eveneens gezien als een bijscholing die het meest bijdraagt tot het leerproces.

5.2 Beperkingen en sterktes

Gezien de lage respons van huisartsen op vragenlijsten in het algemeen is de respons wat betreft onderwerp hemochromatose tamelijk hoog. Van de 125 huisartsen van de kring Midden West-Vlaanderen die betrokken werden bij dit onderzoek hebben 60 huisartsen de vragenlijst ingevuld. Achtenveertig percent van de huisartsen deed dus mee aan het onderzoek. De keuze voor LOK-groepen als toegangspoort tot de huisartsen zal aan de basis liggen van dit goede cijfer.

Een tweede voordeel van de LOK-groepen is het feit dat elke arts bereikt werd. Wanneer de vragenlijst voornamelijk online verspreid werd, zouden mogelijk enkel de huisartsen die denken dat hun kennis van hemochromatse redelijk goed is, antwoorden. De huisartsen die weinig kennis hebben, zullen minder geneigd zijn om de vragenlijst in te vullen. Door via de LOK-vergaderingen te werken, vulde iedereen de vragenlijst in onafhankelijk van hun parate kennis aangaande het item.
Een beperking van deze masterproef is dat er ondanks de goede respons slechts 60 vragenlijsten konden verwerkt worden in de statistische analyse. De statistische bepalingen van de correlaties kunnen dus beperkt zijn door de steekproefgrootte en moeten met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Via poweranalyse werd berekend dat de studie enkel bij een groot 'effect size' een power van 80% bezat. Dus enkel grote verschillen konden een statistisch significant resultaat met zich meebrengen. We moeten dus rekening houden met type II-fouten. Door het uitvoeren van meerdere testen en het analyseren van data tussen verschillende subgroepen op eenzelfde database kunnen toevallige correlaties ontstaan. Hoe meer hypotheses worden getest en hoe groter het aantal subgroepen, hoe groter de kans op toevallige correlaties. Het is mogelijk dat de nulhypothese onterecht verworpen werd en dus moeten we eveneens rekening houden met type I-fouten.
De meeste huisartsen hadden een praktijk met ziekenhuizen dicht in de buurt. Dit kan een reden zijn waarom de meeste huisartsen snel doorverwijzen naar een specialist voor opvolging en behandeling. Misschien kunnen andere resultaten gevonden worden op het platteland waar de nabijheid van een ziekenhuis kleiner is.
Een andere beperking heeft betrekking tot de vragenlijst. Eén van de stellingen was: bij levercirrose wordt jaarlijks echo lever en alfa-foetoproteïne bepaald. Het correcte antwoord is dat deze testen zesmaandelijks dienen te gebeuren. Wie niet akkoord is met deze stelling kan ofwel weten dat het zesmaandelijks is in plaats van jaarlijks, maar kan ook denken dat het niet nodig is om deze testen aan te vragen. Dit is dus verwarrend om te interpreteren. 'Jaarlijks' was beter vervangen naar 'zesmaandelijks'. De stelling werd als juist beschouwd bij het analyseren van de gegevens.

5.3 Vergelijking met de literatuur

In de literatuur werden 2 artikels gevonden die de kennis van hemochromatose bij artsen onderzocht. Acton et al. stelde in 2002 een vragenlijst op die rondgestuurd werd naar 8000 artsen in de Verenigde Staten (VS). De vragenlijst werd niet alleen naar huisartsen, maar ook naar gynaecologen, gastro-enterologen, hematologen en oncologen gestuurd met een respons van 32%. De vragenlijst ging de kennis van hemochromatose na op vlak van epidemiologie, genetica, pathogenese, diagnose en screening. Er werd eveneens gevraagd naar de handelingen van de arts: hoeveel werd gescreend, hoeveel keer werd de diagnose gesteld en behandeld, hoeveel keer werd doorverwezen en naar wie. Een kwart van de deelnemende artsen was niet in staat om risicopopulaties en complicaties van de ziekte aan te duiden. Ook de kennis omtrent prevalentie in West- Europese populaties, het stellen van

diagnose en de correcte behandelingsmethode was matig. Academici en internisten scoorden hoger op kennis dan andere artsen.
Meer dan 25% van de artsen antwoordde dat hemochromatose extreem zeldzaam was of niet bestaande in hun praktijk. Weinig artsen waren geneigd om een genetische test aan te vragen bij patiënten met een familiale voorgeschiedenis voor hemochromatose. Slechts in 5% van de gevallen werd ook nagevraagd of hemochromatose voorkomt in hun families.
De meerderheid van de artsen verkozen tijdschriften om hun kennis bij te schaven omtrent erfelijke aandoeningen zoals hemochromatose. (43)
Young et al. (2004) onderzocht de educatienoden van huisartsen omtrent hereditaire hemochromatose. Een vragenlijst werd opgesteld en verzonden naar 216 huisartsen. De respons was 42%. Gezien de studie zich specifiek richtte op huisartsen werd de studie van Young et al. als basis gebruikt voor deze masterproef. Dit heeft als gevolg dat resultaten gemakkelijker te vergelijken zijn. Prevalentiecijfers verschillen echter. De prevalentiecijfers in de masterproef zijn gebaseerd op Nederlandse cijfers en de database van orphanet terwijl Young et al. prevalentiecijfers gebruikt uit Australië. De prevalentie van peptische ulcera verschilt: 100/10000 in Australië versus 30/10000 in Nederland. Voor de andere aandoeningen waarmee vergeleken wordt lijkt de kennis bij de Australische huisartsen gelijkaardig te zijn met de kennis van Vlaamse huisartsen. Kennis betreffende symptomen bleek ook goed te zijn bij de Australische huisartsen. Meer Australische huisartsen vulden waarden in voor SF, Hb en MCV in vergelijking met de Vlaamse huisartsen, maar slechts weinig huisartsen konden een correct cijfer geven. Net zoals de huisartsen in deze masterproef konden de Australische huisartsen correct levercirrose als complicatie van hemochromatose aangeven. De gemiddelde globale score in Australië was 62% terwijl in deze masterproef dit slechts 49.3% was. De scores van de Australische huisartsen varieerden van 43-83% terwijl de scores van de Vlaamse huisartsen varieerden van 29% tot 73%. De Australische huisartsen scoorden dus iets beter op het kennisgedeelte. Er kon geen statistisch significant verschil in globale score aangetoond worden in verschillende leeftijdscategorieën en in de beide geslachten. De kennis van Australische huisartsen met HH-patiënten was iets groter dan de huisartsen zonder HH-patiënten ($p= 0.045$). Dit wordt ook gezien in deze masterproef: het verschil was statistisch significant met $p= 0.035$.
Er werd eveneens een hoge onzekerheid omtrent behandeling gezien in het Australische onderzoek van 2004. Zevenzestig percent van de Australische huisartsen behandelde in overleg met de specialist wat meer is dan bij de Vlaamse huisartsen (50%). Terwijl 33% van de huisartsen in deze masterproef de behandeling van hemochromatose volledig overlieten aan een specialist, zullen slecht 17% van de Australische artsen dit doen. Tachtig percent van de Australische huisartsen hebben patiënten met hemochromatose in de praktijk wat vergelijkbaar is met het aantal Vlaamse huisartsen die HH-patiënten hebben (78%). De meeste Australische huisartsen lieten de aderlatingen gebeuren in het ziekenhuis en dat is eveneens vergelijkbaar met de situatie in Vlaanderen. Chelatietherapie en erytrocytaferese werd zelden als behandelingsmogelijkheid voorgesteld in beide landen.

In het onderzoek van Young et al. werd gezien dat - hoewel niet statistisch significant - meer mannelijke dan vrouwelijke huisartsen de behandeling op zich nemen. In deze masterproef werd het omgekeerde gezien: meer vrouwelijke huisartsen dan mannelijke huisartsen leken de behandeling volledig op zich te nemen, maar dit resultaat was eveneens niet statistisch significant. De meeste huisartsen in Australië verwezen door naar een gastro-enteroloog. De Vlaamse huisartsen verwezen naar zowel gastro-enteroloog als naar hematoloog. (42)
Zowel Acton et al. en Young et al. zien voordelen in het organiseren van educatieve programma's omtrent hemochromatose. (42, 43)
Young et al. stelt voor om vooral de rol van genetische testen, het correct behandelen met aderlatingen en juiste dieetmaatregelen op te nemen in de educatieve programma's voor huisartsen. Interactieve sessies genieten de voorkeur. Ze stellen ook voor om ongecompliceerde patiënten terug te verwijzen naar hun huisarts om de praktische ervaring van huisartsen met hemochromatose te vergroten. (42)

6 Conclusie

De overgrote meerderheid van de ondervraagde huisartsen erkende patiënten met HH in de praktijk te hebben. De kennis van de respondenten is echter matig. Wel ziet men dat huisartsen met patiënten met HH beter scoren dan de huisartsen zonder patiënten met HH. Voornamelijk op vlak van behandeling en dieetmaatregelen is de kennis beperkt. Concrete waarden van de ijzerparameters zijn niet gekend zodat vermoed kan worden dat de behandeling van hemochromatose in de huisartsenpraktijk niet adequaat gebeurt. Veel huisartsen laten ofwel de zorg volledig over aan de specialist of delen de zorg met de specialist. Huisartsen zijn de ideale personen om hemochromatose te screenen in het kader van familiale voorgeschiedenis. Uit de vragenlijst is gebleken dat een kleine helft van de huisartsen dit niet altijd zou doen en dat een genetische test te weinig wordt aangevraagd.
Op basis van deze conclusies werd een praktische, overzichtelijke praktijkrichtlijn in een handig formaat uitgedokterd.
Deze masterproef sluit zich aan bij de adviezen van internationale onderzoekers dat educatieve programma's noodzakelijk zijn voornamelijk op vlak van screening, diagnosestelling en behandeling. Het idee van Young et al. om ongecompliceerde patiënten over te laten aan de huisarts om hun ervaring te vergroten is dan ook een schitterend idee.
Naar de toekomst toe lijkt het nuttig om onderzoek te doen naar het effect van het implementeren van de ontwikkelde praktijkrichtlijn en het effect van bijscholingen op de zorg voor patiënten met HH.

