

Overzichten

Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose¹

D.W. SWINKELS²

Doelstelling

Primaire hemochromatose (PH) aantonen bij patiënten met bij PH passende klachten, het behandelen van deze patiënten in verband met risico op irreversibele orgaanschade, en het uitvoeren van familieonderzoek bij eerstegraads verwanten.

De richtlijn beoogt de klinisch chemici en artsen klinische chemie te ondersteunen bij de indicatiestelling, uitvoering en interpretatie van de hemochromatosedagnostiek en -behandeling. Het streven is deze richtlijn in te brengen bij de ontwikkeling van een multidisciplinaire richtlijn.

Samenstelling werkgroep

Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met een evenredige verdeling over de regio's en specifieke expertise op deelgebieden.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende ruim twee jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De werkgroepleden zochten systematisch literatuur, beoordeelden deze en gaven de kwaliteit en de inhoud ervan weer. Daarnaast benaderden zij klinici voor discussie over de diverse deelonderwerpen waar de bewijskracht van de literatuur gebrekkig was. Vervol-

gens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de gebruikte literatuur en expertmeningen werden verwerkt. Tijdens de vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De uiteindelijke teksten vormen samen de conceptrichtlijn die medio oktober 2002 elektronisch aan de NVKC-leden is verzonden ter becommentariëring op de NVKC-website. Parallel hieraan werd in het september nummer 2002 van het Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde een samenvatting gepubliceerd van dit rapport, waarbij een oproep werd gedaan om deel te nemen aan de discussie op de conferentieruimte van de NVKC-website. Tenslotte zijn de commentaren verwerkt in de huidige versie, die door het Bestuur van de NVKC is geaccordeerd.

Wetenschappelijke onderbouwing

Het is inmiddels een goed gebruik om in richtlijnen de beweringen en adviezen te staven met literatuurverwijzingen, waarbij gestreefd wordt dit te doen aan de hand van een beoordeling van de "zwaarte" van deze verwijzingen. Het is de werkgroep opgevallen dat in het onderhavige rapport vaak van literatuur gebruik moest worden gemaakt die niet een zogenaamd A1- of A2-niveau had (zie tabel 1).

Toch menen de werkgroepleden dat zij op goede gronden een aantal praktische richtlijnen kunnen geven voor de klinisch chemici en artsen klinische chemie die betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van hemochromatose.

Implementatie

De richtlijn is gericht op klinisch chemici en artsen klinische chemie. Zij zal ter kennisgeving worden voorgelegd aan het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en de secretariaten van de relevante wetenschappelijke verenigingen der medische specialismen.

1. Definities en uitgangspunten

Tabel 2 geeft de classificatie van de ijzerstapelingsziekten weer. Deze tabel is gebaseerd op de internationale consensus zoals deze in een expert-document is beschreven (EAS00).

¹Richtlijn van de Commissie Richtlijnontwikkeling van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC) en de Vereniging Artsen Laboratoriumdiagnostiek (VAL).

²Namens de werkgroep "Hemochromatose", die was samengesteld uit de volgende leden: dr. A. Castel, klinisch chemicus, Ziekenhuis Bronovo, Den Haag; mw. dr. C. Cobbaert, Klinisch Chemicus, Amphia Ziekenhuis, Breda; dr. R. Dinkelaar, arts klinische chemie en klinisch chemicus, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht, contactpersoon Commissie Richtlijn Ontwikkeling; dr. J. ten Kate, klinisch chemicus, Maaslandziekenhuis, Sittard; dr. R. Niessen, klinisch chemicus, Rijnlandziekenhuis, Leiderdorp; dr. ir. R. Slingerland, klinisch chemicus, Isalaklinieken, Zwolle; dr. H. Storm, klinisch chemicus, Stichting KCL, Leeuwarden; mw. dr. D. Swinkels, klinisch chemicus en arts klinische chemie, UMC St. Radboud, Nijmegen (voorzitter en secretaris); dr. F. Zijderhoudt, klinisch chemicus, Stichting Deventer Ziekenhuizen, Deventer.

Tabel 1. Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

- A1 Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.
- A2 Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken testen voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
- B Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
- C Niet-vergelijkend onderzoek.
- D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies

- 1 Één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2.
- 2 Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.
- 3 Één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C.
- 4 Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

De werkgroep heeft de definities en uitgangspunten als volgt geformuleerd:

- Er is sprake van primaire hemochromatose (PH) bij een biochemisch bewezen ijzerstapeling met of zonder een bij ijzerstapeling passend klinisch beeld of genotype.
- Er is sprake van HFE-gerelateerde (primaire) hemochromatose indien primaire hemochromatose gepaard gaat met de aanwezigheid van de volgende mutaties in het HFE-(hemochromatose)-gen: homozygotie voor de Cys282Tyr-mutatie of "compound" heterozygotie voor de Cys282Tyr-His63Asp-mutatie.
- Voor de diagnose primaire hemochromatose is de aanwezigheid van homozygotie voor de Cys282Tyr-mutatie en Cys282Tyr/His63Asp "compound" heterozygotie niet noodzakelijk.
- De afwezigheid van specifieke aan primaire hemochromatose gerelateerde HFE-genmutaties sluit de diagnose primaire hemochromatose niet uit; er kan sprake zijn van niet aan HFE-gerelateerde primaire hemochromatose.

Tabel 2. Classificatie ijzerstapelingsziekten

Primaire hemochromatose

- Hemochromatose, HFE-gerelateerd
 - Cys282Tyr homozygotie
 - Cys282Tyr/His63Asp "compound" heterozygotie
- Hemochromatose, niet HFE-gerelateerd
 - Type 2 (juvenile hemochromatose)
 - Type 3 (defect in Tfr2-gen)
 - Type 4 (defect in ferroportin-gen)
 - Type 5 (defect in H-ferritine-gen)
 - Andere (onbekende) genetische factoren

Verworven ijzerstapeling

- IJzerstapelende anemieën
- Thalassaemia-anemie
- Sideroblastische anemie
- Chronische hemolytische anemie
- Stapeling door erythrocytentransfusies en (par)enterale ijzertherapie
- Stapeling door overmaat ijzer met de voeding
- Chronische leverziekte
- Hepatitis C
- Alcoholische cirrose, met name in eindstadium
- Non-alcoholische steatohepatitis (NASH)
- Porphyria cutanea tarda
- "Dysmetabolic iron overload syndrome"
- Post-portacaval shunting

Gemengde vormen van ijzerstapeling

- Afrikaanse ijzerstapeling
- Neonatale ijzerstapeling
- Aceruloplasminemie
- Congenitale atranferrinemie

- Patiënten met type 2 (juvenile hemochromatose; Lie01), type 3 (gemuteerd Tfr2-gen; Cam00), type 4 (gemuteerd ferroportin-gen; Nja01; Mon01) en type 5 (gemuteerd H-ferritine-gen; Kat01) vormen van niet HFE-gerelateerde (primaire) hemochromatose worden in deze richtlijn niet nader behandeld.

- Patiënten met de volgende vormen van ijzerstapeling worden uitgesloten: aceruloplasminemie, congenitale atranferrinemie, Afrikaanse ijzerstapeling en neonatale ijzerstapeling.

- Primaire hemochromatose dient te worden onderscheiden van de verworven vormen.

2. Pathofysiologie en (moleculaire) epidemiologie

Primaire hemochromatose (MIM-235200), ook wel hereditaire hemochromatose genaamd, is een erfelijke aandoening die gekenmerkt wordt door een te grote ijzerabsorptie uit de darm terwijl het lichaam niet in staat is om de overmaat aan ijzer uit te scheiden. Dit leidt tot overmatige ijzerstapeling in weefsels en organen waardoor deze beschadigd raken en een deel van hun functies kunnen verliezen.

1. Er zijn naast de Cys282Tyr- en His63Asp-mutatie ook een groot aantal andere mutaties gevonden in het HFE-gen. Zij komen echter weinig tot zeer zelden voor en de klinische betekenis is (nog) niet duidelijk (Poi00, Mur99).

In 1996 werden twee puntmutaties beschreven in het hemochromatose (HFE)-gen, gelegen op de korte arm van chromosoom 6 (Fed96). Het HFE-gen bestaat uit 7 exonen en beslaat ongeveer 12 Kb aan genomisch DNA (Lie01; Fed96). Het 4-Kb-transcript van het gen wordt gevonden in bijna alle weefsels en codeert voor een eiwit van 343 aminozuren. Bij de zogenaamde Cys282Tyr-mutatie wordt in het HFE-eiwit het 282e aminozuur cysteïne vervangen door tyrosine (genbank 92910). Dit is het gevolg van een verandering van de DNA-base guanine in adenine in positie 845 in het 4^e exon van het HFE-gen. Bij 64-100% van de patiënten van Europese afkomst met het klinische beeld van primaire hemochromatose wordt deze mutatie in homozygote vorm gevonden (Swi99a; Fed96; Ris97; Bur00). Bij de His63Asp-mutatie is het 63e aminozuur histidine in het HFE-eiwit vervangen door asparataat (positie 187 in exon 2). De aanwezigheid van deze His63Asp-mutatie in hetzelfde gen in het ene chromosoom, in combinatie met de Cys282Tyr-mutatie op het andere chromosoom ("compound" heterozygotie), komt voor bij ongeveer 5% van de van origine Noord-Europese primaire hemochromatosepatiënten (Fed96; Ris97; Bur00). Er zijn daarnaast ook een groot aantal andere mutaties gevonden in het HFE-gen. De meest bekende is de Ser65Cys-mutatie (Mur99; Wal02). Zij komen echter weinig tot zeer zelden voor en de klinische betekenis is (nog) niet duidelijk (Poi00).

2. *Veel is nog onduidelijk over de normale functie van het HFE-eiwit en daarmee ook over de rol van het gemuteerde HFE-eiwit in de pathogenese van PH (Swi03).*

Het lijkt erop dat het normale HFE- β 2-microglobuline-complex met hoge affiniteit bindt aan de transferrineceptor1 (TfR1) van de duodenale cryptcel. Hierdoor maakt het de cellulaire ijzeropname via het aan transferrine gebonden ijzer in het bloed mogelijk. De duodenale cryptcel functioneert hierbij als het ware als een sensor van de ijzervoorraad van het lichaam en als regulator van de mate van ijzerabsorptie uit de voeding (Pie02; Roy00; And99). Deze rol is vermoedelijk verloren gegaan bij het Cys282Tyr-gemuteerde HFE-eiwit, doordat het β 2-microglobuline niet meer aan het eiwit bindt. Dit resulteert uiteindelijk in een lage ijzerconcentratie in de ongedifferentieerde duodenale cryptcellen ondanks hoge ijzerconcentratie in het bloed en ijzerstapeling in de weefsels. Tijdens de differentiatie tot absorberende mucosacellen/enterocyten migreren deze relatief ijzerarme cryptcellen naar de top van de duodenale villi. Dit leidt via een nog niet geheel opgehelderd mechanisme tot verhoogde intestinale ijzerabsorptie uit de voeding door de duodenale villicellen ondanks de alsmaar groeiende ijzervoorraden. Dit gebeurt door een divalent metaaliontransporteiwit in de apicale membraan (DMT1 eerder ook Nramp2 of DCT1 genoemd) van de duodenale mucosacellen van de villi, intracellulair transport en ten slotte transport vanuit de cel naar het bloed via het ferroportin1 (ook wel IREG1 of MTP1 of SCL11A3 genoemd) transportei-

wit in de basolaterale celmembraan. Hephaestin, een ceruloplasmineachtig eiwit, faciliteert bij dit laatste transport door de oxidatie van Fe²⁺ naar Fe³⁺. In het bloed wordt het ijzer vervolgens gebonden aan het serumtransferrine-eiwit en naar de weefsels vervoerd. Het hiervoor beschreven proces leidt tot een toename van de ijzerabsorptie met het ouder worden ondanks de alsmaar groeiende ijzervoorraden in de weefsels. Het biochemisch effect van de His63Asp-mutatie is niet duidelijk. Wel is recent gesuggereerd dat (naast de Cys282Tyr-mutatie) de His63Asp-mutatie de normaal remmende werking van het HFE-eiwit op het transport van ijzer uit de cel, via het ferroportin, verstoort (Tow02). Dit zou dan leiden tot een toename van de export van ijzer uit de enterocyt en de macrofagen. Behalve in de duodenale cryptcellen komt het HFE-eiwit normaal ook voor in de macrofagen van de lever (Kupffercellen) (Lie01; Pie02). Dit verklaart dat bij patiënten met een HFE-gerelateerde PH, de ijzerconcentratie in de macrofagen net als in de cryptcellen relatief laag is. IJzerstapeling bij PH wordt daarom ook met name gevonden in de hepatocyten en in veel mindere mate in de Kupffer-cellen.

3. *Ook genetische veranderingen in andere bij het ijzermetabolisme betrokken eiwitten dan het HFE-eiwit, leiden tot ijzerstapeling in de weefsels (Cam00; Nja01; Mon01).*

Hierboven is aangegeven dat bij de ijzerabsorptie door de duodenale villuscellen diverse eiwitten als ijzertransporteurs zijn betrokken. Dit verklaart waarom ook genetische veranderingen in andere bij het ijzermetabolisme betrokken eiwitten leiden tot ijzerstapeling in de weefsels (Cam00; Nja01; Mon01; Ka01; Bom02). Zo is recent beschreven dat een verandering in het ferroportin1-eiwit leidt tot een autosomale dominante vorm van ijzerstapeling in de macrofagen (Nja01; Mon01).

4. *Slechts een deel van alle personen met een homozygote Cys282Tyr-mutatie ontwikkelt in het leven biochemische en/of klinische verschijnselen passend bij ijzerstapeling (Bra96b; Bul00; Oly99; Beu02).*

HFE-relateerde hemochromatose is waarschijnlijk geen zeldzame aandoening. Van de Noord-Europese bevolking is 0,5-1,5 % homozygoot, 3,5-15% heterozygoot voor de Cys282Tyr-mutatie en heeft 1-3% het samengesteld Cys282Tyr/His63Asp-genotype (Han01). De aandoening komt bij personen van Noord-Europese afkomst doorgaans, maar niet uitsluitend, tot uiting in de vierde decade bij mannen en in de vijfde decade bij vrouwen. Maar lang niet alle personen met een homozygote Cys282Tyr-mutatie ontwikkelen in hun leven biochemische en/of klinische verschijnselen passend bij ijzerstapeling. Zo hebben mannen in het algemeen eerder maar ook vaker klachten dan vrouwen. Bij onderzoek in verwanten van hemochromatosepatiënten wordt bij circa de helft van de gevonden homozygoten klinische pathologie gevonden (Bra96a; Ada97; Bul00). Dit percentage klinisch relevante af-

wijkingen ligt beduidend lager (1-50%) bij de Cys-282Tyr-homozygoten die in de verschillende populatiestudies (Bra96b; Oly99; Ada00; Jac00; Beu02) werden gevonden. De expressie van het ziektebeeld PH bij personen die homozygoot zijn voor de Cys282Tyr-mutatie wordt bepaald door zowel omgevings- als genetische factoren. Daarbij spelen ondermeer het geslacht, de leeftijd, de voeding-, en de alcoholinname een rol. Excessieve hoeveelheden ijzer en vitamine C met de voeding verhogen de ijzeropname en tannine, fyaten, oxalaten, calcium en fosfaten belemmeren de ijzeropname.

