

# Een praktische aanpak van ijzerstapeling

**Auteurs** A.W. Rijneveld en M.H. Cnossen

**Trefwoorden** hemochromatose, hemoglobinopathie, ijzer, ijzerchelatie, orgaanschade

## Samenvatting

Ijzerstapeling is het gevolg van een overschot aan ijzer door primaire of secundaire hemochromatose. Indien geen ontijzeringsbehandeling gestart wordt, kan dit aanleiding geven tot orgaanschade van in het bijzonder de lever en het hart, maar ook van verschillende andere orgaansystemen. De uitgebreide orgaanschade die in vele organen kan optreden wordt in dit artikel besproken. Wij adviseren ieder jaar onderzoek te doen naar ijzerstapeling om vroegtijdig behandeling te kunnen starten en complicaties te beperken. Behandelopties zijn flebotomie en medicamenteuze ontijzering. Hoewel flebotomie

de eerste keus is bij primaire hemochromatose, is dit vaak niet mogelijk bij patiënten met ernstige anemie. Deze patiënten worden behandeld met ijzerchelatietherapie, met als eerste keuze langdurige nachtelijke subcutane toediening van deferoxamine. Gelukkig zijn er nu ook orale ijzerchelatoren beschikbaar (deferiprone en deferasirox), waardoor de compliantie sterk verbetert en er een efficiëntere ontijzering mogelijk is met een evidente toename van de levensverwachting, in het bijzonder bij patiënten met een homozygote  $\beta$ -thalassemie.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2009;6:182-9)

## Inleiding

Ijzer is essentieel voor elke cel om te kunnen functioneren; het lichaam is dan ook zeer zuinig op de ijzervoorraden en probeert ijzer te allen tijde te resorberen. Het is onder andere nodig voor de samenstelling van haem in hemoglobine en myoglobine waardoor het zuurstoftransport en de zuurstofopslag gewaarborgd worden. Ook is ijzer noodzakelijk voor het functioneren van verschillende enzymsystemen betrokken bij de DNA-synthese, het energiemetabolisme en het immuunsysteem. Een te hoge concentratie ijzer is echter toxisch voor de organen. Indien de ijzerbindingscapaciteit van transferrine overschreden wordt, ontstaat er zogenaamd niet-transferrinegebonden ijzer dat zuurstofradicalen kan vormen en aanleiding geeft tot ernstige celbeschadiging en celdood. In dit artikel zullen achtereenvolgens ziektebeelden worden besproken die met ijzerstapeling gepaard gaan, de complicaties hiervan, mogelijke diagnostische testen en de therapeutische mogelijkheden ter voorkoming van de complicaties.

De totale hoeveelheid ijzer in het lichaam bedraagt 3 gram; 60% hiervan is aanwezig in het hemoglo-

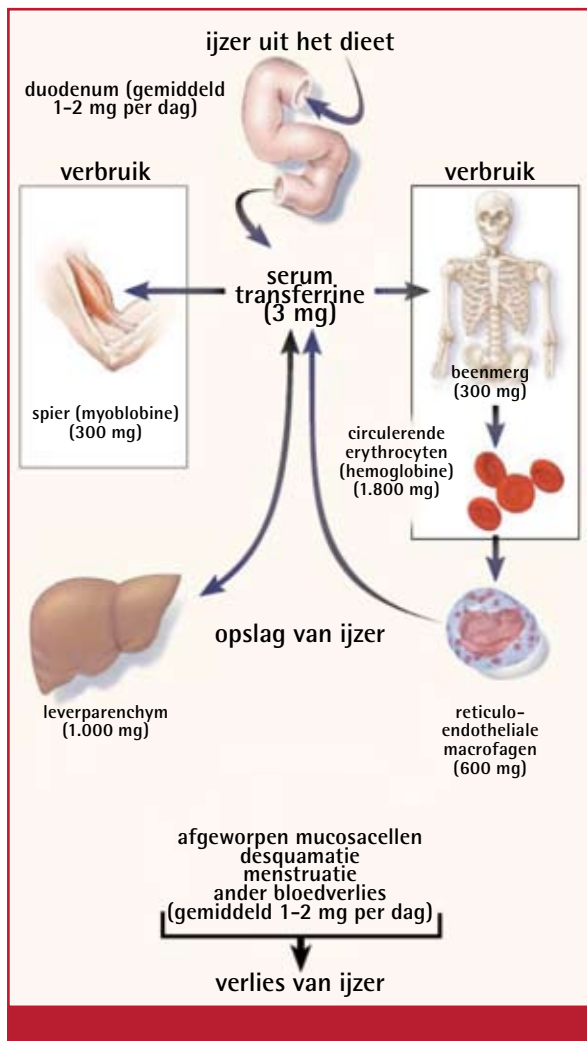
bine, 10-15% in het myoglobine en 20-25% is opgeslagen als ferritine en hemosiderine in de erythroïde voorlopercellen en het reticulo-endotheliale systeem van de lever en de milt. Dagelijks wordt er 1-2 mg ijzer uit de voeding opgenomen door de enterocyten in het duodenum. Het circuleert vervolgens in het plasma gebonden aan transferrine (zie *Figuur 1* op pagina 183). Onder normale omstandigheden is transferrine voor ongeveer 20-30% verzadigd met ijzer. Na opname in de lever en andere opslagplaatsen, wordt het ijzer opgeslagen in de vorm van ferritine of gebruikt als bouwsteen voor hemo- of myoglobine. Het 'vrije' transferrine gaat opnieuw de circulatie in om ijzer te binden.