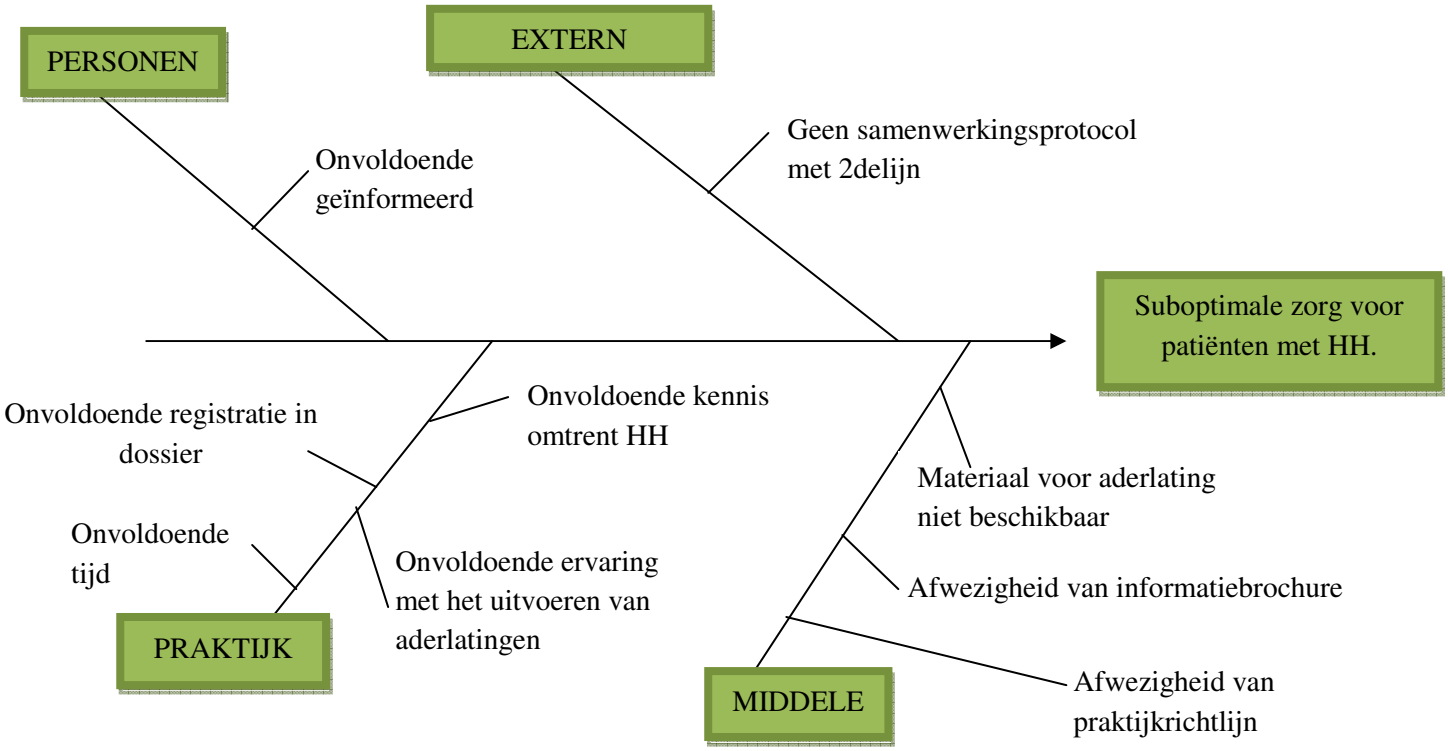
7 Bronnen

1. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Gastroenterology. 2010;139(2).
2. Le Gac G, Ferec C. The molecular genetics of haemochromatosis. European Journal of Human Genetics. 2005;13(11):1172-85.
3. Swinkels DW, Janssen MCH, Bergmans J, Marx JJM. Hereditary hemochromatosis: Genetic complexity and new diagnostic approaches. Clinical Chemistry. 2006;52(6).
4. Swinkels DW. Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. Nederlands tijdschrift voor klinische chemie en laboratoriumgeneeskunde. 2003;28(3):124-44.
5. Swinkels DW, van Bokhoven MA, Castel A, van Deuresen CTBM, Giltay JC, van Krieken JHJM, et al. Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose. 2007.
6. Worwood M. Inherited iron loading: genetic testing in diagnosis and management. Blood Reviews. 2005;19(2).
7. Brissot P, Troadec MB, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Jouanolle AM, Deugnier Y, et al. Current approach to hemochromatosis. Blood Reviews. 2008;22(4):195-210.
8. Olynyk JK, Trinder D, Ramm GA, Britton RS, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis in the post-HFE era. Hepatology. 2008;48(3):991-1001.
9. Adams PC. Review article: the modern diagnosis and management of haemochromatosis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2006;23(12).
10. European Assoc Study L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology. 2010;53(1).
11. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G -> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. Lancet. 2002;359(9302):211-8.
12. Kowdley KV, Bennett RL, Motulsky AG. *HFE*-Associated Hereditary Hemochromatosis. In: University of Washington S, editor. Gene Reviews. Seattle2000.
13. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. New England Journal of Medicine. 2008;358(3):221-30.
14. Rochette J, Le Gac G, Lassoued K, Ferec C, Robson KJH. Factors influencing disease phenotype and penetrance in HFE haemochromatosis. Human Genetics. 2010;128(3):233-48.
15. Beutler E. Hemochromatosis: Genetics and pathophysiology. Annual Review of Medicine. 2006;57.
16. Alexander J, Kowdley KV. HFE-associated hereditary hemochromatosis. Genetics in Medicine. 2009;11(5):307-13.
17. Viatte L, Vaulont S. Hepcidin, the iron watcher. Biochimie. 2009;91(10):1223-8.
18. Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: Therapeutic implications. Journal of Hepatology. 2011;54(1):173-81.
19. Babitt JL, Lin HY. The Molecular Pathogenesis of Hereditary Hemochromatosis. Seminars in Liver Disease. 2011;31(3).
20. Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, Beil TL, Smith PR. Screening for hereditary hemochromatosis: A systematic review for the US Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine. 2006;145(3).
21. Adams PC, Barton JC, McLaren GD, Acton RT, Speechley M, McLaren CE, et al. Screening for iron overload: Lessons from the HEmochromatosis and IRon Overload Screening (HEIRS) Study. Canadian Journal of Gastroenterology. 2009;23(11).
22. Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: Systematic review for the American College of Physicians. Annals of Internal Medicine. 2005;143(7).
23. Nadakkavukaran IM, Gan EK, Olynyk JK. Screening for hereditary haemochromatosis. Pathology. 2012;44(2):148-52.

24. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54(1).
25. Gagne G, Reinharz D, Laflamme N, Adams PC, Rousseau F. Hereditary hemochromatosis screening: effect of mutation penetrance and prevalence on cost-effectiveness of testing algorithms. Clinical Genetics. 2007;71(1):46-58.
26. Phatak PD, Bonkovsky HL, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis: Time for targeted screening. Annals of Internal Medicine. 2008;149(4).
27. Powell LW, Dixon JL, Hewett DG. Role of early case detection by screening relatives of patients with HFE-associated hereditary haemochromatosis. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2005;18(2).
28. Powell LW, George DK, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis. Annals of Internal Medicine. 1998;129(11):925-31.
29. O'Neil J, Powell L. Clinical aspects of hemochromatosis. Seminars in Liver Disease. 2005;25(4).
30. McLaren GD, McLaren CE, Adams PC, Barton JC, Reboussin DM, Gordeuk VR, et al. Clinical manifestations of hemochromatosis in HFE C282Y homozygotes identified by screening. Canadian Journal of Gastroenterology. 2008;22(11).
31. Guggenbuhl P, Brissot P, Loreal O. Haemochromatosis: The bone and the joint. Best Practice & Research in Clinical Rheumatology. 2011;25(5).
32. Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: Meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls. Hepatology. 2007;46(4).
33. Janssen MCH, Swinkels DW. Hereditary haemochromatosis. Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology. 2009;23(2):171-83.
34. Moyer TP, Highsmith WE, Smyrk TC, Gross JB. Hereditary hemochromatosis: Laboratory evaluation. Clinica Chimica Acta. 2011;412(17-18):1485-92.
35. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology. 1996;110(4).
36. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. Blood. 2010;116(3):317-25.
37. Rombout-Sestrienkova E, Nieman FHM, Essers BAB, van Noord PAH, Janssen MCH, van Deursen C, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. Transfusion. 2012;52(3):470-7.
38. Brissot P, Ball S, Rofail D, Cannon H, Jin VW. Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment. Transfusion. 2011;51(6).
39. Eva R-S, Th.B.M. vDC, C.H. JM, G.J. vKM, W. dLP, H. KG. Erytrocytaferese voor hereditaire hemochromatose. Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde. 2012;156:A4745.
40. Barton JC, Acton RT. Hemochromatosis and Vibrio vulnificus Wound Infections. Journal of Clinical Gastroenterology. 2009;43(9):890-3.
41. De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compernolle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. Journal of Hepatology. 2012;57(5):1126-34.
42. Young M, Dick ML, O'Rourke P. Haemochromatosis--a future focus for continuing education in general practice. Aust Fam Physician. 2004;33(12):1041-4.
43. Acton RT, Barton JC, Casebeer L, Talley L. Survey of physician knowledge about hemochromatosis. Genetics in Medicine. 2002;4(3):136-41.
44. young M. General practitioners' familiarity with and practices related to haemochromatosis. Australia: The university of Queensland; 2002.
45. Hulley SB, Cummings SR, Stewart AL. Designing questionnaires and data collection instruments. Designing clinical Research. second edition ed. USA, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 231-46.

BIJLAGEN

Bijlage 1: visgraatanalyse



Bijlage 2

Tabel: Classificatie ijzerstapelingsziekten

Primaire (hereditaire) hemochromatose

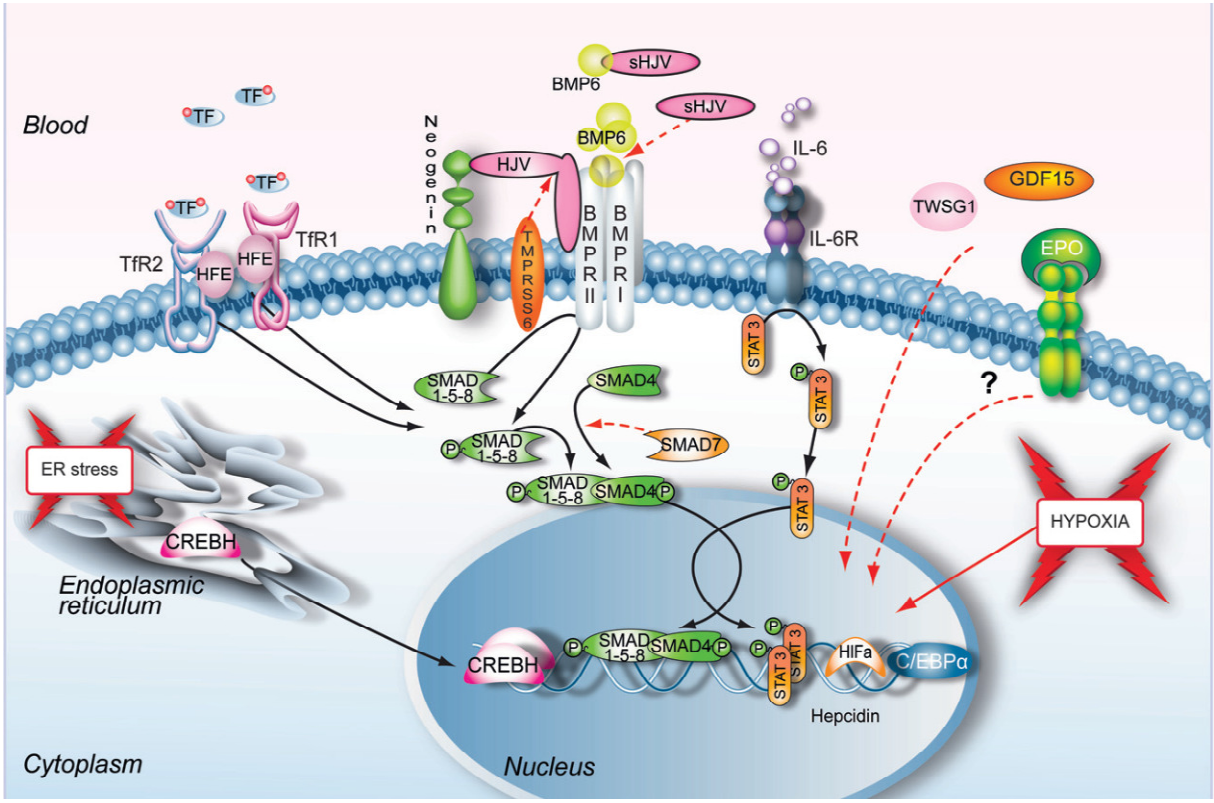
- Type 1: HFE mutatie (C282Y – H63D)
- Type 2A: HJV mutatie (juveniele vorm)
- Type 2B: HAMP mutatie (juveniele vorm)
- Type 3: TfR 2 mutatie
- Type 4: ferroportin mutatie
- Andere:
    - Hereditair Hyperferritinemie Cataract Syndrom (HHCS)
    - Heme oxygenase tekort
    - Neonatale ijzerstapeling
    - Aceruloplasminemie
    - Congenitale atransferrinemie of hypotransferrinemie
    - Dimetal transporter 1 mutaties

Secundaire (verworven) hemochromatose

- IJzerstapelende anemieën
    - Ineffectieve erytropoïese
        - Thalassemie syndroom
        - Sideroblastische anemie
        - Myeolodysplastisch syndroom
        - Congenitale dyserytropoïese
    - Toegenomen erytropoïese
        - Chronische hemolytische anemie
- Parenterale ijzertoediening