De kans dat personen ijzerstapeling en aan PH-gerateerde klachten ontwikkelen neemt af in de volgende volgorde van het genotype van de patiënt: homozygotie voor Cys282Tyr, "compound" heterozygotie Cys282Tyr-His63Asp, homozygotie His63Asp, heterozygotie Cys282Tyr, heterozygotie His63Asp en wildtype (Bur00; Goc02). Bij patiënten met PH komen homozygotie van de Cys282Tyr-mutatie en "compound" heterozygotie respectievelijk ongeveer 4000 en 30 maal vaker voor dan bij gezonde controles (Bur00). Bij "compound" heterozygoten (Cys282Tyr/His63Asp) wordt een klinisch relevante hemochromatose bij circa 2% van de onderzochte personen gevonden (Oly99; Moi99). Bij hen zijn de ijzerstapeling en het ziektebeeld veelal milder dan bij homozygotie voor Cys282Tyr. Tenslotte is bij Cys282Tyr-heterozygoten de kans op klinische verschijnselen zeer gering (0,13%) (Oly99).

3. Individuele diagnose

Bij de diagnostiek van primaire hemochromatose kunnen drie fases worden onderscheiden. De eerste fase bestaat uit het bedacht zijn op primaire hemochromatose bij diverse vormen van klinische presentatie ("case-finding") (§ 3.1.2). De tweede fase bestaat uit het onderzoek naar ijzerstapeling bij alle patiënten waarbij op grond van de symptomen hemochromatose wordt vermoed (§ 3.2). In de derde fase dient de diagnose te worden bevestigd met de DNA-test voor hemochromatose of op indicatie met leverbiopsie (§ 3.4). Tevens dient men bij aanwijzingen voor lever schade de prognose vast te stellen (zie figuur 1).

3.1 Opname van PH in de differentiaal diagnose

3.1.1 Klinisch beeld

5. *Er zijn vier te onderscheiden stadia in het beloop van HFE-gerateerde primaire hemochromatose: 1) genetische predispositie maar geen abnormaliteiten i.e. alleen diagnose op DNA-niveau; 2) ijzerstapeling (2-5 g) zonder symptomen; 3) ijzerstapeling met vroege symptomen (moeheid, gewrichtsklachten); en 4) ijzerstapeling met orgaan schade (lever, pancreas en hart) (EAS00) (niveau 4).*

6. *Asthenie, arthralgie en lichte aminotransferase- (3A's) stijgingen zijn de vroege klinische verschijnselen van primaire hemochromatose (EAS00; Bri00; Moi97a; Oly99; Bul00) (niveau 1).*

7. *De eerste klinische verschijnselen zijn niet specifiek voor primaire hemochromatose (Ada97; Han01) (niveau 4).*

8. *De klassieke triade van diabetes mellitus, bruine huidskleur (diabète bronzé) en levercirrose is een irreversibel eindstadium van primaire hemochromatose (EAS00; Ada97; Moi97a; Oly99; Bul00) (niveau 1).*

9. *De klachten nemen progressief toe met de leeftijd en de hoeveelheid lichaamsijzer (EAS00) (niveau 1).*

Het klinisch beeld van hemochromatose is divers. De medicus moet alert zijn op het ziektebeeld hemochromatose bij chronische vermoeidheid (asthenie), artralgieën en artrose, infertiliteit en impotentie, diabetes mellitus, hepatomegalie en afwijkende leverfuncties (aminotransferasestijgingen). Levercirrose, hartritmestoornissen en decompensatio cordis zijn late symptomen en vormen belangrijke oorzaken van de met hemochromatose samenhangende sterfte (Swi99a; Bri00; GRr99). De kans dat hemochromatose de oorzaak is van deze symptomen wordt groter indien deze lang voortduren terwijl de oorzaak onverklaard blijft. Bij patiënten met diabetes mellitus type II zonder andere symptomen die passen bij hemochromatose en met normale leverenzymen, is de kans op hemochromatose niet bewezen groter dan in een controlepopulatie (Fra98; Nan00; Cur00) maar wanneer afwijkende leverenzymwaarden worden gevonden is deze kans aanzienlijk vergroot. Recent is wel een grotere prevalentie van PH gevonden bij patiënten met late-onset type-1-diabetes dan bij controles (Ell01).

3.1.2 "Case-finding"

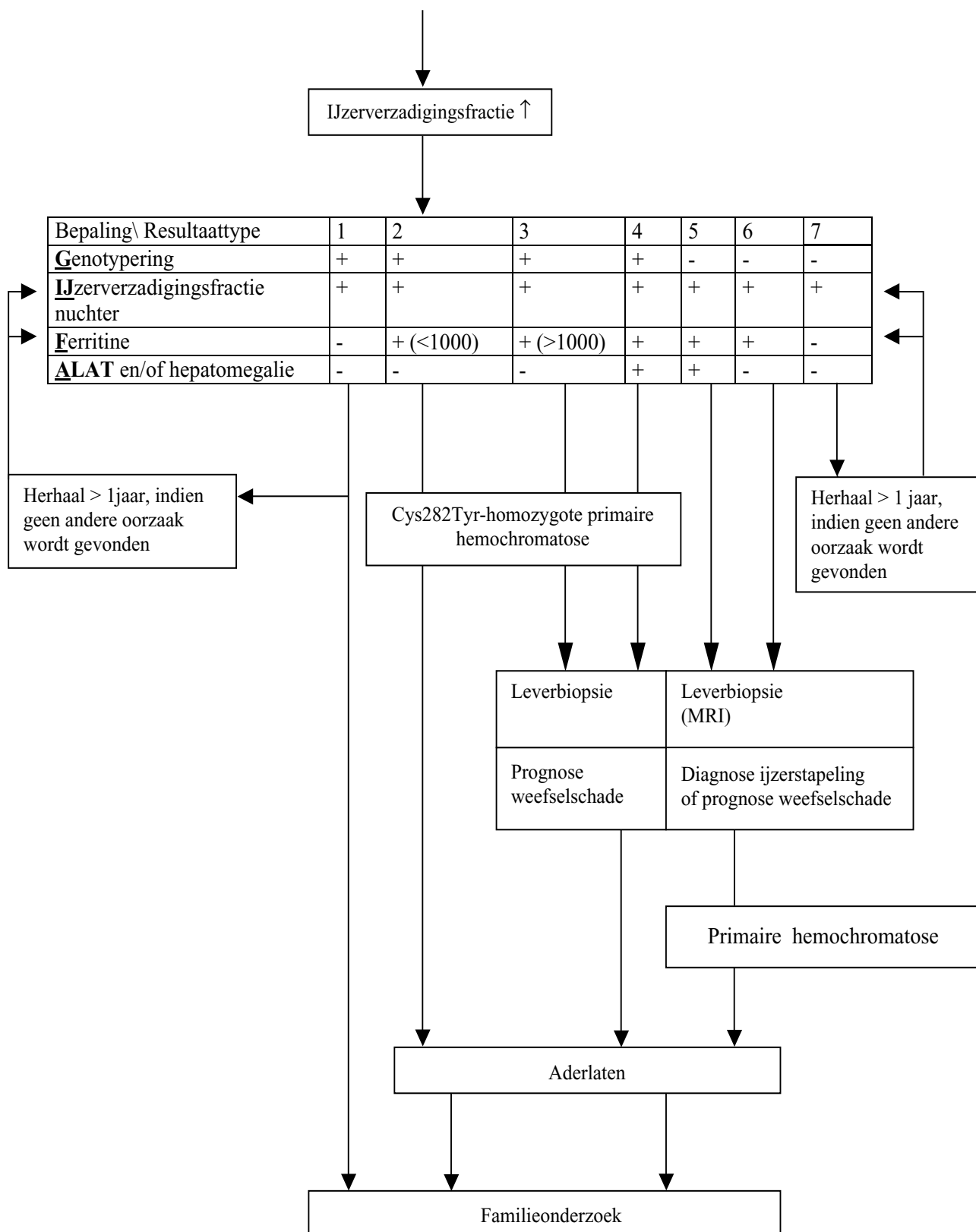
10. *Bij toepassen van de "case-finding" of individuele strategie wordt in het beste geval geïncludeerd op geleide van vroege klachten. Eerdere inclusies bij deze strategie berusten op toevallige biochemische of moleculair-biologische bevindingen. Bij het toepassen van de familieonderzoekstrategie en/of populatiestrategie zijn inclusies vanaf het preklinische stadium wel mogelijk (EAS00) (niveau 14).*

11. *Bij onverklaarde en persisterende vage, fysieke klachten dient primaire hemochromatose uitgesloten te worden (GRr99)(niveau 4).*

12. *Ten behoeve van vroegdiagnostiek van primaire hemochromatose dient ook de huisarts bedacht te zijn op hemochromatose; thans is er waarschijnlijk sprake van onderdiagnostiek (GRr99)(niveau 4).*

Er zijn aanwijzingen dat de presentatie van de ziekte zich de laatste jaren aan het wijzigen is. Nog maar zelden worden de patiënten primair herkend aan een "diabète bronzé", maar veeleer bezoeken zij hun arts wegens algemene malaise of gewrichtsklachten. Ook worden soms bij toeval laboratoriumuitslagen gevonden die kunnen passen bij ijzerstapeling of wordt de

Patiënt met bij primaire hemochromatose passende klachten



Figuur 1. Beslisboom diagnostiek HFE-gerelateerde primaire hemochromatose bij symptomatische patiënten van Noord-Europese afkomst.

G+: Cys282Tyr-homozygotie; G-: alle HFE-genotypen, exclusief Cys282Tyr-homozygotie; IJ+: >45% (premenopausale vrouwen) en >50% (mannen en postmenopausale vrouwen); F+: > bovengrens referentiewaarde laboratorium; indien niet bekend >280 µg/l; A+: >2 x bovengrens referentiewaarde en/of hepatomegalie.

diagnose gesteld na familieonderzoek. Dit geldt voor alle leeftijdscategorieën, maar vooral bij jonge volwassenen (Ada97).

Omdat men (nog) onvoldoende gewend is om hemochromatose op te nemen in de differentiële diagnose, wordt het ziektebeeld helaas vaak in een laat stadium onderkend (GRr99). De kans is aanwezig dat hierdoor de orgaanschade irreversibel is geworden. Daarbij komt dat de aandoening ook lastig is te onderkennen door de niet-specifieke aard en de afwezigheid van klachten in de fase voordat de orgaanschade irreversibel is geworden (GRr99; EAS00; 00).

Huisartsen worden vaker dan specialisten geconfronteerd met patiënten die zich met moeilijk te duiden, vage klachten presenteren¹. Dit komt door de relatief lage drempel voor een bezoek aan de huisarts, resulterend in een vroege presentatie van een nog weinig ontwikkeld ziektebeeld. Een zorgvuldig afgenomen anamnese en een goed lichamelijk onderzoek zijn in de huisartspraktijk bij een eerste consult derhalve niet altijd direct afdoende om een dergelijke vage klacht tot een duidelijke diagnose te herleiden. Mede daarom wordt bij vage klachten vaak aanvullend (bloed)onderzoek verricht². Bij slechts 2% van de patiënten met vage klachten is er sprake van een ernstige somatische of psychische pathologie.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met onbegrepen en persisterende moeheid, buikklachten, gewrichtsklachten en/of bij een positieve familieanamnese voor primaire hemochromatose, gericht primaire hemochromatose uitgesloten dient te worden.

3.2 Vaststellen van een pathologische ijzerstatus

In tweede instantie wordt bij alle patiënten bij wie op grond van de klinische presentatie, of bij toeval gevonden "verdachte" laboratoriumuitslagen, hemochromatose wordt vermoed, onderzoek gedaan naar hemochromatose. Een patiënt met een bij herhaling gevonden verhoogde nuchtere serumijzerverzadigingsfractie (>45% voor premenopausale vrouwen en >50% voor mannen en postmenopausale vrouwen) en een te hoog serumferritinegehalte (> 280 µg/l) en een normaal hemoglobinegehalte heeft waarschijnlijk een primaire hemochromatose.

3.2.1 Indicatie en interpretatie

13. *De bepaling van de ijzerverzadigingsfractie is de eerst aangewezen test bij het onderzoek naar primaire hemochromatose (niveau 1).*

In vrijwel alle standaardteksten over hemochromatose wordt de serumijzerverzadigingsfractie ofwel het transferrineverzadigingspercentage als de eerst aan-

gewezen test voor de detectie van hemochromatose genoemd (McD98a). Bij primaire hemochromatose neemt de ijzerverzadigingsfractie meestal in een eerder stadium toe dan het serumferritinegehalte. De bepaling van het ferritinegehalte van het bloed wordt dan ook voor screeningsdoeleinden als "second best" beschouwd. Leverfunctiestoornissen en andere vormen van orgaanschade volgen in een later stadium (EAS00; 00).

Screening m.b.v. genetisch onderzoek is vooralsnog geen alternatief, allereerst i.v.m. de vooralsnog hoge daarmee gepaard gaande kosten maar ook in verband met de wisselende expressie en de afwezigheid van mutaties bij een gering deel van de hemochromatosepatiënten. Vooral in de USA wordt soms de voorkeur gegeven aan een goedkoper alternatief voor de ijzerverzadigingsfractie (de zogenaamde "Unsaturated Iron Binding Capacity = UIBC") (Oly99; Hic00; Ski87). Deze bepaling is echter in Europa niet erg populair.

14. *De gevonden verhoogde ijzerverzadigingsfractie dient, voordat verder diagnostisch onderzoek wordt ingesteld, altijd te worden bevestigd met nuchter afgenomen materiaal (niveau 1).*

In hun goede overzichtsstudie wijzen Witte et al. (Wit96) op de grote binnendagvariatie van de serumijzerconcentratie en de ijzerverzadigingsfractie (zie ook Wor97). Belangrijk in dit verband zijn de bevindingen van Edwards et al. (Edw89) dat de ijzerverzadigingsfractie bij patiënten met hemochromatose door de dag heen steeds verhoogd bleek. Dus ondanks de binnendagvariatie van de ijzerverzadigingsfractie lijkt dit voor de screening op hemochromatose niet van belang. Tijden waarop top- en dalwaarden optreden voor de serumijzerconcentratie blijken in de literatuur heel variabel te zijn (Wit96). Invloed van voeding op de ijzerverzadigingsfractie is volgens Edwards et al. (Edw88) dusdanig groot dat een tweede, nuchtere waarde nodig is voor screening op hemochromatose als de eerste niet nuchtere waarde verhoogd is. Dit wordt bevestigd door Olsson et al. (Ols84). Zij vonden bij screening van 3340 poliklinische patiënten op hemochromatose dat in 50% van de gevallen de eerste niet nuchtere ijzerverzadigingsfractie niet werd bevestigd door een tweede, nuchtere waarde.

15. *De diagnose primaire hemochromatose is waarschijnlijk als de (nuchtere) serumijzerverzadigingsfractie en serumferritine verhoogd zijn en secundaire oorzaken voor ijzerstapeling zijn uitgesloten (niveau 1).*

De diagnose primaire hemochromatose kan pas worden gesteld als er (biochemische) aanwijzingen zijn voor een stapeling van ijzer. Een te hoge serumferritineconcentratie en een verhoogde ijzerverzadigingsfractie kunnen ook bij een groot aantal andere aandoeningen worden gevonden (zoals secundaire hemochromatose als bijvoorbeeld transfusiehemosiderose, hemolyse, ineffectieve erythropoïese e.d.).

¹ NHG-definitie van vage klacht: iedere klacht waarbij de huisarts na een adequate anamnese en lichamelijk onderzoek, rekening houdend met de psychosociale context van de patiënt, geen specifieke diagnose kan stellen.

