Hereditaire hemochromatose in de huisartsenpraktijk:
effect van vaccinatie tegen HAV en HBV bij chronische leveraandoeningen.

Dr. Hannelore Van Droogenbroeck, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Bert Aertgeerts, KU Leuven

Co-promotoren: Prof. Dr. David Cassiman, KU Leuven
Annick Vanclooster, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Hereditaire hemochromatose in de huisartsenpraktijk: effect van vaccinatie tegen HAV en HBV bij chronische leveraandoeningen.

Haio: Hannelore VAN DROOGENBROECK

Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Bert AERTGEERTS

Co-promotor: Prof. Dr. David CASSIMAN, Annick VANCLOOSTER

Praktijkopleider: Dr. Bart DE SADELEER

Context:
Hereditaire hemochromatose (HH) is één van de meest frequente genetische aandoeningen in het Kaukasische ras. De abnormaal hoge ijzerabsorptie die met deze aandoening gepaard gaat, kan op termijn aanleiding geven tot ijzerstapeling in vitale organen, wat kan leiden tot progressieve orgaanschade. In Vlaanderen ontbreekt vooralsnog een gestructureerde aanpak van deze patiënten. Zo worden nog niet alle patiënten met hereditaire hemochromatose gevaccineerd tegen HAV en HBV.

Onderzoeksvraag:
Via een literatuurstudie wordt het antwoord op de volgende vraag gezocht: Wat is de evidentie dat vaccinatie tegen HAV/HBV bij chronische leverziekten leidt tot beschermende antistoffen? Met een praktijkproject werd gezocht naar patiënten met HH bij wie deze diagnose nog niet werd gesteld.

Methode (literatuur & registratiewijze):
Een literatuurstudie werd uitgevoerd in de MEDLINE databank via Pubmed. Met de Mesh term “viral hepatitis vaccines”[Mesh] en ‘chronic liver disease’ werd naar artikels gezocht tussen 1 januari 1990 en 30 juni 2012. De filters ‘meta-analyse’, ‘randomized controlled trial’, ‘review’ en ‘systematic review’ werden ingesteld. Daarnaast werden in een huisartsenpratijk te Erembodegem alle patiënten met een verhoogd serumferritine via het EMD geselecteerd. Bij verhoging van het serumferritine zonder duidelijke oorzaak werd een nieuwe bloedname uitgevoerd ter bepaling van deze waarde samen met het transferrinesaturatie. Wanneer zowel het serumferritine als het TS verhoogd waren, werden deze patiënten doorverwezen naar interne geneeskunde voor verdere oppuntstelling.

Resultaten:
Met de literatuurstudie werden 7 artikels gevonden die een antwoord gaven op onze onderzoeksvraag. 2 van deze artikels handelden enkel over hepatitis A vaccinatie, in 4 andere werd zowel hepatitis A als hepatitis B vaccinatie besproken en 1 artikel besprak enkel hepatitis B vaccinatie. Bij het praktijkproject werden 248 patiënten met een verhoogd serumferritine weerhouden. Bij 109 onder hen kon geen oorzaak voor deze verhoogde waarde worden gevonden. Hiervan konden 93 patiënten gecontacteerd worden, waarvan er bij 75 patiënten een controle van het serumferritine en TS werd verricht. Bij 6 patiënten bleek zowel het serumferritine als het TS verhoogd en bij 2 werd een nieuwe diagnose van HH gesteld.

Conclusies:
HAV vaccinatie lijkt effectief bij patiënten met chronische leveraandoeningen in het beginstadium van de ziekte. De effectiviteit daalt echter bij het vorderen van de ziekte. Over de effectiviteit van het HBV vaccin bij patiënten in het beginstadium van de chronische leveraandoeningen zijn tegenstrijdige resultaten beschikbaar. Zeker is wel dat ook hier de effectiviteit daalt bij het vorderen van de ziekte. Verder onderzoek op grotere patiëntenpopulaties is nodig.
Ondanks de vele bloedanalyses in de huisartsenpraktijk, wordt de diagnose van HH nog al te vaak gemist. Verder onderzoek omtrent een algemene en consistente aanpak van HH in de huisartsenpraktijk lijkt aangewezen om deze aandoening in de toekomst beter op te kunnen sporen.

E-mail: hannelore_vandroogenbroeck@hotmail.com

ICPC-code: T99

INHOUDSTAFEL.

1. MOTIVATIE……..1
2. INLEIDING……2
   a. Hemochromatose……2
   b. Ijzermetabolisme……4
   c. Kliniek……7
   d. Diagnose……..8
   e. Behandeling……...10
3. LITERATUURSTUDIE……..11
   a. Inleiding……..11
   b. Methode……13
   c. Resultaten……..14
   d. Discussie……20
   e. Conclusie……22
4. PRAKTIJKPROJECT……23
   a. Inleiding……..23
   b. Methode……24
   c. Resultaten……..26
   d. Discussie……27
   e. Conclusie……29
5. DANKWOORD……...30
6. REFERENTIES……..31

1. MOTIVATIE.

In mijn dichte vriendenkring zitten er twee personen die lijden aan hereditaire hemochromatose, een aandoening waarvan ik dacht dat ze eerder zeldzaam was gezien mijn eerder beperkte kennis hieromtrent. Het nalezen van de literatuur leerde mij echter dat het één van de meest frequente genetische aandoeningen binnen het Kaukasische ras is. Ik was dan ook meteen enthousiast toen ik vernam dat het mogelijk was om met mijn masterproef mee te werken aan het doctoraat van Annick Vanclooster. Met dit doctoraat wil ze namelijk de zorg voor hemochromatosepatiënten in België optimaliseren. In een eerste fase gaat ze hiervoor de huidige richtlijnen onderzoeken op evidentie in de literatuur. Door na te gaan of er voldoende evidentie is omtrent immunogeniciteit van patiënten met hereditaire hemochromatose (HH) na vaccinatie tegen het hepatitis A- en B-virus (HAV en HBV), wil ik dan ook graag mijn steentje bijdragen aan meer duidelijke richtlijnen omtrent en een betere zorg voor patiënten met HH.

Ik wilde dit gegeven graag toetsen in mijn eigen opleidingspraktijk, waar ik bij de patiënten met HH wilde nagaan of ze al dan niet werden gevaccineerd in het verleden en of hierna de antistoftiter voldoende hoog was. Door de recente in gebruik name van het EMD in mijn opleidingspraktijk, staat dit nog niet helemaal op punt en was het langs deze weg heel moeilijk om patiënten met HH op te sporen. Gezien slechts 3 gekende patiënten met HH op een totale populatie van 3464 patiënten statistisch heel weinig is, beslisten we om mijn praktijkproject om te gooien naar een praktijk verbeterend project. Gezien de belangrijke complicaties van HH op latere leeftijd, vonden we het bijzonder belangrijk om een duidelijker zicht te krijgen op alle patiënten met HH in onze praktijk; dus ook deze waarbij de diagnose nog niet gesteld werd. Ik wilde tevens stilstaan bij het nut van stelselmatige bepaling van het serumferritine en voor de praktijk een eventueel betere richtlijn vinden, met hogere kosten-effectiviteit.

2. INLEIDING.

a. Hemochromatose.

De term hemochromatose werd voor het eerst gebruikt door von Recklinghausen in 1889.[1] Hemochromatose omvat alle aandoeningen die gepaard gaan met ijzerstapeling in verschillende organen waaronder de lever, het hart, gewrichten, pancreas, … .[2] Er wordt een onderscheid gemaakt tussen primaire (hereditaire) vormen en secundaire vormen.[3] Hereditaire hemochromatose is met een prevalentie tussen 1/200 en 1/500 één van de meest voorkomende genetische aandoeningen in het Kaukasische ras.[4,5] Er zijn verschillende types hereditaire hemochromatose waarvan type 1 of HFE gerelateerde hemochromatose het meest voorkomende type is.[2]

De identificatie van het hemochromatose (HFE-)gen door Feder et al in 1996 zorgde voor een grote doorbraak in het beter begrijpen van deze aandoening.[4,6] De huidige kennis van het ijzermetabolisme is echter nog verre van compleet.[3] Het HFE-gen is gelegen op de korte arm van chromosoom 6. Het voornaamste defect in dit HFE-gen is een “missense”-mutatie die aanleiding geeft tot de substitutie van cysteïne op positie 282 naar tyrosine (C282Y-mutatie). Een tweede, vaak voorkomende mutatie is de substitutie van histidine op positie 63 naar asparginezuur (H63D-mutatie). Het HFE-eiwit, het product van het HFE-gen, wordt bij deze mutaties niet normaal gevormd. De overgrote meerderheid (80-100%) van de HFE-gerelateerde hemochromatosepatiënten van Noord-Europese afkomst zijn homozygoot voor de C282Y-mutatie, slechts een minderheid (ongeveer 4%) zijn samengestelde heterozygoten C282Y/H63D.[4,6]

Naast de HFE-gerelateerde (of type 1) vorm zijn er ook nog zeldzamere vormen van hereditaire hemochromatose beschreven. Deze worden veroorzaakt door mutaties in andere genen.[3] Tabel 1 geeft een overzicht van deze verschillende types met de betrokken genen en het aangetaste gen-product.[3] Net als bij de HFE-gerelateerde hereditaire hemochromatose worden deze vormen veroorzaakt door mutaties in genen die coderen voor eiwitten die ofwel de synthese ofwel de activiteit van hepcidine reguleren (cfr. infra).