Bijlage 3

Figuur: hepcidineregulatie

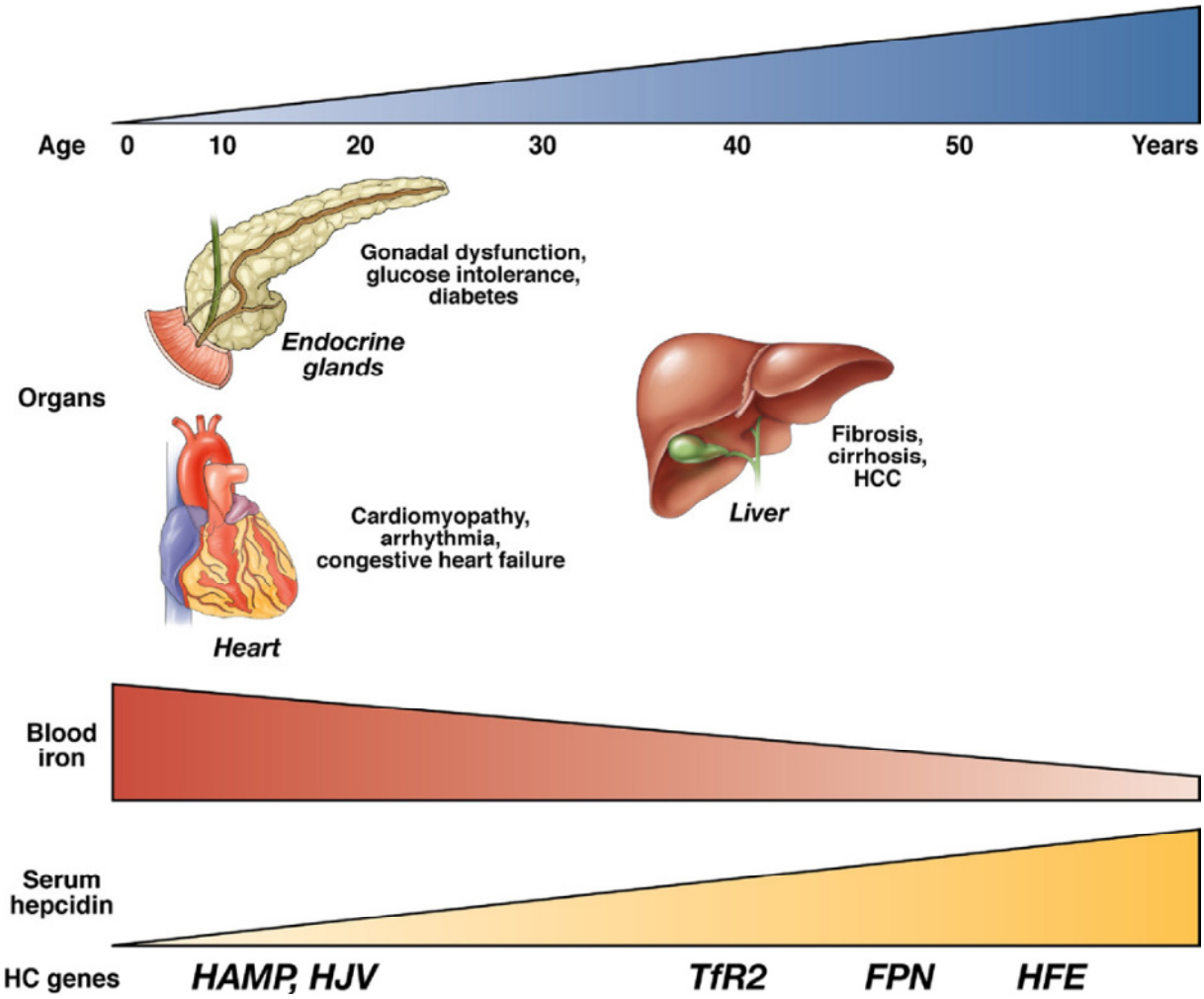


Hepcidine zal tot expressie gebracht worden bij een hoge concentratie aan ijzer in het bloed. Bij hypoxie, ijzerdeficiëntie en verhoogde erythropoëse zal de expressie van hepcidine gereduceerd worden zodat ijzer vanuit de cellen naar de bloedbaan kan getransporteerd worden. Hemojuvelin (HJV) is een Bone Morphogenetic Protein (BMP) coreceptor. BMP's induceren de transcriptie van hepcidine via de 'Small mothers against decaplentaplegic'(SMAD) pathway. BMP6 is essentieel in de regulatie en het gen wordt rechtstreeks gereguleerd door de ijzerconcentratie in het bloed. HJV is noodzakelijk voor een optimale signaalrespons van BMP6 in de BMP/SMAD cascade. HJV kan ook als oplosbare vorm losgelaten worden (sHJV) en de vrijstelling van sHJV wordt gereguleerd door ijzer en hypoxie. sHJV blokkeert de expressie van hepcidine waardoor de ijzerconcentratie in het bloed stijgt. Hemochromatosegen (HFE) interageert met transferrinereceptor 1 (TfR1), een transmembraneus glycoproteïne, dat de opname van aan transferrine gebonden ijzer reguleert. HFE kan ook binden met TfR 2, een glycoproteïne dat meer leverspecifiek is.Een recent model stelt, dat wanneer aan transferrine gebonden ijzer in hoge concentraties aanwezig is, dit gebonden wordt met TfR1 waardoor HFE zal loslaten en zal binden met TfR2. Het HFE-TfR2 complex induceert hepcidine-expressie mogelijks via de 'microtubule-associated protein kinase'/ 'extracellular signal-regulated kinase'(MAPK/ERK) pathway.

Bron: Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: Therapeutic implications. Journal of Hepatology. 2011;54(1):173-81.

Bijlage 4

Figuur: de gemeenschappelijke genetische basis en fenotypische expressie van hemochromatose.



Afhankelijk van het betrokken gen en zijn rol in de hepcidineregulatie zal de fenotypische expressie van hemochromatose varieren. Een mutatie in een gen die een dominate rol speelt in de hepcidinesynthese (bv. hepcidinegen(HAMP) of Hemojuvelin (HJV)) zal een snelle ijzeropstapeling met hoge concentraties veroorzaken. In deze gevallen zal de klinische presentatie ernstig zijn met een vroeg begin (10-20 jaar) en een ‘full-blown’ orgaanziekte (voornamelijk aantasting van het hart en de endocriene klieren). Als de mutatie zich voordoet in een minder kritisch gen (bv. hemochromatosegen (HFE)) zal dit leiden tot een milder, laattijdig fenotype. Intermediaire fenotypes (bv. transferrine receptor 2(TfR2) mutaties) zijn ook aanwezig.

Bron: Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Gastroenterology. 2010;139(2).

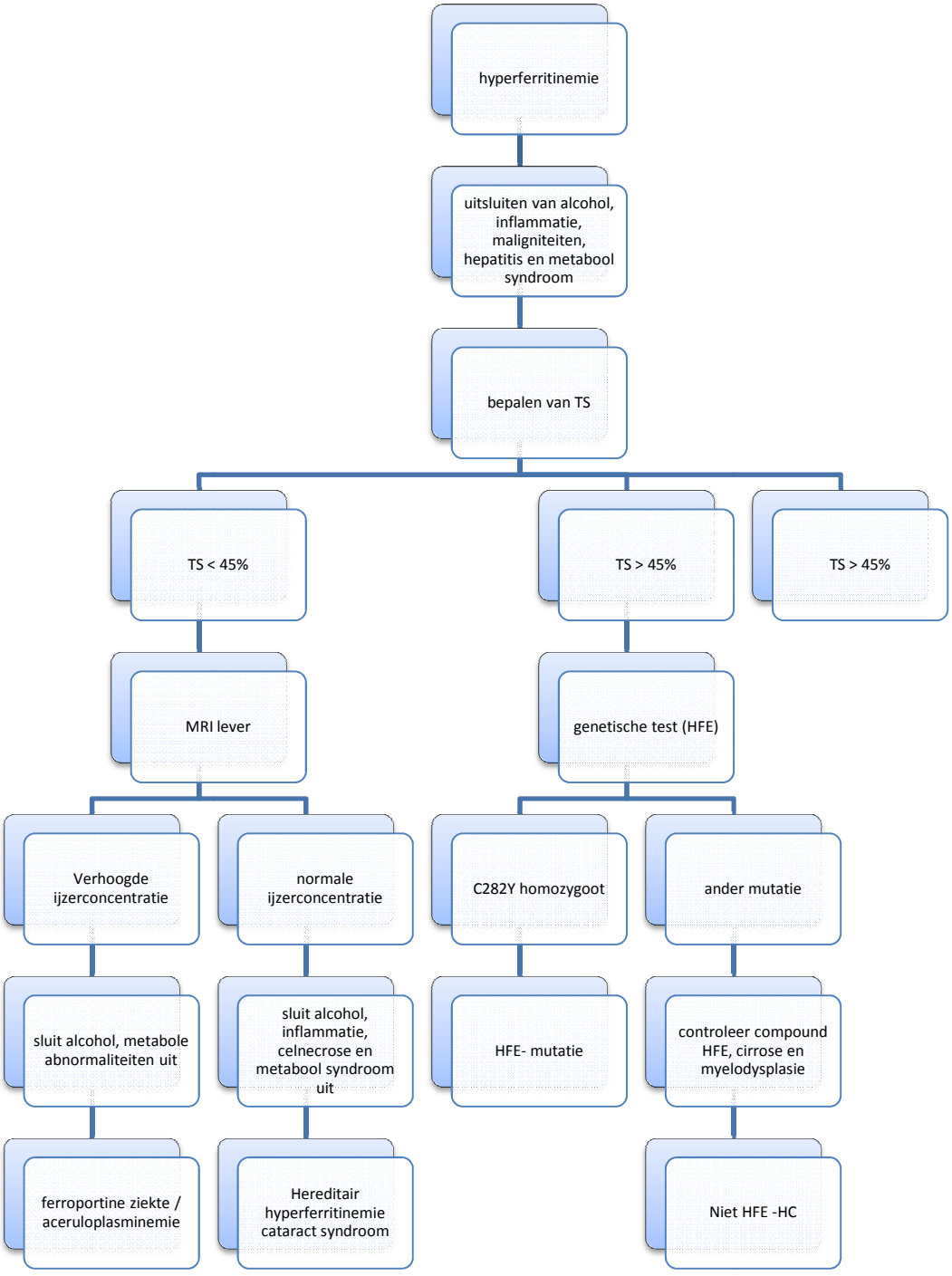
Bijlage 5

Tabel: overzicht van behandeling voor HH

Behandeling	Toegang	Manier van verwijdering ijzer.	Compliance	Nadelen	Voordelen	Bijwerkingen
Flebotomie	Veneuze toegang	Bloed (1ml erytrocyten= 1mg ijzer)	Excellent in depletiefase, goed in onderhoudsfase	* Vereist veelvuldig bezoek aan gezondheidsfaciliteiten. * Vereist normale erytropoeïse. * Intolerantie bij sommige patiënten.	* Veel ervaring * Beschikbaar * veilig en goedkoop	*Tijdelijke hypovolemie * Vermoeidheid *IJzerdeficiënt ie indien geen adequate monitoring.
Erytrocytaferese	Veneuze toegang	Bloed (1ml erytrocyten= 1mg ijzer)	Excellent bij geselecteerde patiënten.	*Weinig ervaring *Vereist apparatuur en faciliteiten *Beperkt beschikbaar *Duur	*Snel *veilig *voorkeur bij ernstige ijzerstapeling	*Tijdelijke hypovolemie * Vermoeidheid *IJzerdeficiënt ie indien geen adequate monitoring.
Deferoxamine chelatie	Subcutaan infuus	Urine	Redelijk	*Weinig gebruik bij HH * Voornamelijk in depletiefase * Inadequate chelatie van cardiaal ijzer *Duur	*Gebruik bij intoleratie aderlatingen *Veel ervaring bij niet-hemochromatose patiënten	* Gehoor-, * Gezicht-, *Skelet-, *Groeiproblemen
Deferasirox chelatie	Oraal	Stoelgang	Redelijk	*Weinig gebruik bij HH *Geen voordeel bij cardiomyopathie *Duur	*Goede chelatie van hepatisch ijzer *Gebruik bij intolerantie aderlating of slechte veneuze toegang.	*Gastro-intestinale symptomen *Gestegen transaminasen *Stijging serumcreatinine *Rash *Zelden problemen Gehoor, gezicht *Lever, nier en beenmerg-toxiciteit