Het verlies aan ijzer bedraagt ongeveer 2 mg per dag door transpireren, afstoting van huid- en darm-epitheelcellen en menstrueel bloedverlies. De ijzervoorraad wordt in evenwicht gehouden door de variabele absorptie van ijzer uit de darm.<sup>1</sup>

## Ziektebeelden die gepaard gaan met ijzerstapeling

### Primaire hemochromatose

De meest voorkomende oorzaak van ijzerstapeling is



**Figuur 1.** IJzerverdeling. Normaal komt er 1-2 mg ijzer het lichaam in via de voeding. Dit verlaat het lichaam ook weer door onder andere verlies van darmepitheelcellen. In plasma is het gebonden aan het eiwit transferrine. Het meeste ijzer bevindt zich als bestanddeel van hemoglobine in de erythroïde voorlopercellen en de rijpe erythrocyten. Een klein deel bevindt zich in het myoglobine van de spier. IJzer wordt voornamelijk opgeslagen in de lever en in macrofagen. (Figuur met toestemming overgenomen uit referentie 1).

primaire of hereditaire hemochromatose. Een aantal specifieke genetische defecten zijn geïdentificeerd. De meest voorkomende vorm (>90%) is het gevolg van een homozygote Cys282Tyr mutatie in het *hemochromatose (HFE)-gen*.<sup>2</sup> Welke rol *HFE* precies speelt in het ijzermetabolisme is niet geheel duidelijk. Opvallenderwijs, verschilt het vóórkomen van dit ziektebeeld per werelddeel. In Nederland is 3,5-35% van de mensen drager voor een *HFE*-mutatie; homozygoot of dubbelheterozygoot voor twee *HFE*-mutaties is 1,5-4,5% van de Noord-Europese bevolking en dan spreken we van primaire hemochroma-

tose. Deze stoornis kan aanleiding geven tot ijzerstapeling en uiteindelijk tot neerslag van ijzer in verschillende organen.<sup>3</sup>

### Secundaire hemochromatose

Deze vorm van ijzerstapeling ontstaat secundair aan een andere ziekte, bijvoorbeeld het myelodysplastisch syndroom, aplastische anemie en sommige hemoglobinopathieën.<sup>4-6</sup> Secundaire hemochromatose is voornamelijk het gevolg van frequente bloedtransfusies. Vijfhonderd ml bloed bevat ongeveer 250 mg ijzer, dit is meer dan honderdmaal de hoeveelheid ijzer die normaliter per dag in de darm wordt opgenomen. In het algemeen kan gesteld worden dat bij ijzerstapeling door transfusies orgaanschade sneller optreedt dan bij primaire hemochromatose.