² De NHG-standaard adviseert om bij een patiënt met vage klachten vier weken af te wachten alvorens over te gaan tot aanvullend bloedonderzoek.

Deze dienen te worden uitgesloten alvorens de diagnose primaire hemochromatose kan worden gesteld.

16. *Voor de eerste screening op de aanwezigheid van primaire hemochromatose bij asymptomatische individuen heeft de bepaling van de serumferritineconcentratie geen toegevoegde waarde (niveau 2).*

De screening op hemochromatose heeft tot doel om patiënten met een genetische predispositie op primaire hemochromatose op te sporen voordat er sprake is van irreversibele weefselschade als gevolg van ijzerdepositie. Een verhoogde ijzerverzadigingsfractie gaat bij patiënten die homozygoot zijn voor de Cys282Tyr-mutatie pathofysiologisch vooraf aan de stapeling van ijzer in de weefsels (en dus ook aan een verhoging van de serumferritineconcentratie) en is dus de parameter van keuze in vrijwel alle beschreven screeningsprogramma's (McD98a; Bha00; Hic00; Dis99; McD99b; Ada99b; Cog98; McD98b; Pha98; Loo98; Nie98; Wit96; Mil95; Bei92; O'B90; Ski87; Ols84; Wor83).

In verschillende studies worden de sensitiviteit van de serumijzerverzadigingsfractie en serumferritineconcentratie vergeleken. Men moet echter bedenken dat de uitkomsten van deze studies sterk afhankelijk zijn van de wijze waarop de onderzoekspopulatie werd geselecteerd en de gekozen grenswaarde voor de twee parameters. McLaren vond in een asymptomatische Australische populatie een zeer hoge sensitiviteit (0,98) voor de detectie van Cys282Tyr-homozygotie bij een ijzerverzadigingsfractie van 45% (McL98). Bij deze grenswaarde zal de toevoeging van de serumferritineconcentratie aan het diagnostisch arsenaal dus nauwelijks toegevoegde waarde hebben. In een grote populatiestudie waarbij 10.198 personen onderzocht werden in het kader van een gezondheidscheck-up, werd bij een grenswaarde van 50% voor de ijzerverzadigingsfractie een sensitiviteit voor de detectie van Cys282Tyr-homozygotie van 0,52 en een specificiteit van 0,908 gevonden. Voor de serumferritineconcentratie (>200 µg/l voor vrouwen resp >250 µg/l voor mannen) bedroeg de sensitiviteit 0,70 en de specificiteit 0,803 (Beu00). De positief voorspellende waarde van een verhoogde serumijzerverzadigingsfractie bij deze waarschijnlijk relatief gezonde populatie is dus hoger die van een verhoogde serumferritineconcentratie. Omdat ferritine zich als een acutefase-eiwit gedraagt zal bij een minder gezonde populatie van (poli)klinische patiënten het verschil ten gunste van de ijzerverzadigingsfractie nog groter zijn.

17. *Het is onwaarschijnlijk dat klachten bij een patiënt gerelateerd zijn aan hemochromatose als de serumferritineconcentratie niet is verhoogd (niveau 1).*

Primaire hemochromatose is een sluipende ziekte die pas laat tot klachten leidt (Wor01; Lyo01). De drie 'A'-klachten (§3.1.1 klinisch beeld) worden veroorzaakt door weefselschade als gevolg van ijzerstapeling en gaan derhalve altijd gepaard met een verhoogde serumferritineconcentratie (Wor86).

18. *Een verhoogde serumferritineconcentratie zonder een verhoogd ijzerverzadigingsfractie berust doorgaans op de aanwezigheid van andere aandoeningen dan hemochromatose. Secundaire oorzaken zoals transfusiehemosiderose en het zogenoemde 'dysmetabolic iron syndrome' dienen in de differentiaaldiagnose te worden betrokken (niveau 3).*

De serumferritineconcentratie kan verhoogd zijn bij een groot aantal verschillende aandoeningen en gaat lang niet altijd gepaard met een verhoogde ijzerverzadigingsfractie. Niet alleen bij transfusiehemosiderose en bij het "dysmetabolic iron syndroom" maar ook bij levercelverval kunnen soms sterk verhoogde waarden voor het serumferritinegehalte worden gevonden met een normale ijzerverzadigingsfractie (Wor86; Lee95; Moi97b; Far01; Jac03). Tevens kunnen ontstekingen, infecties en maligniteiten gepaard gaan met een verlaging van de serumijzerverzadigingsfractie.

In een poli(klinische) patiëntenpopulatie zijn deze aandoeningen aanzienlijk frequenter dan primaire hemochromatose en dienen daarom te worden uitgesloten voordat (kostbaar) vervolgonderzoek naar hemochromatose wordt ingezet. Er zijn natuurlijk uitzonderingen op deze regel: bij de zeldzaam voorkomende autosomaal dominante vorm van hemochromatose kan uitsluitend een verhoogde serumferritineconcentratie worden gevonden (Nja01; Mon01).

19. *De serumferritineconcentratie is de eerst aangegeven parameter voor het vaststellen en vervolgen van de mate van ijzerstapeling bij hemochromatosepatiënten. De bepaling dient gecombineerd te worden met de bepaling van de leverenzymen (niveau 1).*

Met behulp van het serumferritinegehalte en de ALAT-activiteit in het serum kan een inschatting worden gemaakt van de mate van ijzerstapeling resp. de mate van leverschade. Beide parameters worden in vrijwel alle standaardteksten gebruikt als criterium voor (invasief) vervolgonderzoek (bijv. leverbiopt, MRI, zie §3.3 en figuur 1). De gehanteerde grenswaarden verschillen sterk en hangen samen met het doel van het onderzoek (McD98a).

20. *De ferritineconcentratie in het serum wordt niet alleen beïnvloed door de ijzerstatus (niveau 1).*

De ferritineconcentratie in serum wordt niet alleen beïnvloed door de ijzerstatus maar kan ook soms verhoogd zijn bij maligniteiten en vooral bij leverziekten gepaard gaande met levercelverval en acutefasereacties (Zuy93; Jac03). Het is nooit goed bewezen of de verhoging van serumferritine bij acutefasereacties komt doordat ferritine een acutefasereactant is of doordat het vrijkomt bij lekkage uit weefsel. Er is geen algemeen principe aan te geven hoe acutefasemarkers zoals C-reactief proteïne (CRP) in de beoordeling van een verhoogde ferritineconcentratie in het kader van de hemochromatosedagnostiek meegenomen moeten worden. Hooguit kan het bijdragen aan

de verklaring dat bij licht verhoogde serumferritineconcentraties lang niet altijd sprake is van ijzerstapeling. Met name bij levercelbeschadiging is de oorzaak van het vrijkomen van ferritine identiek aan die van het vrijkomen van het enzym ALAT (Hen82). Reeds in 1975 toonden Prieto et al. aan dat de ratio serumferritine/ASAT een goede correlatie vertoonde met de mate van ijzerstapeling in de lever (Pri75). Echter in zijn overzichtsartikel concludeert Worwood (Wor97) dat een dergelijke verhouding niet beter scoort als indicator voor ijzerstapeling dan alleen het serumferritinegehalte. Benadrukt moet worden dat de ALAT-activiteit niet gebruikt moet worden bij screening op hemochromatose omdat dan waarschijnlijk veel hemochromatosepatiënten zonder levercelverval gemist zullen worden (Bha00). Toch dient de ALAT-activiteit altijd meegewogen te worden bij de beoordeling van de serumferritineconcentratie en de kans op hemochromatose (DiB92). Bij patiënten met chronische hepatitis wijzen de ijzerparameters nogal eens op hemochromatose maar zonder leverbiopt is deze uitspraak niet mogelijk (DiB92). Levercelbeschadiging zoals bij acute virale hepatitis, zelfs zonder ijzerstapeling, kan zeer hoge serumferritineconcentraties (vele duizenden µg/l) veroorzaken (Hen82), die gepaard kan gaan met een verhoging van de serumijzerverzadigingsfractie.

21. *Gezien de beschikbare literatuur is bij "case finding" een afkappgrens voor de serumijzerverzadigingsfractie van 45% voor premenopausale vrouwen en 50% voor mannen en postmenopausale vrouwen te rechtvaardigen. Bij bevolkingscreening is waarschijnlijk een hogere waarde aangegeven. Nader onderzoek zal moeten worden verricht voor het vinden van het optimale afkappunt bij deze laatste vraagstelling (niveau 2).*

Er is in de literatuur een groot aantal onderzoeken beschreven waarin onderzoek wordt gedaan naar het ideale afkappunt voor de ijzerverzadigingsfractie (Bha00; Hic00; Dis99; McD99b; Ada99b; Cog98; McD98b; Pha98; Loo98; Nie98; Wit96; Mil95; Bei92; O'B90; Ski87; Ols84; Wor83). De gebruikte afkappunten variëren tussen 45 en 70%. Bij "case finding" studies is een hoge sensitiviteit gewenst, resulterend in een laag afkappunt. Bij bevolkingsonderzoek is, om tot een acceptabele verhouding tussen kosten en baten te komen, juist een hoge specificiteit gewenst, resulterend in een hoger afkappunt. De keuze voor een grenswaarde wordt dus vooral bepaald door het doel van het onderzoek.

Op grond van fysiologische argumenten is het bij "case finding" gerechtvaardigd om voor premenopausale vrouwen een lagere grenswaarde te hanteren dan voor mannen en postmenopausale vrouwen. Uit de eerder genoemde studies binnen hemochromatosefamilies blijkt dat bij Cys282Tyr-homozygote vrouwen doorgaans lagere waarden voor de serumijzerverzadigingsfractie worden gevonden dan bij mannen (Bra96a; Ada97).

Uit de verschillende onderzoeken kan worden afgeleid dat bij grenswaarden van 45 resp. 50% een hoge

mate van sensitiviteit wordt bereikt. Er is voor de Nederlandse situatie, waarbij van "case finding" wordt uitgegaan, vooralsnog geen reden om hiervan af te wijken. Een probleem wordt veroorzaakt door het gebrek aan standaardisatie van de bepaling van de ijzerverzadigingsfractie (Ver98). De in de literatuur genoemde grenswaarden zijn hierdoor niet altijd goed met elkaar vergelijkbaar. Het verdient derhalve aanbeveling de bepalingmethoden in Nederland eerst te standaardiseren. Hierna zal prospectief moeten worden gezien of de in de literatuur gehanteerde grenswaarden ook voor onze situatie van toepassing blijven en tot een acceptabele verhouding tussen kosten en baten aanleiding geven.

3.2.2 Analytische aspecten van ijzerparameters

22. *De variatie van de resultaten van de verschillende serumijzerbepalingen in de Nederlandse laboratoria valt in het niet bij de biologische variatie van de serumijzerwaarde en is derhalve acceptabel (niveau 2).*

Variatiecoëfficiënten voor serumijzer in de SKZL-enquêtes zijn acceptabel: "binnen lab" veelal <3% en "tussen labs" ± 10%. Vergelijkbare resultaten zijn bekend uit de Verenigde Staten (Wit96). De problemen met deze bepaling doen zich vooral voor bij de lage concentraties. Bij hoge waarden zoals gevonden wordt bij ijzerstapeling zijn de veel in gebruik zijnde commerciële methodes voldoende betrouwbaar (Tie94; Eck94). Echter de serumijzerconcentratie kan per 24 uur, ochtend versus late middag, een biologische variatie van meer dan 50% vertonen. Ook de dag-tot-dag-variatie is groot (Wit96) (niveau 2).

23. *Bij een juiste kalibratie geven de bepaling van de "unsaturated iron binding capacity (UIBC)" en de bepaling van de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC) d.m.v. de serumijzer en serumtransferrinebepaling equivalente informatie. Er dienen activiteiten in gang te worden gezet om de UIBC en de TIJBC te harmoniseren met de op CRM470 gestandaardiseerde serumtransferrinebepaling (niveau 3).*

Er worden in de literatuur een groot aantal methoden voor de bepaling van de ijzerverzadigingsfractie genoemd. De belangrijkste zijn:

- De klassieke transferrinesaturatie (TS): De TS wordt berekend door de gevonden serumijzerconcentratie te delen door de totale ijzerbindingscapaciteit en dit getal te vermenigvuldigen met 100.
- De "unsaturated iron binding capacity (UIBC)": er wordt een vaste hoeveelheid 'exogeen' ijzer toegevoegd aan ieder te bepalen monster waardoor tenminste alle bindingsplaatsen van transferrine worden verzadigd. Nadat het evenwicht is ingesteld wordt het niet gebonden ijzer gekwantificeerd m.b.v. ferrozine. De kleurontwikkeling is proportioneel met de oorspronkelijke ijzerverzadiging van het transferrine.

- De immunochemische TS: ijzer wordt via de klassieke methode bepaald; transferrine wordt turbidimetrisch of nefelometrisch bepaald tegen de CRM-470-standaard. Het ijzerverzadigingspercentage wordt berekend uitgaande van twee ijzerbindingsplaatsen voor transferrine en het (vaak zeer verschillend) ingeschatte molecuulgewicht van dit eiwit.

Om diverse redenen wordt door de meeste Europese laboratoria de voorkeur gegeven aan een immunochemische bepaling van het transferrine. In de Angelsaksische landen, waar tot nu toe de meeste ervaring is met hemochromatose screening, wordt de voorkeur gegeven aan de klassieke TS meting. In deze landen wordt vooral de laatste paar jaar door verschillende auteurs de UIBC bepaling gepromoot. De belangrijkste argumenten voor deze keuze zijn de eenvoud van de test, de lage kostprijs en het feit dat deze in de betreffende medische wereld goed is ingeburgerd.

De literatuur wijst uit dat berekening van de ijzerverzadigingsfractie vanuit het transferrine-eiwit in het verleden nauwelijks bruikbaar is gebleken. Dit blijkt uit de enorme variatie in omrekenfactoren voor transferrine-eiwit naar totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC), mede veroorzaakt door de enorme variatie in de gebruikte molmassa voor transferrine, 76.000 - 89.000 D (Bei92; Got00).

Gambino et al. (Gam97) geven echter aan dat met een omrekenfactor van 25 van gram transferrine naar μmol TIJBC (MW transferrine 80.000 D) en kalibratie van transferrine op het IFCC-preparaat CRM 470 een goede relatie is te vinden tussen UIBC en serumijzerconcentratie, en de vanuit het transferrinegehalte berekende TIJBC. Het belang van een nauwkeurige transferrinebepaling, gestandaardiseerd op CRM 470 wordt in de literatuur ook elders duidelijk aangegeven (Ver98). Anderen vinden dit niet (Got00), maar zij corrigeerden hun TIJBC bepaling niet voor bias.