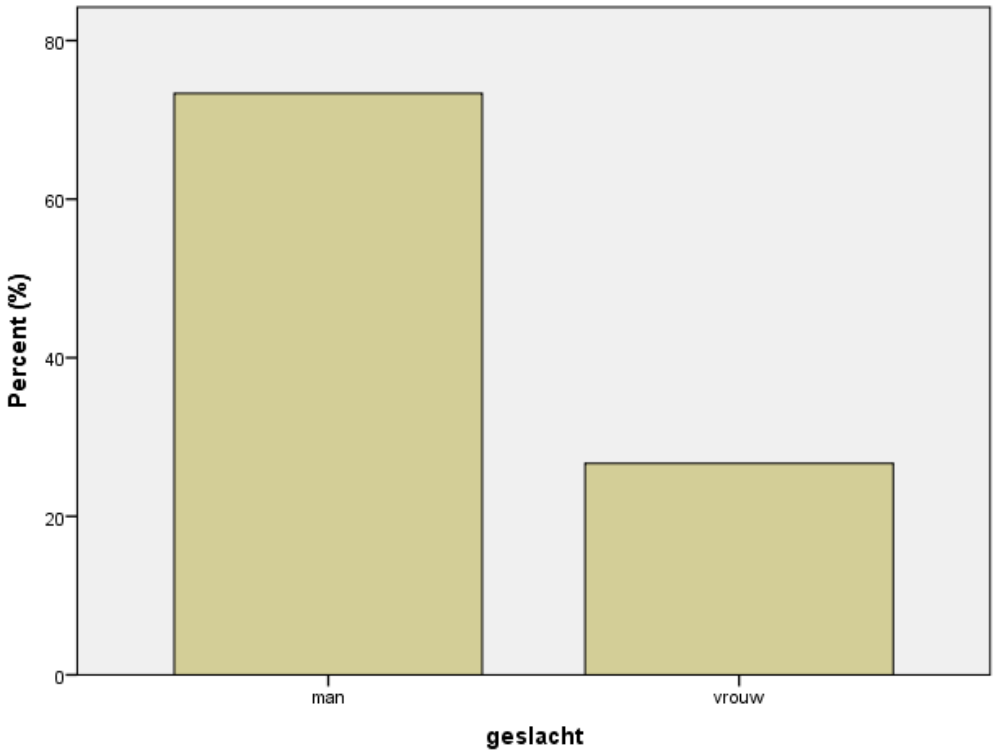
Bijlage 6

Figuur: algoritme bij hyperferritinemie

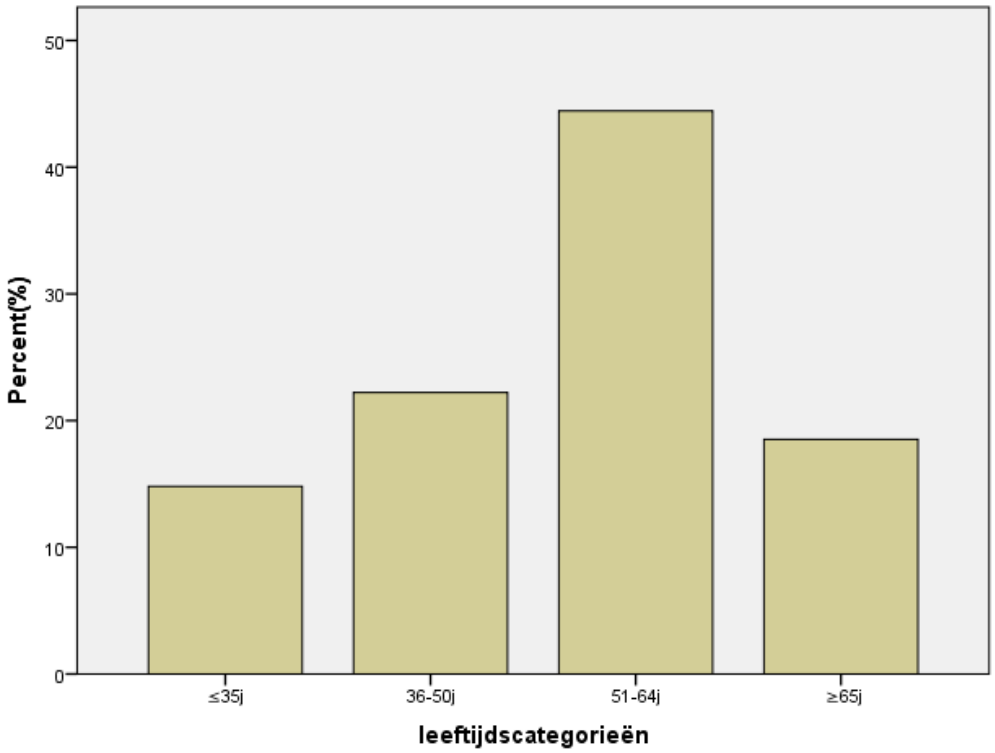


Bijlage 7: Demografische gegevens

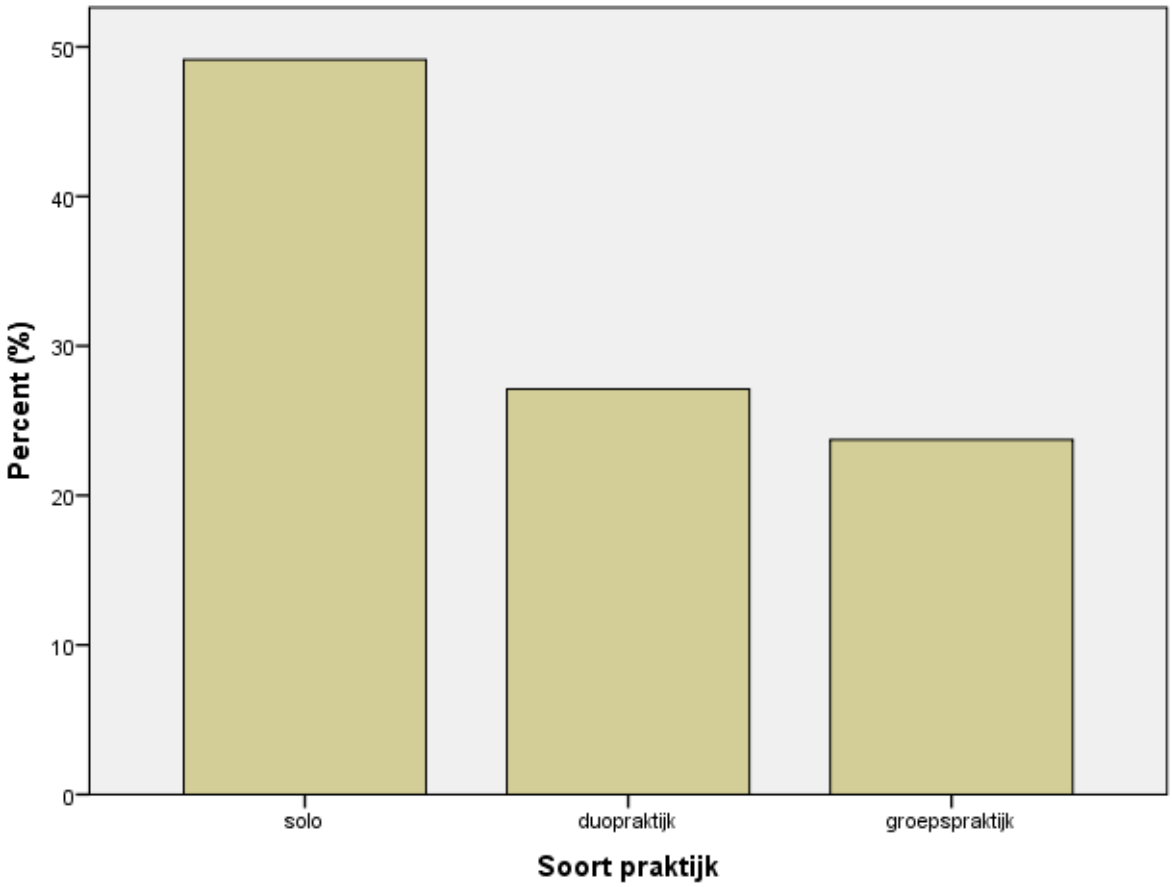
Histogram: verdeling van de huisartsen volgens geslacht



Histogram: verdeling van de huisartsen in verschillende leeftijdscategorieën



Histogram: verdeling van de huisartsen volgens soort praktijk



Tabel : verdeling van de huisartsen volgens leeftijd, geslacht en praktijk.

		Percentage (%)
Geslacht	Mannelijk	73.3
	Vrouwelijk	26.7
Leeftijdscategorie	≤ 35j	13.3
	36-50j	20
	51-64j	40
	≥65	16.7
Praktijk	Solo	48.3
	Duopraktijk	26.7
	Groepspraktijk	23.3

Bijlage 8: Prevalentie

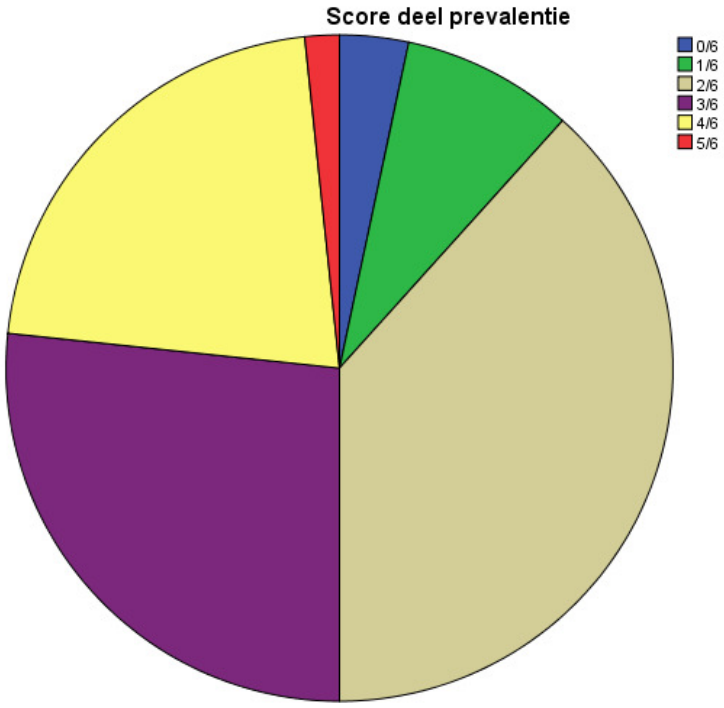
Tabel: prevalentiecijfers van de verschillende aandoeningen en het percentage van de huisartsen die het juiste antwoord gaf.

Aandoening	Prevalentie (per 10 000 personen)	Percentage huisartsen met correcte antwoord (%)
Mucoviscidose	1-5	66.7
Reumatoide artritis	100	61.7
Multiple sclerose	6-9	41.7
Ziekte van crohn	6-9	13.3
Peptisch ulcus	30	3.3
Epilepsie	50-100	65
Hereditaire hemochromatose	33-50	Niet van toepassing

Tabel: Percentage huisartsen per score

Score	Percentage (%)
0/6	3.3
1/6	8.3
2/6	38.3
3/6	26.7
4/6	21.7
5/6	1.7
6/6	0

Taartdiagram: Verdeling van de scores op het deel prevalentie



Tabel: Correlatie tussen leeftijd en prevalentiescore met Spearman-correlatietest

			leeftijd	Score deel prevalentie
Spearman's rho	Leeftijd	Correlation Coefficient	1,000	-,028
		Sig. (2-tailed)	.	,841
		N	54	54
	Score deel prevalentie	Correlation Coefficient	-,028	1,000
		Sig. (2-tailed)	,841	.
		N	54	60

Kruistabel: Correlatie tussen score op prevalentie en leeftijdscategorieën

			leeftijdscategorieën				Totaal
			≤35j	36-50j	51-64j	≥65j	
Score prevalentie categorieën	Score <3/6	aantal	4	5	10	6	25
		% binnen Score prevalentie categorieën	16,0%	20,0%	40,0%	24,0%	100,0%
		% binnen leeftijdscategorieën	50,0%	41,7%	41,7%	60,0%	46,3%
	Score tussen 3-4/6	aantal	4	6	14	4	28
		% binnen Score prevalentie categorieën	14,3%	21,4%	50,0%	14,3%	100,0%
		% within leeftijdscategorieën	50,0%	50,0%	58,3%	40,0%	51,9%
	Score >4/6	aantal	0	1	0	0	1
		% binnen Score prevalentie categorieën	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		% binnen leeftijdscategorieën	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	1,9%

Tabel: Chi-square test en Fisher's Exacttest voor leeftijdscategorieën versus scorecategorieën

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	4,575[a]	6	,599	,687		
Likelihood Ratio	4,069	6	,667	,733		
Fisher's Exact Test	4,552			**,716**		
Linear-by-Linear Association	,288[b]	1	,591	,690	,344	,092
N of Valid Cases	54					

a. 7 cells (58,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,15.