$\beta$ -thalassemia major is het gevolg van het geheel ontbreken of de abnormale synthese van de  $\beta$ -globineketens van het hemoglobinemolecuul. Deze aandoening kenmerkt zich door een ernstige hemolytische anemie met transfusieafhankelijkheid vanaf het eerste levensjaar. Chronische bloedtransfusies hebben de levensverwachting van deze patiënten sterk verbeterd; vroeger was deze ziekte fataal rond de leeftijd van 5 jaar door groeiachterstand en hartfalen. De huidige overleving van deze patiënten is ongeveer 40 jaar. Dit heeft te maken met de ernstige ijzerstapeling door de vele bloedtransfusies met daardoor orgaandisfunctie. Sinds het implementeren van strikte ijzerchelatie op jonge leeftijd is er een sterke reductie in mortaliteit opgetreden.<sup>7-10</sup>

### Complicaties van ijzerstapeling

IJzerdepositie leidt tot disfunctie van in het bijzonder de lever, het hart, de huid, de gewrichten en de endocriene organen (zie ook *Figuur 2* op pagina 184). Deze worden afzonderlijk besproken.<sup>11</sup>

### Lever

In de lever wordt in eerste instantie ijzer afgezet in de periportale velden, daarna rondom de centrale venen en in de galwegen. Het ijzer geeft aanleiding tot apoptose en necrose van de hepatocyten, leverenzymstoornissen met of zonder hepatomegalie en uiteindelijk ontstaat fibrose en cirrose. Hoe meer en langer er sprake is van ijzerdepositie, hoe meer kans er is op het ontwikkelen van leverschade. Bij hereditaire hemochromatose blijkt leverfalen in 90% van de gevallen

de oorzaak van overlijden. In aanwezigheid van levercirrose is er ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hepatocellulair carcinoom.<sup>12</sup>

## Hart

In het begin leidt ijzerdepositie in het hart tot diastolische disfunctie en een restrictieve cardiomyopathie. In eerste instantie is dit nog reversibel met adequate ontijzeringstherapie. Bij progressieve ijzerstapeling ontstaan echter ritmestoornissen, systolische disfunctie en uiteindelijk hartfalen. Postmortem onderzoek heeft aangetoond dat bij transfusie van >100 eenheden bloed er altijd sprake is van cardiale ijzerstapeling.<sup>13</sup> Tenzij radicale ontijzering wordt toegepast zijn cardiale problemen de meest voorkomende doodsoorzaak bij thalassemiëpatiënten. De ijzerstapeling in de lever (gemeten door drooggewicht per biopsie of MRI) wordt in de klinische praktijk vaak gebruikt als maat voor de systemische ijzerstapeling, maar deze blijkt niet goed te correleren met het ferritinegehalte of de ijzerneerslag in het hart.<sup>14</sup>

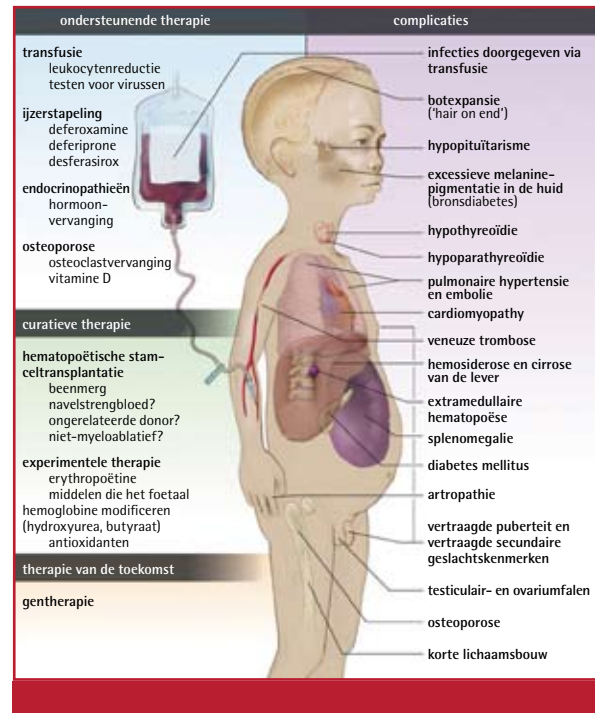
## Huid

In de huid ontstaat een diffuse pigmentatie in de aan licht blootgestelde delen. Dit is een gevolg van een toename van melanocyten in de epidermis van de huid door ijzerdepositie in combinatie met ultraviolette stralen. Overige huidaandoeningen die voorkomen bij hemochromatose zijn huidatrofie en koilonychie.