24. *De transferrinebepaling dient te zijn gekalibreerd tegen de CRM-470-standaard (niveau 1).*

25. *De interlaboratoriumvariatie van de ferritinebepaling in Nederland is zodanig groot dat geen algemeen geldend afkappunt kan worden vastgesteld. Geadviseerd wordt de bovengrens van het door het eigen laboratorium vastgestelde referentiegebied te gebruiken. Er dienen activiteiten in gang te worden gezet om deze bepaling beter te standaardiseren (niveau 1).*

26. *Indien een laboratorium niet beschikt over eigen referentiewaarden voor het serumferritinegehalte wordt een concentratie van 280 $\mu\text{g/l}$ geadviseerd, waarboven aderlaten zinvol kan zijn (niveau 4).*

Kwaliteitscontrolegegevens met betrekking tot ferritinebepalingen in Nederland (b.v. Landelijke Werkgroep BindingsAnalyse 1999/6) geven aan dat tussen verschillende methodes op het niveau van 30 $\mu\text{g/l}$ verschillen tussen de uitersten wel 20 $\mu\text{g/l}$ kunnen zijn. Op het niveau van 170 $\mu\text{g/l}$ lopen de uitslagen soms uiteen van 107 $\mu\text{g/l}$ tot 240 $\mu\text{g/l}$. De gemiddelden per type testkit varieerden van 143 $\mu\text{g/l}$ tot 223

$\mu\text{g/l}$. Dat betekent dat landelijke standaardisatie nodig is. Een richtlijn kan zijn om gebruik te maken van de 3^e "International Recombinant Standard of Ferritin" (Lot99) (NIBSC Code 94/572). Een universeel bruikbaar serumferritinegehalte, waarboven het ijzergehalte van de weefsels als pathologisch moet worden beschouwd en aderlaten zinvol zijn, ontbreekt. Zo hebben de Nederlandse ziekenhuislaboratoria voor de ferritinebepaling een keuze gemaakt uit diverse ferritine-immunoassays die er op de markt zijn. Deze verschillen onderling in hun reagentia (de selectie van ferritine-antilichamen) met als gevolg de huidige spreiding in de resultaten tussen deze 34 laboratoria van ongeveer 14 % (uitgedrukt als variatiecoëfficiënt). Dit houdt in dat, voor dezelfde serumferritineconcentratie van 300 $\mu\text{g/l}$, de in de praktijk gevonden range ligt tussen de 215 en 385 $\mu\text{g/l}$ (gegevens dr. H. Baadenhuijsen, Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuis Laboratoria [SKZL], Nijmegen). Daarbij komt dat de referentiewaarden voor kinderen, mannen en pre- en postmenopausale vrouwen verschillend zijn. Derhalve zou idealiter elke arts zijn of haar beleid moeten baseren op een laboratoriumspecifieke referentiebovengrens voor mannen en pre- en postmenopausale vrouwen totdat er een betere (inter)nationale afstemming (spreiding < 5%) is tussen laboratoria. Omdat dit in de praktijk niet altijd eenvoudig is wordt in de adviezen in enkele Nederlandse publicaties slechts één serumferritineconcentratie (280 $\mu\text{g/l}$) genoemd waarboven aderlaten zinvol kan zijn (Swi99a; Swi99b; Swi00a). Dit getal is zodanig veilig gekozen dat het altijd ligt aan de bovenkant van de geslachts- en leeftijdsafhankelijke referentiewaarden van de Nederlandse laboratoria (gegevens SKZL). Bovendien past deze bovengrens van > 280 $\mu\text{g/l}$ bij de internationaal geadviseerde criteria voor het initiëren van flebotomieën: bij serumferritinegehalten van >200 $\mu\text{g/l}$ bij kinderen en premenopausale vrouwen en >300 $\mu\text{g/l}$ voor mannen en postmenopausale vrouwen (EAS00; Bar98a).

3.3 Overige laboratoriumparameters

27. *Om logistieke redenen verdient het aanbeveling bij de afname van de 2^e nuchtere bepaling van de serumijzerverzadigingsfractie ook materiaal af te nemen voor verder diagnostisch onderzoek (ferritine, CRP, ALAT, Hb, glucose en materiaal voor DNA-test). Bij sterke klinische verdenking is het gerechtvaardigd deze bepalingen al bij de eerste afname in te zetten (niveau 4).*

Uit diverse onderzoeken blijkt dat een eenmalig gevonden verhoogde ijzerverzadigingsfractie in 50% of meer van de gevallen niet kan worden bevestigd (zie ook stelling 14). Het gelijktijdig inzetten van additioneel onderzoek zoals ferritine, CRP, ALAT, Hb, glucose en DNA-analyse leidt derhalve in vele gevallen tot onnodige kosten en kan, tenzij er sprake is van een sterke klinische verdenking op hemochromatose (bijv. bij familieonderzoek, waarbij de patiënten soms ook vaak van ver moeten komen), beter achterwege worden gelaten. Geadviseerd wordt de ijzerverzadi-

gingsfractie nogmaals in een nuchter afgenomen bloedmonster te herhalen en pas vervolgonderzoek te verrichten als ook deze waarde is verhoogd. Het bovengenoemde vervolgonderzoek is voor het interpreteren van een verhoogde serumijzerverzadigingsfractie strikt noodzakelijk. Om onnodige onrust bij de patiënt te voorkomen achten de leden van de werkgroep het verstandig om bij de tweede afname tevens materiaal af te nemen voor eventueel verder onderzoek. De vervolgbevestigingen kunnen desgewenst worden uitgesteld totdat de uitslag van de serumijzerverzadigingsfractie bekend is.

28. *Bij een verlaagd Hb dient een secundaire hemochromatose als oorzaak van de ijzerstapeling te worden uitgesloten (niveau 1).*

Bij primaire hemochromatose is het Hb doorgaans normaal (Wor01; Lyo01). De combinatie van een verlaagd Hb en ijzerstapeling wordt vaak gezien bij hematologische aandoeningen zoals transfusiehemosiderose, hemolytische anemie en vormen van ineffectieve erythropoïese als thalassemie e.d. (Wor86). Als er sprake is van een laag Hb dienen deze aandoeningen te worden uitgesloten voordat specifiek (DNA-)onderzoek op primaire hemochromatose wordt verricht.

29. *Mensen met verhoogde serumijzerverzadigingsfractie zonder een verhoogde serumferritineconcentratie en/of verhoogde ALAT en/of hepatomegalie dienen te worden vervolgd voor deze parameters (niveau 4). Omdat over de vervolgfrequentie geen consensus bestaat wordt deze aan de aanvrager overgelaten (niveau 4).*

In de literatuur worden verschillende aanbevelingen gedaan voor de follow-up bij patiënten met een verhoogde serumijzerverzadigingsfractie zonder aanwijzingen voor ijzerstapeling (zie o.a. Wor01; Lyo01). Bedacht moet worden dat lang niet alle personen met de Cys282Tyr-mutatie ook daadwerkelijk ijzerstapeling zullen ontwikkelen, familiale patronen spelen een belangrijke rol (zie §2). De in de literatuur aanbevolen controlefrequentie varieert van 1 tot 5 jaar en is mede afhankelijk van de leeftijd, geslacht en de klinische situatie en wordt dus bij voorkeur door de behandelend arts vastgesteld. Meestal wordt in het begin een controle om het jaar geadviseerd; indien het serumferritinegehalte niet stijgt kan de periode desgewenst worden verlengd.

3.4 Bevestigen van ziekte

Bij een patiënt met ijzerstapeling dient vervolgens de diagnose primaire hemochromatose te worden bewezen. Tot voor kort gold de leverbiopsie als de gouden standaard in de diagnostiek van hemochromatose. Door de mogelijkheid van genetisch onderzoek is een diagnostisch leverbiopt doorgaans niet meer noodzakelijk.

3.4.1 Genetische testen

Er zijn diverse methodieken voor de detectie van de Cys282Tyr- en His63Asp-mutaties in het hemochromatose(HFE)-gen beschreven (waaronder Car97; Kok02; Jef99b; Mar00; Bol99; Bia00; Don00; Lyn97; Mar99).

30. *De DNA-test dient te bestaan uit detectie van de Cys282Tyr-mutatie en de His63Asp-mutatie, die sequentieel (His63Asp-mutatie alleen als patiënt heterozygoot is voor de Cys 282Tyr-mutaties) of parallel kunnen worden uitgevoerd (niveau 4).*

31. *De DNA-test dient te worden uitgevoerd bij:*

- *een patiënt met bij hemochromatose passende klachten, waarbij in een nuchter afgenomen bloedmonster een verhoogde serumijzerverzadigingsfractie met of zonder een verhoogd serumferritinegehalte gevonden wordt;*
- *eerstegraads familieleden (ouders, broers, zussen en kinderen) van de indexpatiënt met HFE-gereleerde primaire hemochromatose (niveau 4).*

Sinds de “ontdekking” van het hemochromatose-(HFE)-gen wordt PH waar mogelijk bevestigd aan de hand van de uitslag van de DNA-test (Swi99a; Bri00; EAS00).

Er kunnen daarbij 3 mogelijke situaties ontstaan:

- De patiënt is homozygoot voor de Cys282Tyr-mutatie. Dit bevestigt de diagnose primaire hemochromatose. Er is sprake van HFE-gereleerde primaire hemochromatose.
- De patiënt is heterozygoot voor de Cys282Tyr-mutatie. Het is zinnig om naar de His63Asp-mutatie te zoeken, omdat in geval van “compound” heterozygotie de kans dat er sprake is van een (milde vorm van) hemochromatose toeneemt. Omdat zowel “compound” heterozygotie als heterozygotie voor de Cys282Tyr-mutatie de diagnose PH niet bewijzen dient in een dergelijke situatie gezocht te worden naar andere co-factoren van ijzerstapeling. Bij een patiënt met “compound” heterozygotie is sprake van HFE-gereleerde hemochromatose als cofactoren van ijzerstapeling zijn uitgesloten en ijzerstapeling in de lever is aangetoond.
- De patiënt heeft geen Cys282Tyr-mutatie. Dit maakt de diagnose primaire hemochromatose minder waarschijnlijk maar sluit deze niet uit.

32. *De uitslag van de DNA-test is van belang voor:*

- *de diagnostiek van HFE-gereleerde primaire hemochromatose*
- *indicatiestelling leverbiopsie*
- *indicatiestelling genetisch onderzoek eerstegraads familieleden*
- *globale inschatting van de kans op en de ernst van de ijzerstapeling in de tijd (§2, laatste alinea) (niveau 4).*

33. *De afwezigheid van specifieke HFE-gerelateerde genmutaties sluit de diagnose primaire hemochromatose niet uit (niveau 1).*

De uitslag van de genetische test is dus vooral van belang voor de bevestiging van de diagnose van HFE-gerelateerde primaire hemochromatose. Daarnaast vormt de uitslag van de test een indicatie voor het uitvoeren van genetisch familieonderzoek (Swi99a; Bri00; EAS00).

3.4.2 Leverbiopsie

3.4.2.1 Diagnostiek

34. *Een leverbiopsie dient te worden uitgevoerd om de definitieve diagnose te kunnen stellen bij patiënten met een verhoogde serumijzerverzadigingsfractie en serumferritinegehalte als er geen sprake is van homozygotie voor de Cys282Tyr mutatie of als er verdenking bestaat op bijkomende pathologie (niveau 4).*

Als de patiënt niet-homozygoot is voor de Cys282Tyr-mutatie blijft leverbiopsie, net als voor de ontdekking van het HFE-gen, essentieel voor het stellen van de definitieve diagnose primaire hemochromatose. Daarnaast blijft een leverbiopsie geïndiceerd om de diagnose PH met zekerheid te kunnen stellen in die gevallen waar er gedacht wordt aan bijkomende pathologie zoals virale hepatitis en alcoholabusus, onafhankelijk van het genotype (Wor01; Lyo01; McD98a; Ada99a). Als alternatief voor het diagnostisch leverbiopt kan in daartoe gespecialiseerde centra ook met niet-invasieve beeldvormende technieken als bijvoorbeeld MRI (Magnetic Resonance Imaging) een betrouwbare indruk worden verkregen van de hoeveelheid ijzer in de lever. Leverbiopsie dient bij aanwijzingen voor leverpathologie ook te worden uitgevoerd om de prognose te bepalen (§ 3.4.2.2)

35. *Indien een leverbiopsie is geïndiceerd voor de diagnostiek van primaire hemochromatose, dient de ijzerdistributie kwalitatief te worden beoordeeld en daarnaast optioneel de mate van ijzerstapeling kwantitatief te worden bepaald (niveau 4).*

Voor het stellen van de diagnose primaire hemochromatose en/of de differentiaaldiagnostiek met secundaire ijzerstapeling aan de hand van een leverbiopsie kunnen in het leverbiopt de volgende onderzoeken worden uitgevoerd:

- histologische ijzerkleuring, kwalitatieve beoordeling ijzerdistributie en semi-kwantitatieve gradering ijzerstapeling (naast de routine bindweefsel- en hematoxyline-eosinekleuring);
- kwantitatieve bepaling ijzer (colorimetrisch of met AAS) en daarvan afgeleid de "hepatic iron index" (HII).

De HII is de ratio van de leverijzerconcentratie en de leeftijd van de patiënt. Deze onderzoeken (histologisch en kwantitatief) worden in hetzelfde biopt uitgevoerd, zodat gewaarborgd is dat de kwantitatieve ijzerbepaling in een representatief sample wordt uitgevoerd.

Voor de klassieke diagnose primaire hemochromatose moet tenminste aan 1 van de 3 volgende criteria zijn voldaan (Tur98; Pow98; Ada98a; Wit96; Bar98a; Lud93; Deu89; EAS00; Bas86; Sal91; Sum90; Bac97; Gra96; Bru00):

- kleurbaar leverijzer graad 3 of 4 (van 4 graden in Perls kleuring; graad 0 tot 1-2 is normaal);
- leverijzerconcentratie > 80 µmol/g drooggewicht (tot ca. 35 µmol/g drooggewicht is normaal);
- HII ≥ 1,9 (normaal rond de 1,1) of: ≥ 4 g ijzer verwijderd m.b.v. flebotomie (retrospectief).

36. *De leverijzerconcentratie bepaald in meerdere gelijktijdig afgenomen leverbiopten kunnen onderling sterk verschillen (Emo99; Lud97; Deu97) (Niveau A2-B).*

Er is aangetoond dat in levers met een matig verhoogde ijzerconcentratie van 1000 µg/g drooggewicht deze een standaarddeviatie heeft van 310 µg/g en een 95% betrouwbaarheidsinterval van 392-1608 µg/g. Bij een leverijzergehalte van > 1000 µg/g is bovendien de macroscopische variabiliteit klinisch en statistisch significant (de abnormale ijzerafzettingen zijn onregelmatig of granulaair) (Emo99).

37. *Bij patiënten zonder levercirrose wijst een HII ≥ 1,9 op primaire hemochromatose (Bas86; Sum90; Oly90; Bon90; Sal91; Pre98; Kow97) (niveau A2-B).*

38. *Bij patiënten met levercirrose kan de diagnose primaire hemochromatose alleen ondubbelzinnig worden gesteld als de HII > 4,2 is (Lud97; Pre98) (niveau A2-B).*

39. *De voorspellende waarde van de HII is beperkt door de (patho)fysiologische, etnische, preanalytische, analytische en postanalytische variatie (Deu89; Kre86; Oly90; Deu97; Lud97; Ada98a; Pre98; Kow97; Geo96; Emo99).*

40. *De interpretatie van kwantitatief verhoogde leverijzerconcentratie dient te geschieden in het licht van de in de stellingen 36 t/m 39 aangegeven variabiliteit.*

41. *Een bij de histologische beoordeling van het leverbiopt waargenomen hepatocellulair ijzerstapelingspatroon is niet te gebruiken als surrogatmarker voor HFE-gerelateerde primaire hemochromatose, terwijl een reticulo-endotheliaal patroon de afwezigheid van homozygotie voor de Cys282Tyr-mutatie betrouwbaar voorspelt (Bru00) (niveau B).*

42. *Het dient te worden onderzocht of als alternatief voor het diagnostisch leverbiopt in daartoe gespecialiseerde centra de hoeveelheid ijzerstapeling in de lever betrouwbaar kan worden vastgesteld met behulp van MRI (Bon99; Kre00; Gan94; Guy92; McF95; Bri82) (niveau 1, A2).*

3.4.2.2 Prognose

De morbiditeit en mortaliteit van patiënten met levercirrose is duidelijk verhoogd. Aan de hand van een leverbiopsie kan de actuele mate van orgaanschade, de mate van fibrose, de aanwezigheid van ijzervrije foci en cirrose en de eventuele aanwezigheid van bijkomende leverziekten worden vastgesteld.