Kruistabel: Correlatie tussen scorecategorieën op het onderdeel prevalentie en geslacht

			geslacht		Totaal
			man	vrouw	
Score prevalentie categorieën	Score <3/6	aantal	20	10	30
		% binnen Score prevalentie categorieën	66,7%	33,3%	100,0%
		% binnen geslacht	45,5%	62,5%	50,0%
	Score tussen 3-4/6	aantal	23	6	29
		% binnen Score prevalentie categorieën	79,3%	20,7%	100,0%
		% binnen geslacht	52,3%	37,5%	48,3%
	Score >4/6	aantal	1	0	1
		% binnen Score prevalentie categorieën	100,0%	0,0%	100,0%
		% binnen geslacht	2,3%	0,0%	1,7%
		aantal	44	16	60

Tabel: Chi-square en fisher's exact test: verband tussen geslacht en scorecategorieën op het deel prevalentie.

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,575[a]	2	,455	,547		
Likelihood Ratio	1,830	2	,401	,547		
Fisher's Exact Test	1,613			**,547**		
Linear-by-Linear Association	1,521[b]	1	,217	,278	,167	,104
N of Valid Cases	60					

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,27.

b. The standardized statistic is -1,233.

Bijlage 9: symptomen

Frequentietabel: score deel symptomen

Score op 9	Aantal huisartsen	Percentage (%)
0	1	1,7
2	2	3,3
3	11	18,3
4	14	23,3
5	19	31,7
6	7	11,7
7	5	8,3
8	1	1,7
Total	60	100,0

Tabel: Spearman-correlatietest: verband tussen leeftijd en score voor het deel symptomen

			leeftijd	Score deel Symptomen
Spearman's rho	leeftijd	Correlation Coefficient	1,000	-,062
		Sig. (2-tailed)	.	,656
		N	54	54
	Score deel Symptomen	Correlation Coefficient	-,062	1,000
		Sig. (2-tailed)	,656	.
		N	54	60

Kruistabel: correlatie tussen scorecategorieën deel symptomen en leeftijdscategorieën

			leeftijdscategorieën				Totaal
			≤ 35j	36-50j	51-64	≥65j	
Symptomenscore categorieën	≤3	% binnen Symptomenscore categorieën	0,0%	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%
		% binnen leeftijdscategorieën	0,0%	41,7%	0,0%	50,0%	18,5%
	4-6	% binnen Symptomenscore categorieën	18,4%	15,8%	55,3%	10,5%	100,0%
		% binnen leeftijdscategorieën	87,5%	50,0%	87,5%	40,0%	70,4%
	≥7	% binnen Symptomenscore categorieën	16,7%	16,7%	50,0%	16,7%	100,0%
		% binnen leeftijdscategorieën	12,5%	8,3%	12,5%	10,0%	11,1%
Totaal		% binnen Symptomenscore categorieën	14,8%	22,2%	44,4%	18,5%	100,0%
		% binnen leeftijdscategorieën	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabel: Chi-square test en Fisher's Exacttest: verband tussen leeftijdscategorieën en scorecategorieën op het deel symptomen

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	18,253[a]	6	,006	,005		
Likelihood Ratio	21,778	6	,001	,002		
Fisher's Exact Test	17,999			,001		
Linear-by-Linear Association	,781[b]	1	,377	**,431**	,228	,072
N of Valid Cases	54					

a. 8 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,89.

Kruistabel: correlatie tussen score deel symptomen verdeeld in 2 categorieën en leeftijdscategorieën

			symptoomscore in 2 categorieën	
			<4.5/9	≥4.5/9
Leeftijds categorieën	≤35j	% binnen symptoomscore in 2 categorieën	14,3%	16,7%
	36-50j	% binnen symptoomscore in 2 categorieën	23,8%	16,7%
	51-64j	% binnen symptoomscore in 2 categorieën	42,9%	50,0%
	≥65j	% binnen symptoomscore in 2 categorieën	19,0%	16,7%
Totaal		% binnen symptoomscore in 2 categorieën	100,0%	100,0%

Tabel: Chi-square test en Fisher's Exacttest: verband tussen leeftijdscategorieën en score op deel symptomen verdeeld in 2 categorieën

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,386[a]	3	,943	,966		
Likelihood Ratio	,397	3	,941	,966		
Fisher's Exact Test	,541			,966		
Linear-by-Linear Association	,000[b]	1	1,000	1,000	,563	,135
N of Valid Cases	54					

a. 3 cells (37,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,78.

Kruistabel: correlatie tussen score deel symptomen verdeeld in 3 categorieën en geslacht

			geslacht	
			man	vrouw
Symptomenscore categorieën	≤3/9	% binnen geslacht	22,7%	25,0%
	4-6	% binnen geslacht	68,2%	62,5%
	≥7/9	% binnen geslacht	9,1%	12,5%

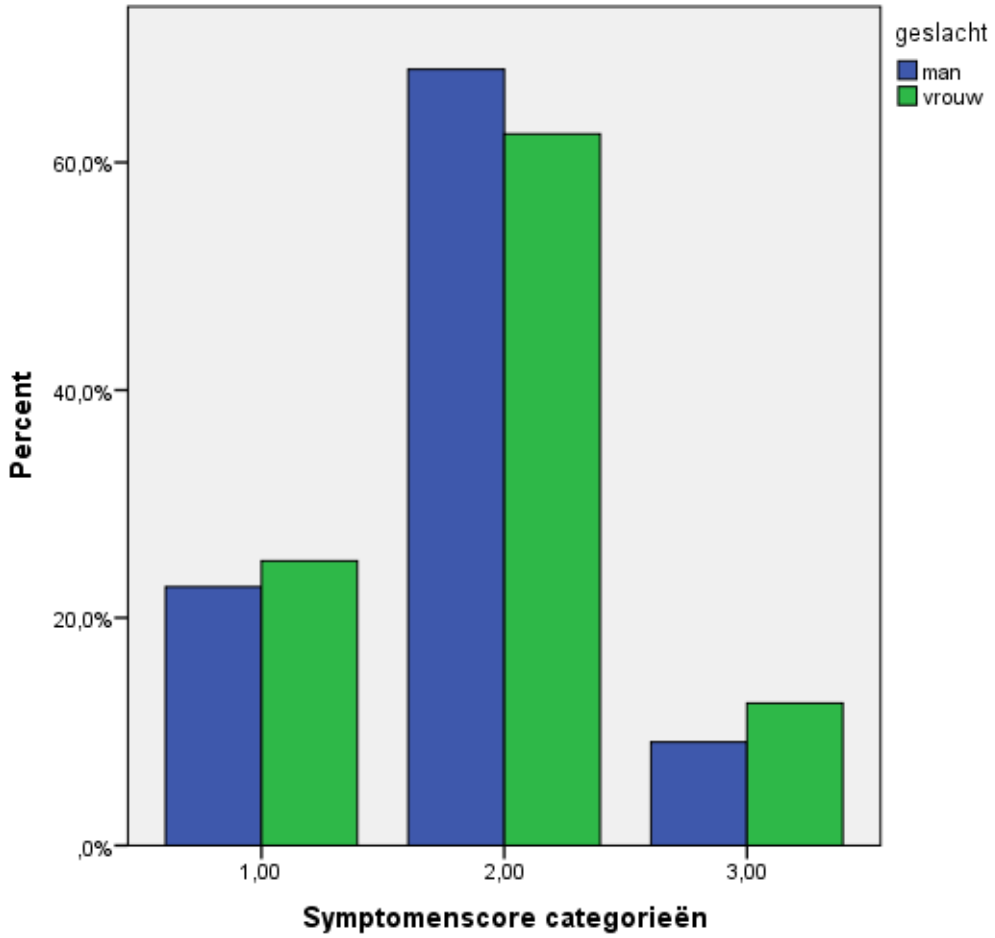
Tabel: Chi-square test en Fisher's Exacttest: verband tussen geslacht en score op deel symptomen verdeeld in 3 categorieën.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,219[a]	2	,896	1,000		
Likelihood Ratio	,213	2	,899	1,000		
Fisher's Exact Test	,491			,907		
Linear-by-Linear Association	,005[b]	1	,945	1,000	,575	,202
N of Valid Cases	60					

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,60.

Histogram: Verdeling van de scores op het deel symptomen per geslacht.



Bijlage 10: tekenen

Frequentietabel: score deel tekenen.

Score op 6	Aantal huisartsen	Percentage (%)
0	2	3,3
1	1	1,7
2	18	30,0
3	17	28,3
4	13	21,7
5	6	10,0
6	3	5,0
Totaal	60	100,0

Tabel: Spearman-correlatietest: verband tussen leeftijd en score voor het deel tekenen

			leeftijd	Score deel Tekenen
Spearman's rho	leeftijd	Correlation Coefficient	1,000	-,109
		Sig. (2-tailed)	.	,433
		N	54	54
	Score deel Tekenen	Correlation Coefficient	-,109	1,000
		Sig. (2-tailed)	,433	.
		N	54	60

Kruistabel: correlatie tussen de scorecategorieën op het deel tekenen en de leeftijdscategorieën

			leeftijdscategorieën				Totaal
			≤35j	36-50j	51-64j	≥65j	
Tekenen score categorieën	≤2	% binnen Tekenen score categorieën	10,5%	15,8%	52,6%	21,1%	100,0%
		% binnen leeftijdscategorieën	25,0%	25,0%	41,7%	40,0%	35,2%
	3-4	% binnen Tekenen score categorieën	13,8%	31,0%	37,9%	17,2%	100,0%
		% binnen leeftijdscategorieën	50,0%	75,0%	45,8%	50,0%	53,7%
	≥5	% binnen Tekenen score categorieën	33,3%	0,0%	50,0%	16,7%	100,0%
		% binnen leeftijdscategorieën	25,0%	0,0%	12,5%	10,0%	11,1%
Totaal		% binnen Tekenen score categorieën	14,8%	22,2%	44,4%	18,5%	100,0%
		% binnen leeftijdscategorieën	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

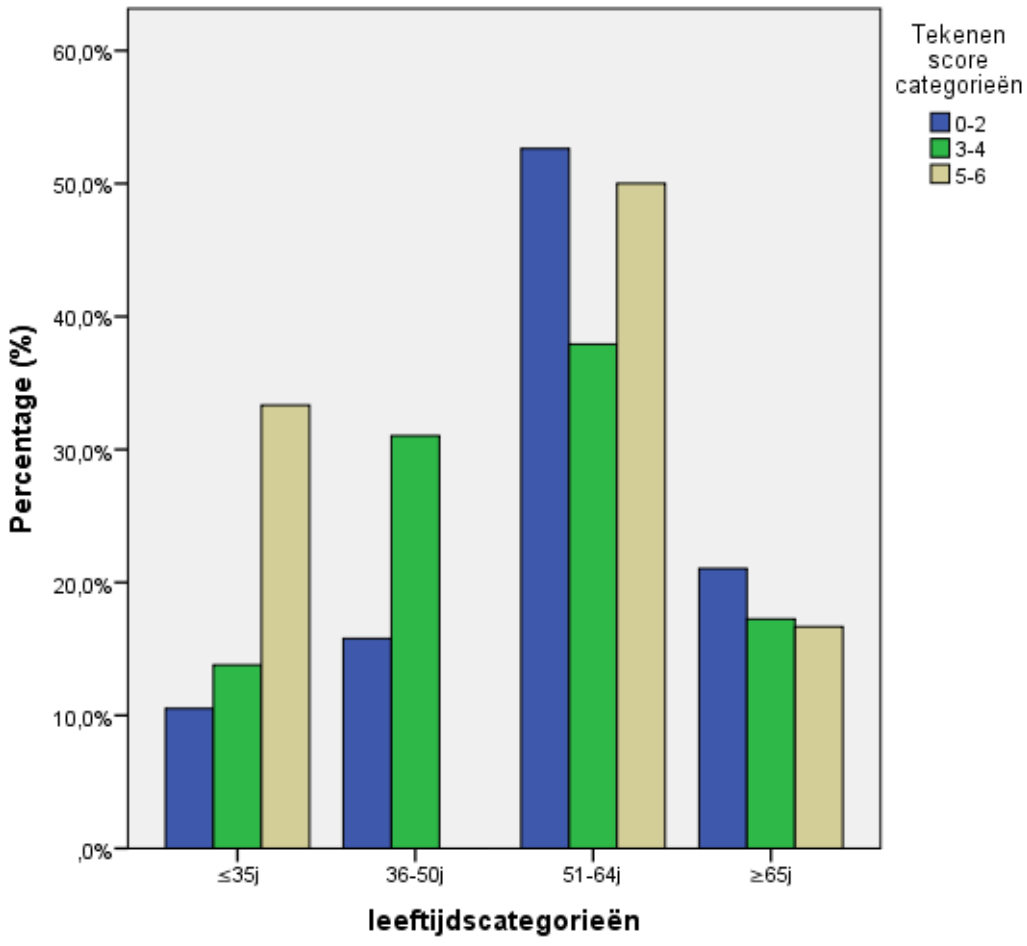
Tabel: Chi-square test en fisher's Exacttest: verband tussen leeftijdscategorieën en score op deel tekenen verdeeld in 3 categorieën

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	5,053[a]	6	,537	,563		
Likelihood Ratio	5,969	6	,427	,543		
Fisher's Exact Test	4,821			,576		
Linear-by-Linear Association	,948[b]	1	,330	,373	,196	,056
N of Valid Cases	54					

a. 8 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,89.