## Gewrichten en botten

Typisch zijn pijnklachten van de metacarpofalangeale en de proximale interphalangeale gewrichten van de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> straal van de vingers. Ook grotere gewrichten kunnen aangedaan zijn door ijzerdepositie, zoals pols, knie, heup en schouder. IJzer wordt afgezet in de synovia en ook in het kraakbeen met als gevolg degeneratieve veranderingen. Het klinisch beeld lijkt op artrose en is niet afhankelijk van de mate van ijzerstapeling.

Osteoporose/-penie komt frequent voor; bij gemiddeld 40-90% van de patiënten met hemochromatose wordt dit aangetoond. Voorkeurslokalisaties zijn de humerus, lumbale wervelkolom, pols, en de femurkop. Dit is het gevolg van activatie van osteoclasten en bijkomende endocriene stoornissen. Indien dit wordt vastgesteld dienen bisfosfonaten en calcium



**Figuur 2.** Behandeling en complicaties van  $\beta$ -thalassemia major. De anemie bij  $\beta$ -thalassemia major is vaak ernstig en gaat gepaard met ineffektieve erythropoëse waardoor extramedullaire hematopoëse ontstaat. Chronische transfusies zijn een belangrijk onderdeel van de behandeling. IJzerstapeling is het gevolg van bloedtransfusies en het gevolg van verhoogde gastro-intestinale absorptie van ijzer. Deze overmaat aan ijzer leidt tot disfunctie van het hart, de lever, en endocriene organen. (Figuur met toestemming overgenomen uit referentie 11).

in combinatie met vitamine-D-suppletie gestart te worden.<sup>15-17</sup>

## Endocriene organen

Endocrinopathieën zijn een belangrijk gevolg van ijzerstapeling. Vaak zijn al biochemische afwijkingen aanwezig zonder symptomen. Jaarlijkse laboratoriumcontroles zijn dan ook belangrijk om subklinische afwijkingen te detecteren en om door middel van intensieve ijzerchelatie de verschillende functies te optimaliseren. Hypogonadisme is de meest voorkomende hormonale complicatie bij patiënten met  $\beta$ -thalassemia major. Meestal is dit het gevolg van ijzerdepositie in de hypothalamus en hypofyse, leidend tot een hypogonadotroop hypogonadisme met insufficiënte secretie van follikel stimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH). Ook kan ijzer neerslaan in de gonaden en leiden tot hypergonadotroop hypogonadisme door directe schade aan testes of ovaria. Beiden leiden tot een uitgestelde puberteit,

impotentie, secundaire amenorroe, infertiliteit, libidoverlies, vermoeidheid, slaapstoornissen, afname van het intellect en een veranderde vetverdeling. Hormonale substitutie (met oestrogeen, progesteron, testosteron en groeihormoon) is belangrijk om een normale ontwikkeling te waarborgen, de seksuele functie/fertiliteit te behouden en het ontstaan van osteoporose te voorkomen.

Een gestoord glucosemetabolisme wordt beschreven bij 2,3 tot 24% van de  $\beta$ -thalassemia major patiënten. Dit betreft manifeste diabetes mellitus in 6,5%. Etiologisch ontstaat deze stoornis in het glucosemetabolisme zowel door een verminderde insulineproductie, als door ijzerdepositie in de  $\beta$ -cellen van de pancreas en insulineresistentie door ijzerstapeling in de lever.

Hypothyreoïdie wordt bij 5,6% van de patiënten met  $\beta$ -thalassemia major vastgesteld. Deze disfunctie is het gevolg van ijzerdepositie in de schildklier, leidend tot fibrose met vaak ook vorming van autoantistoffen.<sup>18-20</sup>

### Infectiegevoeligheid

Bij patiënten met ijzerstapeling bestaat een verhoogde vatbaarheid voor bacteriële en schimmelinfecties, in het bijzonder voor *Yersinia enterocolitica* en *Listeria monocytogenes*. Dit is het gevolg van toxische effecten van ijzer op de macrofagen en van het feit dat sommige microben gebaat zijn bij ijzer.

