

Evidence-based richtlijn voor diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochroma- tose

28 oktober 2018 - geautoriseerd

Initiatief

Nederlandse Internisten Vereniging

In samenwerking met

- Hemochromatose Vereniging Nederland
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Vereniging Klinische Genetica Nederland

Met ondersteuning van

PROVA

Financiering

Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten

33 **Colofon**

34 EVIDENCE-BASED RICHTLIJN VOOR DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN HEREDITAIRE HEMOCHROMATOSE

35 © [2018 NIV]
36 Mercatorlaan 1200
37 Postbus 20066
38 3502 LB Utrecht
39 030 2823 229
40 Email: info@internisten.nl
41 www.internisten.nl
42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55 Alle rechten voorbehouden.

56 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbe-
57 stand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën
58 of enige andere manier indien het ten goede is van de patiëntenzorg en onderwijs op het gebied van de in-
59 terne geneeskunde. Voor het gebruik in overige gevallen dient voorafgaande toestemming gevraagd te wor-
60 den aan de Nederlandse Internisten Vereniging. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schrifte-
61 lijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

62

63 **Samenstelling werkgroep**

- 64 • Dhr. dr. Alexander Rennings, internist, vasculair geneeskundige, klinisch farmacoloog, Radboudumc,
65 Maartenskliniek, Nijmegen, voorzitter
- 66 • Mw. drs. Mariska Tuut, epidemioloog, PROVA, Varsseveld, secretaris
- 67 • Dhr. dr. Cees van Deursen, internist, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen, Maastricht UMC+, Maas-
68 tricht
- 69 • Mw. dr. Esther Jacobs, internist-hematoloog, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond
- 70 • Mw. prof. dr. Dorine Swinkels, arts klinische chemie, Radboudumc, Nijmegen
- 71 • Mw. drs. Khalida Soufidi, MDL-arts, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen
- 72 • Dhr. dr. Menno van der Waart, biochemicus, hemochromatose patiënt, bestuurslid van de Hemochroma-
73 tose Vereniging Nederland, Oss
- 74 • Dhr. drs. Henk Jacobs, arts, hemochromatose patiënt, voorzitter van de Hemochromatose Vereniging
75 Nederland, Hapert
- 76 • Dhr. dr. Jacques Giltay, klinisch geneticus, UMC Utrecht
- 77 • Dhr. drs. Sebastiaan van Koeverden, radioloog, Radboudumc, Nijmegen

78

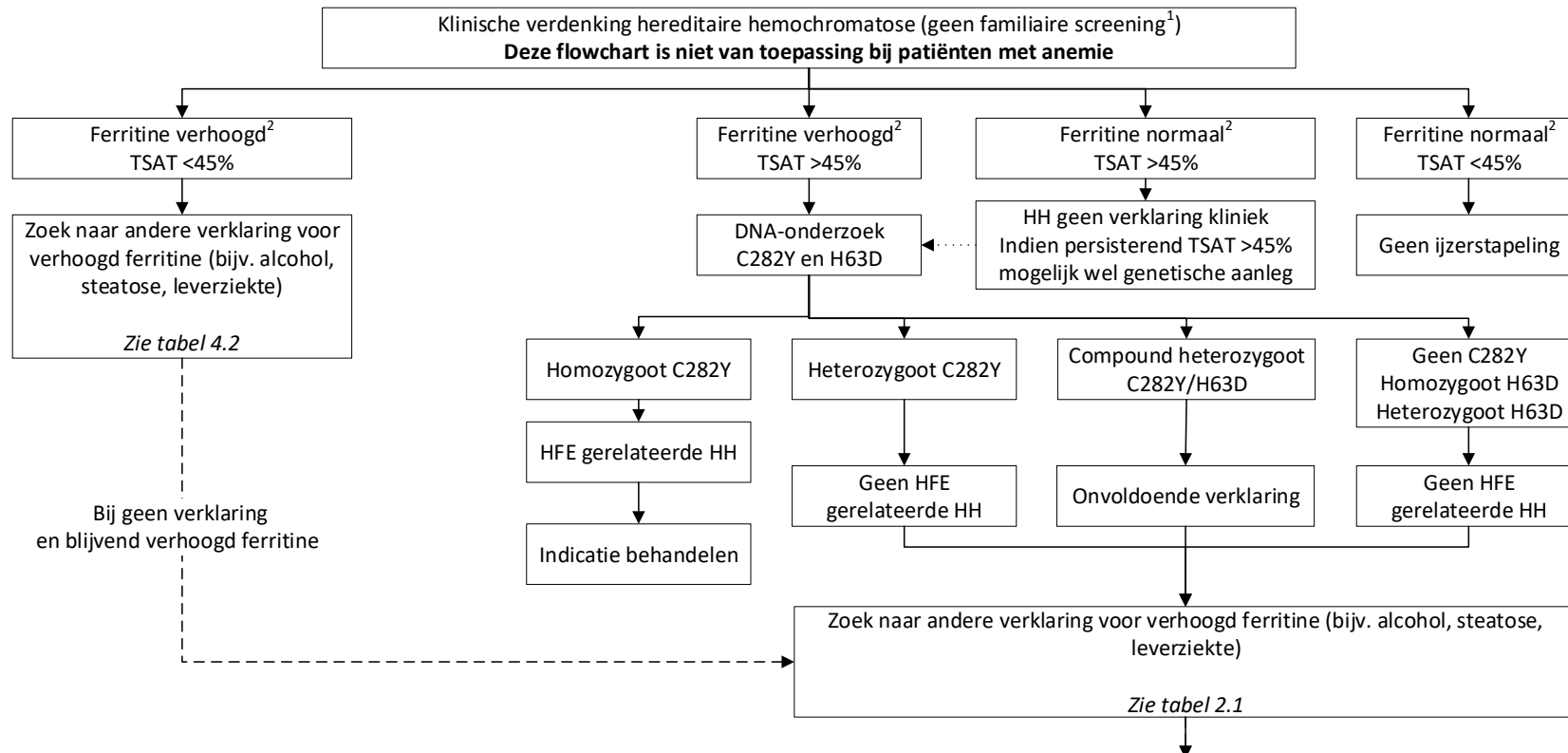
79 Samenvatting

80 Deze richtlijn heeft betrekking op volwassen patiënten met hereditaire hemochromatose, dan wel verdenking
81 hierop of een verhoogde kans daarop.

82 De doelgroep van deze richtlijn zijn professionals die zich bezighouden met medisch specialistische zorg voor
83 patiënten met (verdenking op of verhoogde kans op) hereditaire hemochromatose. Hieronder worden in ieder
84 geval verstaan: internisten, maag-darm-leverartsen, hematologen, radiologen, klinisch chemici en klinisch gene-
85 tici.