Histogram: Verdeling van de scores op het deel symptomen per leeftijdscategorie



Bijlage 11: Vermoeden van HH in verschillende situaties

Kruistabel tussen leeftijdscategorieën en scorecategorieën

			leeftijdscategorieën			
			≤35j	36-50j	51-64j	≥65j
vermoeden score categorieën	< 11.	% binnen leeftijdscategorieën	37,5%	58,3%	62,5%	30,0%
	≥11	% binnen leeftijdscategorieën	62,5%	41,7%	37,5%	70,0%
Totaal		% binnen leeftijdscategorieën	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabel: Chi-square test en Fischer's Exacttest: verschil in score tussen de leeftijdscategorieën

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	3,865[a]	3	,276	,297		
N of Valid Cases	54					

a. 3 cells (37,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,85.

Frequentietabel per leeftijdscategorie

	Gemiddelde op 25	Mediaan op 25	Minimum op 25	Maximum op 25	aantal
≤35j	12.8	13	7	19	8
36-50j	11.6	11	7	15	12
51-64j	11	11	5	15	24
≥65j	12.5	13	8	16	10

Kruistabel tussen geslacht en de verschillende scorecategorieën

			geslacht	
			man	vrouw
vermoeden score categorieën	<11	% binnen geslacht	54,5%	43,8%
	≥11	% binnen geslacht	45,5%	56,3%
Totaal		% binnen geslacht	100,0%	100,0%

Tabel: Chi-square test: verschil in score tussen beide geslachten

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,548[a]	1	,459	,563	,327	
Continuity Correction[b]	,201	1	,654			
N of Valid Cases	60					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,73.

Bijlage 12: Diagnose

Samenvattende tabel: correlatie tussen opvolgen van richtlijnen bij diagnosestelling en het vermoeden van hemochromatose in de praktijk met een test als gevolg

	RL	Altijd testen(n)	Soms testen (n)	Nooit testen (n)	Ik weet het niet (n)	P
Familiale voorgeschiedenis	Ja	9	2	0	0	0.269
	Nee	25	22	0	1	
Diabetes mellitus	Ja	1	9	1	2	0.752
	Nee	1	29	3	10	
Persisterende moeheid	Ja	4	20	1	1	0.781
	Nee	4	28	0	1	

Kruistabel tussen het volgen van richtlijnen bij de diagnosestelling en het vermoeden van hemochromatose in de praktijk met een test als gevolg – situatie persisterende vermoeidheid.

			situatie vrouw, moe, libidoverlies, anorexie volgens richtlijnen	
			ja	nee
vermoeden bij persisterende vermoeidheid	altijd	% binnen diagnose volgens richtlijnen	15,4%	12,1%
	soms	% binnen diagnose volgens richtlijnen	76,9%	84,8%
	nooit	% binnen diagnose volgens richtlijnen	3.8%	0,0%
	ik weet het niet	% binnen diagnose volgens richtlijnen	3,8%	3,0%

Tabel: Chi-square test en Fisher's Exacttest: correlatie tussen het al dan niet volgen van de richtlijnen bij diagnosestelling en het al dan niet vermoeden van hemochromatose in de praktijk met een test als gevolg – situatie persisterende vermoeidheid.

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,524[a]	3	,677	,781		
Likelihood Ratio	1,893	3	,595	,781		
Fisher's Exact Test	1,776			,781		
Linear-by-Linear Association	,025[b]	1	,875	1,000	,530	,184
N of Valid Cases	59					

a. 6 cells (75,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,44.

Kruistabel tussen het volgen van richtlijnen bij de diagnosestelling en het vermoeden van hemochromatose in de praktijk met een test als gevolg – situatie familiale voorgeschiedenis.

			Situatie asymptomatische fam vg volgens richtlijnen	
			ja	nee
Vermoeden bij familiale voorgeschiedenis	altijd	% binnen diagnose volgens richtlijnen	81,8%	52,1%
	soms	% binnen diagnose volgens richtlijnen	18,2%	45,8%
	ik weet het niet	% binnen diagnose volgens richtlijnen	0,0%	2,1%

Tabel: Chi-square test en Fisher's Exacttest: correlatie tussen het al dan niet volgen van de richtlijnen bij diagnosestelling en het al dan niet vermoeden van hemochromatose in de praktijk met een test als gevolg – situatie familiale voorgeschiedenis.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	3,284[a]	2	,194	,269		
Likelihood Ratio	3,694	2	,158	,218		
Fisher's Exact Test	3,393			,269		
Linear-by-Linear Association	2,890[b]	1	,089	,098	,064	,052
N of Valid Cases	59					

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,19.

b. The standardized statistic is 1,700.

Kruistabel tussen het volgen van richtlijnen bij de diagnosestelling en het vermoeden van hemochromatose in de praktijk met een test als gevolg – situatie diabetes mellitus.

			situatie man, dm, alcohol volgens richtlijnen	
			ja	nee
Vermoeden bij diabetes	altijd	% binnen diagnose volgens richtlijnen	7,7%	2,3%
	soms	% binnen diagnose volgens richtlijnen	69,2%	67,4%
	nooit	% binnen diagnose volgens richtlijnen	7,7%	7,0%
	ik weet het niet	% binnen diagnose volgens richtlijnen	15,4%	23,3%

Tabel: Chi-square test en fisher's Exacttest: correlatie tussen het al dan niet volgen van de richtlijnen bij diagnosestelling en het al dan niet vermoeden van hemochromatose in de praktijk met een test als gevolg – situatie diabetes mellitus.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,105[a]	3	,776	,879		
Likelihood Ratio	,999	3	,801	,954		
Fisher's Exact Test	1,662			,752		
Linear-by-Linear Association	,545[b]	1	,461	,484	,298	,116
N of Valid Cases	56					

a. 5 cells (62,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,46.

Bijlage 13: Stellingen

Kruistabel tussen leeftijdscategorieën en scorecategorieën

			leeftijdscategorieën			
			≤35j	36-50j	51-64j	≥65j
Stellingen score categorieën (/13)	0-4	% binnen leeftijdscategorieën	25,0%	8,3%	4,2%	0,0%
	5-9	% binnen leeftijdscategorieën	75,0%	91,7%	87,5%	90,0%
	10-13	% binnen leeftijdscategorieën	0,0%	0,0%	8,3%	10,0%
Totaal		% binnen leeftijdscategorieën	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabel: Chi-square test en Fischer's Exacttest: verschil in score tussen de leeftijdscategorieën

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	6,411[a]	6	,379	,378		
Likelihood Ratio	6,927	6	,328	,495		
Fisher's Exact Test	5,189			,418		
Linear-by-Linear Association	5,079[b]	1	,024	,027	,019	,013
N of Valid Cases	54					

a. 8 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,44.

Kruistabel tussen geslacht en de verschillende scorecategorieën

			geslacht		Totaal
			man	vrouw	
Stellingen score categorieën (/13)	0-4	% binnen geslacht	4,5%	12,5%	6,7%
	5-9	% binnen geslacht	86,4%	87,5%	86,7%
	10-13	% binnen geslacht	9,1%	0,0%	6,7%
Totaal		% binnen geslacht	100,0%	100,0%	100,0%

Tabel: Chi-square test: verschil in score tussen beide geslachten

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	2,570[a]	2	,277	,367		
Likelihood Ratio	3,465	2	,177	,318		
Fisher's Exact Test	2,250			,367		
Linear-by-Linear Association	2,514[b]	1	,113	,227	,114	,094
N of Valid Cases	60					

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,07.

.

Bijlage 14: globale kennisscore

Tabel: One way analyse of variance (ANOVA): correlatie tussen leeftijdscategorieën en globale score

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17,350	3	5,783	,191	,902
Within Groups	1511,983	50	30,240		
Total	1529,333	53			

Tabel: Ongepaarde student-T test: correlatie tussen geslacht en globale score

		Levene's Test for Equality of Variances		T-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Totale score	Equal variances assumed	,022	**,881**	,075	58	,940	,119	1,581	-3,046	3,284
	Equal variances not assumed			,073	25,237	,942	,119	1,630	-3,236	3,474

Tabel: Ongepaarde student-T test: correlatie tussen huisartsen met en zonder HH-patiënten en globale score.

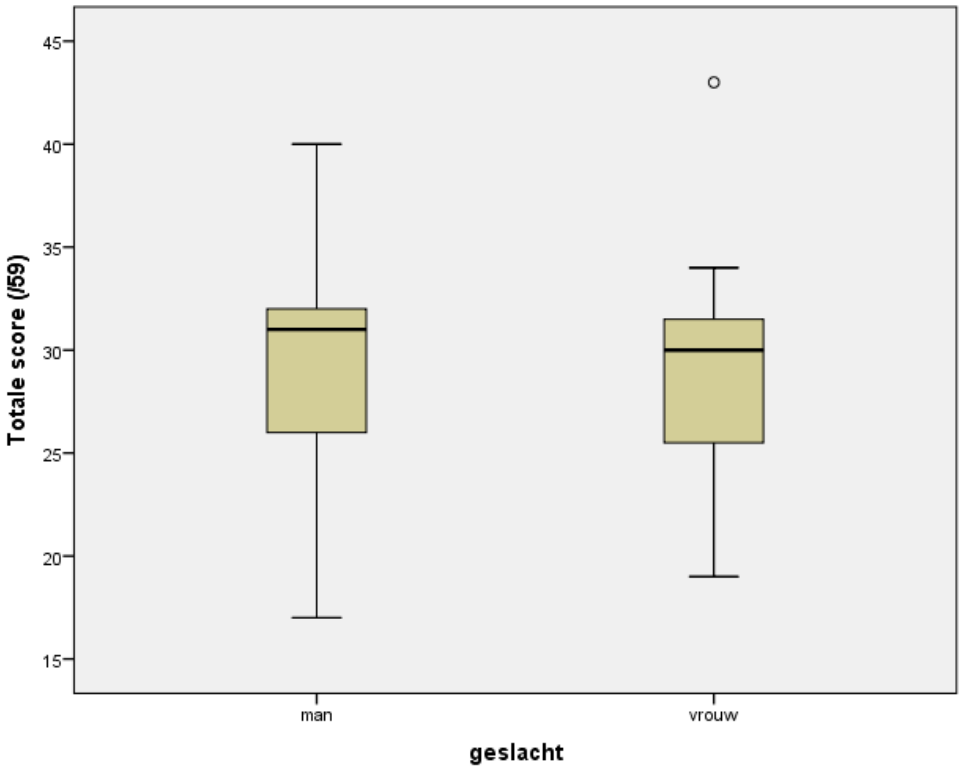
Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		T-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Totale score	Equal variances assumed	,793	**,377**	-2,155	58	,035	-3,625	1,682	-6,992	-,258
	Equal variances not assumed			-2,094	16,377	,052	-3,625	1,731	-7,288	,038