43. Een leverbiopsie dient te worden uitgevoerd om de prognose te bepalen als de serumijzerverzadigingsfractie verhoogd is en het serumferritinegehalte ($>1000 \mu\text{g/l}$) of de ALAT-concentratie ($>2x$ de bovengrens van de referentiewaarden) verhoogd zijn, onafhankelijk van wat de genotypering heeft opgeleverd (niveau B).

Sinds de ontdekking van het HFE-gen is in veel gevallen de leverbiopsie niet meer essentieel voor het stellen van de diagnose hemochromatose, maar nog wel om de prognose vast te stellen. Een leverbiopt is derhalve ook geïndiceerd als er verdenking bestaat dat zich een aanzienlijke hoeveelheid ijzer in de organen heeft gestapeld, om vast te stellen of er reeds fibrose of cirrose bestaat. Als criterium kan men ondermeer aanhouden een serumferritineconcentratie van $>1000 \mu\text{g/l}$. Een Frans-Canadees onderzoek heeft immers laten zien dat er slechts zelden leverfibrose aanwezig is bij patiënten homozygoot voor de Cys282Tyr-mutatie zonder hepatomegalie, met normale transaminasewaarden, én een ferritineconcentratie in het bloed kleiner dan $1000 \mu\text{g/l}$, die jonger zijn dan 35 jaar en bij wie geen risicofactoren gevonden worden zoals een virale hepatitis of alcoholabusus (Guy98). Men dient te weten of er reeds een (ernstige) fibrose of levercirrose bestaat, omdat onder die omstandigheden een kans van 10-30% bestaat op het ontstaan van een primair levercelcarcinoom (hepatoma) (Bar98a; Ada98a; Pow98; Wit 96).

44. De prognose kan alleen betrouwbaar worden vastgesteld aan de hand van de beoordeling van de weefselschade in het leverbiopt (beoordeling fibrose, cirrose, ijzervrije foci) (Bar98a; Pow98; Cra98; Bac97; Nie99; Pow99; Bri98; Wit96) (niveau A2).

45. Reeds bij milde ijzerstapeling in de lever kunnen fibrose en cirrose optreden (Ada01) (niveau A2-B).

Bij HFE-gerelateerde hemochromatose kan cirrose van de lever reeds optreden bij leverijzerwaarden lager dan $283 \mu\text{mol/g}$ drooggewicht ($< 8 x$ bovengrens van normaal), een waarde die duidelijk lager ligt dan de uit de literatuur (Bas86) bekende drempelwaarde voor het optreden van cirrose van $400 \mu\text{mol/g}$ drooggewicht. Andere cofactoren kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van cirrose bij hemochromatose. In ieder geval pleit dit voor vroege opsporing van personen met hemochromatose (Ada01). Opmerking: In de EASL consensus wordt milde ijzerstapeling gedefinieerd als een concentratie $> 100 \mu\text{mol/g}$ drooggewicht. Guyader et al. (Guy98) laten zien dat bij HFE-

regelateerde hemochromatose in de range 183-350 $\mu\text{mol/g}$ drooggewicht patiënten matige fibrose kunnen hebben. Sallie et al. (Sal91) rapporteren hemochromatose patiënten met cirrose en een leverijzerconcentratie tussen 250 en 400 $\mu\text{mol/g}$ drooggewicht. Methodische verschillen in de analyse kunnen hieraan ten grondslag liggen.

4. Familieonderzoek

46. Bij broers en zussen van een indexpatiënt met primaire hemochromatose is evaluatie van het hemochromatoserisico geïndiceerd; bij kinderen van een indexpatiënt wordt evaluatie aanbevolen ≥ 18 jaar. Evaluatie dient plaats te vinden aan de hand van de ijzerparameters in het bloed en in geval van HFE-gerelateerde hemochromatose ook aan de hand van HFE-genotypering (niveau 4).

47. Het heeft geen zin om kinderen onder de 18 jaar te testen. Indien alsnog wenselijk, worden bij voorkeur de ouders getest (Ada98b) (niveau 3).

De minister heeft de beroepsgroep* gevraagd: i) richtlijnen te formuleren welk onderzoek geacht kan worden in het belang van het kind te zijn en ii) praktijkregels op te stellen voor de rechtspositie van kinderen vanaf 16 jaar inzake op hen betrekking hebbende genetische gegevens (Bor00).

In de literatuur wordt expliciet gewezen op het feit dat naast de individuele strategie gericht op "enhanced case finding", systematisch ook de familiestrategie toegepast dient te worden (Ada97; Bul00; 00; EAS00; EIS00; Bor00). Dit betekent dat er bij alle patiënten met primaire hemochromatose een indicatie bestaat voor biochemisch onderzoek (CRP of BSE, serumijzerverzadigingsfractie, serumferritinespiegel) bij eerste graadsverwanten vanaf 18 jaar, ook wanneer er geen sprake is van homozygotie voor de Cys282Tyr-mutatie of "compound" heterozygotie, omdat niet uitgesloten is dat er nog onbekende genen in het spel zijn met een invloed op de pathogenese van hemochromatose.

De werkgroep adviseert om de eerstegraads familieleden van patiënten met een HFE-gerelateerde hemochromatose behalve biochemisch ook genetisch te screenen (Swi99a). Dit houdt in dat bij het vinden van een indexpatiënt die homozygoot is voor de Cys282Tyr HFE-genmutatie (of "compound" heterozygoot voor de Cys282Tyr/His63Asp-genmutaties) actief getracht wordt om de familieleden te genotypen teneinde het hemochromatoserisico voor de familieleden ook in kaart te brengen.

Bevindingen die het uitvoeren van familieonderzoek bij HFE-gerelateerde hemochromatose ondersteunen kunnen als volgt worden samengevat:

- In ongeveer de helft van de Cys282Tyr-homozygote familieleden van een indexpatiënt met HFE-

* Volgens Leschot (Les01) moet worden aangenomen dat hiermee de medisch specialisten (klinisch genetici) tezamen met de klinisch-moleculair genetici en de klinisch cytogenetici worden bedoeld.

gerelateerde hemochromatose is er reeds sprake van significante klinische symptomen. Deze bevinding onderstreept het belang van familiescreening voor hemochromatose (Ada97; Bul00).

- Een positieve familieanamnese van HFE-gerelateerde hemochromatose is een goede voorspeller van primaire hemochromatose (Ass97).
- Familiescreening is kosteneffectief (EIS00).

Daarbij is het van belang te weten dat een familieanamnese met cirrose of artritis of diabetes mellitus niet meer prevalent is bij primaire hemochromatose dan bij chronische leveraandoeningen op basis van ander onderliggend lijden (EAS00; 00).

Bij autosomaal recessieve erfelijke aandoeningen zoals *HFE*-gerelateerde primaire hemochromatose is het van belang dat men zich realiseert dat het risico op het hebben van Cys282Tyr-homozygotie groter is bij zusters en broers dan bij de kinderen van de index-patiënt:

- bij broers en zussen van een Cys282Tyr homozygote indexpatiënt is de kans op Cys282Tyr homozygotie 25%;
- bij kinderen van een Cys282Tyr-homozygote indexpatiënt en uitgaande van een dragerfrequentie van 10% bij Noord-Europeanen is de kans op een homozygoot kind 5% (10x populatierisico); in geval van consanguine huwelijken is de kans op een homozygoot kind 12,5%.

Door het uitvoeren van *HFE*-genotyperingsonderzoek kunnen daarom 75% van de broers en zussen, en 95% van de kinderen gerustgesteld worden en uitgesloten van verder biochemisch vervolgonderzoek.

48. *Familieonderzoek dient bij voorkeur te worden uitgevoerd door speciaal daartoe opgeleide genetische consulenten (niveau 4).*

49. *Familieonderzoek kan gezien worden als een service van Klinisch Genetische Centra (KGC) en eventueel andere academische afdelingen en perifere centra die in een georganiseerde netwerkstructuur samenwerken met een KGC (Bor00; VWS02)(niveau 4).*

50. *Bij het familieonderzoek dienen de aanbevelingen beschreven in het Gezondheidsraad-rapport "DNA-diagnostiek" 1998 (GRr98)II, pag. 17/18) gevolgd te worden (niveau 4).*

51. *De verantwoordelijkheden voor het initiëren van het familieonderzoek zijn onduidelijk en dienen geregeld te worden (niveau 4).*

Na identificatie van een indexpatiënt met Cys282Tyr/-Cys282Tyr of Cys282Tyr/His63Asp wordt uitleg gegeven over erfelijkheidsaspecten, (zo nodig) over het bestaan van de patiëntenvereniging en wordt onderzoek bij eerstegraadsverwanten geïnitieerd (Gil02). Hierbij wordt aan de indexpatiënt een familieformulier meegegeven met daarbij het verzoek om van alle eerstegraadsverwanten (ouders, broers, zussen) alle personalia (naam, adres, geboortedatum, geslacht,

huisarts met naam en adres) op een apart papier te vermelden. Familieleden krijgen ieder een voorlichtingsbrochure en een standaardbrief met informatie over de mogelijkheid van onderzoek. Het initiatief ligt nu bij het familielid. De huisarts krijgt een kopie van de standaardbrief en informatiefolder met daarin naam en adres van het familielid en het advies nader onderzoek bij betrokkene in te zetten. Bij de familieleden (vanaf 18-jarige leeftijd) die zich op het spreekuur melden wordt DNA-onderzoek en biochemisch onderzoek ingezet. Het biochemisch onderzoek houdt in een ferritine-, TIIJC- (of transferrine-) en een serumijzerbepaling (en berekening van ijzerverzadigingsfractie).

De volgende resultaten zijn mogelijk (Gil02):

- a. DNA: geen drager, biochemie: geen aanwijzingen ijzerstapeling → geen vervolg.
- b. DNA: aanleg voor hemochromatose of drager, biochemie: geen aanwijzingen ijzerstapeling → nu geen vervolg. Wel advies herhaling biochemisch onderzoek over 3 jaar als hij/zij de aanleg heeft en over 5 jaar bij dragerschap en het advies om bloed-donor te worden.
- c. DNA: aanleg voor hemochromatose of drager, biochemie: aanwijzingen ijzerstapeling → verdere behandelingsadviezen.

Na identificatie van een indexpatiënt, die biochemisch bewezen ijzerstapeling heeft, heterozygoot voor de Cys282Tyr-mutatie is, of bij wie geen *HFE*-mutaties wordt gevonden, wordt alleen biochemisch onderzoek van de eerstegraadsverwanten geadviseerd. In principe wordt hier hetzelfde beleid als hierboven geadviseerd met dien verstande dat alle eerstegraadsverwanten potentieel de aanleg voor hemochromatose hebben c.q. drager zijn en blijven (genoemd onder b en c).

52. *Geïdentificeerde familieleden kunnen doorgaans zowel in de academische als in de perifere ziekenhuizen, verder vervolgd en behandeld worden (niveau 4).*

5. Behandeling en follow-up

5.1 Flebotomie

53. *Alle patiënten met PH die een bewezen ijzerstapeling hebben dienen een- tot tweemaal per week aderlating te ondergaan totdat de ijzervoorraden gedepleteerd zijn (niveau 2).*

Het is aangetoond dat het uitvoeren van aderlatingen voordat levercirrose en/of diabetes zich ontwikkelt bij PH-patiënten een verlaging van de morbiditeit en mortaliteit tot gevolg heeft (Nie96). Het is daarom van groot belang om PH-patiënten snel te identificeren en te starten met behandeling. Hieronder valt zowel de behandeling van asymptomatische individuen met homozygote PH en ijzerstapeling als individuen waarin een potentieel toxisch gehalte aan hepatisch ijzer voorkomt. In symptomatische patiënten is de behandeling er ook op gericht om de orgaanschade

zoveel mogelijk te beperken. De levensbedreigende complicaties van cirrose, in het bijzonder hepatocellulair carcinoom (HCC), blijven bestaan ook na adequate aderlating. Zonder therapeutisch aderlaten overlijdt 30% van de PH-patiënten uiteindelijk aan HCC en nog eens 20% aan de complicaties van (lever)cirrose (Nie96; Ada97). HCC komt zeer zelden voor in non-cirrotische PH-patiënten, waarmee het belang van preventieve therapie duidelijk onderstreept wordt indien cirrose zich nog niet heeft ontwikkeld (Deu93b).

De aangewezen behandeling bij PH-patiënten bestaat uit aderlating (Tav01; Bar98a; Wit96). Een eenheid bloed (veelal 500 ml, ongeveer 250 mg ijzer) dient afgenomen te worden één- of tweemaal per week. In PH-patiënten met een totale lichaamsijzervoorraad van meer dan 30 gram kan het 2 tot 3 jaar duren voordat een adequate verlaging van de ijzervoorraden bereikt is. Het ontstaan van een anemie en/of ijzerdeficiëntie dient vermeden te worden. Aspecifieke klachten als moeheid en zwakte blijken tijdens de behandeling met aderlatingen vaak te verdwijnen. Andere patiënten zijn echter juist moe na de aderlating en soms persisteert de moeheid na afsluiting van de intensieve therapie (Swi99a).

54. Aderlaten lijkt zinvol bij PH-patiënten met een ferritinegehalte boven de 280 µg/l (niveau 4).

Omdat er een grote spreiding (VC 14%) bestaat in de resultaten van ferritinebepalingen in de Nederlandse ziekenhuizen en er verschillende referentiewaarden bestaan voor kinderen, mannen en pré- en postmenopausale vrouwen is het niet mogelijk om gebruik te maken van een universeel bruikbaar ferritinegehalte waarboven het ijzergehalte van de weefsels als pathologisch moet worden beschouwd. Een ferritineconcentratie van 280 µg/l wordt geadviseerd waarboven aderlaten zinvol kan zijn (Swi99b; Swi00a). Dit getal is zodanig veilig gekozen dat het altijd ligt aan de bovenkant van de geslachts- en leeftijdsafhankelijke referentiewaarden van de Nederlandse laboratoria. Bovendien past deze beslisgrens bij internationaal geadviseerde criteria voor het starten van aderlatingen: bij serumferritinegehalten van > 200 µg/l bij kinderen en pré-menopausale vrouwen en > 300 µg/l voor mannen en postmenopausale vrouwen (Bar98a; EAS00) (zie ook § 3.2.2 en stelling 26).

55. Aderlatingen dienen het gehele leven van de patiënt met PH voortgezet te worden, waarbij op geleide van het Hb en het serumferritinegehalte de frequentie van de intensieve- en de onderhoudstherapie vastgesteld dienen te worden (niveau 2-3).

56. Het ontstaan van een anemie dient zowel tijdens de intensieve aderlatingen als bij de onderhoudsaderlatingen vermeden te worden (niveau 4).