86 Diagnostiek

- 87 • Individuele symptomen van moeheid, buikklachten, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten,
88 impotentie of huidpigmentatie zijn geen aanleiding tot het doen van aanvullende laboratoriumdiagnostiek
89 naar HH. Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt, valt het te overwegen bij combinaties van symptomen
90 wel aanvullende diagnostiek te doen, aangezien op theoretische gronden de kans op HH dan mogelijk gro-
91 ter is.
- 92 • In navolging van internationale richtlijnen is het de mening van de werkgroep dat bij patiënten van Euro-
93 pese origine die worden verwezen naar de specialist met minstens 6 maanden bovenstaande onverklaarde
94 klachten, diagnostiek naar HH middels bepaling van ijzerparameters kan worden overwogen.
- 95 • Bij verdenking op een anderszins onverklaarde chronische leverziekte wordt diagnostiek naar hereditaire
96 hemochromatose geadviseerd.
- 97 • Voor het optimaal beoordelen van de ijzerstatus wordt geadviseerd zowel de ijzerverzadingsfractie – of
98 wel de TSAT -als ook het serumferritine te bepalen.
- 99 • Om de TSAT te berekenen moet zowel de serumijzer- en transferrinespiegel worden bepaald.
- 100 • Bepaling van de serumferritinespiegel wordt geadviseerd als maat voor de ijzervoorraad in het lichaam.
- 101 • Voor het inschatten van de schadelijkheid van het ferritine moet het TSAT-percentages meegewogen worden.
- 102 • Als afkapwaarde voor vervolgdagnostiek naar het bestaan van HFE-gerelateerde HH wordt een transfer-
103 rinesaturatie van > 45 % aangehouden.
- 104 • Als afkapwaarde voor de serumferritinespiegel wordt verwezen naar de referentiewaarden van het eigen
105 laboratorium.
- 106 • Nuchtere bepaling van de transferrinesaturatie is niet nodig, alleen in twijfelgevallen moet een herhaalde
107 bepaling nuchter worden gedaan.
- 108 • Onderzoek van HFE-mutaties dient te worden verricht bij alle patiënten (van kaukasische afkomst) met ver-
109 hoging van transferrinesaturatie > 45% en serumferritine boven de normaalwaarde van het laboratorium
110 voor leeftijd en geslacht, waarbij andere oorzaken van verhoogde ijzerparameters zijn uitgesloten.
- 111 • Bij alternatieven (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iii) compound heterozygotie (iv) heterozy-
112 goot voor H63D en (v) homozygoot voor H63D: zie flowchart.
113 (*: onderzoek van het gen op zeldzame mutaties, anders dan C282Y en H63D)
- 114 • Zie [flowchart diagnostiek](#)
- 115 • Wanneer een compound heterozygoot C282Y/H63D genotype is vastgesteld wordt geen familieonderzoek
116 naar deze mutaties geadviseerd.
- 117 • Een leverbiopsie wordt niet aanbevolen voor bevestiging van de diagnose HH.
- 118 • Leverbiopsie kan een plaats hebben voor beoordeling van de mate van leverschade indien de serumferriti-
119 neconcentratie > 1000 µg/l bedraagt.
- 120 • Een schatting van de hoeveelheid ijzer in de lever door middel van MRI kan overwogen worden bij patiën-
121 ten met biochemische criteria voor een teveel aan ijzer, die bij DNA onderzoek geen HH hebben én geen
122 alternatieve verklaring hebben voor een verhoogde ferritine (zoals alcohol, steatose, leverziekte).
- 123 • Ter bepaling van het ijzergehalte zijn een tweetal methoden beschikbaar waarbij de website van Rennes
124 (https://imageded.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/online_quantif.php) beide methoden gratis aanbiedt en
125 waarbij de relaxometriemethode als voorkeursmethode door de website wordt geadviseerd.
- 126 • De richtlijnwerkgroep erkent de voordelen van de T2-relaxometrie, maar onthoudt zich een specifieke voor-
127 keur voor een bepaalde MRI-techniek, aangezien hier geen literatuuronderzoek naar verricht is.



Onderbroken lijn: er zijn zwaarwegende argumenten nodig om het pad te volgen; indien echter geen verklaring is gevonden voor het verhoogde ferritine is de diagnostiek niet afgerond.

¹Bij familiescreening direct DNA-onderzoek

²Verhoogd ferritine: boven de normaalwaarden die worden opgegeven door het laboratorium

³Leefstijladviezen (afvallen, alcohol staken), nuchter bepaling, eventuele onderliggend ontstekingsproces behandelen

⁴Expertisecentrum:

- Indien geen verklaring bij standaard analyse voor persistent verhoogde biochemische ijzerparameters of bewezen teveel aan ijzer in de organen
- Aanvullende DNA-analyse (o.a. type 1 zeldzame mutaties, 2, 3, 4A (bij lage TSAT), 4b HH, BMP6). Benadering mogelijk single genes, genpanel, exoom sequencing)

⁵Indicaties voor MRI en/of leverbiopsi:

- Persistent verdenking op teveel aan ijzer zonder goede verklaring bij initiële diagnostiek
- Onderscheid tussen primair en secundair teveel aan ijzer (MRI: lever vs milt, biopsi: hepatocyt vs Kupffer cel)

Indien geen goede andere verklaring, overweeg herhaling ijzerstatus na 3-6 maanden,³ en eventueel:

- Overleg met expertisecentrum⁴ en/of
- MRI-lever of leverbiopsi⁵ en/of
- Aanvullend genetisch onderzoek⁴

Zie overwegingen in tekst

130 **Behandeling**

- 131 • Het wordt aanbevolen te starten met aderlaten bij patiënten met genetisch vastgestelde hereditaire hemo-
132 chromatosse én een serumferritineconcentratie boven de bovengrens van de referentiewaarden van het lo-
133 kale laboratorium.
- 134 • Na adequate ijzerdepletie kan standaard een onderhoudsbehandeling worden gegeven, waarna behan-
135 deling alleen wordt gestart als de ferritine concentratie boven de bovengrens van normaal stijgt. Indien bij
136 patiënten desondanks de TSAT boven de 70% blijft of wanneer bij de aan hereditaire hemochromatose
137 toegeschreven klachten of symptomen blijven bestaan, is er ruimte voor maatwerk.
- 138 • Naast ontijzering middels flebotomieën is erythrocytaferese een technisch goed alternatief. Op individuele
139 basis zal een arts met een patiënt kunnen kiezen voor de meest optimale ontijzeringstherapie.
- 140 • Bij dieetadviezen dient een lichte afname van de frequentie van aderlaten te worden afgewogen tegen de
141 kans op een lage therapietrouw en een verminderde kwaliteit van leven. Als patiënten eraan hechten zelf
142 een bijdrage te willen leveren aan het verminderen van ijzerstapeling is het eten van (veel) rood vlees en
143 het consumeren van vitamine C-rijke vruchten en dranken tijdens de maaltijd af te raden.
- 144 • Patiënten met verhoogde ijzerparameters wordt aangeraden zich tijdens de depletiefase te onthouden van
145 alcohol en in zijn algemeenheid terughoudend te zijn met het nuttigen van alcoholhoudende dranken.
- 146 • De werkgroep onthoudt zich van een aanbeveling over het gebruik van protonpompremmers in het alge-
147 meen. De reden hiervoor is het gebrek aan evidence voor de effecten van protonpompremmers bij patiën-
148 ten met HH op de lange termijn. In individuele gevallen kunnen arts en patiënt samen een afweging van de
149 voor- en nadelen maken over het gebruik van protonpompremmers om de ijzeropname te verminderen.
- 150 • In Nederland mag bloed van patiënten met HH gebruikt worden voor transfusiedoeleinden als aan de spe-
151 cifieke voorwaarden hiervoor (zie hoofdstuk) is voldaan.

152 **Familieonderzoek**

- 153 • Het wordt aanbevolen om eerstegraads verwanten van homozygoten vanaf de leeftijd van 18 jaar gene-
154 tisch te onderzoeken naar het voorkomen van C282Y homozygotie.
- 155 • Dit advies geldt voor alle broers en zussen van een index patiënt.
- 156 • Voor kinderen van C282Y homozygote patiënten geldt hetzelfde advies, maar is genetisch onderzoek niet
157 zinvol wanneer de partner van deze patiënt niet van kaukasische komaf is. Bij niet-kaukasiërs wordt de
158 C282Y mutatie namelijk zelden of nooit aangetoond.
- 159 • Ook voor ouders van C282Y homozygote patiënten kan genetisch onderzoek aangewezen zijn. Hoge leef-
160 tijd kan echter een reden zijn om hiervan af te zien.
- 161 • Nieuw geïdentificeerde homozygoten dienen gevolgd te worden d.m.v. controle ijzerparameters iedere 3
162 jaar. Bij afwijkende waarden wordt behandeld conform adviezen in hoofdstuk 5 van deze richtlijn.
- 163 • Met patiënten met hereditaire hemochromatose en C282Y homozygotie dienen erfelijkheidsaspecten en fa-
164 milieonderzoek te worden besproken (zie voor andere mogelijkheden bovenstaande overwegingen). Zo no-
165 dig kan verwezen worden naar een afdeling klinische genetica. Familieleden zouden door de patiënt zelf
166 geïnformeerd moeten worden over de mogelijkheid van onderzoek naar de aanleg voor HH, in eerste in-
167 stantie door middel van DNA onderzoek.
- 168 • Bij alle nieuw geïdentificeerde homozygoten dient onderzoek naar teveel aan ijzer te worden gedaan door
169 middel van bloedonderzoek.
- 170 • Indien er geen afwijkingen zijn, dient dit iedere 3 jaar te worden herhaald.