### Diagnostiek

#### Hereditaire hemochromatose

Vroegtijdige diagnosestelling van deze ziekte door bepaling van ferritinegehalte, transferrinesaturatie en DNA-diagnostiek is belangrijk om orgaanschade te voorkomen. Geadviseerd wordt het ferritinegehalte en de transferrinesaturatie te bepalen. Ferritinewaarden  $>300 \mu\text{g/l}$  (of boven de normaalwaarde van de gebruikte assay), in combinatie met een transferrineverzadiging van  $>45\%$  zijn sterk verdacht voor hemochromatose. Bepaalde omstandigheden kunnen deze bepalingen echter beïnvloeden (zoals leverziekten, ontstekingen/infecties, excessief alcoholgebruik, ernstige obesitas en maligniteiten). DNA-diagnostiek wordt pas ingezet als zowel de ferritinewaarde als de transferrinesaturatie verhoogd zijn of als er een sterke verdenking bestaat op ijzerstapeling. Dus niet om de ziekte uit te sluiten. Onderzoek laat namelijk zien dat de relatie tussen het genotype en de klinische expressie van de ziekte wisselend is. Indien een homozygote Cys282Tyr of compound heterozygote (Cys282Tyr/His64Asp)

mutatie wordt aangetoond, is familieonderzoek geïndiceerd. Indien de afwijking bij de familieleden wordt aangetoond (homozygoot/compound heterozygoot), dient het ferritinegehalte en de transferrinesaturatie bepaald te worden. Is deze normaal dan wordt geadviseerd dit bloedonderzoek iedere 3 jaar te herhalen. Wanneer deze afwijkend is, is behandeling noodzakelijk.<sup>2</sup>

#### Secundaire hemochromatose

Wanneer ferritinewaarden  $>1000 \text{ mg/ml}$  zijn gestegen óf als er meer dan 20 eenheden bloed zijn gegeven en de patiënt transfusiebehoefte blijft, dient ijzerchelatie gestart te worden. Om overlevingswinst te behalen met strikte ijzerchelatie dient de levensverwachting meer dan 1 jaar te zijn.

### Diagnostiek ten aanzien van orgaanschade (zie Tabel 1)

#### Lever

Bij alle patiënten met hemochromatose wordt aangeraden jaarlijks leverenzymen te bepalen. Indien deze verhoogd zijn, of als er sprake is van hepatomegalie dient de precieze hoeveelheid ijzer in de lever bepaald te worden. Een leverbiopt is nog altijd de gouden standaard. De mate van fibrose en cirrose kan worden vastgesteld en dit is prognostisch van belang. Inmiddels is ook de MRI zeer geschikt gebleken om ijzer aan te tonen én te kwantificeren in zowel het hart, de lever en de pancreas. Voordelen zijn uiteraard dat deze techniek niet invasief is en dat monitoring in de tijd mogelijk is om het effect van weefselontijzering te beoordelen. In Nederland kan dit vooralsnog slechts in enkele ziekenhuizen. Bij een levercirrose dient tweemaal per jaar  $\alpha$ -foetoproteïnebepaling en een echo van de lever verricht te worden om een hepatocellulair carcinoom in een vroeg stadium te kunnen diagnosticeren.

#### Hart

Ter controle van de hartfunctie wordt geadviseerd jaarlijks een electrocardiogram en echocardiografie te verrichten. Door middel van MRI is het mogelijk in een vroeg stadium diastolische disfunctie te detecteren (echodoppleronderzoek is hier niet voor geschikt) om eventueel ijzerchelatietherapie te starten of te intensiveren. Wanneer er sprake is van functie- of geleidingsstoornissen van het hart is ijzerdepositie in een verder gevorderd stadium.<sup>21</sup>

**Tabel 1. Onderzoek ten aanzien van orgaanschade door hemochromatose.**

1x/jaar	Lever	Hart	Endocrien
laboratorium	leverenzymen α-foetoproteïne (bij cirrose)		FSH, LH, testosteron, oestradiol, groeihormoon (kinderen), cortisol, prolactine, calcium, fosfaat en glucose
functieonderzoek	MRI echo abdomen (bij cirrose) eventueel leverbiopsie	ECG echocardiografie MRI	botdensitometrie (1x/2 jaar)

FSH=follikelstimulerend hormoon, LH=luteïniserend hormoon.