Hereditaire hemochromatose					
	Klassieke	Juveniele		TfR_2-ziekte	Ferroportineziekte
		HJV	hepcidine		
Gen	HFE	HJV	HAMP	TfR_2	$SLG_{40}A_1$
OMIM-type	1	2a	2b	3	4
Interactie	TfR_1	BMP-R	ferroportine	transferrine	Hepcidine
Frequentie	frequent	zeldzaam	zeer zeldzaam	zeer zeldzaam	zeldzaam
Hepcidine	↓	↓↓	↓↓	↓	↑*
Ernst	++	++++	++++	+++	+
Kenmerken	hoge TS- en ferritinewaarde, ijzer vooral in hepatocyten	hoge TS- en ferritinewaarde, ijzer in lever, hart, endocriene klieren, skeletspieren	hoge TS- en ferritinewaarde, ijzer in lever, hart, endocriene klieren, skeletspieren	vergelijkbaar met klassieke vorm	sterk verhoogde ferritinewaarde, relatief gering verhoogde TS, ijzer vooral in macrofagen

Tabel 1: Kenmerken van de 5 hoofdvormen van erfelijke ijzerstapeling.[3]

TfR2 = transferrinereceptor 2; HJV = hemojuveline; HAMP = hepcidine-antimicrobieel peptide; OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man; TS= transferrinesaturatie.

↓=matig verlaagd; ↓↓ = sterk verlaagd;: ↑ = verhoogd.

+ = gering; ++ = matig; +++ = ernstig; ++++ = zeer ernstig.

* Niet met zekerheid bekend.

b. Ijzermetabolisme.

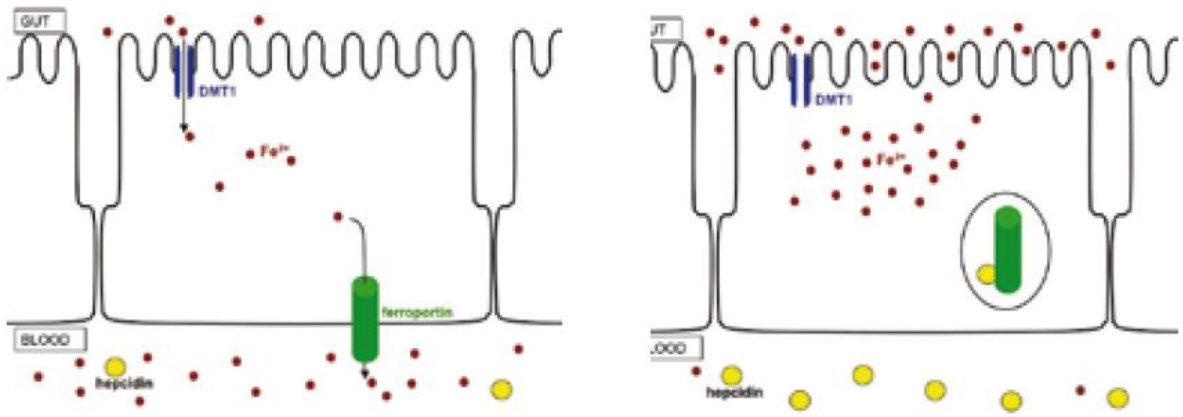
Het totale ijzergehalte in het volwassen lichaam bedraagt normaal gemiddeld 3 tot 4g ijzer.[4] Het actief ijzer bevindt zich voornamelijk in het hemoglobine (2g), in ijzerbevattende eiwitten (400mg) en gebonden aan transferrine in het plasma (3-7mg). De inactieve ijzervoorraad wordt opgeslagen in het lichaam onder de vorm van ferritine, in monocyten-macrofagen (lever, milt, beenmerg) en in de leverparenchymcellen (de hepatocyten).[4,7] Het ijzer uit de voeding komt meestal voor in zijn geoxideerde ferri-vorm (Fe^{3+}). Gezien deze vorm echter weinig oplosbaar en dus slecht absorbeerbaar is, wordt het door het enzym ferri-reductase gereduceerd tot zijn beter oplosbare ferro-vorm (Fe^{2+}). Het Fe^{2+} wordt vervolgens in de enterocyt opgenomen door een apicale transporter DMT1. Dit opgenomen ijzer kan dan worden opgeslagen in de mucosale cellen onder de vorm van ferritine of getransporteerd worden naar het plasma via ferroportine.[4,7]

Om de ijzerhomeostase te behouden is er bij gezonde individuen een goede communicatie tussen de cellen die ijzer absorberen (duodenale enterocyten), diegene die ijzer verbruiken (voornamelijk de erytroïde voorlopers) en diegene die ijzer opslaan (hepatocyten en weefselmacrofagen).[2] Anders dan bij de ijzerabsorptie, is het ijzerverlies onafhankelijk van de ijzerconcentratie in het lichaam.[6] Via bloedverlies en via natuurlijke turn-over van mucosa en epithelen gaat ijzer verloren uit het menselijke lichaam. Bij gezonde personen gebeurt dit aan een snelheid vergelijkbaar met de ijzeropname in de darm.[7]

Sinds een aantal jaren is het duidelijk dat hepcidine (en niet het HFEeiwit) een centrale rol speelt in de ijzerhomeostase. Hepcidine is een polypeptidehormoon dat door de hepatocyten wordt geproduceerd onder invloed van de ijzerconcentraties in het bloed. De hepcidineconcentraties zijn omgekeerd evenredig met de ijzerabsorptie in de darm en de mobilisatie van ijzer uit monocyten/macrofagen. Bij hoge hepcidineconcentraties in het bloed, zal de opname van ijzer uit de voeding geremd worden. Omgekeerd zal bij lage hepcidineconcentraties in het bloed de opname van ijzer uit de voeding toenemen.[7] Hepcidine bindt hiervoor aan het bovenvermelde ferroportine, waardoor deze geïnternaliseerd wordt en geen ijzer meer naar het plasma kan pompen. Uiteindelijk gaat het ijzer in de enterocyt zodanig oplopen dat de opname uit de voeding afneemt (feedback-inhibitie).[6,7] Dit wordt schematisch weergegeven in figuur 1.[7]

Figuur 1: Het hepcidinemodel.[7]

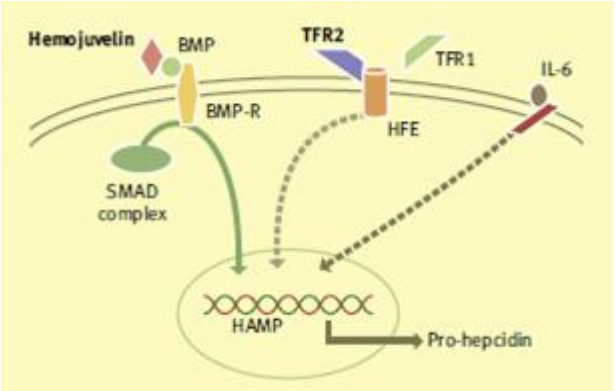
Bovenste segment van de figuur is het lumen van de darm. Middelste segment zijn de enterocyten van het darmslijmvlies. Onderste segment is het bloedcompartiment.



A. Wanneer er weinig hepcidine (gele balletjes)in het bloed aanwezig is, blijft het ferroportine (groene kanaal in de basolaterale membraan van de enterocyten) functioneel en open. Het ijzer (Fe2+, roestkleurige balletjes) dat opgenomen wordt uit de voeding via DMT1 (*divalent metal transporter 1*), zal gemakkelijk doorstromen van het cytoplasma van de enterocyt naar het bloedcompartiment. Hierdoor is de ijzeropname uit de voeding hoog en het ijzer in het bloed ook.
B. Wanneer er veel hepcidine in het bloed aanwezig is, gaat dit binden aan het ferroportine, zodat dit geïnternaliseerd wordt in de enterocyten. Ijzer dat opgenomen wordt uit de voeding, stapelt op in het cytoplasma, met als gevolg dat er weinig ijzer zal opgenomen worden in de enterocyten. Hierdoor is het ijzer in het bloed laag en de ijzeropname uit de voeding laag.