171 **Orgaanschade**

- 172 • Wanneer de diagnose hereditaire hemochromatose is gesteld wordt geadviseerd op orgaanschade te on-
173 derzoeken middels klinische en niet-invasieve testen. Met name bij een ferritine >1000 µg/l wordt extra
174 aandacht geadviseerd voor het uitsluiten van leverfibrose en -cirrose.
- 175 • Bij patiënten met cirrose als gevolg van hereditaire hemochromatose wordt screening op hepatocellulair
176 carcinoom geadviseerd middels echografie van de lever, conform de richtlijnen van de AASLD en de EASL.
177 Er is geen plaats meer voor standaard alfafoetoproteïne bepaling.
- 178 • Wanneer er verdenking is op orgaanschade van de lever, zoals een cirrose dan wel een andere primaire
179 leverziekte, is verwijzing naar de MDL-arts geïndiceerd.

- 180 • Er is onvoldoende conclusief bewijs dat hereditaire hemochromatose kan leiden tot artropathie.
181 • Desondanks wordt alertheid op hereditaire hemochromatose als mogelijke oorzaak geadviseerd met name
182 bij artropathie op jonge leeftijd en artropathie van de MCP (2e tot 5e straal) gewrichten.
183 • Hoewel sterk wetenschappelijk bewijs ontbreekt voor associatie tussen hereditaire hemochromatose en een
184 aantal aandoeningen zoals diabetes mellitus en schildklierziekten, wordt de clinicus geadviseerd om alert te
185 zijn op klachten/verschijnselen die hierbij kunnen passen en zo nodig hier diagnostiek naar in te zetten.
186 • Er zijn geen specifieke adviezen t.a.v. follow-up en behandeling van orgaanschade die is opgetreden als
187 gevolg van hereditaire hemochromatose. Verwezen wordt naar de desbetreffende richtlijnen.
188

189	Inhoud	
190	Samenstelling werkgroep.....	3
191	Samenvatting	4
192	Hoofdstuk 1. Algemene inleiding.....	9
193	Hoofdstuk 2. Afbakening en definities (achtergrondinformatie).....	13
194	Hoofdstuk 3. Pathogenese en epidemiologie (achtergrondinformatie).....	15
195	Hoofdstuk 4. Diagnostiek.....	17
196	4.1. Symptomatologie voor opname HH in de differentiaaldiagnose.....	17
197	4.2. IJzerparameters	21
198	4.3. Genetisch onderzoek.....	26
199	4.4. Compound heterozygotie en teveel aan ijzer.....	28
200	4.5. IJzer in de lever: leverbiopsie	31
201	4.6. IJzer in de lever: MRI.....	32
202	4.7. Diagnostisch vervolgonderzoek.....	34
203	Hoofdstuk 5. Behandeling	40
204	5.1. Inleiding.....	40
205	5.2. Starten met aderlaten.....	41
206	5.3. Streefwaarde ferritine.....	44
207	5.4. Indicatie erythrocytaferese	47
208	5.5. Leefstijladviezen.....	49
209	5.6. Bloeddonatie.....	52
210	Hoofdstuk 6. Familieonderzoek.....	54
211	6.1. Genetisch onderzoek bij familieleden	54
212	6.2. Logistiek familieonderzoek.....	58
213	Hoofdstuk 7. Orgaanschade.....	60
214	7.1. Achtergrond.....	60
215	7.2. Kans op orgaanschade bij diagnose en follow-up bij orgaanschade	60
216	Bijlagen.	66
217	Bijlage 1. Belangenverklaringen	66
218	Bijlage 2. Literatuursearch, update 2017	67
219	Bijlage 3. Literatuurselectie, update 2017	71
220	Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken update 2017.....	72
221	Bijlage 5. Samenvatting kwaliteit van bewijs per uitgangsvraag, update 2017.....	112
222	Bijlage 6. Evidence tabellen richtlijn 2007	113
223	Bijlage 7. Kennislacunes	120
224	Bijlage 8. Voorstel voor indicatoren.....	121
225	Bijlage 9. Implementatieplan	122
226	Bijlage 10. Referenties.....	128
227		

228 Hoofdstuk 1. Algemene inleiding

229 Aanleiding voor het maken van deze richtlijn

230 De bestaande richtlijn over diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose is door nieuwe inzichten, mogelijkheden en evidence verouderd.(1)

232 Doelstelling van deze richtlijn

233 Het doel van deze richtlijn is de kwaliteit van zorg en patiëntveiligheid van patiënten met (verdenking op of verhoogde kans op) hereditaire hemochromatose te waarborgen en waar mogelijk te verbeteren. In deze richtlijn worden aanbevelingen geformuleerd die professionals in de zorg hiertoe de handvaten geven.

236 Afbakening en uitgangsvragen

237 Deze richtlijn heeft betrekking op volwassen patiënten met hereditaire hemochromatose, dan wel verdenking hierop of een verhoogde kans daarop.

239 In de richtlijn komen de volgende nieuwe uitgangsvragen aan de orde:

- 240 1. Welk diagnostisch vervolgonderzoek (diagnostisch aderlaten, specifiek genetisch onderzoek, MRI als
241 tussenstap) is geïndiceerd wanneer bij een klinische verdenking hereditaire hemochromatose DNA on-
242 derzoek (HFE, exon2-4) geen verklaring heeft opgeleverd?
- 243 2. Wat is het minimale relatieve risico op morbiditeit voor familieleden om genetisch onderzoek te recht-
244 vaardigen?
- 245 3. Is compound heterozygotie in het HFE gen voldoende om goed gedocumenteerd teveel aan ijzer te
246 kunnen verklaren? Is compound heterozygotie (Cys282Y en H63D) een verklaring voor teveel aan ij-
247 zer?
- 248 4. Is er een duidelijke grens aan te geven van ferritine (bij bewezen hereditaire hemochromatose en los
249 van klachten/schade) waarboven starten met aderlaten geïndiceerd is?
- 250 5. Wat is de streefwaarde van het ferritine (tijdens de onderhoudsfase) voor aderlaten en kan TSAT hier
251 een rol in spelen om individueel maatwerk te leveren?
- 252 6. Wanneer bestaat de voorkeur voor erythrocytaferese in plaats van aderlaten (medische indicatie)?
- 253 7. Wat is de kans op orgaanschade (m.n. de lever) bij het stellen van de diagnose hereditaire hemochro-
254 matose en zijn er factoren die hierop van invloed zijn (prognostisch), (bijv. ferritine <1000 µg/l en bij
255 ferritine > 1000 µg/l, alcoholgebruik, overgewicht, virale infecties) en hoe toon je die aan (echo, MRI,
256 fibroscan, leverbiopsie, virusserologie)? Wat is de kans op orgaanschade als gevolg van hereditaire
257 hemochromatose en hoe stel je deze vast? Hoe dient follow up te geschieden na het stellen van or-
258 gaanschade?
- 259 8. Wat te doen met patiënten bij wie schade is vastgesteld en hoe moet de follow-up dan geregeld zijn?
260 Welke follow up dient er gedaan te worden, indien er sprake is van orgaanschade als gevolg van he-
261 reditaire hemochromatose?

262 Daarnaast heeft de richtlijnwerkgroep de aanbevelingen uit de richtlijn uit 2007 tegen het licht gehouden en
263 enigszins geactualiseerd geïntegreerd met de nieuwe uitgangsvragen tot een volledige richtlijn voor diagnos-
264 tiek en behandeling van patiënten met hereditaire hemochromatose in de tweede lijn.(1) Per paragraaf is aan-
265 gegeven of deze nieuw, dan wel beperkt herzien is.

266 Richtlijngebruikers

267 De doelgroep van deze richtlijn zijn professionals die zich bezighouden met medisch specialistische zorg voor
268 patiënten met (verdenking op of verhoogde kans op) hereditaire hemochromatose. Hieronder worden in ieder
269 geval verstaan: internisten, maag-darm-leverartsen, hematologen, radiologen, klinisch chemici en klinisch gene-
270 tici. Maar, ook anderen kunnen deze richtlijn gebruiken.

271 Werkwijze werkgroep

272 Samenstelling werkgroep

273 Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is een werkgroep geformeerd onder voorzitterschap van dr. Alexander
274 Rennings, internist, vasculair geneeskundige, klinisch farmacoloog. In de werkgroep hadden gemandateerde
275 vertegenwoordigers van de belangrijkste beroepsverenigingen die te maken hebben met de specialistische

276 zorg rondom patiënten met (verdenking op of verhoogde kans op) hereditaire hemochromatose zitting. Om het
277 patiëntenperspectief te waarborgen, hadden twee vertegenwoordigers van de Hemochromatose Vereniging
278 Nederland eveneens zitting in de werkgroep. De werkgroep is procedureel en methodologisch ondersteund
279 door PROVA en logistiek door het bureau van de Nederlandse Internisten Vereniging. De ontwikkeling van
280 deze richtlijn is gefinancierd vanuit een projectbudget door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten.
281 Alle leden van de werkgroep hebben een belangenverklaring ingevuld (zie bijlage 1). Hieruit bleken geen be-
282 perkingen voor deelname aan de werkgroep.