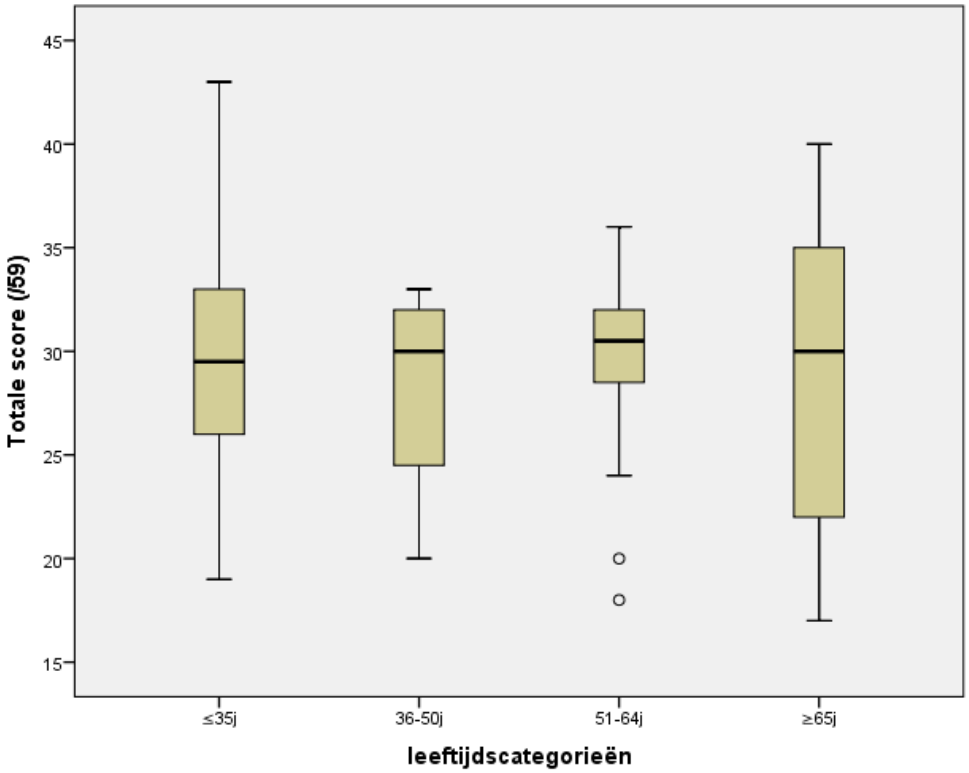
Kruistabel tussen globale score en de huisartsen met/zonder HH-patiënten

			Praktijk met HH		Total
			Geen HH patiënten	Wel HH patiënten	
Score totaal categorieën	≤30	% binnen praktijk met HH	66,7%	47,9%	51,7%
	>30	% binnen praktijk met HH	33,3%	52,1%	48,3%
Totaal		% binnen praktijk met HH	100,0%	100,0%	100,0%

Boxplot: Globale score per geslacht



Boxplot: Globale score per leeftijdscategorie

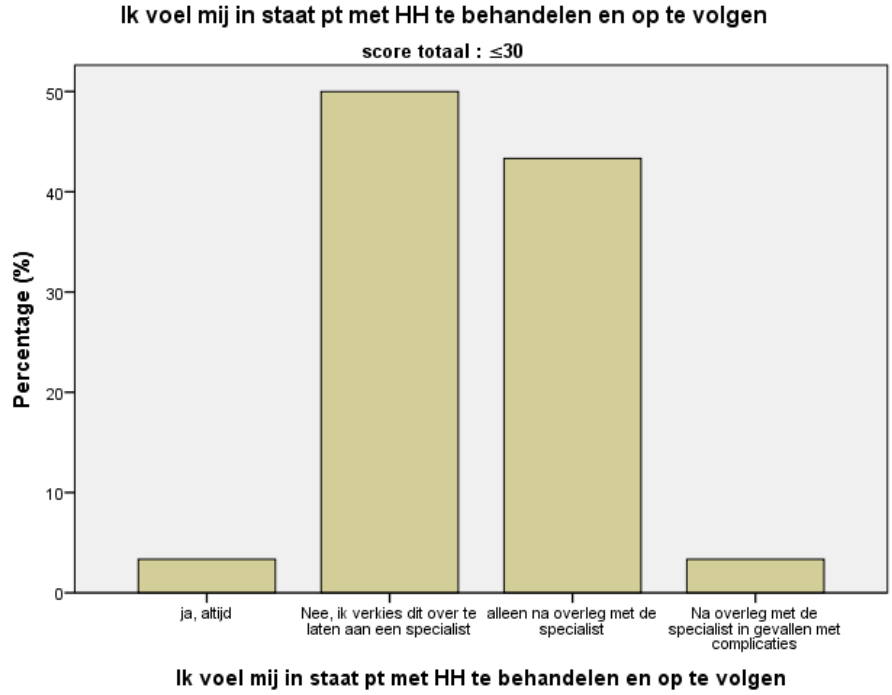


Boxplot: Globale score voor huisartsen met HH-patiënten en zonder HH-patiënten

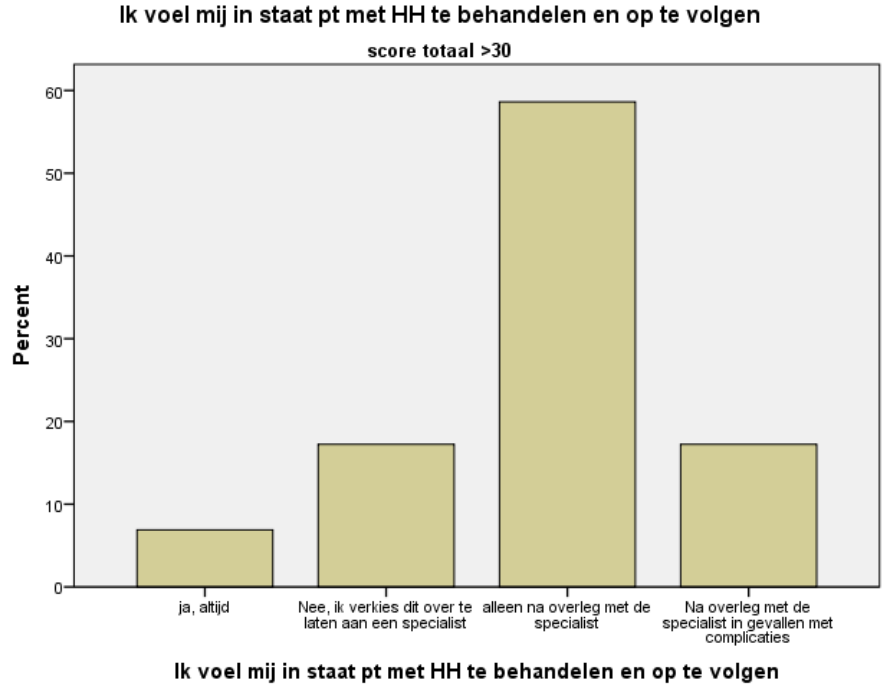


Bijlage 15: Behandeling van hemochromatose

Histogram: Mate waarin huisartsen zich in staat voelen om te behandelen in de groep met de laagste globale score



Histogram: Mate waarin huisartsen zich in staat voelen om te behandelen in de groep met de hoogste globale score.



Tabel: One way analyse of variance (ANOVA): test voor globale kennis tussen verschillende keuzes van behandeling

Test of Homogeneity of Variances

Ik voel mij in staat pt met HH te behandelen en op te volgen

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,077[a]	14	38	,407

.

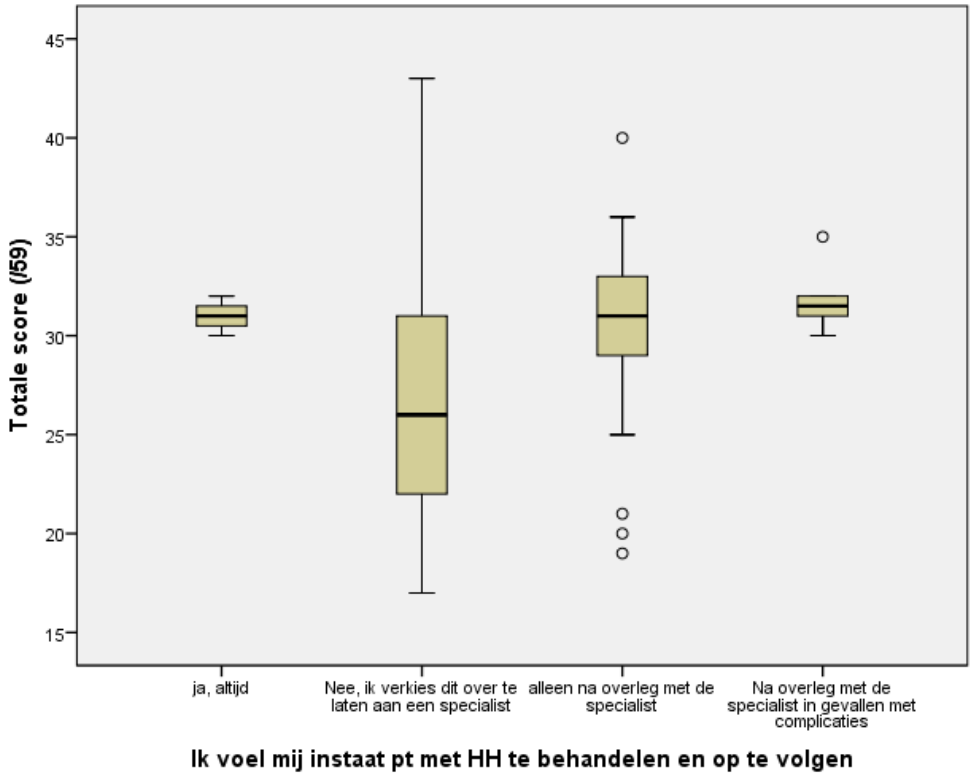
Levene-test voor de homogeniteit van de varianties binnen de deelgroepen is niet significant zodat één van de voorwaarden voor het gebruik van de ANOVA test al voldaan is.

ANOVA

Ik voel mij in staat pt met HH te behandelen en op te volgen

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8,298	20	,415	,688	,813
Within Groups	22,922	38	,603		
Total	31,220	58			

Boxplot: Globale score op kennisgedeelte in de verschillende groepen van keuze van behandeling.



Kruistabel tussen mate van zich in staat voelen tot behandeling en leeftijdscategorieën

			leeftijdscategorieën			
			≤35j	36-50j	51-64j	≥65j
Ik voel mij in staat pt met HH te behandelen en op te volgen	ja, altijd	% binnen leeftijdscategorieën	0,0%	8,3%	8,7%	0,0%
	Nee, ik verkies dit over te laten aan een specialist	% binnen leeftijdscategorieën	25,0%	33,3%	30,4%	40,0%
	alleen na overleg met de specialist	% binnen leeftijdscategorieën	75,0%	41,7%	52,2%	50,0%
	Na overleg met de specialist in gevallen met complicaties	% binnen leeftijdscategorieën	0,0%	16,7%	8,7%	10,0%
Totaal		% binnen leeftijdscategorieën	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabel: Chi-square test en Fisher's Exacttest: verschil in 'zich in staat voelen tot behandeling' tussen de verschillende leeftijdscategorieën.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	4,372[a]	9	,885	,924		
Likelihood Ratio	5,880	9	,752	,902		
Fisher's Exact Test	4,085			,964		
Linear-by-Linear Association	,048[b]	1	,826	,846	,453	,076
N of Valid Cases	53					

a. 12 cells (75,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,45.

Kruistabel tussen mate van zich in staat voelen tot behandeling en geslacht

			geslacht	
			man	vrouw
Ik voel mij in staat pt met HH te behandelen en op te volgen	ja, altijd	% binnen geslacht	2,3%	13,3%
	Nee, ik verkies dit over te laten aan een specialist	% binnen geslacht	40,9%	13,3%
	Alleen na overleg met de specialist	% binnen geslacht	47,7%	60,0%
	Na overleg met de specialist in gevallen met complicaties	% binnen geslacht	9,1%	13,3%
Totaal		% binnen geslacht	100,0%	100,0%

Tabel: Chi-square test en Fisher's Exacttest: verschil in 'zich in staat voelen tot behandeling' tussen de verschillende geslachten.

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	5,730[a]	3	,126	,114		
Likelihood Ratio	5,787	3	,122	,182		
Fisher's Exact Test	5,840			,086		
Linear-by-Linear Association	,195[b]	1	,658	,690	,408	,147
N of Valid Cases	59					

a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,76.