De hepcidine-expressie is paradoxaal laag bij de verschillende types van hereditaire hemochromatose. Voornamelijk in de types geassocieerd met missense mutatie in genen die coderen voor HFE, transferrine receptor 2 (TfR2), hepcidine antimicrobieel peptide (HAMP) en hemojuveline (HJV). Hoewel het precieze mechanisme nog onduidelijk is, blijkt de moleculaire pathway die de hepcidine synthese als reactie op de ijzerconcentratie regelt, verstoord in de aanwezigheid van deze mutaties. Hierdoor vermindert de expressie van hepcidine met een ongepast hoge ijzeropname tot gevolg.[6,8] (Figuur 2[6]) Dit overtollige ijzer wordt opgeslagen in de parenchymcellen van verschillende organen. Via de Fenton-reactie ontstaan vervolgens vrije radicalen die de microstructuur van de cellen beschadigen, waardoor hun functie gecompromitteerd wordt.[2,4]

Figuur 2: Schema dat de moleculaire interacties, die de synthese van hepcidine via het pro-hepcidine precursor peptide coördineren, weergeeft op het hepatocyten membraan.[6]



Hemojuveline (HJV) bindt een bone morphogenetic protein (BMP) receptor complex en de fosforylatie via SMAD begint. Ook HFE bindt aan een transferrine receptor (TFR2) via een bijkomend mechanisme. Mutaties in HFE, HJV of TFR2 verstoren de hepcidine expressie, wat resulteert in een teveel aan ijzer via het niet-geïnhibeerde ferroportine op het basolaterale oppervlak van de enterocyten. Interleukine 6 (IL6) medieert een verhoogde productie van hepcidine tijdens inflammatie; ijzer export uit macrofagen is verminderd via het internaliseren van ferroportine, en anemie bij chronische ziekten volgt.

c. Kliniek.

De kliniek van hemochromatose komt meestal pas tot uiting tussen 40- en 60-jarige leeftijd en vaker bij mannen dan bij vrouwen, gezien bloedverlies tijdens de menstruatie een beschermende factor is. Het klassieke fenotype van hereditaire hemochromatose, de zgn. bronsdiabetes, werd voor het eerst beschreven door Trousseau. Het bestond uit de triade van cutane hyperpigmentatie, diabetes mellitus en hepatomegalie, maar wordt momenteel nog zelden gezien.[2,4] De vroege symptomen zijn eerder aspecifiek. Vermoeidheid is de meest voorkomende klacht maar ook abdominale pijn, zwakte, gewichtsverlies, gewrichtspijnen en lethargie worden beschreven. Onbehandeld kan hemochromatose aanleiding geven tot levercirrose, hepatocellulair carcinoom, diabetes mellitus, cardiomyopathie, cardiale geleidingsdefecten, artropathie, hypothyreoïdie, hypogonadisme, impotentie, abnormale huidpigmentatie, ... Maar liefst 25% van de hemochromatosepatiënten met levercirrose ontwikkelen een hepatocellulair carcinoom. De aanwezigheid van levercirrose en hepatocellulair carcinoom bepaalt de prognose van HH.[2,4,7]

Binnen het Kaukasische ras is 1/200 personen homozygoot voor de C282Y-mutatie. Deze C282Y-homozygoten zijn dan wel genetisch voorbeschikt om hemochromatose te ontwikkelen, slechts naar schatting 5-50% hiervan gaan echter ook ziekteverschijnselen ontwikkelen. De meeste onder hen hebben wel abnormale ijzerwaarden (= hoge biochemische penetrantie) maar een beperkt aantal krijgt ook ziektesymptomen die aan hemochromatose zijn toe te schrijven (= lage klinische penetrantie). Dit kan deels worden verklaard door matig gedefinieerde genetische- en omgevingsfactoren. De genetische factoren zijn momenteel nog onderwerp van uitgebreid onderzoek. Van een aantal omgevingsfactoren waaronder groei, menstrueel bloedverlies, zwangerschap, gebruik van protonpompinhibitoren is wel al geweten dat ze de penetrantie kunnen verlagen. Alcoholgebruik, thalassemie, leversteatose en steatohepatitis daarentegen verhogen de penetrantie. Hereditaire hemochromatose is dus een multi-factoriële aandoening.[3,6,7] Sinds duidelijk werd dat niet het HFE-eiwit maar wel hepcidine de centrale rol inneemt in het ijzermetabolisme, wordt de wisselende penetrantie van C282Y-homozygoten recent beter begrepen. Er komen bij hepcidine immers diverse multifunctionele routes bij elkaar en bovendien wordt de hepcidinesynthese ook gereguleerd door een veelheid van factoren waaronder groeifactoren, cytokinen en het glucosemetabolisme.[3]

d. Diagnose.

Een betrouwbare, eerste vaststelling van de hoeveelheid ijzer in het lichaam kan gebeuren via de gecombineerde bepaling van serumijzer, transferrine, transferrinesaturatie en ferritine.[3] Bij de interpretatie van de ijzerwaarden dienen een aantal elementen in overweging genomen worden. Vooreerst in verband met het serumijzer, gezien ijzer snel wordt opgenomen uit de voeding waardoor er grote diurne variaties afhankelijk van de voedingstoestand van de patiënt zijn. Daarnaast zullen vrouwen lagere ijzerwaarden tonen dan mannen gezien hun maandelijks bloedverlies tijdens de menses. Bovendien zit ijzer opgeslagen in de lever waardoor er vals verhoogde waarden kunnen voorkomen bij actieve hepatitis.[7]

Het serumferritine geeft een indruk van de hoeveelheid opgeslagen ijzer in het lichaam. Het is een oplosbaar eiwit met holle kern dat in de lever gesynthetiseerd wordt onder invloed van ijzer. Het is ook een zgn. positief acuut-fase-eiwit en zal dus verhogen bij alle infectieuze, inflammatoire of maligne aandoeningen.[7] Het neemt Fe^{2+} op, oxideert het tot Fe^{3+} en slaat het in zijn kern op. Ferritine kan zo ongeveer 4500 ijzeratomen opslaan.[9] Analyse van serumferritine is goedkoop en laboratoriumtechnisch eenvoudig uitvoerbaar maar ook aspecifiek.[4] Hyperferritinemieën ongerelateerd aan ijzerstapeling moeten dan ook uitgesloten worden. Alcoholabusus, het metabool syndroom, inflammatoire en infectieuze aandoening, acute of chronische hepatitis, maligne aandoeningen en excessieve orale of parenterale ijzersupplementen zijn de belangrijkste oorzaken hiervan.[2] Alcoholmisbruik kan uiteraard leiden tot hepatitis, maar chronische blootstelling aan alcohol leidt op zich ook tot de inductie van ferritine.[7] Het ferritine daalt normaal gezien na 3 maanden abstinentie opnieuw tot de normaalwaarden. Het metabool syndroom is momenteel één van de frequenste oorzaken van hyperferritinemie, meestal met normale transferrinesaturatie waarden. Bij vermoeden van inflammatoire en infectieuze aandoeningen kan de bepaling van o.a. het C-Reactief-Proteïne richtinggevend zijn. Schade aan de hepatocyten en vrijkomen van het opgeslagen ferritine, is de verklaring van verhoogde waarden bij acute of chronische hepatitis. Om tot een significante hyperferritinemie te leiden, moet er een ernstige cytolyse zijn. Een gecombineerde stijging van het plasma ALT is de uiting hiervan. Stijging van ferritine bij inname van ijzersupplementen is zeldzaam (gezien het negatief feedbackmechanisme dat de resorptie afremt) maar dient zeker nagevraagd worden.[2]

De ijzertransporter transferrine is een glycoproteïne die twee bindingsplaatsen voor Fe^{3+} heeft. Het is in tegenstelling tot ferritine een negatief acuut-fase-eiwit en zal dus verlagen bij infectieuze, inflammatoire of maligne aandoeningen. Wanneer transferrine verlaagd is, zal de transferrinesaturatie vals verhoogd zijn gezien het de verhouding van ijzer t.o.v

transferrine weerspiegelt.[7] Toch is transferrinesaturatie (TS) de meest sensitieve parameter voor de identificatie van hemochromatose.[2]

De ijzerparameters in het bloed kunnen dus enkel betrouwbaar geïnterpreteerd worden wanneer de randvoorwaarden van hierboven gecontroleerd zijn. Een patiënt met hemochromatose vertoont in principe een gecombineerde stijging van het serumijzer (weinig specifiek of sensitief), het transferrinesaturatie (met een normaal transferrine) en het ferritine.[7] Voor het transferrinesaturatie wordt een waarde van 45% beschouwd als suggestief voor hemochromatose, terwijl een waarde van 70% zeer suggestief is.[4] Voor het ferritine worden geslachtsspecifieke normaalwaarden gebruikt en de referentiewaarden kunnen tussen de verschillende laboratoriums verschillen.[7] Gezien de prevalentie van cirrose verhoogt met een verhoging van het ferritine, kan de prognose van hemochromatose geschat worden door analyse van het serumferritine.[8] Een serumferritine onder 1000µg/l is een accurate voorspeller van de afwezigheid van cirrose, onafhankelijk van de duur van de ziekte.[5]

Bij een (liefst meermaals aangetoond) verhoogd ferritine en een TS boven 45%, wordt overgegaan tot genetische screening. In de eerste plaats wordt hierbij gezocht naar de typische C282Y-mutatie. Als deze mutatie homozygoot aanwezig is, is de diagnose gesteld. Bij een afwezigheid van deze mutatie, is de diagnose van HFE-gerelateerde hemochromatose zeer onwaarschijnlijk. Wanneer de C282Y-mutatie heterozygoot aanwezig is, wordt best verder gescreend naar de H63D- en S65C-mutatie die, wanneer ze samen met een C282Y-mutatie voorkomen, waarschijnlijk aanleiding kunnen geven tot tenminste de biochemische manifestaties van hemochromatose.[7]

Een leverbiopsie is zelden nodig voor de bevestiging van de diagnose maar wordt gebruikt voor het vaststellen van fibrose, cirrose of bijkomende ziekten indien de serumferritinewaarde boven 1000µg/l ligt of bij gestegen leverenzymen. Bij beschikbaarheid van daartoe gekalibreerde apparatuur kan een MRI van de lever worden gebruikt om ijzerstapeling vast te stellen bij een verhoogde serumferritinewaarde in afwezigheid van homozygotie voor de C282Y-mutatie. Bij deze patiënten kan bevestigde ijzerstapeling een indicatie zijn voor het zoeken naar non-HFE-hemochromatose.[3]

e. Behandeling.