283 *Knelpunteninventarisatie*

284 In een invitational conference, gehouden op 17 februari 2016 zijn knelpunten in de zorg voor patiënten met
285 (verdenking op of verhoogde kans op) hereditaire hemochromatose geïnventariseerd. Voor deze invitational
286 conference waren de volgende partijen uitgenodigd:

- 287 • Werkgroepleden
- 288 • Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- 289 • Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- 290 • Nederlands Huisartsen Genootschap
- 291 • Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- 292 • Sanquin
- 293 • Zorgverzekeraars Nederland
- 294 • Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
- 295 • Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
- 296 • Nefarma
- 297 • ZorgInstituut Nederland
- 298 • Patiëntenfederatie Nederland
- 299 • Inspectie voor de Gezondheidszorg
- 300 • Nederlandse ZorgAutoriteit
- 301 • Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
- 302 • Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers
- 303 • Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

304 De richtlijnwerkgroep heeft in de eerste werkgroepvergadering eveneens knelpunten geïdentificeerd. Deze zijn
305 in de invitational conference ter commentaar voorgelegd aan de deelnemers.

306 In de tweede vergadering van de richtlijnwerkgroep zijn de in de richtlijn te behandelen knelpunten en uit-
307 gangsvragen vastgesteld.

308 *Uitwerking knelpunten en uitgangsvragen in conceptringlijn*

309 Om de uitgangsvragen te beantwoorden is op systematische wijze per uitgangsvraag de evidence beoordeeld
310 (zie hiervoor de inhoudelijke hoofdstukken). Hierbij is gebruik gemaakt van de GRADE methodiek. Voor achter-
311 grondinformatie hierover wordt verwezen naar de Nederlandse handleiding voor het gebruik van GRADE.(2)
312 De evidence is samengevat door de epidemioloog in de werkgroep, met inhoudelijke input en feedback van
313 de inhoudelijk experts in de werkgroep. Per uitgangsvraag was hiervoor een aantal 'ambassadeurs' aangewe-
314 zen. De praktische overwegingen en conceptaanbevelingen zijn voorbereid door deze 'ambassadeurs' per uit-
315 gangsvraag. De aanbevelingen, en de gehele conceptringlijn, zijn plenair door de werkgroep vastgesteld.

316 *Integratie oude richtlijn*

317 Relevante delen uit de richtlijn hereditaire hemochromatose uit 2007 zijn enigszins geactualiseerd in deze
318 nieuwe richtlijn geïntegreerd.(1) Voor deze delen van de tekst is geen systematisch literatuuronderzoek ge-
319 daan. Deze teksten kennen een wat andere opbouw in vergelijking met de paragrafen over de nieuwe knel-
320 punten. Per paragraaf is aangegeven of dit nieuwe of geactualiseerde tekst betreft.

321 *Procedure voor commentaar en autorisatie*

322 De conceptrichtlijn is ter commentaar aangeboden aan alle partijen die bij de knelpunteninventarisatie om in-
323 put gevraagd zijn. Het binnengekomen commentaar is door de werkgroep beoordeeld en verwerkt in de richt-
324 lijn. Daarbij is beargumenteerd welke commentaren wel en welke niet zijn overgenomen.

325 Daarna is de richtlijn ter autorisatie voorgelegd aan de partijen die in de werkgroep vertegenwoordigd zijn.
326 De richtlijn is geautoriseerd door de Nederlandse Internisten Vereniging, de Hemochromatose Vereniging Ne-
327 derland, de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, de Nederlandse Vereniging voor Klinische
328 Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, de Nederlandse Vereniging voor Radiologie en de Vereniging Klinische
329 Genetica Nederland.

330 *Implementatie*

331 Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in
332 de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uit-
333 gebrede commentaarronde.

334 Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Internisten Vereniging
335 gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn
336 wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijnenatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen
337 van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, aandacht aan de richtlijn te besteden op congressen,
338 en nascholingsmateriaal en voorlichtingsmateriaal te ontwikkelen, om zo de implementatie van de richtlijn te
339 bevorderen.

340 In aansluiting op de informatie in deze richtlijn is een consultkaart ontwikkeld, een keuzehulp die patiënten kan
341 helpen bij de keuze tussen verschillende vormen van behandeling.

342 *Juridische betekenis van richtlijnen*

343 Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waar-
344 aan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door
345 een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'. Aangezien de aan-
346 bevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun
347 professionele autonomie waar nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties
348 zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumen-
349 teerd te worden.

350 *Procedure herziening*

351 De commissie richtlijnen van de Nederlandse Internisten Vereniging beziet jaarlijks of herziening van (delen
352 van) deze richtlijn noodzakelijk is. Indien dat het geval is, dan spant de Nederlandse Internisten Vereniging zich
353 ervoor in om de voorwaarden hiervoor te realiseren.

354 *Leeswijzer*

355 Navolgend zijn de inhoudelijke hoofdstukken van deze richtlijn opgenomen, die zijn opgebouwd uit een deel
356 onderbouwing met evidence, een deel overwegingen, en de uiteindelijke aanbevelingen voor de praktijk. Voor
357 veel van de onderbouwing van de inhoudelijke hoofdstukken wordt verwezen naar de bijlagen 2 tot en met 5
358 ([literatuursearch](#), [literatuurselectie](#), tabellen met [studiekenmerken](#), en samenvatting van de [kwaliteit van het bewijs](#)).
359 Bijlage 6 bevat de evidence tabellen van de richtlijn van 2007. Bijlage 7 bevat een overzicht van
360 geïdentificeerde [kennislacunes](#); in bijlage 8 is een voorstel voor [indicatoren](#) opgenomen en in bijlage 9 is het
361 [implementatieplan](#) voor deze richtlijn opgenomen. Bijlage 10 ten slotte bevat een [referentielijst](#) van alle in
362 deze richtlijn gerefereerde literatuur.

363 *Afkortingenlijst*

364	µg	microgram	369	AL(A)T	alanine aminotransferase
365	µmol	micromol	370	AR	autosomaal recessief
366	95%BI	95% betrouwbaarheidsinterval	371	AS(A)T	aspartaat aminotransferase
367	AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases	372	bijv	bijvoorbeeld
368			373	BMP	bone morphogenetic protein

374	cc	kubieke centimeter = milliliter	427	SKML	Stichting Kwaliteit Medische Laboratoria
375	CVA	cerebrovasculair accident	428	SLC	solute carrier gene
376	Da	Dalton	429	TfR	transferrinereceptor
377	DD	differentiaaldiagnose	430	TIA	transient ischemic attack
378	DM	diabetes mellitus	431	TIJBC	totale ijzerbindingscapaciteit
379	DMT	dimetal transporter	432	TSAT	transferrinesaturatie
380	DNA	desoxyribonucleïnezuur	433	UIBC	unsaturated iron binding capacity
381	EASL	European Association for the Study of the	434	UMC	Universitair Medisch Centrum
382	Liver		435	VC	variatiecoëfficiënt
383	EMQN	European Molecular Genetics Quality Net-	436	WHO	World Health Organization
384	work		437	wt	wildtype
385	Fe	ijzer			
386	FPN	ferroportine			
387	FSH	follikel stimulerend hormoon			
388	FTH	ferritine heavy chain			
389	g	gram			
390	HAMP	hepcidine antimicrobieel peptide			
391	Hb	hemoglobine			
392	HBV	hepatitis B virus			
393	HCV	hepatitis C virus			
394	HFE	High iron Fe			
395	HH	hereditaire hemochromatose			
396	HHCS	hereditair hyperferritinemie cataract synd-			
397	room				
398	HIV	humaan immunodeficiëntie virus			
399	HJV	hemojuveline			
400	HLA	human leukocyte antigen			
401	HR	hazard ratio			
402	HTLV	humaan T-cel lymfotroop virus			
403	INR	International Normalized Ratio			
404	IRE	iron-responsive element			
405	IREG	iron regulated transporter			
406	kg	kilogram			
407	l	liter			
408	LH	luteïniserend hormoon			
409	LOD	Landelijk Overleg DNA-diagnostiek			
410	LPI	labile plasma iron			
411	MCP	metacarpophalangeaal			
412	MCV	mean corpuscular volume			
413	MDL	maag-darm-lever			
414	mg	milligram			
415	ml	milliliter			
416	MRI	magnetic resonance imaging			
417	MTP	metal tolerance protein			
418	NASH	non-alcoholische steatohepatitis			
419	NIV	Nederlandse Internisten Vereniging			
420	NTBI	non transferrin bound iron			
421	OR	odds ratio			
422	PCR	polymerase chain reaction			
423	RCT	randomized controlled trial			
424	RES	reticulo-endotheliale systeem			
425	RR	relatief risico			
426	SIR	Signal Intensity Ratio			

Hoofdstuk 2. Afbakening en definities (achtergrondinformatie)

438

439 Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

440

Primaire Hemochromatose, internationaal als Hereditaire Hemochromatose (HH) aangeduid, is een ziekte die wordt gekarakteriseerd door teveel aan ijzer met name in de lever, die op termijn leidt tot orgaanschade.