Bijlage 16: Bijscholingen

Samenvattende tabel over het soort bijscholingen die werden gevolgd het afgelopen jaar

	Nooit (%)	Eenmalig (%)	Minder dan maandelijks (%)	Maandelijks (%)	Wekelijks (%)
Lezing gesponsord door farmacie	13.3	11.7	**50**	18.3	1.7
Niet-gesponsorde lezing	10	13.3	**43.3**	33.3	0
Congres	36.7	16.7	33.3	5	0
Bijscholing vanuit universiteit	26.7	36.7	28.3	6.7	0
Elektronisch leerplatform	65	11.7	11.7	6.7	1.7
Medische tijdschriften	13.3	8.3	18.3	**40**	0
Discussie met collega huisartsen	10	13.3	28.3	23.3	23.3
Discussie met specialisten	20	13.3	30	30	0

Bijlage 17: overzicht van bijgewoonde LOK-vergaderingen en aanwezige huisartsen

	LOK 1	LOK 2	LOK 3	LOK 4	LOK 5
Datum	20/09/2012	27/09/2012	7/11/2012	7/11/2012	4/12/2012
locatie	Staden, ruimte RVT	Roeselare, praktijkruimte	Roeselare, restaurant	Dadizele	Izegem, restaurant
Aantal huisartsen aanwezig	16	10	11	6 vulden vragenlijst in.	9
Aantal gepensioneerde huisartsen	1	1	2	0	0
powerpointpresentatie	Ja	ja	Ja	nee	Ja
Aanwezigheid van specialist	nee	nee	Gastro-enteroloog	nee	nee

Acht huisartsen vulden de online- enquête in.

Bijlage 18: Vragenlijst

Vragenlijst hemochromatose

1 .

a. Leeftijd:
b. Geslacht: M V
c. Soort praktijk: solo duo groepsprakijk (omcirkel)

Deel 1: Kennis

2. In vergelijking met onderstaande ziekten, hoe vaak denkt u dat hemochromatose voorkomt?

	Vaker	Even vaak	Minder vaak	Ik weet het niet
Mucoviscidose				
Reumatoide artritis				
Multiple sclerose				
Ziekte van crohn				
Peptisch ulcus				
Epilepsie				

3. Welke van de volgende tekenen of symptomen passen volgens u bij hemochromatose?

		Ja	Nee	Ik weet het niet
Symptomen	Onverklaarbare vermoeidheid			
	Polyurie-polydipsie			
	Hoofdpijn			
	Libidoverlies			
	Hoest			
	Dyspnoe			
	Buikpijn			
	Arthralgieën			
	Paresthesieën			
Tekenen	Hepatomegalie			
	Clubbing			
	Arithmieën			
	huidpigmentatie			
	Hypogonadisme			
	Verminderde reflexen			

4. In welke van volgende situaties kan de diagnose van hemochromatose vermoed worden?

	Altijd	In sommige gevallen	Nooit	Ik weet het niet
Diabetes mellitus				
Onverklaarbare en persisterende vermoeidheid				
Onverklaarbare chronische leveraandoening				
Chondrocalcinose				
Hepatocellulair carcinoom				

Porphyria cutanea tarda				
Gestegen levertesten				
Haarverlies				
Familiale voorgeschiedenis van hemochromatose				
Cardiomyopathie				
Astma				
Seksuele dysfuncties				
Transferrine saturatie > 45%				
Persisterende buikklachten				
Perifere neuropathie				

5. Duid aan of u akkoord of niet akkoord gaat met volgende stellingen

	Akkoord	Niet akkoord	Ik weet het niet
a. Bij een patiënt met een bewezen mutatie zullen de symptomen van de ziekte zich met 100% zekerheid uiten m.a.w de klinische penetrantie is 100%.			
b. De diagnose wordt gesteld aan de hand van transferrinesaturatie en serum ferritine.			
c. De diagnose dient bevestigd te worden met een genetische test.			
d. De diagnose dient bevestigd te worden met een leverbiopsie.			
e. De intensiteit van de aderlatingen wordt geleid door transferrinesaturatie.			
f. De intensiteit van de aderlatingen wordt geleid door serum ferritine.			
g. De intensiteit van de aderlatingen wordt geleid door hemoglobine en MCV.			
h. Patiënten nemen het best vitamine C-supplementen in.			
i. Protonpompinhibitoren zorgen voor een verhoogde ijzeropname en dus een verhoogde nood aan aderlatingen.			
j. De patiënten houden best een laag ijzerdieet aan.			
k. De aanwezigheid van cirrose verslecht de prognose.			
l. Bij aanwezigheid van cirrose wordt aanbevolen jaarlijks een			

echo abdomen te laten uitvoeren.			
m. In onderhoudsfase kunnen patiënten als alternatief voor een therapeutische aderlating, bloeddonor zijn.			

6. Indien u akkoord ging met stelling e, f of g, gelieve hieronder in te vullen wat volgens u de grenswaarde is om over te gaan van depletiefase naar onderhoudsfase.

- transferrinestaturatie: ……. %
- serum ferritine: …….. µg/l (ref 13-150)
- hemoglobine: …… g/dl (ref 13.7-17.4 g/dl)
- MCV: …….. fl (ref 80-100fl)

DEEL 2: Attitude

7. Ik voel mij in staat om patiënten met hemochromatose te behandelen en op te volgen. Omcirkel wat voor u past:
- Ja, altijd
- Nee, ik verkies dit over te laten aan een specialist
- Alleen na overleg met de specialist
- Na overleg met de specialist in gevallen met complicaties
- Ik weet het niet.

8. Geef aan welke van onderstaande testen u zou doen bij volgende situaties:

A: bepalen van Ijzer, ferritine en transferritine saturatie
B: bepalen van enkel transferritine
C: bepalen van enkel ferritine
D: genetische test
E: bepalen van leverfunctietesten
F: leverbiopsie
G: echo lever
H: RX van de gewrichten
I: geen verder onderzoek

Patiëntenomschrijving	A	B	C	D	E	F	G	H	I
25j. asymptomatisch. Familiale voorgeschiedenis van hereditaire hemochromatose.									
25j. asymptomatisch. Geen familiale voorgeschiedenis voor hemochromatose. Komt voor pilvoorschrift.									
45-jarige vrouw. Persisterende									

vermoeidheid, apathie, libidoverlies en weinig eetlust.									
40-jarige man. Nieuw gediagnosticeerde diabetes mellitus. Voorgeschiedenis van alcoholmisbruik. Gestegen leverwaarden.									
50-jarige vrouw. Persisterende gewrichtsklachten, vnl MCP 2 en 3.									
Patiënt met ferritine >1000 µg/l. Negatieve genetische test. Hepatomegalie									

9. Hoeveel asymptomatische patiënten hebt u gescreend voor hemochromatose de afgelopen 12 maanden.

……..

10. Bij hoeveel van uw patiënten hebt u het afgelopen jaar het vermoeden gehad van hemochromatose op basis van anamnese en klinisch onderzoek.

……..

11. Hoeveel patiënten met hemochromatose hebt u in uw praktijk? …….

12. Noteer hoeveel hemochromatosepatiënten in uw praktijk worden behandeld op volgende manieren:

a. Volledige behandeling en opvolging door uzelf, de therapeutische aderlatingen gebeuren in uw praktijk. …… patiënten
b. Volledige behandeling en opvolging door uzelf, de therapeutische aderlatingen gebeuren in het ziekenhuis. …… patiënten
c. Volledige behandeling en opvolging door de specialist, de therapeutische aderlatingen gebeuren in het ziekenhuis. ……. patiënten
d. Chelatietherapie. ……. patiënten
e. Erythrocytapherese. …….. patiënten

13. Duid aan hoeveel van uw patiënten met hemochromatose u hebt doorverwezen naar de onderstaande specialismen:

a. Geneticus: ……. patiënten
b. Diëtiste: …….. patiënten
c. Gastro-enteroloog: ……..… patiënten
d. Hematoloog: …… patiënten
e. Endocrinoloog: …….. patiënten
f. Reumatoloog: ……. patiënten

g. Cardioloog: ……..... patiënten
h. Andere: (definieer:…….)
…….. patiënten

14. Welke van de volgende soorten bijscholing hebt u gevolgd het afgelopen jaar over eender welk onderwerp. Kruis aan.

	nooit	eenmalig	minder dan maandelijks	maandelijks	wekelijks
Lezing gesponsord door farmaceutische industrie.					
Niet gesponsorde lezing					
Conferentie					
Bijscholing georganiseerd vanuit universiteit					
Elektronisch leerplatform					
Medische tijdschriften					
Discussie met collega huisartsen					
Discussie met specialisten					

15. Welke van bovenstaande soorten bijscholing verkiest u? Maak een top 3

a. ……
b. ……
c. …….

16. Welke van bovenstaande soorten bijscholing zijn het meest effectief om bij te dragen tot verandering van uw dagdagelijkse praktijk.

a. ……
b. ……
c. …….

Bijlage 19: informatieve brief en toestemmingsformulier

Informatie en Toestemmingsformulier

TITEL : Hemochromatose in de huisartsenpraktijk. Ontwikkeling van een praktijkrichtlijn.

INFORMATIE VOOR DE DEELNEMENDE HUISARTS

Geachte collega,

In het kader van een master-na masteropleiding huisartsgeneeskunde doet Dr. Karen Van Massenhove onderzoek naar hemochromatose in de eerstelijn.

Dit onderzoek gebeurt in de periode van mei 2012 tot en met juni 2013, onder toezicht van Universiteit Gent.

Hemochromatose is één van de meest frequente erfelijke aandoeningen in de Westerse wereld. Huisartsen spelen een belangrijke rol in de diagnosestelling, screening, behandeling en verdere follow-up. Niet alleen komen patiënten op basis van vage klachten eerst aankloppen bij de huisarts, naderhand is het ook de huisarts die als eerste afwijkende bloedwaarden ontdekt en een ondersteunende rol speelt bij familiescreening. Indien gewenst kan de huisarts ook zelf de behandeling – aderlatingen- uitvoeren.

Een praktische richtlijn voor de huisarts wat betreft hemochromatose is nog niet ontwikkeld zodat de aanpak van hemochromatose in de eerstelijn niet gemakkelijk in beeld te brengen is.

Het doel van dit onderzoek is om na te gaan hoe huisartsen hemochromatose aanpakken en behandelen. Door middel van een vragenlijst wordt onderzocht hoe de huisarts omgaat met hemochromatose-patiënten van diagnosestelling tot behandeling en follow-up. Evengoed wordt opgevraagd wat de huidige kennis van huisartsen in deze materie is en wat bronnen zijn voor deze kennisverwerving.

Aan de hand van de literatuur en de analyse van de resultaten van de vragenlijst wordt dan een praktische praktijkrichtlijn ontwikkeld die voldoet aan de internationale richtlijnen en aan de behoeften van de huisarts.

Uiteraard zoeken we dus zoveel mogelijk huisartsen die willen meewerken aan dit project en de vragenlijst willen invullen. Een kleine tijdinvestering maar weeral een stapje vooruit in de dagdagelijkse praktijk.

Alle gegevens worden vertrouwelijk behandeld en anoniem verwerkt, dit in overeenstemming met de wet op de persoonlijke levenssfeer.

Uw deelname vindt plaats op vrijwillige basis. Wat eveneens wil zeggen dat u zich op elk moment uit de studie kunt terugtrekken.

Door het ondertekenen van een formulier voor geïnformeerde toestemming geeft u uw toestemming tot het meewerken aan de studie.

In geval van bijkomende vragen betreffende dit onderzoek, kunt u contact opnemen met onderstaande onderzoekers.

We hopen te mogen hopen op uw enthousiasme en uw samenwerking!

Alvast bedankt!

Met vriendelijke groeten,

Dr. Karen Van Massenhove

TOESTEMMINGSFORMULIER

Aan de hand van dit formulier vragen we uw toestemming om uw gegevens in te zamelen voor het praktijkverbeterend project.

Bij het ondertekenen van dit formulier verklaart u dat u:

- Bijgaande informatiebrochure goed ontvangen heeft.
- De verkregen schriftelijke en mondelinge informatie begrepen heeft.
- Akkoord bent met de anonieme verwerking van uw gegevens die nodig zijn voor dit onderzoek.
- Instemt met deelname aan dit onderzoek.

Ik …… verklaar hierbij dat ik instem met mijn deelname aan het project 'Hemochromatose in de huisartsenpraktijk. Ontwikkeling van een praktijkrichtlijn'.

Opgemaakt te…….op……...

Naam en handtekening deelnemende huisarts.