Flebotomie (aderlating) vormt de basis van de behandeling. Aderlating is eenvoudig, goedkoop, veilig en effectief. Het kan weefselschade voorkomen en vermoedelijk zelfs omkeren. Tijdens de depletiefase wordt er wekelijks tot tweewekelijks een aderlating uitgevoerd waarbij telkens ongeveer 500ml veneus bloed (equivalent van 250mg ijzer) wordt afgenomen. Dit wordt aangehouden tot het serumferritine lager is dan 50µg. Tijdens de verdere, levenslange onderhoudsfase kan de frequentie van flebotomieën sterk variëren, maar gemiddeld komt dit neer op maandelijkse tot trimesteriële onderhoudsaderlatingen.[2,7] Patiënten die geen flebotomieën kunnen ondergaan, kunnen behandeld worden met erythrocyt-aferese of chelatie-therapie.[7]

De levensverwachting bij patiënten met hemochromatose is enkel gedaald in aanwezigheid van cirrose. Gevorderde cirrose is irreversiebel ondanks de aderlatingen en kan een indicatie zijn voor levertransplantatie.[5]

3. LITERATUURSTUDIE.

a. Inleiding.

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) zijn chronische leverziekten verantwoordelijk voor meer dan 1,4 miljoen doden op jaarbasis. Hiermee komen ze in de top tien van belangrijkste doodsoorzaken wereldwijd.[10] Traditioneel wordt een chronische leveraandoening in de klinische praktijk gedefinieerd als elke aandoening die meer dan zes maanden aanhoudt en met progressieve fibrose van de lever gepaard kan gaan. Ook hereditaire hemochromatose wordt algemeen als chronische leveraandoening beschouwd. Een infectie met hepatotrope virussen leidt bij patiënten met chronische leverziekten tot een hogere morbiditeit en mortaliteit dan bij patiënten zonder voorafbestaande leveraandoening. Onder deze hepatotrope virussen is er een vaccin beschikbaar tegen het hepatitis A virus (HAV) en hepatitis B virus (HBV). Vaccinatie tegen HAV en HBV leidde tot een verminderde incidentie van acute virale hepatitis. Bovendien verminderde vaccinatie tegen HBV de sequellen van chronische hepatitis B.[10-11]

Hepatitis B infectie veroorzaakt door het HBV is een zeer besmettelijke aandoening. De overdracht kan gebeuren via bloed, seksueel contact, van moeder op kind bij de geboorte en horizontaal (via kleine wondjes, beten, krabletsels en speeksel met aanwezigheid van bloed). De incubatietijd bedraagt 6 weken tot 6 maanden met een gemiddelde van 2 à 3 maanden. In een acuut stadium kan deze infectie symptomatisch of asymptomatisch verlopen. Op lange termijn kan een chronische infectie met dit virus leiden tot ernstige verwikkelingen als levercirrose.

België behoort tot de laag endemische landen voor HBV, met een dragerschap van minder dan 2%. Pas sinds 1999 is in België de vaccinatie tegen HBV opgenomen in het basisvaccinatieschema voor zuigelingen via toediening van het hexavalent vaccin in vier dosissen (8, 12, 16 weken en 15 maand). Ook pre-adolescenten (11-12 jaar) worden sinds 1999 systematisch gevaccineerd met een pediatrisch vaccin volgens het 0,1, 6 maandschema. Voor volwassenen die nooit gevaccineerd werden op kinderleeftijd, wordt vaccinatie enkel aanbevolen voor bepaalde risicogroepen zoals patiënten met chronisch leverlijden.

Infectie met hepatitis A door het HAV gebeurt via besmet voedsel of drinkwater of via direct faeco-oraal contact. Voor patiënten jonger dan 5 jaar verloopt de infectie meestal asymptomatisch, terwijl bij patiënten ouder dan 5 jaar infectie gepaard gaat met symptomen als misselijkheid, hoge koorts en eventueel geelzucht. In ongeveer 1% van de gevallen treedt acuut leverfalen op. De incubatietijd bedraagt gemiddeld 30 dagen.

Gezien de goede hygiëne in België behoort België tot de laag endemische landen voor infectie met HAV. Vaccinatie tegen HAV is niet opgenomen in het basisvaccinatieschema maar wordt door de Hoge Gezondheidsraad wel aanbevolen in bepaalde gevallen, zoals voor patiënten met chronisch leverlijden. Zowel vaccinatie tegen HAV als tegen HBV wordt goed verdragen door patiënten met chronisch leverlijden.

Met haar doctoraatsproject 'Hereditaire hemochromatose in de huisartsenpraktijk: Een frequente, maar miskende aandoening?' wil mevr. Annick Vanclooster de zorg voor hemochromatosepatiënten in België optimaliseren. In een eerste fase gaat ze hiervoor de huidige internationale richtlijnen onderzoeken op evidentie. Mijn bijdrage beperkt zich tot het nakijken van de literatuur omtrent de evidentie van een goede immunogeniciteit na hepatitis A en hepatitis B vaccinatie bij patiënten met chronisch leverlijden. Dit resulteerde in de volgende PICO:

- **P**atient: patiënten met een chronische leveraandoening
- **I**ntervention: vaccinatie tegen hepatitis A en B
- **C**omparison: geen vaccinatie
- **O**utcome: wat is de evidentie dat vaccinatie tegen HAV/HBV bij chronische leverziekten leidt tot beschermende antistoffen?

b. Methode.

Het nakijken van de medische literatuur over dit onderwerp gebeurde via Pubmed. Een eerste zoektocht met als Mesh termen “hemochromatosis” [Mesh] AND “viral hepatitis vaccines”[Mesh] leverde slechts 3 resultaten op. De zoektocht werd uitgebreid naar de Mesh term “viral hepatitis vaccines”[Mesh]. Dit gaf 9392 resultaten. Na het instellen van de filters ‘meta-analysis’, ‘randomized controlled trial’, ‘review’, ‘systematic review’ en een publicatiedatum limiet van 1990 tot 30 juni 2012 bleven er nog 2009 resultaten over. Nadien werd deze zoektocht nog gespecifieerd door het toevoegen van de term ‘chronic liver disease’. De 493 resultaten werden nagekeken en 12 artikels werden op basis van de titel en het abstract weerhouden. Hiervan werden er slechts 7 effectief gebruikt voor de literatuurstudie na het nalezen van de volledig tekst. 2 van deze artikels handelden enkel over hepatitis A vaccinatie, in 4 andere werd zowel hepatitis A als hepatitis B vaccinatie besproken en 1 artikel besprak enkel hepatitis B vaccinatie.

c. Resultaten.