441

442

Hemochromatose wordt onderscheiden in primaire (hereditaire) en secundaire vormen. Er zijn diverse vormen van hereditaire hemochromatose (tabellen 2.1 en 2.2). In de bevolking van Noord-Europese afkomst is HH grotendeels veroorzaakt door homozygotie voor de C282Y mutatie in het HFE-gen.(3, 4) Een andere veel voorkomende mutatie is de H63D-mutatie, al is de pathofysiologische betekenis hiervan veel minder duidelijk. Volgens de huidige nomenclatuur worden ze aangeduid met p.Cys282Tyr en p.His63Asp om de veranderingen in het HFE-eiwit aan te geven en met c.845G>A respectievelijk c.187C>G om de mutaties in het DNA aan te geven (zie ook www.hgvs.org).(5). Om reden van eenvoud zal in deze richtlijn ook gebruik worden gemaakt van de afkortingen C282Y en H63D. Deze vorm van HH wordt HFE-gerelateerde HH genoemd. Alle andere vormen van HH zijn zeldzaam tot zeer zeldzaam.(6, 7)

443

444

445

446

447

448

449

450

451

Deze richtlijn zal zich verder concentreren op HFE-gerelateerde HH. Andere ziektebeelden die eveneens gepaard gaan met teveel aan ijzer en/of afwijkende serumijzerparameters worden kort besproken in tabel 2.1. Hieronder vallen ook hoogprevalente aandoeningen als het metabool syndroom, parenchymateuze leverziekten en alcoholabusus.(7)

452

453

454

455

De afbakening van de HFE-gerelateerde vorm van HH is lastig. Immers, niet iedere drager van de mutatie ontwikkelt teveel aan ijzer en teveel aan ijzer op haar beurt leidt niet bij iedereen tot symptomen en permanente orgaanschade.(6, 8) Ook in de internationale literatuur bestaat over de definitie van HH geen consensus.(9-12) Personen met C282Y homozygotie hebben weliswaar de aanleg voor ijzerstapeling (hereditaire hemochromatose, HH), maar van deze ziekte spreken we pas als er teveel aan ijzer aangetoond is.(13)

456

457

458

459

460

Tabel 2.1. Indeling oorzaken van teveel aan ijzer

Hereditaire hemochromatose	HFE-gerelateerde hemochromatose (type 1)	C282Y homozygotie C282Y/H63D samengestelde genotype*
	Non-HFE-gerelateerde HH	Type 2A hemojuveline mutaties
		Type 2B hepcidine mutaties
		Type 3 transferrine receptor-2 mutaties Type 4A en 4B ferroportine mutaties
Overige	Hereditair Hyperferritinemie Cataract Syndroom (HHCS) Hemoxygenase tekort Neonatale ijzerstapeling BMP6 mutaties	
Secundair teveel aan ijzer	Stoornissen in de erythrocytriëping en/of	Ineffectieve erytropoëse: - Thalassemie syndromen - Sideroblastaire anemieën - Myelodysplastisch syndroom - Congenitale dyserythropoëtische anemieën Soms bij toegenomen erytropoëse: - Chronische hemolytische anemie
	Parenterale ijzertoediening (inclusief meervoudige bloedtransfusie)	
Mengbeeld	Verminderde beschikbaarheid van ijzer voor erytropoëse en/of verminderde ijzeracquisitie van erythroid precursor, waardoor combinatie anemie en ijzerstapeling	Aceruloplasminemie Congenitale atranferrinemie of hypotransferrinemie
		Dimetal transporter 1 (DMT1) mutaties

Overige stoornissen met afwijkingen in de ijzerparameters, en soms ook (milde) ijzerstapeling	Metabool syndroom	Obesitas
		Hypertensie
		Insuline resistentie
		Non-alcoholische steatohepatitis (NASH)
	Acute en chronische leverziekten	Hepatitis
	Alcoholabusus	Porphyria cutanea tarda

461

462

*Dit genotype veroorzaakt vrijwel nooit een teveel aan ijzer en wordt tegenwoordig beschouwd als een dusdanig zwakke risicofactor dat een additionele factor nodig is om tot ijzerstapeling te komen.

463

Tabel 2.2. Kenmerken van de diverse vormen van hereditaire hemochromatose

Aandoening	Eiwit (gen)	OMIM type en overerving	Leeftijd	Functie van het normale eiwit	Onderscheidende kenmerken
Klassieke hereditaire hemochromatose (HH)	HFE (HFE)	Type 1 Autosomaal recessief (AR)	Volwassen	Niet goed bekend, reguleert hepcidine	Teveel aan ijzer in lever primair in de hepatocyten Verhoogde transferrineverzadiging en ferritine
Juvenile hemochromatose	HJV (HFE2) Hepcidine (HAMP)	Type 2A (AR) Type 2B (AR)	Kind tot jong volwassen	BMP-coreceptor, reguleert hepcidine Hepcidine reguleert ijzertransport uit macrofaag en intestinale epitheelcellen	Zie type 1, maar dan presentatie in de 2 ^e of 3 ^e decade Verhoogde transferrineverzadiging en ferritine in 2 ^e of 3 ^e decade
TfR2 hemochromatose	TfR2 (TfR2)	Type 3 (AR)	Jong volwassen	Niet goed bekend, reguleert hepcidine	Als type 1, maar dan presentatie op jongere leeftijd (2 ^e -4 ^e decade)
Ferroportin disease	Ferroportin1 (ook genoemd SLC11A3, IREG1, MTP1)	Type 4 Autosomaal dominant	Volwassen	Transmembraan export van ijzer uit intestinale epitheliale cellen en macrofagen, wordt gereguleerd door hepcidine	Type 4A: functieverlies varianten: Teveel aan ijzer in lever vooral in macrofagen, verminderde tolerantie voor flebotomie. Normale transferrineverzadiging, verhoogd ferritine. Type 4B: Toename functie varianten: ijzer vooral in parenchym, waaronder hepatocyten, als type 1

464

465 Hoofdstuk 3. Pathogenese en epidemiologie (achtergrondinformatie)

466 Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

467 Hereditaire hemochromatose is een erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door een niet gereguleerde,
468 bovenmatige ijzerabsorptie uit de darm terwijl het lichaam niet in staat is om de overmaat aan ijzer uit te
469 scheiden. Dit leidt tot teveel aan ijzer in weefsels waardoor deze beschadigd kunnen raken en een deel van
470 hun functies kunnen verliezen.