### Osteoporose

Het advies is 1 keer per 2 jaar een botdensitometrie te maken.

### Endocrinopathieën

Jaarlijks dienen de volgende bepalingen gedaan te worden om mogelijke endocriene disfunctie vast te stellen. Voor analyse van de gonadale functies zijn FSH, LH, oestradiol (deze 3 bepalingen gelden voor de vrouwelijke patiënt), testosteron (voor de mannelijke patient) en prolactine van belang. Het groeihormoon, alleen bij kinderen belangrijk, is afkomstig uit de hypofyse en is essentieel voor de groei. Ook cortisol voor het beoordelen van de bijnierfunctie, calcium en fosfaat (bij schildklier) en glucose (pancreas) zijn onderdeel van de endocrinologische evaluatie bij hemochromatose. Indien deze afwijkend zijn, kan suppletie gestart worden in overleg met de endocrinoloog.

Tevens dient ten aanzien van de schildklier jaarlijks thyroïdstimulerend hormoon (TSH), FT4 en FT3 gemeten te worden en bij afwijkende waarden ook de anti-thyroïd antistoffen (anti-TPO). Subklinische hypothyreoïdie (TSH >5 internationale eenheden/ml) met positieve antistoffen dient namelijk ook behandeld te worden met suppletie. Een jaarlijkse evaluatie middels een nuchtere glucosewaarde wordt geadviseerd om in een vroeg stadium te kunnen starten met insulinetherapie om in het bijzonder vasculaire schade te voorkomen.

### Behandelindicaties en therapeutische mogelijkheden

#### Hereditaire hemochromatose

Van belang is tijdig ijzerchelatie te starten om de

schade door ijzerbelasting te beperken. Dit is als het ferritinegehalte verhoogd is (boven de normaalwaarde) en de transferrinesaturatie >45% is. Hierbij is flebotomie de eerste keuze; 1 tot 2x per week 500 ml bloed afnemen tot het ferritine <50 µg/l is. Daarna kan de flebotomiefrequentie op geleide van het ferritinegehalte bepaald worden; vaak komt men uit op eenmaal per 4 maanden.<sup>22</sup>

#### Secundaire hemochromatose

Bij de overweging om ontijzeringstherapie te starten bij secundaire hemochromatose, is de overlevingswinst van de patiënt van belang. De levensverwachting van de patiënt dient minstens een jaar te zijn. Medicamenteuze ontijzering is de eerste keus. Er zijn in Nederland 3 geregistreerde middelen beschikbaar: deferoxamine (Desferal®) (DFO), deferiprone (Ferriprox®) en deferasirox (Exjade®). Het doel van ijzerchelatietherapie is het bereiken van een veilige ijzerconcentratie in de weefsels en het onschadelijk maken van vrije zuurstofradicalen. Men streeft naar een ferritine <1000 µg/l én het normaliseren van het MRI-patroon van de lever.

#### Deferoxamine (Desferal®)

Sinds 1977 is intensieve ontijzering mogelijk door deferoxamine (DFO). DFO heeft een zeer hoge en selectieve affiniteit voor ijzer. Het ijzer-DFO-complex wordt vooral via de urine uitgescheiden. Uit onderzoek blijkt dat DFO in het bijzonder het leverweefsel adequaat ontijzerd. Aangezien DFO intestinaal slecht wordt geabsorbeerd en een halfwaardetijd heeft van slechts 20 minuten, is langdurige parenterale toediening noodzakelijk. Bij voorkeur wordt DFO thuis per subcutane pomp gedurende 12 uur in de nacht toegediend. Indien een lokale



Tabel 2. Verschillende parameters van de beschikbare ijzerchelatoren.