Over de hele wereld zijn er slechts een klein aantal studies, vaak met een beperkt aantal deelnemers, uitgevoerd die de veiligheid en effectiviteit van hepatitis A vaccinatie bij patiënten met chronische leveraandoeningen nagaan.[12] In de grootste studie, een internationale studie die in meerdere centra liep, werd de effectiviteit van een geïnactiveerd HAV vaccin (Havrix®) nagegaan bij patiënten met chronische leveraandoeningen in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Een standaarddosis van 1440 units werd op 0 en 6 maanden toegediend aan 188 gezonde vrijwilligers, 46 patiënten met chronische hepatitis B infectie, 104 patiënten met chronische hepatitis C infectie en 70 patiënten met chronische leveraandoeningen van gemengde, niet-virale oorsprong. Seroconversie werd gedefinieerd als een anti-HAV titer van meer dan 33mIU/ml. Bij een bloedname één maand na volledige vaccinatie vonden Keeffe et al. geen significant verschil in de seroconversiecijfers tussen de patiënten met chronische leveraandoeningen (94.3-97.7%) en de gezonde vrijwilligers (98.2%). De gemiddelde antistoftiter bleek wel lager bij de patiënten met chronische leveraandoeningen (467-749 mIU/ml) dan bij de controlegroep (1315 mIU/ml) maar was wel ruim boven de seroprotectieve titer van 10mIU/ml.[13] Tsang et al. voerden een kleinere studie uit bij Chinese patiënten; 65 patiënten met chronische leveraandoeningen en 28 gezonde vrijwilligers kregen ook hier standaarddosis van 1440 units op 0 en 24 weken. Seroconversiecijfers (anti-HAV titer >33mIU/ml) op 24 weken toonden ook hier geen significant verschil tussen de patiënten (80%) versus de controlegroep (89.2%). De gemiddelde antistoftiter bleek bij beide groepen ver boven de protectieve titer van 10mIU/ml maar was opnieuw lager bij de patiënten met chronische leveraandoeningen (123mIU/ml) in vergelijking met de controlegroep (250 mIU/ml).[14] Lee et al. vonden in Taiwan een seroconversie cijfer van 100% (anti-HAV titer >33mIU/ml) bij 60 patiënten met chronische leveraandoeningen en een gemiddelde antistoftiter van 1309 mIU/ml bij bloedname één maand na standaardvaccinatieschema (0 – 6 maanden) met een geïnactiveerd vaccin van 1440 units.[14,15] Het effect van HAV vaccinatie bij patiënten met gevorderde of gedecompenseerde leveraandoeningen werd nog niet grondig nagekeken.[16] Gezien de weliswaar effectieve maar toch lagere anti-HAV titers bij chronische leveraandoeningen rijst de vraag of er nog steeds effectieve anti-HAV titers ontstaan bij ernstige leveraandoeningen na standaardvaccinatie.[16] Recentere studies tonen inderdaad dat de aanwezigheid van ernstige, gedecompenseerde leveraandoeningen de respons op het HAV-vaccin significant vermindert.[15] Smallwood et al. vaccineerden 72 patiënten met gevorderde leveraandoeningen die op de wachtlijst voor een levertransplantatie stonden. Slechts bij 35 patiënten (48.6%) trad seroconversie op na een standaard HAV vaccinatieschema.[15-16] Arguedas et al. vergeleken de seroconversie, na standaard vaccinatieschema tegen HAV,

van patiënten met gecompenseerde (Child-Pugh score A) versus gedecompenseerde (Child-Pugh score B of C) leveraandoeningen. Één maand na volledige vaccinatie was er bij 98% van de patiënten met gecompenseerde leveraandoeningen en slechts bij 65.7% van de patiënten met gedecompenseerde leveraandoeningen een seroconversie opgetreden. De gemiddelde antistoftiter bleek ook lager bij patiënten met gedecompenseerde- versus diegene met gecompenseerde leveraandoeningen (102.57 mIU/ml versus 327.91 mIU/ml).[15-16] Dumot et al. analyseerden 24 patiënten met ernstige leveraandoeningen, 16 onder hen met gekend leverfalen (Child-Pugh score B of C) en 8 hadden reeds een levertransplantatie ondergaan. Bij geen van de patiënten (0%) die een levertransplantatie ondergingen, trad er een seroconversie (anti-HAV titer > 33mIU/ml) op na het standaardvaccinatieschema met het HAV-vaccin. Van de 14 patiënten met leverfalen die het volledige vaccinatieschema afwerkten, waren er 7 waarbij een seroconversie optrad (50%). De gemiddelde antistoftiter was ook merkbaar lager bij de patiënten na levertransplantatie (0.0 mIU/ml) t.o.v. de patiënten met leverfalen (34.7 mIU/ml).[15-16] Bovenstaande resultaten werden samengevat in tabel 2.

Type	**Studie**	**Aantal pat**	**Dosis Schema**	**Seroconversie (%)**	**Gem AS titer (mIU/ml)**
Gezonde vrijwilligers	Keeffe et al.	188	1440U 0 – 6	98.2 (op 7 maand)	1315
HBV	Keeffe et al.	46	1440U 0 – 6	97.7 (op 7 maand)	749
HCV	Keeffe et al.	104	1440U 0 – 6	94.3 (op 7 maand)	467
Gemengd, niet-viraal	Keeffe et al.	70	1440U 0 – 6	95.2 (op 7 maand)	562
Gezonde vrijwilligers	Tsang et al.	28	1440U 0 – 6	89.2 (op 6 maand)	250
CLZ (niet gespecifieerd)	Tsang et al.	65	1440U 0 – 6	80 (op 6 maand)	123
CLZ (niet gespecifieerd)	Lee et al.	60	1440U 0 – 6	100 (op 7 maand)	1309
Gedecomp LZ op wachtlijst levertranspl	Smallwood et al.	72	1440U 0 – 6	48.6	Niet beschikbaar
Gecomp LZ (Child-Pugh A)	Arguedas et al.	49	1440U 0 – 6	98 (op 7 maand)	327.91
Gedecomp LZ (Child-Pugh B-C)	Arguedas et al.	35	1440U 0 – 6	65.7 (op 7 maand)	102.57
Gedecomp LZ (Child-Pugh B-C)	Dumot et al.	14	1440U 0 – 6	50	34.7
Lever-transplantpat.	Dumot et al.	8	1440U 0 – 6	0	0

Tabel 2: Hepatitis A vaccinatie – resultaten.

HBV: chronische hepatitis B virus infectie; HCV: chronische hepatitis C virus infectie; CLZ: Chronische leverziekte; Gedecomp LZ: gedecompenseerde leverziekte; levertranspl: levertransplantatie; Gecomp LZ: gecompenseerde leverziekte; Levertransplantpat: levertransplantpatiënt.

Ook de effectiviteit van hepatitis B vaccinatie is afhankelijk van de ernst van de chronische leverziekte.[16] Bij patiënten met chronische hepatitis C vergeleken Wiedmann et al. de effectiviteit van Recombivax® (10µg recombinant DNA vaccin) na 3 injecties (op 0, 1 en 6 maand) in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Het aantal non-responders (anti-HBs < 10 mIU/ml) was duidelijk groter bij de 59 patiënten met chronische hepatitis C infectie (31%) in vergelijking met de 58 gezonde vrijwilligers (9%).[14-16]
Mattos et al. gebruikte een hogere dosis, nl. 20µg recombinant DNA vaccin (Engerix-B®), met ook hier een injectie op 0, 1 en 6 maanden bij 85 patiënten met chronische hepatitis C infectie en bij 46 gezonde vrijwilligers. Beiden werden ingedeeld in drie groepen, personen met seroprotectie (anti-HBs ≥100 mIU/ml), personen met seroconversie (anti-HBs = 10-99 mIU/ml) en de non-responders (anti-HBs < 10 mIU/ml). De resultaten waren respectievelijk 37.7%, 17.6% en 44.7% bij de patiënten versus 84.8%, 13% en 2.2% bij de controlegroep. Ook hier was het aantal non-responders dus duidelijk significant hoger bij de patiënten in vergelijking met de controlegroep.[15]
Keeffe et al. daarentegen vond 100% seroconversie (anti-HBs ≥ 10mIU/ml) bij 31 patiënten met chronische hepatitis C infectie na 3 injecties van Engerix-B® (20µg recombinant DNA vaccin).[13-14] Lee et al. vond 89% seroconversie bij 26 patiënten met chronische hepatitis C infectie na 3 injecties van Engerix-B®.[14,16]

Idilman et al. gebruikte een hogere dosis en versneld vaccinatieschema. 152 patiënten met chronische hepatitis C infectie en 26 gezonde vrijwilligers kregen eenmaal per maand gedurende 3 maanden een dosis van 40µg toegediend. Dit zorgde voor een significant lagere seroconversie (anti-HBs ≥ 10mIU/ml) bij de patiënten (109/152 of 72%) versus de controlegroep (24/26 of 92%). Wanneer de patiënten met chronische hepatitis C infectie echter verder opgesplitst worden in diegene mét en zonder cirrose, blijkt er seroconversie op te treden bij slechts 54% (27/50) van de patiënten met cirrose tegenover 80% (82/102) van de patiënten zonder cirrose. Wanneer men dus enkel de patiënten zonder cirrose bekijkt, vindt men een vergelijkbaar seroconversie percentage als in de controlegroep (80% versus 92%). Bovendien blijkt de respons bij patiënten met cirrose significant lager dan bij zowel de controlegroep (92%) als bij de patiënten zonder cirrose (80%). 26 van de 43 non-responders kregen nog eenmalig een boosterdosis van 80µg toegediend, 100% van de patiënten zonder cirrose (8/8) en 55.6% van de patiënten met cirrose (10/18) kregen hierdoor een anti-HBs ≥ 10mIU/ml. Het seroconversie percentage van de patiënten zonder cirrose steeg zo van 80% (82/102) naar 88% (90/102) en de seroconversie van de patiënten met cirrose van 54% (27/50) naar 74% (37/50).[14-15] De conclusies die de auteurs uit deze resultaten trekken zijn dan ook dat de immuunrespons bij patiënten met chronische hepatitis C infectie zonder cirrose vergelijkbaar is aan deze van gezonde vrijwilligers. De immuunrespons van patiënten

mét cirrose daarentegen is significant lager dan de respons die bij patiënten zonder cirrose en bij de controlegroepen gevonden werd. Deze verminderde respons kon deels worden teniet gedaan door de boosterdosis van 80µg. Deze data suggereren dat hoge dosis en kort interval tussen de injecties kunnen zorgen voor een effectieve immuunrespons tegen HBV bij patiënten met chronische hepatitis C infectie.[15,17]