Naast het feit dat het ferritinegehalte bij PH-patiënten als "trigger" gebruikt dient te worden om een aderlating uit te voeren dient er tevens voor elke aderlating een Hb bepaald te worden. De aderlating dient uitge-

steld te worden als de Hb-waarde voor respectievelijk mannen en vrouwen daalt onder de 8,5 mmol/l en 7,5 mmol/l en de behandeling dient voorlopig gestopt te worden wanneer binnen 2 weken geen herstel van de Hb-waarde optreedt (Swi99b). De serumijzerverzadigingsfractie blijft meestal verhoogd totdat ijzervoorraden gedepleteerd raken. Het serumferritine kan in het begin van de therapie nogal eens fluctueren maar zal een duidelijke daling vertonen bij ijzermobilisatie. Serumferritine dient in de initiële periode van behandeling (intensieve therapie) om de 10-12 aderlatingen bepaald te worden. Wanneer het serumferritine beneden de 50 µg/l komt is de overmaat aan ijzervoorraad verwijderd. Indien tijdens de behandeling deze targetwaarde van 50 µg/l benaderd wordt dient het ferritine frequenter bepaald te worden om te voorkomen dat er zich een ijzerdeficiëntie ontwikkelt. Een serumferritineconcentratie onder de 25 µg/l wijst op een ijzerdeficiëntie en de aderlatingen dienen dan ook tijdelijk gestaakt te worden. Een ijzergebreksanemie dient voorkomen te worden. Wanneer het ferritinegehalte onder de 50 µg/l komen dient overgestapt te worden van frequente aderlatingen naar onderhoudsaderlatingen (Tav01). De benodigde frequentie van de onderhoudsaderlatingen varieert tussen PH-patiënten. Bij bepaalde individuen is het nodig om elke maand een aderlating uit te voeren, daarentegen zullen bij individuen waarbij de accumulatie van ijzer trager verloopt slechts 3 - 4 aderlatingen per jaar noodzakelijk zijn (Tav01; Bac01).

Door een effectieve behandeling kan de progressie van weefselschade door hemochromatose voorkomen worden en bij een preventieve behandeling is de levensverwachting zelfs normaal.

57. Vitamine-C-suppletie dient vermeden te worden tijdens de intensieve periode van aderlating (niveau 3-4).

Cardiale dysritmieën en cardiomyopathie zijn de meest voorkomende oorzaken van plotseling overlijden bij ijzerstapeling. De kans op deze complicaties wordt vergroot tijdens sterke mobilisatie van lichaamsijzer en voorzorgsmaatregelen bij de behandeling dienen derhalve te worden genomen (McL82). Farmacologische doses van vitamine C versnellen de mobilisatie van lichaamsijzer tot een niveau waarbij het circulerende transferrine verzadigd wordt, met als gevolg een verhoogde pro-oxidante en vrije-radicaalactiviteit. Om deze reden dient suppletie van vitamine C voorkomen te worden bij PH-patiënten waarbij frequente aderlatingen uitgevoerd worden (Tav01). Dit betekent echter niet dat PH-patiënten ontmoedigd dienen te worden tot het consumeren van vers fruit en groenten, maar het wordt wel geadviseerd om inname van vitamine C supplementen te limiteren tot 500 mg/dag (Bar98a).

58. PH-patiënten met cirrose dienen tweemaal per jaar gescreend te worden voor HCC, waarbij onder andere onderzoek naar het α 1-foetoproteïne en echografie van lever en portale systeem dient plaats te vinden (niveau 3-4).

Zonder tijdige behandeling overlijdt 30% van de PH-patiënten aan HCC. Er is niet voldoende wetenschappelijke onderbouwing dat dit risico op het ontwikkelen van HCC verlaagd wordt indien middels aderlating een adequate verwijdering van de overmaat aan ijzervoorraad plaats vindt. Zolang hier geen nieuwe data over beschikbaar zijn wordt vooralsnog voor de surveillance van HCC geadviseerd om regulier (halfjaarlijks) een screening op HCC uit te voeren. Deze screening dient onder andere onderzoek van het α 1-foetoproteïne en echografie van lever en portale systeem te omvatten (Wit96; Swi99a).

Primaire leverkanker veroorzaakt 10% tot 30% van aan hemochromatose gerelateerd overlijden en is de hoofdoorzaak van overlijden bij patiënten met levercirrose. Op een paar uitzonderingen na ontwikkelen alleen patiënten met cirrose primaire leverkanker. Het risico daarop is 200x toegenomen bij cirrose, met name bij een leeftijd > 55 jaar, bij seropositiviteit voor HBs-antigeen en bij excessief alcoholgebruik. De serumconcentratie van α 1-foetoproteïne is verhoogd bij eenderde van de patiënten en occult aanwezige kanker kan soms aangetoond worden met ultrasonografie. Aanbevolen wordt bij patiënten met levercirrose elke 6 maanden α 1-foetoproteïne te bepalen en ultrasonografie uit te voeren, hoewel de effectiviteit daarvan en de verhouding kosten/baten niet duidelijk zijn vastgesteld. Elke patiënt met pijn aan de lever, toenemende levergrootte, onverklaarbare koorts of gewichtsverlies dient onderzocht te worden op primaire leverkanker (Bar98a).

5.2 Bloeddonatie

59. *Op basis van de huidige kennis van het ziektebeeld primaire hemochromatose is er geen enkel bewijs, dat transfusie van bloed van hemochromatose patiënten van enig nadeel is voor de ontvanger (niveau 2-3).*

Reeds sinds de jaren vijftig is de therapie van regelmatige aderlatingen bij patiënten met hemochromatose een goede behandeling (Wei66). De noodzaak tot veelvuldige aderlatingen heeft bij voortdurende vraag opgeroepen of het bloed van PH-patiënten gebruikt zou kunnen worden voor transfusiedoeleinden. (Wor91; Fri93; Jef99a; Sac99) Hierbij spelen twee belangrijke overwegingen een rol; enerzijds de wens van zeer veel patiënten met ijzerstapeling (en ook vele van hun behandelaren) om als donor te kunnen fungeren en anderzijds de mogelijke aanvulling van de bloedvoorraad, indien het bloed van deze patiënten beschikbaar zou komen voor homologe transfusies. Het behoeft geen betoog, dat het handhaven en zo mogelijk nog verder verhogen van de veiligheid van de bloedvoorziening een zaak van eminent belang is. Het criterium van vrijwillige niet-beloonde bloeddonatie wordt hierbij van cruciaal belang geacht, vooral met betrekking tot de veiligheid van bloedtransfusies bij ontvangers. Er zijn vele publicaties die aantonen, dat de kans op het overbrengen van infectieziekten bij vrijwillige niet-beloonde donors significant kleiner is dan bij donors die op een of an-

dere wijze een vorm van beloning ontvangen (Eas98; Bar98b; Mac98; USG98; Cur97). Deze beloning hoeft dus niet een expliciet geldelijke beloning in te houden. De voornaamste reden om PH-patiënten te weigeren als bloeddonor is de overweging dat hun bloeddonatie niet als zuiver altruïstisch wordt beschouwd, dat wil zeggen dat hun primaire motivatie niet is gelegen in het helpen van anderen (Tan99). De gedane suggestie, om alle kosten die zijn verbonden aan het aderlaten van hemochromatosepatiënten te elimineren, om zodoende deze groep donors als vrijwillig en onbetaald te kunnen beschouwen (Wor91; Tan99; Con99) is in landen als Canada, Australië, Zweden, Noorwegen en Zuid-Afrika ten uitvoer gebracht. Tot op heden is er geen aanwijzing gevonden dat hierbij van enig nadelig effect sprake is.

Het argument van de mogelijke aanvulling van de bloedvoorraad met bloed van hemochromatosepatiënten wordt besproken bij stelling 64.

60. *Gelet op het feit, dat het beginsel van vrijwillige niet-beloonde donatie de hoeksteen vormt van het veiligheidsbeleid van Sanquin, dient er eerst een uitspraak te komen waarin wordt vastgelegd dat de behandeling van hemochromatosepatiënten en een mogelijk donorschap twee geheel gescheiden entiteiten zijn, alvorens hemochromatosepatiënten als donor worden toegelaten (niveau 4).*

Op 7 december 1999 werd door de Gezondheidsraad in Nederland een rapport uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, getiteld "Vroege opsporing van ijzerstapelingsziekte" (GRr99). In dit rapport wordt met betrekking tot de bloeddonatie de aanbeveling gedaan om de vigerende regelgeving omtrent de geschiktheid van personen met al dan niet manifeste primaire hemochromatose als bloeddonor bij te stellen, in die zin dat zowel patiënten als personen met een verhoogd risico op deze ziekte geaccepteerd kunnen worden als donor. In een schrijven d.d. 6 november 2000 verzoekt de minister aan de Stichting Sanquin Bloedvoorziening na te gaan hoe personen, waarbij bloedafname om therapeutische redenen gewenst of geïndiceerd is, in beginsel in aanmerking kunnen komen als bloeddonor. In haar brief geeft de minister tevens de wens aan om de aanbeveling van de Gezondheidsraad op dit punt te willen overnemen. Naar aanleiding van dit ministerieel schrijven heeft de Medische Advies Raad van Sanquin de inhoudelijke notitie "Primaire hemochromatose en bloeddonatie" opgesteld (Med01). De Raad van Bestuur van Sanquin onderschrijft bij schrijven d.d. 5 april 2001 aan de Minister van VWS de notitie van de Medische Advies Raad. Het rapport belicht op uitvoerige wijze de onderhavige problematiek en komt tot de volgende conclusies:

- De bloedbanken kunnen een therapeutische service (medebehandeling) opzetten ten behoeve van behandelaren van PH-patiënten. Dit betreft separate aderlating in een frequentie, met volumina en controles zoals die gewenst worden geacht door de behandelaar. De systematiek is vergelijkbaar met die voor therapeutische plasmafereses.

- In de grotere afnamecentra zijn voldoende voorzieningen en procedures voor therapeutische aderlating gemakkelijk in te richten. Hier is ook altijd een arts aanwezig. Voor de perifere donorteam (waarbij slechts enkele keren per jaar bloedinzamelingen plaatsvinden) is dit aanzienlijk moeilijker tot niet uitvoerbaar.
- De logistieke, financiële en GMP-consequenties van aderlatingprocedures voor PH-patiënten in de bloedbanken moeten in kaart worden gebracht.
- Er is vraag naar bloed voor controles, standaarden en wetenschappelijk onderzoek zoals bijvoorbeeld in ziekenhuislaboratoria. Gebruik van PH-bloed voor dit doel leidt niet tot verhoogde risico's voor de ontvangers van bloed. Financiering door de afnemers ervan kan worden gevraagd. Indien het bloed daar niet geschikt voor mocht zijn, zal vergoeding door de verzekeraar van de PH-patiënt moeten worden overwogen.
- Behandelingsopties met nieuwe bloedafnametechnieken zoals (dubbele) erythrocytaferese, al dan niet gecombineerd met EPO, kunnen worden onderzocht.
- De kosteneffectiviteit van PH-screening en profylaxe dient in kaart te worden gebracht.
- Een landelijk behandelings- en controleprotocol met goede afbakening van het ziektebegrip dient te worden opgesteld.
- Overleg met behandelaren van PH-patiënten, PH-patiënten, behandelaren van polytransfusés, patiëntenverenigingen, ontvangers van bloedproducten en VWS/IGZ is van groot belang.

Bij de medisch-ethische afweging tussen de veiligheidswaarborgen voor ontvangers van bloed enerzijds en de wensen van hemochromatosepatiënten anderzijds hebben de Medische Advies Raad en de Raad van Bestuur van Sanquin het eerste belang het zwaarst laten wegen, daarbij rekening houdend met een mogelijke precedentwerking voor wat betreft concessies aan het beginsel van vrijwillige, niet-beloonde donatie.

61. Gelet op de prevalentie van hemochromatose onder de Nederlandse bevolking en derhalve ook onder het huidige donorbestand, verdient het aanbeveling trouwe donors, waarbij de diagnose hemochromatose wordt gesteld, niet uit te sluiten van verder donorschap (niveau 4).

Trouwe donors zijn donors, die al lange tijd bij de bloedbank bekend zijn en die betrouwbaar gebleken zijn ten aanzien van de door henzelf verstrekte informatie omtrent alles wat van invloed zou kunnen zijn op de veiligheid van het door hen gedoneerde bloed en als zodanig de meest veilige groep donors vormen. Uitgaande van het feit dat deze donors al vele malen bloed hebben afgestaan voor homologe transfusiedoeleinden, vanuit het bewezen standpunt van volledig vrijwillig en onbaatzuchtig donorschap en er nooit is gebleken, dat donorbloed van deze groep donors in enigerlei opzicht schadelijk is voor de ontvanger, is er geen reden deze trouwe donors uit te sluiten van verder donorschap indien bij hen de diagnose hemochromatose wordt gesteld.

McDonnell rapporteerde, dat 39% van de hemochromatosepatiënten reeds vrijwillig bloeddonor was voor het tijdstip waarop de diagnose werd gesteld en dat 52% van deze patiënten na het stellen van de diagnose trachtte bloed te doneren voor homologe transfusiedoeleinden (McD99a).

62. Het gebruik van donorbloed, afkomstig van hemochromatosepatiënten, voor andere doeleinden dan homologe transfusie, zoals gebruik als controle, standaard en bij wetenschappelijk onderzoek, is zinvol en voorziet in een bestaande behoefte (niveau 4).

Zoals reeds aangegeven in de onderbouwing van stelling 60, hebben de Medische Advies Raad en de Raad van Bestuur van Sanquin geconstateerd, dat er een vraag is naar bloed voor controles, standaarden en wetenschappelijk onderzoek, zoals bijvoorbeeld in ziekenhuislaboratoria. Gebruik van het bloed van deze patiënten voor dit doel leidt niet tot verhoogde risico's voor de ontvangers van dit bloed. De indruk bestaat, dat in ziekenhuislaboratoria de vraag naar het gebruik van bloed voor bovenstaande doeleinden stijgt. Certificering en accreditatie versterken het proces van controle en bewaking en borging van kwaliteit en stellen eisen aan de herkomst van de daarvoor gebruikte materialen. Volgens GMP-eisen in bloedbanken gedoneerd en bewerkt bloed, al of niet van PH-donors afkomstig, voldoet aan de gestelde criteria. Hemochromatosepatiënten kunnen op deze wijze, mits goed voorgelicht, om uiterst zinvolle redenen hun bloed doneren.

63. Indien hemochromatosepatiënten zouden worden toegelaten als reguliere bloeddonor, dient de bloedafname ten behoeve van homologe transfusies plaats te vinden in een Bloedbank en met dezelfde maximale frequentie als geldt voor andere donors (niveau 3-4).

Slechts de Sanquin Bloedbanken in Nederland zijn erkend als inrichtingen waar de bloedafname van donors mag plaatsvinden. Uitgaande van de situatie, dat een hemochromatosepatiënt als donor van heteroloog transfusiebloed is toegelaten, dienen alle aan deze donoren te stellen eisen ten volle overeen te komen met eisen te stellen aan reguliere donoren. Er is ten eerste geen noodzaak om aan hemochromatose-donoren andere eisen te stellen dan aan reguliere donoren en ten tweede is het nu juist de bedoeling om hemochromatose-donoren te kunnen beschouwen als reguliere donoren. Strenge GMP-eisen in de bloedbanken verzetten zich tegen een apart circuit voor een specifieke groep donoren. Dit geldt evenzeer ten aanzien van de maximale afnamefrequentie; als donor geldt de eis die voor alle donors geldt. Of een hemochromatosepatiënt om therapeutische redenen vaker een flebotomie moet ondergaan staat hier in feite los van. Bij de donorkeuring zal telkens moeten worden uitgemaakt of, gelet op de eventuele therapeutische extra flebotomieën, op dat moment een reguliere bloeddonatie verantwoord is.