471 In 1996 werden twee puntmutaties beschreven in het hemochromatose(HFE)-gen, gelegen op de korte arm van
472 chromosoom 6.(3) Bij de zogenaamde C282Y mutatie wordt in het HFE-eiwit het 282e aminozuur cysteine ver-
473 vangen door tyrosine. Bij het overgrote deel van de patiënten van Europese afkomst met het klinische beeld
474 van hereditaire hemochromatose wordt deze mutatie in homozygote vorm gevonden.(4) Bij de H63D mutatie is
475 het 63^e aminozuur histidine in het HFE-eiwit vervangen door aspartaat. De aanwezigheid van deze His63Asp
476 mutatie in hetzelfde gen op het ene allel, in combinatie met de Cys282Tyr mutatie op het andere allel wordt
477 'compound' heterozygotie of wel samengestelde heterozygotie genoemd. De klinische betekenis hiervan wordt
478 steeds meer in twijfel getrokken.(3, 14) Er is daarnaast ook een groot aantal andere mutaties gevonden in het
479 HFE-gen. De meest bekende is de S65C mutatie.(15) Zij komen echter zelden voor en de klinische betekenis is
480 veelal niet duidelijk. Sommige mutatie lijken echter wel pathogeen te zijn.(16) Het gelijktijdig optreden van een
481 C282Y en een H63D mutatie in één gen is zo onwaarschijnlijk dat daar klinisch geen rekening mee hoeft te
482 worden gehouden.(17, 18)

483 Mutaties in het HFE-gen blijken te leiden tot hepcidineconcentraties die relatief laag zijn voor de hoeveelheid
484 lichaamsijzer.(19-22) Aangezien hepcidine in de lever wordt gesynthetiseerd, lijkt het erop dat HFE vooral in
485 de lever werkzaam is. Het is op dit moment niet goed bekend hoe HFE de ijzervoorraad van het lichaam de-
486 tecteert, maar het lijkt erop dat HFE door de regulatie van de hepcidineconcentratie in het lichaam betrokken
487 is bij de systemische ijzerhomeostase. Hepcidine reguleert het ijzermetabolisme door de werking van ferroport-
488 tine als de transporteur van ijzer uit duodenale villicellen en macrofagen te remmen.(23) Dit model past in het
489 beeld dat teveel aan ijzer bij HH het resultaat is van excessief transport uit de enterocyten en de macrofagen.
490 Sinds de ontdekking van het HFE-gen hebben er opvallende ontwikkelingen plaatsgevonden in ons begrip van
491 ijzertransport en -opslag met de beschrijving van hepcidine, hemojuvelin, TfR2 en ferroportine (Tabel 2.2). Ver-
492 anderingen in deze eiwitten kunnen leiden tot diverse vormen van ijzerstapeling.(7, 24)

493 Nu het steeds duidelijker wordt dat niet HFE maar hepcidine de centrale rol in het ijzermetabolisme inneemt,
494 kan de wisselende penetrantie van C282Y homozygotie ook wat beter worden begrepen. Bij hepcidine komen
495 diverse multifunctionele routes bij elkaar.(19) Daarbij wordt de hepcidinesynthese ook gereguleerd door een
496 veelheid van factoren waaronder groeifactoren, cytokines en het glucosemetabolisme.(25) In dit model be-
497 paalt de optelsom van deze routes uiteindelijk of de ijzerhuishouding ontregelt en te veel ijzer uit de darm
498 wordt opgenomen.

499 HFE-gerelateerde HH is genetisch geen zeldzame erfelijke aandoening. Van de Noord-Europese bevolking is
500 0,5-1,5% homozygoot, 3,5-15% heterozygoot voor de C282Y mutatie, ongeveer 20% heterozygoot voor de
501 H63D mutatie en heeft 1-3% het samengestelde C282Y/H63D-genotype. De C282Y mutatie komt niet voor in
502 individuen van Aziatische, Indische, Afrikaanse en Australische origine.(3, 4) De aandoening komt bij personen
503 van Noord-Europese afkomst doorgaans, maar niet uitsluitend, tot uiting bij mannen in de vierde decade en bij
504 vrouwen in de vijfde decade.(26, 27)

505 De visie op de klinische betekenis en penetrantie van C282Y homozygotie is sinds de ontdekking van het HFE-
506 gen veranderd. In eerste instantie werd in studies van patiëntenpopulaties al snel een verband gelegd tussen
507 klinisch beeld en gevonden mutaties. Uit nieuwere onderzoeken, waarbij genotypering plaatsvond van niet-
508 klinische populaties, blijkt dat de meerderheid van C282Y homozygote personen wel abnormale ijzerwaarden
509 heeft (hoge biochemische penetrantie), terwijl slechts een klein aantal van hen aan HH toe te schrijven ziekte-
510 symptomen ontwikkelt (lage klinische penetrantie) (zie ook hoofdstuk 6).(28-32) De klinische penetrantie van
511 C282Y homozygotie wordt voor een deel bepaald door genetische en omgevingsfactoren, zoals alcoholge-
512 bruik, virale hepatitis, ijzerinname en body mass index.(24) Daarnaast kan het klinisch tot uiting komen van he-
513 reditaire hemochromatose gemaskeerd worden door bijvoorbeeld menstruatie en ander bloedverlies,

514 bloeddonatie, zwangerschap en geneesmiddelengebruik (maagzuurremming). Veranderingen in andere genen
515 die coderen voor eiwitten betrokken bij de ijzerstofwisseling, zoals HFE2 en HAMP (hepcidine antimicrobieel
516 peptide), kunnen het teveel aan ijzer verergeren bij C282Y homozygotie, hoewel dit soort combinaties van
517 genafwijkingen zeldzaam is en niet de aanzienlijke variatie in HFE penetrantie kan verklaren.(7, 24, 33)

518 De geringe klinische penetrantie van C282Y homozygotie roept vragen op over de kosteneffectiviteit van
519 voorheen gepropageerd bevolkingsonderzoek.(34) In plaats daarvan belooft detectie door middel van fami-
520 liescreening en een grotere alertheid op de ziekte bij aanwezigheid van (een combinatie van) symptomen
521 waarschijnlijk een grotere kans te geven op een vroege diagnose bij mogelijke patiënten (zie ook hoofdstuk
522 4.1 en hoofdstuk 6).(11) De clinicus staat daarmee voor de uitdaging om HH te diagnosticeren, voordat zich
523 irreversibele weefselschade heeft ontwikkeld, terwijl tevens een voortschrijdend teveel aan ijzer moet worden
524 onderscheiden van in toenemende mate voorkomende aandoeningen met een verhoogd serumferritinegehalte,
525 maar vaak geen of slechts mild ijzeroverschot, zoals bij het metabool syndroom.(19)

526

527 Hoofdstuk 4. Diagnostiek

528 De diagnostiek naar hereditaire hemochromatose wordt ingezet in de volgende situaties:

- 529 - Verdenking op HH op grond van de klinische symptomatologie van de patiënt
- 530 - Bij toeval gevonden laboratoriumuitslagen die kunnen wijzen op HH
- 531 - In het kader van familiescreening

532 4.1. Symptomatologie voor opname HH in de differentiaaldiagnose

533 Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

534 Uitgangsvraag

535 Bij welke symptomen (klachten en verschijnselen) dient HH in de differentiaaldiagnose te worden opgenomen?
536 Verschillen deze symptomen tussen de eerste en de tweede lijn?

537 Wetenschappelijke onderbouwing

538 Zie ook de evidence tabel in [bijlage 6](#).

539 In het algemeen kan over de gevonden literatuur worden gesteld dat de bronartikelen waarnaar wordt ver-
540 wezen vaak zijn geschreven voordat genetische diagnostiek beschikbaar was, dat er geen eenduidige en soms
541 helemaal geen definitie van hereditaire hemochromatose (HH) wordt gegeven en dat de methodologische
542 kwaliteit veelal laag is (case reports, observationeel onderzoek zonder controlegroep, lage aantallen deelne-
543 mers en niet-geblindeerde of niet bij iedereen op dezelfde wijze toegepaste diagnostiek). Hieronder wordt de
544 wetenschappelijke onderbouwing per symptoom beschreven. Onderzoek naar de voorspellende waarde van
545 combinaties van symptomen werd niet gevonden. Alleen voor gewrichtsklachten werd onderzoek gevonden
546 naar het onderscheidend vermogen van symptomen binnen een specialistische populatie. Dit onderzoek was
547 methodologisch onvoldoende van opzet.

548 Algemene gezondheid

549 Via populatiescreening opgespoorde C282Y homozygoten verschillen in hun algemene gezondheid niet van
550 mensen zonder de genetische afwijking.(35) Ook in het aantal symptomen dat zij hebben, verschillen ze niet
551 van de controlepopulatie.(30)

552 Gewrichtsklachten

553 Vanaf 1964 zijn er talloze publicaties verschenen over de gewrichtsklachten van patiënten met HH.(36) Veel
554 artsen die deze patiënten behandelen herkennen dit ook. In enkele publicaties werd gekeken naar het vóórko-
555 men van gewrichts vervangende operaties als maat voor de gewrichtsklachten.(37-40) Uit deze onderzoeken
556 komt naar voren dat HH patiënten 2 tot 9 keer meer kans hebben op gewrichtsklachten/-operaties dan contro-
557 lepersonen. Het valt hierbij op dat bij de HH patiënten deze klachten op jongere leeftijd optreden, en dat met
558 name de MCP-gewrichten aangedaan zijn. De gewrichtsklachten treden vaak al op 8 – 9 jaar vóór het stellen
559 van de diagnose HH. Er zijn studies die een relatie van de gewrichtsklachten met het teveel aan ijzer aange-
560 ven, maar andere, waarbij de gewrichtsklachten een vroeg optredend symptoom zijn, en de aanleiding vor-
561 men tot de diagnose HH.