	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox
verhouding ijzer:chelator	1:1	1:3	1:2
halfwaardetijd	20-30 minuten	3-4 uur	8-16 uur
therapeutische dagelijkse dosis	20-60 mg/kg/dag	25-100 mg/kg/dag	20-30 mg/kg/dag
bijwerkingen	lokaal, oogproblemen, gehoorsverlies, infecties	gastrointestinaal, agranulocytose, artralgie, leverenzymstoornissen, jeuk, haaruitval	kreatinine stijging, proteïnurie, gastrointestinaal, huiduitslag, jeuk, leverenzymstoornissen, granulocytopenie
toedingsvorm	subcutaan/intraveneus	oraal	oraal
excretie	urine, faeces	urine	faeces

huidreactie optreedt, kan hydrocortison 10 mg en een antihistaminicum aan de oplossing worden toegevoegd om deze reactie te voorkomen.

De optimale dosering DFO verschilt per patiënt, meestal voldoet 20-60 mg/kg per dag, gedurende 5-7 dagen per week. De bijwerkingen zijn gehoorverlies, cataract, neuritis optica en een verhoogde infectiegevoeligheid. Bijwerkingen verdwijnen vaak binnen 2 maanden, mits de behandeling op tijd wordt gestaakt.

Vóór start van de behandeling met DFO wordt funduscopie, gezichtsveldonderzoek en audiometrie verricht. De eerste week van de behandeling wordt dagelijks de 24-uurs ijzerexcretie bepaald om de juiste dosis te bepalen. Jaarlijks wordt een consult oogarts en keel-, neus-, oor- (KNO)-arts aangeraden.

#### *Deferiprone (Ferriprox®)*

Deferiprone is een lipofiele ijzerchelator die intestinaal wordt geabsorbeerd, en daarom oraal toegediend kan worden. Het ijzer-deferipronecomplex wordt vooral renaal geklaard. Het kan gebruikt worden als monotherapie of in combinatie met deferoxamine bij onvoldoende effect van een van beide middelen alleen. De startdosering is 25-100 mg/kg/dag in 3 doses; dit kan geleidelijk opgehoogd worden. Een belangrijke, maar zeldzame bijwerking is agranulocytose. Verder worden leverenzymstoornissen, buikklachten, jeuk en haaruitval beschreven. In de begin jaren werden enkele gevallen van leverfibrose gemeld. Langere ervaring met deferiprone bevestigt dit echter niet.<sup>23</sup>

#### *Deferasirox (Exjade®)*

Deferasirox bindt en verwijdert ijzer door glucuronidering van ijzer en excretie van het complex. De halfwaardetijd is 8 tot 16 uur, dus een eenmalige dagdosis volstaat. Dagelijkse behandeling met 20-30 mg/kg verlaagt zowel het leverijzer als ijzerstapeling in het hart. Uit onderzoeken blijkt dat deferasirox net zo effectief is als DFO. Voorzichtigheid is echter geboden aangezien er relatief nog weinig onderzoek en met name ervaring is met deze nieuwe ijzerchelator.<sup>23,24</sup> Bij ongeveer 30% van de patiënten ontstaat een kreatininestijging. Staken van het medicament en hervatten met een lagere dosis na normalisatie van de kreatinewaarde wordt geadviseerd. Maar ook ernstige nierfunctiestoornissen zijn beschreven. Overige bijwerkingen bestaan uit granulocytopenie, proteïnurie, leverenzymstoornissen, buikklachten, huiduitslag en jeuk. Combinatietherapie met ander ijzerchelatoren wordt ontraden.<sup>24</sup>

*Tabel 2* geeft een overzicht van de 3 beschreven ijzerchelatoren aan de hand van verschillende parameters.

Onze voorkeur gaat vooralsnog uit naar behandeling met DFO, gezien de jarenlange ervaring en milde bijwerkingen. Dit is voornamelijk gebaseerd op het feit dat er nog gegevens ontbreken ten aanzien van de langetermijneffecten van de orale ijzerchelatoren. Indien sprake is van cardiale ijzerstapeling verdient deferiprone de voorkeur, eventueel in combinatie met DFO.<sup>25</sup> Indien de patiënt deze beide