Ook in bijvoorbeeld Canada geldt de verplichting dat hemochromatosepatiënten als donors uitsluitend kunnen doneren in een bloedbank en met dezelfde frequentie als andere donors (Con99).

64. *Gelet op de Nederlandse situatie en het gestelde in stelling 63, is vergroting van de bloedvoorraad nagenoeg geen argument als zodanig om hemochromatosepatiënten bloeddonor te laten zijn (niveau 3).*

Een tweede argument, dat gehanteerd wordt bij de overweging om PH patiënten toe te laten als bloeddonor, is het gunstige effect op de bloedvoorraad. Anders dan in Nederland heerst in bijvoorbeeld de VS een nijpend tekort aan bloeddonors. Barton gebruikte de donorselectiecriteria van de American Association of Blood Banks en stelde vast dat 67% van de hemochromatosepatiënten geschikt was als donor en dat 65% van de therapeutisch afgenomen eenheden bloed geschikt was voor transfusie (Bar99). Levstik vond een geschiktheid als donor bij 67% van 208 onderzochte hemochromatosepatiënten (Lev98). MacDonnell onderzocht de in een periode van een jaar gedoneerde hoeveelheid bloed van hemochromatosepatiënten en schatte dat de potentiële jaarlijkse bijdrage van PH-patiënten 3 miljoen eenheden zou kunnen bedragen op een totaal benodigde jaarlijks hoeveelheid van 12 miljoen eenheden in de VS (McD99a). Anderen kwamen tot aanzienlijk lagere schattingen (Con99). Blacklock et al. stelden vast in een onderzoek bij 74 hemochromatosepatiënten, dat 30 van hen (40%) voldeden aan de criteria voor bloeddonorschap en alle 30 (100%) bereid waren donor te worden (Bla00). Adams stelde vast dat een mogelijk donorschap voor PH-patiënten een gunstig effect heeft op de kosteneffectiviteit van een bevolkingsonderzoek op hemochromatose (Ada95). In Nederland is er momenteel in algemene zin geen tekort aan bloeddonors.

65. *Gelet op de wensen van en de voordelen voor hemochromatosepatiënten dienen deze in staat te worden gesteld om therapeutische aderlatingen te ondergaan in het klinisch-chemisch laboratorium van het eigen ziekenhuis, waarbij het afgenomen bloed nadrukkelijk niet kan worden gebruikt voor homologe transfusiedoeleinden (niveau 4).*

Op dit moment bieden veel klinisch-chemische ziekenhuislaboratoria de mogelijkheid, dat bij PH-patiënten op verzoek van de behandelaar therapeutische aderlatingen worden verricht. Enerzijds belemmert dit het eventuele gebruik van het afgenomen bloed ten behoeve van homologe transfusie, immers voor dit doel bestemd bloed dient te worden afgenomen in een erkende bloedbank (stelling 63), anderzijds voorziet deze mogelijkheid in de sterke behoefte van de patiënt om in het eigen ziekenhuis de therapeutische aderlating te ondergaan. Deze behoefte wordt vooral ingegeven door de vertrouwdeheid met het eigen ziekenhuis, het ontbreken van de noodzaak tot reizen, de

kleinschaligheid, het gemakkelijk maken van afspraken, de korte lijnen, de specifieke wensen van de behandelaar, etc.

6. Literatuur

- 00 Hemochromatosis. Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment. From Acton and Hartman Genetic counselling for hemochromatosis. Chapter 56. 574-80. ISBN 0521-593808.
- Ada00 Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE, et al. Population screening for hemochromatosis: a comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary blood donors. *Hepatology* 2000; 31: 1160-1164.
- Ada01 Adams PC. Is there a threshold of hepatic iron concentration that leads to cirrhosis in C282Y Hemochromatosis? *Gastroenterology* 2001; 96: 567-569.
- Ada95 Adams PC, Gregor JC, Kertesz AE, et al. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a thirty-year database. *Gastroenterology* 1995; 109: 177-188.
- Ada97 Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, et al. The relation between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997; 25: 162-166.
- Ada98a Adams PC. Hemochromatosis: new insights in pathogenesis and diagnosis following the discovery of the gene. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1998; 35: 239-273.
- Ada98b Adams PC. Implications of genotyping of spouses to limit investigation in children in genetic haemochromatosis. *Clin Genet* 1998; 53: 176-178.
- Ada99a Adams PC. Role of genetic testing and liver biopsy in the diagnosis of hemochromatosis. *Cur Gastroenterol Rep* 1999; 1: 27-29.
- Ada99b Adams PC, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1593-1600.
- And99 Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-1995.
- Ass97 Assy N, Adams PC. Predictive value of family history in diagnosis of Hereditary Hemochromatosis. *Digestive Diseases and Sciences* 1997; 42: 1312-1315.
- Bac 97 Bacon BR. Diagnosis and management of Hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 995-999.
- Bac01 Bacon BC. Hemochromatosis: diagnosis and management. *Gastroenterology* 2001; 120: 718-725.
- Bac99 Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM, et al. HFE-genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999; 130: 953-962.
- Bar98a Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 932-939.
- Bar98b Barker LF, Westphal RG. Voluntary, non-remunerated blood donation: still a world health goal? (editorial). *Transfusion* 1998; 38: 803-806.
- Bar99 Barton J, Grindon A, Barton N, Bertoli L. Hemochromatosis probands as blood donors. *Transfusion* 1999; 39: 578-585.
- Bas86 Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986; 6: 24-29.
- Bei92 Beilby J, Olynyk J, Ching S, et al. Transferrin index: an alternative method for calculating the iron saturation of transferrin. *Clin Chem* 1992; 38: 2078-2081.

- Beu00 Beutler E, Felitti V, Gelbart T, et al. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern Med* 2000; 133: 329-337.
- Beu02 Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845 G to A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutations in the USA (Comment appeared in *Lancet* 2002; 360: 412-414). *Lancet* 2002; 359: 211-218.
- Bha00 Bhavani M, Lloyd D, Bhattacharyya A, et al. Screening for genetic haemochromatosis in blood samples with raised alanine aminotransferase. *Gut* 2000; 46: 707-710.
- Bia00 Biasin MR, Bertin T, Sardeo G, et al. Improved molecular diagnosis of hereditary hemochromatosis using a DNA enzyme immunoassay. *Clin Chem* 2000; 46: 711-712.
- Bla00 Blacklock HA, Dewse M, Bollard C, et al. Blood donation by healthy individuals with haemochromatosis. *N Z Med J* 2000; 113: 77-78.
- Bol99 Bollhalder M, Mura C, Landt O, et al. Lightcycler PCR assay for simultaneous detection of the H63D and S65C mutations in the HFE hemochromatosis gene based on opposite melting temperature shifts. *Clin Chem* 1999; 45: 2275-2278.
- Bom02 Bomford A. Genetics of haemochromatosis. *Lancet* 2002; 360: 1673-1681.
- Bon90 Bonkovsky HL, Slaker DP, Bills EB, et al. Usefulness and limitations of laboratory and hepatic imaging studies in iron-storage disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 1079-1091.
- Bon99 Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212: 227-234.
- Bor00 Borst E. De toepassing van genetica in de gezondheidszorg. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2000.
- Bra96a Bradley LA, Haddow JE, Palomaki GE. Population screening for hemochromatosis: expectations based on a study of relatives of symptomatic patients. *J Med Screen* 1996; 3: 171-177.
- Bra96b Bradley LA, Haddow JE, Palomaki GE. Population screening for hemochromatosis: a unifying analysis of published intervention trials. *J Med Screen* 1996; 3: 178-184.
- Bri00 Brissot P, Guyader D, Loreal O, et al. Clinical aspects of hemochromatosis. *Transfusion Science* 2000; 23: 193-200.
- Bri82 Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW, et al. Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 1982; 307: 1671-1675.
- Bri98 Brissot P, Moirand R, Guyader D, et al. Hemochromatosis after the gene discovery: revisiting the diagnostic strategy. *J Hepatology* 1998; 28: 14-18.
- Bru00 Brunt EM, Olynyk J, Britton RS, et al. Histological evaluation of iron in liver biopsies: relationship to HFE-mutations. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1788-1793.
- Bul00 Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1529-1535.
- Bur00 Burke W, Imperatore G, McDonnell SM, et al. Contribution of different HFE genotypes to iron overload disease: a pooled analysis. *Gen Med* 2000; 2: 271-277.
- Cam00 Camaschella C, Roetto A, Cali A, et al. The gene TRF2 is mutated in a new type of hemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000; 25: 14-15.
- Car97 Carella M, D'ambrosio L, Totaro A, et al. Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 828-832.
- Cha82 Chapman RW, Morgan MY, Laulight M, et al. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 909-916.
- Cog98 Cogswell ME, McDonnell SM, Houry MJ, et al. Iron overload, public health, and genetics: evaluating the evidence for hemochromatosis screening. *Ann Intern Med* 1998; 129: 971-979.
- Con99 Conry-Cantilena C, Klein HG. Hemochromatosis subjects as blood and tissue donors. In Barton JC, Edwards CQ, Eds. *Hemochromatosis*. Cambridge UK: Cambridge University Press 1999.
- Cra98 Crawford AHG, Leggett BA, Powell LW. Hemochromatosis. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1998; 12: 209-226.
- Cur00 Curtis D. C282Y mutation and type 2 diabetes. Study was much too small for inferences to be drawn. *BMJ* 2000; 321: 1288-1289.
- Cur97 Current good manufacturing practice for blood and blood components. 21 CFR 606.212, 5(i)-(iii), 1997.
- Deu89 Deursen CThBM van. Iron content of liver tissue. 1989, Proefschrift Rijksuniversiteit Limburg.
- Deu93a Deugnier YM, Turlin B, Powell LW, et al. Differentiation Between Heterozygotes and Homozygotes in Genetic Hemochromatosis by Means of a Histological Hepatic Iron Index: A Study of 192 Cases. *Hepatology* 1993; 17: 30-34.
- Deu93b Deugnier YM, Gruyader D, Crantock L, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical pathological and pathogenic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993; 104: 228-234.
- Deu97 Deugnier Y, Turlin B, Quilleuc D le, et al. A reappraisal of hepatic siderosis in patients with end-stage cirrhosis: practical implications for the diagnosis of Hemochromatosis. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 669-675.
- DiB92 Di Bisceglie A, Axiotis CA, Hoofnagle JH, et al. Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2108-2113.
- Dis99 Distant S, Berg JP, Lande K, et al. High prevalence of the hemochromatosis-associated Cys282Tyr HFE gene mutation in a healthy Norwegian population in the city of Oslo, and its phenotypic expression. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 529-534.
- Don00 Donohoe GG, Laaskonen M, Pulkki K, et al. Rapid single-tube screening of the C282Y hemochromatosis mutation by real-time multiplex allele-specific PCR without fluorescent probes. *Clin Chem* 2000; 46: 1540-1547.
- Don93 Donald PS. Laboratory evaluation of iron overload. *Hematology Clinical and Laboratory Practice*; eds. Bick et al, Mosby 1993.
- EAS00 EASL International Consensus Conference on Hemochromatosis. *J Hepatology* 2000; 33: 485-504.
- Eas98 Eastlund T. Monetary blood donation incentives and the risk of transfusion-transmitted infection. *Transfusion* 1998; 38: 874-882.
- Eck94 Eckfeldt JH, Witte DL. Serum iron: Would Analytical Improvement Enhance Patient Outcome. *Clin Chem* 1994; 40: 505-507.
- Edw88 Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, et al. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318: 1355-1362.
- Edw89 Edwards CQ, Griffen LM, Kaplan J, et al. Twenty-four hour variation of transferrin saturation in treated and untreated hemochromatosis homozygotes. *J Intern Med* 1989; 226: 373-379.
- Ell01 Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, et al. Prevalence of hereditary hemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet* 2001; 358: 1405-1409.

- ELS00 El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for Hereditary Hemochromatosis in Siblings and Children of Affected patients. A cost-effective analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 261-269.
- Emo99 Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH, et al. Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clin Chem* 1999; 45: 340-346.
- Far01 Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, Taioli E, Valenti L, Fiorelli G. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2448-2455.
- Fed96 Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399-408.
- Fis99 Fischer R, Tiemann et al. Assessment of iron stores in children with transfusion siderosis by biomagnetic liver susceptometry. *Am J Hematol* 1999; 60: 289-299.
- Fra98 Frayling T, Ellard S, Grove J, Walker M, Hatterley AT. C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 1933-1934.
- Fri93 Friedrich C. Blood donation by patients with hemochromatosis (letter). *JAMA* 1993; 270: 2928-2929.
- Gam97 Gambino R, Desvarieux E, Orth M, et al. The relation between chemically measured total iron-binding capacity concentrations and immunologically measured transferrin concentrations in human serum. *Clin Chem* 1997; 43: 2408-2412.
- Gan94 Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1994; 193: 533-538.
- Geo96 George PM, Conaghan C, Angus HB, et al. Comparison of histological and biochemical hepatic iron indexes in the diagnosis of genetic haemochromatosis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 159-163.
- Gil02 Giltay JC. Hoe moet een patiënt geïnformeerd worden als DNA-diagnostiek wordt overwogen (bijvoorbeeld bij HFE-gen bij verdenking hemochromatose)? *Internisten Vademecum* 2002; 20.
- Goc02 Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, et al. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D haemochromatosis mutation. *Gastroenterology* 2002; 122: 646-651.
- Got00 Gottschalk R, Wigand R, Dietrich CF, et al. Total iron-binding capacity and serum transferrin determination under the influence of several clinical conditions. *Clin Chim Acta* 2000; 293: 127-138.
- Gra96 Graudal N, Milman N, Galloe AM, et al. Distribution of liver haemosiderin iron in 187 patients with various types of hepatic diseases. *APMIS* 1996; 104: 220-226.
- GRr98 Gezondheidsraad. DNA-diagnostiek. Den Haag. Gezondheidsraad, 1998; publicatienr 1998/11.
- GRr99 Gezondheidsraad: Vroege opsporing van ijzerstapelingsziekte. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr 1999/21.
- Guy92 Guyader D, Gandon Y, Robert JY, et al. Magnetic resonance imaging and assessment of liver iron content in genetic hemochromatosis. *J Hepatology* 1992; 15: 304-308.
- Guy98 Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Non-invasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 115: 929-936.
- Han01 HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGe review. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 193-206.
- Hen82 Hengeveld P, Zuyderhoudt FMJ, Jöbys AC, et al. Some aspects of iron metabolism during acute viral hepatitis. *Hepato-gastroenterol* 1982; 29: 138-141.
- Hic00 Hickman PE, Hourigan LF, Powell LW, et al. Automated measurement of unsaturated iron binding capacity is an effective screening strategy for C282Y homozygous haemochromatosis. *Gut*. 2000; 46: 405-409.
- Hue87 Huebers HA, Eng MJ, Josephson BM, et al. Plasma iron and transferrin iron-binding capacity evaluated by colorimetric and immunoprecipitation methods. *Clin Chem* 1987; 33: 273-277.
- Jac00 Jackson HA, Carter K, Guttridge MG, et al. Haemochromatosis-HFE mutations and iron status in 10.000 blood donors from South Wales. *Br J Haematol* 2000; 108 (suppl 1): 47-48.
- Jac03 Jacobs EMG, de Vries RA, Elving LD, Stalenhoef AFH, Swinkels DW. Valkuilen in de diagnostiek van primaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2003 in druk.
- Jef99a Jeffrey G, Adams PC. Blood from patients with hereditary hemochromatosis - a wasted resource? *Transfusion* 1999; 39: 549-550.
- Jef99b Jeffrey GP, Chakrabarti S, Hegele RA, Adams PC. Polymorphism in intron 4 of HFE may cause overestimation of C282Y homozygote prevalence in hemochromatosis. *Nat Genet* 1999; 22: 325-326.
- Kat01 Kato J, Fujikawa K, Kanda M, et al. A mutation in the iron-responsive element of H-ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 191-197.
- Kok02 Kok de JB, Wiegerinck ETG, Giesendorf BAJ, Swinkels DW. Rapid genotyping of single nucleotide polymorphisms using novel minor groove binding DNA oligonucleotides (MGB-probes). *Human Mut* 2002; 19: 554-559.
- Kow97 Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR, et al. Utility of hepatic iron index in american patients with hereditary hemochromatosis: a multicenter study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1270-1277.
- Kre00 Kreeftenberg jr. HG, Mooyaart L, Huizenga JR, et al. Quantification of liver iron concentration with magnetic resonance imaging by combining T1-, T2-weighted spin echo sequences and a gradient echo sequence. *Neth J Med* 2000; 56: 133-137.
- Kre86 Kreeftenberg HG. *Leverijzer: pathologie en diagnostiek*. Proefschrift 1986, Rijksuniversiteit Groningen.
- Lee95 Lee MH, Means RT. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995; 566-571.
- Les01 Leschot N. De toepassing van genetica in de gezondheidszorg; een nota van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Tweede Kamer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 123-125.
- Lev98 Levstik M, Adams PC. Eligibility and exclusion of hemochromatosis patients as voluntary blood donors. *Can J Gastroenterol* 1998; 12: 61-63.
- Lie01 Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med* 2001; 22: 1-87.
- Loo98 Looker AC, Johnson CL. Prevalence of elevated serum transferrin saturation in adults in the United States. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 940-945.
- Lot99 Lotz J, Hafner G, Prellwitz W. Reference values for a homogeneous ferritin assay and traceability to the 3rd international recombinant standard for ferritin (NIBSC Code 94/572). *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 821-825.
- Lud93 Ludwig J, Batts KP, Moyer TP, et al. Liver biopsy diagnosis of homozygous hemochromatosis: a diagnostic algorithm. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 263-267.
- Lud97 Ludwig J, Hashimoto E, Porayko MK, et al. Hemosiderosis in cirrhosis: A study of 447 native livers. *Gastroenterology* 1997; 112: 882-888.