Rosman et al. deden onderzoek bij patiënten met chronische leveraandoening secundair aan alcoholmisbruik. Ze vergeleken de effectiviteit van het standaard vaccinatieschema met 20µg op 0, 1 en 6 maand met een hogere dosis 40µg en een versneld regime op 0, 1, 2 en 6 maand. Seroconversie (anti-HBs ≥ 10mIU/ml) werd slechts bereikt bij 46.2% van de patiënten met standaarddosis tegenover 75% met de versnelde, hogere dosis. Bovendien was de gemiddelde antistoftiter ook lager bij de standaarddosis in vergelijking met de versnelde, hogere dosis; 39.4mIU/ml versus 76.4mIU/ml.[15-16] (Tabel 3)

Type CLA	Studie	Aantal pat	Dosis Schema	Seroconversie (%)	Gem. AS titer (mIU/ml)
Gezonde vrijwilligers	Wiedmann et al.	58	10µg 0 – 1 – 6	91	743
HCV	Wiedmann et al.	59	10µg 0 – 1 – 6	69	230 (berekend uit alle responders)
Gezonde vrijwilligers	Mattos et al.	46	20µg 0 – 1 – 6	97.8	>1000
HCV	Mattos et al.	85	20µg 0 – 1 – 6	55.3	12.8
HCV	Keeffe et al.	31	20µg 0 – 1 – 6	100	1260
HCV	Lee et al.	26	20µg 0 – 1 – 6	89	360
Gezonde vrijwilligers	Idilman et al.	26	40µg 0 – 1 – 3	92	Niet beschikbaar
HCV	Idilman et al.	152	40µg 0 – 1 – 3	72	Niet beschikbaar
ALZ	Rosman et al.	52	20µg 0 – 1 – 6	46.2	39.4
		48	40µg 0 – 1 – 2 – 6	75	76.4

Tabel 3: Hepatitis B vaccinatie bij patiënten met chronische lever aandoening.
CLA: chronische leveraandoening; HCV: Chronische hepatitis C virus infectie; ALZ: Alcoholische leverziekte; Gem. AS titer: gemiddelde antistoftiter.

Aziz et al. deden een studie naar de effectiviteit van herhaalde HBV vaccinatie in hoge dosis van 80µg bij 79 patiënten met chronische leveraandoeningen van gemengde oorsprong. Voorafgaand aan deze hoge dosis kregen ze allen reeds één keer per maand gedurende drie maanden 40µg toegediend zonder resultaat. Van de 27 patiënten met levercirrose reageerden 52% na herhaalde injecties met deze hoge dosis, bij de 52 patiënten zonder cirrose was dit zelfs 83%. De auteurs raden aan om bij elke patiënt met een chronische leveraandoening de anti-HBs titer te bepalen na standaardvaccinatie en vervolgens de patiënten zonder adequate immuunrespons opnieuw te vaccineren met deze hoge dosis van 80µg.[15]

De effectiviteit van het hepatitis B vaccin werd ook nagegaan bij levertransplant-kandidaten en bij patiënten die reeds een levertransplantatie ondergingen. De immunogeniciteit blijkt echter zeer laag bij deze patiënten. Chalasani et al. vond dat er slechts bij 9 (16%) van de 57 patiënten op de wachtlijst voor levertransplantatie seroconversie optrad na standaardvaccinatie (20µg op 0-1-6maand). Bij de patiënten die reeds een levertransplantatie ondergingen, waren de resultaten nog slechter. Er trad slechts bij 3 (6.7%) van de 45 patiënten seroconversie op na vaccinatie. Villeneuve et al. voerde het zelfde vaccinatieschema uit bij 49 patiënten op de levertransplantatiewachtlijst. Slechts bij 14 onder hen (28%) trad seroconversie op. Dominguez et al. gebruikte hetzelfde 0,1,6maand-schema maar gebruikte een dubbele dosis (40µg). Dit schema zorgde voor seroconversie bij 44% van de patiënten (22/50). Diegene waarbij geen seroconversie optrad werden een

tweede maal gevaccineerd met hetzelfde schema waardoor er in totaal een seroconversie optrad bij 62% van de patiënten. Ook Horlander et al. gebruikten een dosis van 40µg bij patiënten op de wachtlijst van levertransplantatie. De vaccins werden in een versneld schema (op 0, op 1-2maanden en op 2-4maanden) toegediend. Bij 37% (52/140) van de patiënten trad seroconversie op. Arslan et al. gebruikten een dosis van 40µg met een nog sneller schema (op 0, 2weken, 4weken en 6maanden) en vond een gelijkaardig seroconversiecijfer van 36% (128/356).[15-16]

d. Discussie.

Wereldwijd zijn er slechts een klein aantal studies uitgevoerd die de veiligheid en effectiviteit van hepatitis A vaccinatie bij patiënten met chronische leveraandoeningen nagaan. Deze studies, vaak met een beperkt aantal deelnemers, tonen aan dat de effectiviteit van HAV vaccinatie met het standaard vaccinatieschema (standaarddosis van 1440 units op 0 en 6 maanden) behouden wordt bij patiënten met milde tot matige chronische leveraandoeningen. Hoewel de gemiddelde anti-HAV titer bij patiënten opmerkelijk lager is dan bij gezonde vrijwilligers, ligt deze toch nog ver boven de protectieve titer van 10mIU/ml. Het HAV vaccin heeft echter een lage immunogeniciteit bij patiënten met gedecompenseerde leveraandoeningen (Child-Pugh score B of C) of bij patiënten die reeds levertransplantatie ondergingen. Het is dus uitermate belangrijk om zo snel mogelijk na de diagnose van chronische leveraandoeningen te vaccineren tegen het HAV. Het gebrek aan grote goed opgezette studies met voldoende deelnemers noopt tot verder en meer uitgebreid onderzoek in de toekomst.

De immunogeniciteit van het HBV vaccin lijkt verminderd bij patiënten met chronische leveraandoeningen. Bovendien daalt de effectiviteit met het vorderen van de leveraandoening.
In twee grotere studies bij patiënten met chronische hepatitis C infectie wordt een significant groter aantal non-responders gevonden onder de patiënten in vergelijking met de controlegroep (31% - 44,7% versus 9% -2,2%). In twee kleinere studies echter werd wel een hoog seroconversiepercentage gevonden bij patiënten met chronische hepatitis C infectie (89% - 100%). De resultaten van deze studies moedigden onderzoekers aan om de effectiviteit van hogere dosis van het HBV vaccin te evalueren. Rosman et al. raden op basis van hun resultaten vaccinatie met hogere dosis aan bij alcoholische leveraandoeningen. Idilman et al. concludeerden dat de lagere respons bij patiënten met cirrose op basis van chronische hepatitis C infectie deels teniet kon worden gedaan met een boosterdosis van 80µg. Ook bij Aziz et al. bleek herhaalde vaccinatie met hoge dosis van 80µg veilig en effectief bij patiënten waarbij er geen seroconversie optrad na voorafgaande vaccinatie. De immunogeniciteit bij patiënten op de wachtlijst voor levertransplantatie en bij patiënten die reeds een levertransplantatie ondergingen is drastisch verminderd. Het gebruik van hogere dosissen blijkt ook hier veilig en zorgt voor een hogere seroconversie dan standaarddosis. Deze resultaten benadrukken het belang van vaccinatie in een vroeg stadium van de chronische leveraandoening. Ondanks verminderde effectiviteit bij het vorderen van de ziekte, laat het goede veiligheidsprofiel van deze vaccins wel een proef met hoge dosis in een versneld schema toe.[14-17] Gezien tegenstrijdige resultaten met standaarddosis in het

beginstadium van de ziekte en het kleine aantal studies met vaak weinig deelnemers is ook voor HBV vaccinatie verder onderzoek met grotere patiëntenpopulatie aangewezen.

e. Conclusie.

De effectiviteit van HAV vaccinatie in het beginstadium van de chronische leveraandoening blijft behouden. De immunogeniciteit daalt echter bij het vorderen van de ziekte. Over de effectiviteit van het HBV vaccin bij patiënten in het beginstadium van de chronische leveraandoeningen zijn tegenstrijdige resultaten beschikbaar. Zeker is wel dat ook hier de effectiviteit daalt bij het vorderen van de ziekte. Verder onderzoek op grotere populaties is nodig, niet alleen om het bovenstaande te bevestigen, maar ook om te toetsen of het toedienen van een hogere dosis in een versneld schema de immunogeniciteit van het HBV vaccin kan verhogen.

4. PRAKTIJKPROJECT.

a. Inleiding.