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Als zowel de ferritinewaarde als de transferrineverzadiging (>45%) verhoogd zijn, is er een sterke verdenking op primaire hemochromatose. Bedenk echter dat ook andere ziektebeelden of processen een ferritinstijging kunnen geven.
2. Jaarlijkse screening naar orgaanschade door middel van laboratoriumonderzoek, electrocardiogram, echocardiografie, MRI-onderzoek en botdensitometrie zijn belangrijk om orgaanschade vast te stellen.
3. De behandeling van eerste keus is aderlaten. Indien dit niet mogelijk is, blijft deferoxamine in principe eerste keus.
4. Indien cardiale ijzerstapeling aanwezig is, moet deferiprone gestart worden, gezien de betere cardiale ontijzering ten opzichte van deferoxamine.
5. Als een patiënt medicamenteus ontijzerd wordt, wordt jaarlijks funduscopie door de oogarts en een audiogram door de keel-, neus-, oor- (KNO)-arts geadviseerd.

ijzerchelatoren niet verdraagt of de compliantie moeizaam is, waardoor er sprake is van insufficiënte ontijzering, wordt deferasirox aanbevolen.<sup>9,10</sup>

### Conclusie

Bij primaire en secundaire hemochromatose is het van groot belang ijzerstapeling te monitoren en te behandelen. Vroegtijdig ingrijpen kan orgaanschade voorkomen of beperken. Deze schade betreft verschillende organen. Jaarlijkse evaluatie van de functie van deze organen is daarom noodzakelijk. Wanneer flebotomie niet mogelijk is door bijvoorbeeld ernstige anemie, dient medicamenteuze ontijzering gestart te worden. Hierbij blijft deferoxamine de eerste keus, tenzij er bewezen cardiale ijzerstapeling is of compliantie een groot probleem is.

### Referenties

1. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
2. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221-30.
3. Bacon BR. Causes of iron overload. *N Engl J Med* 1992;326:126-7.
4. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007;31:S2-6.
5. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000;355:2051-2.
6. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:40-7.
7. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassaemia. *N Engl J Med* 2005;353:1135-46.
8. Deugnier Y, Brissot P, Loreal O. Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol* 2008;48:S113-23.
9. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971;51:209-21.
10. Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, Coates TD, Wood JC. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassaemia major. *Blood* 2008;112:2973-8.
11. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:666-72.
12. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2008;20:549-55.
13. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004;127:127-39.
14. De Sanctis V, Roos M, Gasser T, Fortini M, Raiola G, Galati MC. Impact of long-term iron chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:471-80.
15. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res* 2002;58:72-9.
16. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassaemia major in North America. *Blood* 2004;104:34-9.

17. Wood JC, Ghugre N. Magnetic resonance imaging assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. *Hemoglobin* 2008;32:85-96.

18. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;5:642-8.

19. De richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose' mei 2007. Te raadplegen op de website van de Nederlandsche Internisten Vereniging: [http://www.internisten.nl/uploads/nR/iF/nRiFiWqj9DI1oc7s\\_iDSJQ/Richtlijn-Hemochromatose-definitief-2007.pdf](http://www.internisten.nl/uploads/nR/iF/nRiFiWqj9DI1oc7s_iDSJQ/Richtlijn-Hemochromatose-definitief-2007.pdf) (bekeken op 6 mei 2009).

20. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood* 2006;107(9):3436-41.

21. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:501-8.

22. Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873-80.

23. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Habr D, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol* 2009;82:458-65.

24. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-62.

25. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica* 2008;93:741-52.

Ontvangen 19 februari 2009, geaccepteerd 17 juni 2009.

## Correspondentieadres

Mw. dr. A.W. Rijnveld, internist-hematoloog

Erasmus Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam  
Tel.: 010 704 31 23  
E-mailadres: [a.rijneveld@erasmusmc.nl](mailto:a.rijneveld@erasmusmc.nl)

Mw. dr. M.H. Cnossen, kinderarts-hematoloog

Erasmus Medisch Centrum Sofia Kinderziekenhuis  
Afdeling Kindergeneeskunde  
Postbus 2060  
3000 CB Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.



**U ziet obstakels  
Wij zien mogelijkheden**

Blinde en slechtziende mensen kunnen veel. Spelen. Leren. Werken. De Vereniging Bartiméus Sonneheerdt helpt. Help mee, geef via rekeningnummer 400 40 40. Kijk ook op [steunbartimeus.nl](http://steunbartimeus.nl).



Postbus 60 3940 AB Doorn Tel. (0343) 52 68 52 [www.steunbartimeus.nl](http://www.steunbartimeus.nl)