562 In andere studies lijken gewrichtsklachten niet vaker voor te komen bij patiënten met HH dan bij mensen zonder
563 deze aandoening,(30, 41, 42) al komt bij patiënten met ongedifferentieerde artritis mogelijk wel meer homo-
564 zygote voor de C282Y mutatie voor.(43) Over de vraag of de symptomen op jongere leeftijd optreden, ver-
565 schillen de bevindingen.(30, 41, 42, 44) De lokalisaties van gewrichtsklachten (vingers of handen, polsen, heu-
566 pen, knieën, enkels of rug) verschillen niet tussen patiënten met HH en mensen zonder HH.(42)

567 In de literatuur wordt meerdere malen gesproken over een kenmerkend klachtenpatroon, waarvan overigens
568 wordt gezegd dat het varieert van osteoporose, artrose, pseudojicht, diffuse polsklachten tot reumatoïde artri-
569 tis en dat bovendien de meeste HH patiënten niet het typische klinisch beeld hebben. Ook artritis van de meta-
570 carpophalangeale gewrichten van de tweede en derde straal, de MCP-gewrichten van de handen, wordt ge-
571 noemd als kenmerkend symptoom, zowel in de literatuur als door experts. Naar deze kenmerkende symptomen
572 is echter geen vergelijkend onderzoek verricht.(44-47) Bovendien wordt dit ook gezien bij mensen met diabe-
573 tes mellitus,(48) en zware handenarbeid.(49)

574 Klachten die in verband gebracht kunnen worden met teveel aan ijzer, zoals gewrichtspijn, moeheid en buik-
575 pijn, komen in de algemene bevolking veel voor. Deze klachten werden in het verleden bij hoge percentages
576 HH patiënten gerapporteerd, tot 95 % (EASL). Deze gegevens waren echter afkomstig uit patiëntengroepen
577 die waren geselecteerd op basis van klachten, en veelal nog van vóór de ontdekking van het HFE-gen. Verder
578 geldt voor alle publicaties dat er verschillende definities van de gewrichtsklachten worden gehanteerd: ge-
579 wrichtspijn – artralgie – artrose - artropathie klinisch, dan wel radiologisch vastgesteld.

580 Diabetes Mellitus (DM)

581 Diabetes mellitus lijkt niet vaker voor te komen bij patiënten met HH in vergelijking tot mensen zonder HH,(30,
582 35, 41, 50-54) hoewel dit onder slecht instelbare diabetes mogelijk wel het geval is.(55) De glucosetolerantie
583 is gestoord bij mensen met HH. Deze is reversibel na flebotomie, zolang er geen sprake is van cirrose of
584 DM.(56)

585 Moeheid

586 (Extreme) moeheid komt bij HH even vaak voor als in de controlepopulatie, maar de bevindingen verschillen
587 over de vraag of de klachten op jongere leeftijd optreden.(30, 41) Bij vrouwen met C282Y homozygotie is er
588 geen verband aangetoond tussen de hoogte van de ijzerparameters en moeheid.(57)

589 Buikklachten en leverziekten

590 Er is geen verschil in de prevalentie van buikklachten tussen C282Y homozygoten en controlepersonen.(30, 35,
591 42) Ook door de patiënt gerapporteerde lever- of galblaaspathologie komt even vaak voor bij HH patiënten
592 als in de gehele populatie, maar mogelijk wel op jongere leeftijd.(41) HH patiënten hebben een relatief ri-
593 sico van 2,1 op het krijgen van leverpathologie, in vergelijking tot de controlepopulatie.(30) In een gezond-
594 heidscentrum bleek de prevalentie van C282Y homozygotie onder patiënten met verhoogde leverenzymen
595 hetzelfde (bij vrouwen) of licht verhoogd (bij mannen 0,57% vs. 0,28%) ten opzichte van personen met nor-
596 male leverenzymen.(58)

597 Seksuele disfunctie/Infertiliteit

598 Als mechanisme voor de relatie tussen HH en seksuele disfunctie wordt ijzerneerslag in zowel gonaden als hy-
599 pofyse genoemd, met als gevolg niet detecteerbaar testosteron (in mannelijke patiënten). Bij vrouwen is het
600 gevolg een lagere LH- en FSH-spiegel ijzerneerslag in de hypofyse en juist een hogere LH- en FSH-spiegel bij
601 ijzerneerslag in de ovaria.(59) Impotentie en libidoverlies komen voor bij hemochromatose,(41, 57) maar niet
602 vaker dan in de controlepopulatie,(30, 42) en ook niet vaker dan bij homozygoten die de diagnose HH nog
603 niet hebben gekregen.(57) Impotentieklachten zijn voor patiënten veelal geen aanleiding om naar de dokter te
604 gaan en zijn voor artsen ook niet de aanleiding om de diagnose HH te overwegen.(60)

605 Hart- en vaatziekten

606 Palpitaties worden ervaren door patiënten met HH, maar ze komen niet vaker voor dan bij controlepatiën-
607 ten.(30, 42) In een casereport wordt ook decompensatio cordis genoemd als gevolg van HH.(61)

608 Huidpigmentatie

609 Dit is één van klassieke symptomen van HH. De klachten komen echter niet vaker voor dan in een controlepopu-
610 latie. (30, 42)

611 Overige symptomen

612 In de literatuur worden verder nog de volgende ziekten genoemd als passend bij of geassocieerd met HH:
613 schildklierpathologie, maligniteiten, depressie, haaruitval. Gecontroleerd onderzoek hiernaar is echter niet be-
614 schreven.

615 Combinaties van klachten

616 In één studie zijn patiënten op een polikliniek Interne met een combinatie van artralgie en chronische moeheid
617 en tevens een verhoogd ferritine vergeleken met gezonde controles. Patiënten bleken vaker C282Y homozy-
618 goot te zijn (OR 103, 95%BI 22,9-469,7), maar de relatie met ijzerstapeling blijft onduidelijk.(55)

619 Casedetectie op basis van symptomen

620 Hoewel evidence ontbreekt, adviseert een aantal richtlijnen om diagnostiek naar HH in te zetten bij de vol-
621 gende klachten: onbegrepen leverfunctiestoornissen, laat ontstane DM, onbegrepen moeheid of zwakte,

622 vroege artropathie of artrose, onbegrepen hartziekten, huidpigmentatie en (mannen met) seksuele disfunctie.(12, 62-65)

624 Conclusies

Geen gradering	Algemene gezondheid, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, moeheid, buikklachten, impotentie, hart- en vaatziekten en huidpigmentatie voorspellen afzonderlijk niet het bestaan van HH. Van geen enkele van deze symptomen is bewezen dat het vaker bij HH voorkomt dan bij controles. Asberg, 2002; Beutler, 2002; Cauza, 2005; Conte, 1998; Dubois, 1998; Ellervik, 2001; Frayling, 1998; Hramiak, 1997; Ryan, 2002; Waalen, 2002(30, 35, 42, 43, 50-52, 56, 57, 66)
----------------	--

625

Geen gradering	De voorspellende waarde van combinaties van symptomen voor het optreden van HH is nauwelijks onderzocht en toont geen duidelijke relatie tussen klachten en ijzerparameters. Cadet, 2003(55)
----------------	---

626 Van bewijs naar aanbeveling

627 Hoewel er geen specifieke symptomen zijn die aanleiding geven tot diagnostiek naar HH, kunnen patiënten met HH wel ernstige complicaties krijgen, die een zo vroeg mogelijke opsporing wenselijk maken.

629 De prevalentie van symptomatische HH is te laag om bij patiënten met één van bovengenoemde symptomen onderzoek in die richting te rechtvaardigen, aangezien het risico op foutpositieve uitslagen te hoog is. Eerst zal er meer duidelijkheid moeten zijn over symptomen die discrimineren tussen HH en andere ziekten die gepaard gaan met onbegrepen klachten. In de eerste lijn zou vooralsnog alleen een betere bekendheid met het ziektebeeld de kans op opsporing van HH mogelijk kunnen verhogen. Wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt echter.