- Lyn97 Lynas C. A cheaper and more rapid polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method for the detection of the HLA-H gene mutations occurring in hereditary hemochromatosis. *Blood* 1997; 90: 4235-4236.
- Lyo01 Lyon Y, Frank EL. Hereditary hemochromatosis since discovery of the HFE gene. *Clin Chem* 2001; 47: 1147-1156.
- Mac98 MacPherson J. On volunteer donors and the pursuit of a safe blood supply. *ABC Newsletter* 1998; 38: 15-18.
- Mar00 Marziliano N, Bevlacqua E, Pirulli D, et al. Single tube melting temperature assay for rapid and sensitive detection of the most frequent hemochromatosis mutations, C282Y and H63D. *Haematol* 2000; 85: 990-991.
- Mar99 Martens A, Dannenberg J, Gerrits J. Kwaliteitsbewust werken met moleculair biologische technieken. *Ned T Klin Chemie* 1999; 24: 329-334.
- McD98a McDonnell SM, Witte DL, Cogswell ME, et al. Strategies to increase detection of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 987-992.
- McD98b McDonnell SM, Phatak PD, Felitti V, et al. Screening for hemochromatosis in primary care settings. *Ann Intern Med* 1998; 129: 962-970.
- McD99a McDonnell SM, Grindon AJ, Preston BL, et al. A survey of phlebotomy among persons with hemochromatosis. *Transfusion* 1999; 39: 651-6.
- McD99b McDonnell SM, Hover A, Gloe D, et al. Population-based screening for hemochromatosis using phenotypic and DNA testing among employees of health maintenance organizations in Springfield, Missouri. *Am J Med* 1999; 107: 30-37.
- McF95 McFarlane JD, Vreugdenhil GR, Doornbos J, et al. Idiopathic hemochromatosis: magnetic resonance signal intensity ratio's permit non-invasive diagnosis of low levels of iron overload. *Neth J Med* 1995; 47: 49-53.
- McL82 McLaren CJ, Bett JH, Nye JA, et al. Congestive cardiomyopathy and haemochromatosis – rapid progression possibly accelerated by excessive ingestion of ascorbic acid. *Aust N Z J Med* 1982; 12: 187-188.
- McL98 McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 543-549.
- Med01 Medische Advies Raad Sanquin 2001: Primaire hemochromatose en bloeddonatie. Amsterdam: Stichting Sanquin Bloedvoorziening.
- Mil94 Milman N, Graudal N, Hegnhøj J, et al. Relationship among serum iron status markers, chemical and histochemical liver iron content in 117 patients with alcoholic and non-alcoholic hepatic disease. *Hepato-gastroenterol* 1994; 41: 20-24.
- Mil95 Milman N, Albeck MJ. Distinction between homozygous and heterozygous subjects with hereditary hemochromatosis using iron status markers and receiver operating characteristic (ROC) analysis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 95-98.
- Moi97a Moirand R, Adams PC, Bicheler V, et al. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med* 1997; 127: 105-110.
- Moi97b Moirand R, Mortaji AM, Loréal O et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *The Lancet* 1997; 349: 95-97.
- Moi99 Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P et al. Phenotypic expression of HFE mutations: a French study of 1110 unrelated iron overloaded patients and relatives. *Gastroenterology* 1999; 116: 372-377.
- Mon01 Montosis, Donovan A, Totaro A, et al. Autosomal dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest* 2001; 108: 619-623.
- Mur99 Mura C, Ragueneas O, Férec C. HFE mutation analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood* 1999; 8: 2502-2505.
- Nan00 Perez de Nanclares G, Castano L, Gaztambide S, Bilbao JR, Pi J, Gonzalez ML, Vazquez JA. Excess iron storage in patients with type 2 diabetes unrelated to primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 890-891.
- Nie00 Nielsen P, Günter U, Dürken M, et al. Serum ferritin iron in iron overload and liver damage: Correlation to body iron stores and diagnostic relevance. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 413-418.
- Nie96 Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-1119.
- Nie98 Niederau C, Niederau CM, Lange S, et al. Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in Western Germany. *Ann Intern Med* 1998; 128: 337-345.
- Nie99 Niederau C, Erhardt A, Häussinger D, et al. Hemochromatosis and the liver. *J Hepatology* 1999; 30: 6-11.
- Nja01 Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* 2001; 28: 213-214.
- O'B90 O'Brien T, Barrett B, Murray DM, et al. Usefulness of biochemical screening of diabetes patients for hemochromatosis. *Diabetes Care* 1990; 13: 532-534.
- Ols84 Olsson KS, Eriksson K, Ritter B, et al. Screening for iron overload using transferrin saturation. *Acta Med Scand* 1984; 215: 105-112.
- Oly90 Olynyk J, Hall P, Sallie R, et al. Computerized measurement of iron in liver biopsies: a comparison with biochemical iron measurement. *Hepatology* 1990; 12: 26-30.
- Oly99 Olynyk J, Cullen DJ, Aquilia S, et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Eng J Med* 1999; 341: 718-724.
- Pha98 Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF, Dunnigan K, O'Leary MT, Braggins C, Cappuccio JD. Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16031 primary care patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 954-961.
- Pie02 Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G403-G414.
- Pie99 Pietrangelo A, Montosi G, Totaro A, et al. Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 725-732.
- Poi00 Pointon JJ, Wallace D, Merryweather-Clarke AT, Robson KJ. Uncommon mutations and polymorphism in the hemochromatosis gene. *Genet Test* 2000; 4: 151-161.
- Pow98 Powel LW, Bassett ML. Hemochromatosis: diagnosis and management after the cloning of the HFE gene. *Aust N Z J Med* 1998; 28: 159-163.
- Pow99 Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Hemochromatosis in the new millennium. *J Hepatology* 1999; 32 (suppl. 1): 48-62.
- Pre98 Press RD, Flora K, Gross C, et al. Direct HFE (HLA-H) Mutation analysis vs Quantitative Iron Assays for the Diagnosis of Hereditary Hemochromatosis. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 577-584.
- Pro00 Provan D, Weatherall D. Red Cells II: acquired anemias and polycythemia. *Lancet* 2000; 355: 1260-1268.
- Ris97 Risch N. Hemochromatosis, HFE and genetic complexity [letter]. *Nat Genet* 1997; 17: 375-376.
- Roy99 Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000; 96: 4020-4027.
- Sac99 Sacher RA. Hemochromatosis and blood donors: a perspective. *Transfusion* 1999; 39: 551-554.

- Sal91 Sallie RW, Reed WD, Shilkin KB. Confirmation of the efficacy of hepatic tissue iron index in differentiating genetic haemochromatosis from alcoholic liver disease complicated by alcoholic haemosiderosis. *Gut* 1991; 32: 207-210.
- She98 Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and assessment of iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.
- Ski87 Skikne BS, Cook JD. Screening test for iron overload. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 840-843.
- Str00 Strohmeyer G, Niederau C. Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment. Source: Hemochromatosis. Diabetes mellitus and hemochromatosis. Chapter 25. p. 268-77. Zie ref 00
- Sum90 Summers KM, Halliday JW, Powell LW. Identification of homozygous hemochromatosis subjects by measurement of hepatic iron index. *Hepatology* 1990; 12: 20-25.
- Swi00a Swinkels DW, Marx JJM. Bij welke serumferritineconcentratie is het zinvol aderlaten te doen, ter behandeling van primaire hemochromatose. *Internisten Vademecum* 2001 (no 9).
- Swi00b Swinkels DW, Hart W, Marx JJM. Wat is de plaats van het leverbiopt bij de diagnostiek van primaire hemochromatose. *Internisten Vademecum* 2001 (no 9).
- Swi99a Swinkels DW, Marx JJM. Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1404-1408.
- Swi99b Swinkels DW, Marx JJM. Welke parameters (ferritine, transferrine) moet men hanteren bij de follow-up van hemochromatose? Welke waarden zijn na te streven bij behandeling? *Internisten Vademecum* 1999; 17.
- Swi03 Swinkels DW, Jacobs EMG. Van gen naar ziekte; HFE-mutaties bij primaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 2003; 147: 652-656.
- Tan99 Tan L, Khan MK, Hawk III JC. Use of blood therapeutically drawn from hemochromatosis patients. *Transfusion* 1999; 39: 1018-1026.
- Tav01 Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33: 1321-1328.
- Tav99 Tavill SA. Clinical implications of the hemochromatosis gene. *N Eng J Med* 1999; 341: 755-756.
- Tho97 Thorpe SJ, Walker D, Arosio P, et al. International collaborative study to evaluate a recombinant L ferritin preparation as an International Standard. *Clin Chem* 1997; 43: 1582-1587.
- Tie94 Tietz NW, Rinker AD, Morrison SR. When is a serum iron really a serum iron? The status of serum iron measurements. *Clin Chem* 1994; 40: 546-551.
- Tow02 Townsend A, Drakesmith H. Role of HFE in iron metabolism, hereditary haemochromatosis, anaemia of chronic disease, and secondary iron overload. *Lancet* 2002; 359: 786-790.
- Tsu00 Tsui WM, Lam PW, Lee KC, et al. The C282Y mutation of the HFE gene is not found in Chinese haemochromatosis patients: multicentre retrospective study. *Hong Kong Med J* 2000; 6: 153-158.
- Tur98 Turlin B, Deugnier YM. Evaluation and interpretation of iron in the liver. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1998; 15: 237-245.
- USG98 US General Accounting Office. Blood supply: transfusion-associated risks. Washington, DC: Government Printing Office, September 1998.
- Ver98 Vernet M, Le Gall JY. Transferrin saturation and screening of genetic hemochromatosis. *Clin Chem* 1998; 44: 360-362.
- VWS02 Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering. Ministerie van VWS, juli 2002, concept.
- Wal02 Wallace DF, Walker AP, Pietrangelo A, et al. Frequency of the S65C mutation of HFE and iron overload in 309 subjects heterozygous for C282Y. *J Hepat* 2002; 36: 474-479.
- Wei66 Weintraub LR, Conrad ME, Crosby WH. The treatment of hemochromatosis by phlebotomy. *Med Clin North Am* 1966; 50: 1579-1590.
- Wit 96 Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, et al. Practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta* 1996; 245: 139-200.
- Wor01 Worwood M. What is the role of genetic testing in diagnosis of hemochromatosis? *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 3-19.
- Wor80 Worwood M. Serum ferritin. In: Iron in biochemistry and medicine II. Jacobs A, Worwood M, eds. London Academic Press 1980; 203-244.
- Wor83 Worwood M. Iron and hemochromatosis. *J Inher Metab Dis* 1983; 6 suppl.1: 63-69.
- Wor86 Worwood M. Serum ferritin. *Clin Sci* 1986; 70: 215-220.
- Wor91 Worwood M, Darke C, Trenchard P. Hereditary hemochromatosis and blood donations (letter). *BMJ* 1991; 302: 593.
- Wor97 Worwood M. The laboratory assessment of iron status - an update. *Clin Chim Acta* 1997; 259: 3-23.
- Yam96 Yamanishi H, Iyama S, Amino N. Ferritin iron interferes with recommended method for measuring serum iron. *Clin Chem* 1996; 42: 2042-2043.
- Zuy78a Zuyderhoudt FMJ, Boers W, Linthorst C, et al. An enzyme-linked immunoassay for ferritin in human serum and rat plasma and the influence of the iron in serum ferritin on serum iron measurement, during acute hepatitis. *Clin Chem Acta* 1978; 88: 37-44.
- Zuy78b Zuyderhoudt FMJ, Linthorst C, Hengeveld P. On the iron content of human serum ferritin, especially in acute viral hepatitis and iron overload. *Clin Chem Acta* 1978; 90: 93-99.
- Zuy84 Zuyderhoudt FMJ, Linthorst C. The microheterogeneity of human liver and serum ferritins measured on minute amounts of ferritin in crude samples. *Ann Clin Biochem* 1984; 21: 471-476.
- Zuy93 Zuyderhoudt FMJ. Ferritin in serum en cellen in relatie tot de ijzerstofwisseling. *Ned Tijdschr Klin Chemie* 1993; 18: 21-23.

7. Lijst met afkortingen

- AAS Atoomabsorptiespectrometrie
CBO Centraal Begeleidingsorgaan
EASL European Association for the Study of the Liver
EPO Erythropoëetine
GMP Good Manufacturing Practice
HCC Hepatocellulair carcinoom
HII Hepatic iron index
IFCC International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IGZ Inspectie voor de Gezondheidszorg
KGC Klinisch-genetisch centrum
MRI Magnetic resonance imaging
MW Molecular weight
NASH Non-alcoholische steatohepatitis
NHG Nederlands Huisartsen Genootschap
NIBSC National Institute for Biological Standards and Controls
NVKC Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
PH Primaire hemochromatose
SKZL Stichting Kwaliteitsbewaking Ziekenhuis Laboratoria
TIJBC Totale ijzerbindingscapaciteit
TS Transferrinesaturatie
UIBC Unsaturated iron-binding capacity
VC Variatiecoëfficiënt
VWS Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn & Sport