De oorspronkelijke opzet van mijn praktijkproject was om in mijn opleidingspraktijk na te gaan hoe de immuunrespons van patiënten met hemochromatose verloopt na vaccinatie tegen hepatitis A en hepatitis B. Het was de bedoeling om zo mee te werken aan een gestructureerde aanpak van patiënten met hemochromatose. Wegens praktische problemen met het recent ingevoerde EMD, zoals beschreven in de methodesectie, werd mijn masterproef geheroriënteerd naar een zuiver praktijk verbeterend project.
Op een totale populatie van 3464 patiënten in mijn opleidingspraktijk, bleken er slechts 3 patiënten gekend met HH. Nazicht van de literatuur omtrent hemochromatose leerde me dat dit de meeste voorkomende genetische aandoening in het kaukasische ras is, met een prevalentie van 1/200 - 1/500. Hoewel een lagere klinische penetrantie, lijken slechts 3 patiënten met HH bijzonder weinig. Daar ik op een dergelijke kleine populatie geenszins een degelijk onderzoek kon voeren omtrent de vaccinatie tegen HAV en HBV, leek het ons zinvoller om op zoek te gaan naar andere, niet gekende patiënten met HH binnen onze praktijk.
Gezien serumferritine traditioneel wordt aangevraagd bij elke bloedanalyse in mijn opleidingspraktijk, en deze waarden dus overvloedig voor handen waren, ging ik via verhoogde serumferritinewaarden op zoek naar ongekende patiënten met hemochromatose in onze huisartsenpraktijk.

b. Methode.

Het onderzoek werd uitgevoerd in mijn opleidingspraktijk te Erembodegem. Het betreft de solopraktijk van Dr. Bart De Sadeleer met een patiëntenpopulatie van 3464 patiënten. Sinds 2004 werd een computer geïntroduceerd in de praktijk. Deze werd initieel enkel gebruikt om de laboresultaten en verslagen vanuit de ziekenhuizen in te laden. Pas toen de beslissing genomen werd om vanaf 1/9/2011 een HAIO op te leiden, werd het medische programma HealthOne ook effectief tijdens de consultaties gebruikt. Gezien de recente ingebruikname van dit medische programma, vertoont het EMD nog heel wat hiaten.

A) Oorspronkelijk opzet: vaccinatie tegen hepatitis A en B van de gekende patiënten met hemochromatose.

Om de patiënten op te lijsten die lijden aan hereditaire hemochromatose werd een eerste zoektocht uitgevoerd via de functie ‘databank analyse’ in HealthOne. Er werden geen patiëntencriteria noch transactiecriteria ingevoerd. Bij het onderdeel ‘in criteria toe te voegen item’ werd over alle items gezocht door het plaatsen van een * aangezien er in ons recent in gebruik genomen programma nauwelijks hoofddiagnosen, voorgeschiedenis en andere items worden ingevuld. Er werd gezocht naar ‘inhoud bevat hemochromatose’ om alle patiënten waarbij het woord ‘hemochromatose’ voorkomt in hun dossier te kunnen selecteren. Op deze manier werden er 8 van de 3464 patiënten geselecteerd. Bij deze patiënten werd manueel nagegaan of er een juiste selectie gemaakt werd. Slechts drie van deze acht geselecteerde patiënten bleken effectief te lijden aan hereditaire hemochromatose. Van de andere vijf bleek een overleden, een tweede was geen patiënt meer, de derde werd genetisch getest op HH maar bleek negatief, bij een vierde stond HH in de differentiaal diagnose tijdens een episode van asthenie maar kon de ziekte niet weerhouden worden en bij de laatste tot slot werd de vader genetisch getest op HH maar bleek hij negatief.

Elk van deze drie patiënten met HH werden aangespoord om een vaccinatie tegen hepatitis A en B te ondergaan.

Gezien het geringe aantal bekende patiënten met HH binnen de praktijk, beslisten we vervolgens om mijn praktijkproject te heroriënteren naar het opsporen van andere patiënten met HH, waarbij deze diagnose nog niet gesteld werd.

B) Heroriëntering: opsporen van patiënten met HH, waarvoor deze diagnose nog niet gesteld werd.

In mijn opleidingspraktijk is het traditie om het serumferritine te controleren bij elke bloedanalyse. De TS wordt zelden of nooit gecontroleerd. Hierom besliste ik om via

verhoogde serumferritine waarden op zoek te gaan naar patiënten met HH, bij wie dit nog niet gediagnosticeerd werd.

De bloedanalyses in het EMD bestaan uit tekstitems en niet uit gecodeerde eenvormige items. Daarom diende ik eerst alle afwijkende benamingen voor het serumferritine te “remappen” naar de term “Ferritine”.

Als onderzoekspopulatie werden alle patiënten gekozen met een leeftijd onder de 70 jaar waarbij de voorbije 5 jaar een bloedanalyse werd uitgevoerd. Voor deze cut off leeftijd werd gekozen omdat een recent ontwikkelde hemochromatose bij oudere patiënten minder aanleiding geeft tot ernstige leverfibrose.

De term hyperferritinemie werd gedefinieerd als een serumferritine dat bij vrouwen ouder dan 50 jaar en bij mannen hoger ligt dan 300ng/ml en dat bij vrouwen jonger dan 50 jaar hoger ligt dan 200 ng/ml.[7]

Aldus werden alle bloedafnames van de voorbije 5 jaar geanalyseerd. Hierbij bleek bij 248 patiënten het serumferritine verhoogd. Vervolgens werden deze patiënten onderverdeeld volgens de verschillende mogelijke oorzaken van een verhoogd serumferritine, zijnde een overmatig alcoholverbruik, metabool syndroom/diabetes mellitus type 2, inflammatie en infectie, systeemaandoening, maligniteit, leveraandoening, gekende HH, ijzer- en vitaminesupplementen, anemie, een éénmalig verhoogde waarde en een onbekende oorzaak.

De patiënten waarvoor er geen gekende oorzaak gevonden werd, werden telefonisch gecontacteerd. Bij de patiënten die niet konden gecontacteerd worden wegens geen bekend telefoonnummer en bij de patiënten die niet ingingen op het telefonische voorstel om een nieuwe bloedafname uit te voeren, werd een bericht in het EMD geplaatst dat nieuwe bloedanalyse aangeraden is bij een volgend consult.

Bij de patiënten die instemden met een nieuwe bloedanalyse, werden vervolgens nuchter serumferritine en TS gecontroleerd. De patiënten die tijdens deze bloedafname een verhoogd serumferritine hadden in combinatie met TS hoger dan 45%, werden doorgestuurd naar de afdeling gastro-enterologie voor verder onderzoek.

c. Resultaten.

Van de 248 patiënten met een verhoogd serumferritine, werden het EMD en de verschillende bloedanalyses overlopen, waarna deze patiënten onderverdeeld werden onder de verschillende mogelijke oorzaken volgens tabel 4.

Bij 109 patiënten werd er geen verklaring gevonden voor het verhoogde ferritine. Hiervan bleken er 16 geen patiënt meer van onze praktijk. De overige 93 werden vervolgens telefonisch gecontacteerd. Vijf van hen konden niet gecontacteerd worden wegens geen of onjuiste telefoongegevens en 13 van hen stemden niet in met een nieuwe bloedanalyse of kwamen nog niet langs op de praktijk om deze te laten uitvoeren. Bij deze patiënten werd een nota geplaatst in het EMD voor eventuele hercontrole bij een volgend consult.

Aldus kregen 75 patiënten een nieuwe, nuchtere bepaling van serumferritine en TS. Bij 56 onder hen bleek het ferritine (al dan niet licht) verhoogd zonder stijging van het TS. Deze patiënten met onverklaarde hyperferritinemie spoorden we aan tot bloeddonatie om eventuele orgaanschade te voorkomen. Bij 6 patiënten vonden we een verhoogd serumferritine met een TS hoger dan 45%. Vier onder hen konden we voorlopig niet motiveren tot doorverwijzing naar interne geneeskunde. Ook deze patiënten werden aangespoord tot bloeddonatie en er werd eveneens een nota aangebracht in het dossier om deze patiënten op te volgen en ze alsnog te motiveren tot verder onderzoek. De 2 overige konden wel worden verwezen naar interne geneeskunde en werden gediagnosticeerd met HFE-gerelateerde HH en worden nu behandeld met flebotomie.

		Alc	MS/DM	Inf	SA	Mal	Lever	HH	Sup	†	An	EV	?	**Tot**
vrouw	<50j	1	1	6	0	2	1	0	3	0	0	2	7	**23**
	>50j	3	2	5	0	1	0	0	2	1	0	1	12	**27**
man	<50j	6	5	17	0	0	5	0	2	1	0	5	31	**72**
	>50j	11	10	22	1	3	3	0	4	4	1	8	59	**126**
Totaal		**21**	**18**	**50**	**1**	**6**	**9**	**0**	**11**	**6**	**1**	**16**	**109**	**248**

Tabel 4 : Oorzaken van 248 patiënten met hyperferritinemie.

Alc: alcohol; MS/DM: metabool syndroom/Diabetes Mellitus type 2; Inf: inflammatie/infectie; SA: systeemaandoening; Mal: maligniteit; Lever: leveraandoening; HH: hereditaire hemochromatose; Sup: supplement; †: overleden; An: anemie; EV: éénmalig verhoogd; ?: geen gekende oorzaak.

d. Discussie.

Het bepalen van het serumferritine wordt volgens de richtlijnen van Domus Medica slechts aangeraden in een beperkt aantal gevallen, namelijk in het kader van anemie en bij onverklaarde vermoeidheidsklachten bij vrouwen op vruchtbare leeftijd.[18-19] In mijn opleidingspraktijk wordt dit echter bij nagenoeg elke patiënt die komt voor een bloedanalyse mee bepaald. Aan het resultaat ervan wordt, gezien de verscheidenheid aan beïnvloedende factoren, maar weinig belang gehecht.

Bij analyse van de laboresultaten van de afgelopen vijf jaar kwamen er twee grote groepen met verhoogde serumferritinelevels naar voor. Bij de grootste groep kon er niet onmiddellijk een verklaring voor de verhoogde waarde worden gevonden. Bij de andere grote groep was er een stijging van het serumferritine in kader van een inflammatoire of infectieuze pathologie. Dit verwonderde mij niet gezien ferritine een positief acuut-fase eiwit is en er voornamelijk bij deze patiënten een indicatie tot venapunctie bestaat.

Hoewel hereditaire hemochromatose met een prevalentie van 1/200 – 1/500 één van de meest voorkomende genetische aandoeningen in het Kaukasische ras is, waren er slechts 3 patiënten met deze aandoening gekend in mijn opleidingspraktijk.[4-5] Dit kan deels worden verklaard door de lage biochemische en klinische penetrantie. Toch heeft een nazicht van de bloedanalyses van de afgelopen vijf jaar gezorgd voor het ontdekken van twee nieuwe gevallen van HH. Deze vroegtijdige detectie is belangrijk ter voorkoming van orgaanschade door de ijzerstapeling. Daarnaast werden er nog 4 patiënten gevonden met een gelijktijdige stijging van ferritine en transferrinesaturatie. De toekomst zal moeten uitwijzen of er ook hier sprake is van hereditaire hemochromatose.

Een duidelijke screeningsmethode naar hereditaire hemochromatose ontbreekt vooralsnog. Bovendien is de rol van de huisarts hierin nog onduidelijk. Populatiescreening wordt afgeraden gezien de lage biochemische en klinische penetrantie. Genetisch screenen van eerstegraadsverwanten van symptomatische HFE-gerelateerde hemochromatosepatiënten is daarentegen wel een bewezen kost-effectieve strategie. Een betere kennis van de aandoening en verhoogde alertheid van de arts zou de kans op opsporing van HH mogelijk kunnen verhogen. Wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt echter.[9]

De traditie in mijn opleidingspraktijk om bij elke bloedname het serumferritine te bepalen lijkt niet de juiste strategie. Bovendien wordt met een afwijkend resultaat weinig gedaan gezien de verscheidenheid aan beïnvloedende factoren. Als het serumferritine dan toch bepaald wordt en verhoogd blijkt, kan het TS beter éénmalig meebepaald worden om

hyperferritinemie in het kader van hemochromatose uit te sluiten. Verder onderzoek is echter nodig om deze aanbeveling te veralgemenen naar andere huisartsenpraktijken.

Dit praktijkproject leerde me stil te staan bij de bloedanalyses die we dagelijks aanvragen en het gevolg dat er aan gegeven wordt. Het was een goede leerschool die me in het vervolg meer zal doen nadenken bij het aanvragen van bepaalde bloedwaarden. Bovendien bleek dat HH nog vaak een miskend en onopgemerkte aandoening is, waarvoor vooralsnog een duidelijke richtlijn ontbreekt en waar er geen consistente aanpak voor bestaat in de huisartsenpraktijk.

e. Conclusie.

Ondanks de vele bloedanalyses in de huisartsenpraktijk, wordt de diagnose van HH nog al te vaak gemist. Verder onderzoek omtrent een algemene en consistente aanpak van HH in de huisartsenpraktijk is aangewezen om deze aandoening in de toekomst beter op te kunnen sporen en om orgaanschade aldus te voorkomen.

5. DANKWOORD.

Graag wil ik van de gelegenheid gebruik maken om een aantal mensen te bedanken.

Eerst en vooral wens ik mijn promotor Prof. Dr. Bert Aertgeerts te bedanken voor het aanreiken van mijn onderwerp, de snelle respons op mijn vragen, het geven van oplossingen bij problemen en het nalezen van mijn masterproef.

Verder wil ik ook graag mijn co-promotoren Prof. Dr. David Cassiman en Annick Vanclooster bedanken voor het duiden van de problematiek rond hemochromatose en de hulp bij de opzet van mijn literatuuronderzoek.

Daarnaast wil ik ook graag mijn stage-coördinator Dr. Emmanuel Samyn bedanken voor zijn raadgeving bij het heroriënteren van mijn masterproef, de praktische hulp bij de problemen met het EMD en zijn motiverende en stimulerende woorden.

Ook mijn praktijkopleider Dr. Bart De Sadeleer verdient een speciale vermelding. Niet alleen voor zijn medewerking aan ons praktijkproject. De afgelopen twee jaar stond hij mij dagelijks met raad en daad bij en bezorgde hij mij een drukke maar zeer boeiende stage en een plek waar ik mij thuis voelde.

Mijn ouders en lieve zus verdienen een oprechte dankjewel voor hun geduld, medeleven, steun en hulp tijdens het schrijven van deze masterproef maar ook gedurende mijn volledige opleiding. Zonder hen had ik mijn grote droom nooit kunnen waarmaken.

Tot slot wens ik nog mijn vriend Thomas te bedanken. De afgelopen negen jaar was hij mijn rots in de branding. Hij stond steeds voor mij klaar en offerde de laatste maanden een groot deel van zijn vrije tijd op aan het lezen en herlezen van deze tekst. Zonder hem was deze masterproef er nooit gekomen.

Dankjewel!

6. REFERENTIES.

[1] King C, Barton DE. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of Type 1 (HFE-related) hereditary haemochromatosis. BMC Med Genet 2006; 7:81

[2] Janssen MC, Swinkels DW. Hereditary haemochromatosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2009; 23(2):171-183.

[3] Bergmans JPH, Kemna EHJM, Janssen MCH, Jacobs EMG, Stalenhoef AFH, Marx JJM, Swinkels DW. Hereditaire hemochromatose: nieuwe genen, nieuwe ziekten en hepcidine. Ned Tijdschr Geneeskd 2007; 151:1121-7

[4] Heggermont W, De Rudder P, Cassiman D, Decallonne B. Hereditaire hemochromatose als oorzaak van diabetes mellitus. Tijdschr. voor Geneeskunde 2010; 66(12): 593-600

[5] 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):328-43.

[6] Griffiths WJH. Haemochromatosis. Medicine 2011; 39(10):597-601.

[7] Cassiman D. hyperferritinemieën en ijzerstapelingsziekten: een klinisch algoritme. Bloedvaten, Hart, Longen 2010; 15(1):277

[8] Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. Lancet 2007; 370: 1855-60.

[9] Richtlijn Hereditaire Hemochromatose mei 2007. NVKC.

[10] Loulergue P, Pol S, Mallet V, Sogni P, Launay O, GEVACCIM Group. Why actively promote vaccination in patients with cirrhosis? J Clin Virol. 2009; 46(3):206-9.

[11] Koff RS. Immunizations for patients with chronic liver disease. Internet site UpToDate 2012. Beschikbaar via: http://www.uptodate.com/contents/immunizations-for-patients-with-chronic-liver-disease. Geraadpleegd 2012 februari 28.

[12] Almasio PL, Amoroso P. HAV infection in chronic liver disease: a rationale for vaccination. Vaccine 2003; 21: 2238-41.

[13] Keeffe E. Hepatitis A in patients with chronic liver disease – severity of illness and prevention with vaccination. J Viral Hepat 2000; 7: 15-17.

[14] Emmet B, Keeffe MD. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable disease. Trans Am Clin Climatol Assoc 2006; 117: 227-37.

[15] Kumar M, Herrera JL. Importance of hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. South Med J 2010; 103(12): 1223-31.

[16] Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19(7): 715-22.

[17] Idilman R, De MN, Colantoni A, Nadir A, Van Thiel DH. The effect of high dose and short interval HBV vaccination in individuals with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2002 Feb;97(2):435-9.

[18] Avonts M, Cloetens H, Leyns C, Delvaux N, Dekker N, Demulder A, De Sutter A, Goossens M, Leysen P, Philips H, Van de Vyver N, Van Royen P, Verstraete A en Michels J. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - Deel 1. Huisarts Nu 2011;40:1-55.

[19] Leysen P, Avonts M, Cloetens H, Delvaux N, Koeck P, Saegeman V, Verstraete A en Michels J. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - Deel 2. Huisarts Nu 2012;41:1-12