635 Klassiek beeld

636 Het concept dat zorgprofessionals hebben van het klassieke beeld van HH wordt sterk bepaald door de trias van Trousseau. Hierin wordt midden 19^e eeuw de combinatie van gebruide huid, hepatomegalie en diabetes beschreven.(67) Overigens werd hierbij destijds niet de koppeling gemaakt met ijzer. Dit sterk voortgeschreden beeld bij een teveel aan ijzer wordt tegenwoordig nauwelijks gezien, omdat patiënten zich eerder in het proces presenteren, de diagnose eerder gesteld wordt en adequate therapie wordt ingezet. Ook de trias van Brissot (3 A's: asthenie, arthropathie en aminotransferaseverhoging) is als klassiek beeld benoemd.(68)

642 Aanvankelijk werd hemochromatose beschreven als hypertrofische levercirrose bij diabetes mellitus.(69) De term 'hemochromatose' werd door Von Recklinghausen in 1880 geïntroduceerd.(70) Sheldon suggereerde dat het om een 'inborn error of metabolism' zou gaan.(71) Lange tijd werd hemochromatose geassocieerd met 'diabète bronzé': cirrose, diabetes en huidpigmentatie. Sinds 1964 werden gewrichtsklachten ook vaak genoemd als uiting van hemochromatose.(36) In 1975 toonde de groep van Simon aan dat het inderdaad een erfelijke aandoening was.(72) In 1996 werden de mutaties in het HFE gen door Feder et al. beschreven.(3)

648 Onze kijk op de diagnose hereditaire hemochromatose is in de loop der jaren sterk veranderd. Inmiddels is bekend dat de meeste mensen met het genotype homozygote C282Y uiteindelijk geen ijzerstapeling en dus ook geen orgaanschade zullen ontwikkelen. Tevens is er veel discussie over de symptomatologie van hereditaire hemochromatose. Onderzoeken naar het voorkomen van symptomen bij patiënten met hereditaire hemochromatose worden sterk bepaald door de samenstelling van de studiepopulatie. De studies voor 1996 onderzochten met name patiënten met klachten en verschijnselen zonder HFE-diagnostiek. Sinds de betreffende mutatie in het HFE-gen bekend is, heeft er ook meer onderzoek onder de algemene bevolking plaatsgevonden. Hierbij bleek dat het risico op het ontwikkelen van klachten en verschijnselen van hereditaire hemochromatose veel lager is dan aanvankelijk werd gerapporteerd. Al in de vorige richtlijn van 2007 werd besproken dat symptomen/verschijnselen afzonderlijk of in combinatie niet voorspellen voor de diagnose hereditaire hemochromatose.

659

Aanbeveling

Geen gradering	Individuele symptomen van moeheid, buikklachten, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, impotentie of huidpigmentatie zijn geen aanleiding tot het doen van aanvullende laboratoriumdiagnostiek naar HH. Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt, valt het te overwegen bij combinaties van symptomen wel aanvullende diagnostiek te doen, aangezien op theoretische gronden de kans op HH dan groter is. In navolging van internationale richtlijnen is het de mening van de werkgroep dat bij patiënten van Europese origine die worden verwezen naar de specialist met minstens 6 maanden bovenstaande onverklaarde klachten, diagnostiek naar HH middels bepaling van ijzerparameters overwogen wordt.
----------------	---

660

Sterk	Bij verdenking op een anderszins onverklaarde chronische leverziekte wordt diagnostiek naar hereditaire hemochromatose geadviseerd.
-------	---

661

662

4.2. IJzerparameters

663 Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

664

Uitgangsvragen

665 Welke ijzerparameters dienen te worden bepaald? Welke afkapwaarden voor ijzerparameters dienen te
666 worden gehanteerd binnen de diagnostiek van hereditaire hemochromatose? Hoe dienen de uitslagen van de
667 ijzerparameters te worden geïnterpreteerd?668

Onderbouwing

669

Serumijzer

670 De bepaling van het serumijzer is meestal colorimetrisch. Deze methode heeft binnen de Nederlandse zieken-
671 huizen een interlaboratoriumvariatie van < 2,6% (Stichting Kwaliteit Medische Laboratoria, SKML; ronde
672 2016.4 rondzending Hormonen). De referentiewaarden zijn afhankelijk van het laboratorium waar de analyse
673 plaatsvindt. De biologische (of wel binnen persoon) variatie is ongeveer 30%. ([https://www.west-
674 gard.com/biodatabase1.htm](https://www.westgard.com/biodatabase1.htm), juni 2017). De ijzerconcentraties kennen ook een aanzienlijke binnendag varia-
675 tie, met in de meeste studies hogere concentraties in de ochtend dan in de avond.(73, 74)676 Bij 75% van de homozygote HH patiënten vertoont de spiegel ook schommelingen, maar de variaties zijn klei-
677 ner.(75, 76) In het algemeen kan worden volstaan met een niet-nuchtere bloedafname voor de bepaling van
678 de serumijzerconcentratie, maar bij een licht verhoogde uitslag is het raadzaam om het onderzoek te herhalen
679 wanneer de patiënt nuchter is (zie ook hieronder).(75, 77)680 De serumijzerspiegel kan bij normale individuen voorbijgaand verhoogd zijn. Verder is het serumijzer ver-
681 hoogd bij primaire ijzerstapeling of secundair aan aandoeningen van de erytropoëse, recente inname van
682 orale ijzermedicatie, en sterk toegenomen hemolyse en weefselbeschadiging (met name levercelbeschadiging
683 zoals dat optreedt bij acute hepatitis en chronisch leverfalen).(78)684

Transferrinesaturatie

685 De transferrineverzadiging, transferrinesaturatie of ijzerverzadingsfractie geeft aan welk percentage van het
686 serumeiwit transferrine is verzadigd met ijzer; het is geen afspiegeling van de verzadiging van het lichaam
687 met ijzer. Er wordt in de literatuur een groot aantal methoden voor de bepaling van de transferrinesaturatie
688 genoemd. De belangrijkste zijn:

- 689
- Berekening met behulp van de TIJBC. Hierbij wordt de gemeten serumijzerconcentratie gedeeld door
690 de TIJBC en dit getal vervolgens vermenigvuldigd met 100.
 - Berekening met behulp van transferrine. Dit is in Nederland het meest gangbaar. De serumijzerconcentratie wordt hierbij gedeeld door het serumtransferrine. Omdat 1 mol transferrine (gemiddelde molmassa 79.570 Da) 2 ijzeratomen (atoommassa 55,84 Da) bindt geldt dat voor de omrekening van serumijzer in $\mu\text{mol/l}$ en transferrine in g/l ongeveer 25 μmol ijzer de bindingsplaatsen van 1 gram transferrine verzadigt. De transferrinesaturatie is dus: $[(\text{serumijzer } (\mu\text{mol/l}) : \approx 25) / \text{transferrine } (\text{g/l})] \times 100\%$.(79-81) De reden dat het aantal ijzer bindingsplaatsen niet exact geschat kan worden wordt voor een belangrijk deel toegeschreven aan de onzekere moleculaire massa van transferrine. Vandaar dat binnen Nederland het aantal μmol ijzer, dat wordt gebruikt als hoeveelheid ijzer waarmee 1 gram transferrine wordt verzadigd in de berekening van de transferrinesaturatie soms wat kan verschillen.

701 Het verzadigingspercentage van transferrine is normaal ongeveer 30%, maar varieert met de serumijzerspie-
702 gel, die bij gezonde mensen sterk kan schommelen (zie bovenstaand). Vaak wordt geadviseerd om bij een ver-
703 hoogde waarde een tweede bepaling uit te voeren, waarbij de patiënt nuchter is en gedurende 24 uur geen
704 vitaminepreparaten en ijzertabletten heeft ingenomen.705 Verhoogde waarden van transferrinesaturatie (TSAT) worden (net als verhoogde ijzerconcentraties) gevonden
706 bij ijzerstapeling, bij recent gebruik van ijzertabletten, bij hepatitis en bij overmatig alcoholgebruik. Verlaagde
707 waarden worden gevonden bij ijzergebrek.

708 Vooral in de Angelsaksische landen wordt de afgelopen jaren gepleit voor invoering van de UIBC (Unsatura-
 709 ted Iron Binding Capacity). Als belangrijkste redenen worden daarbij aangevoerd de eenvoud van de test, de
 710 lagere kostprijs en het feit dat deze test in de medische wereld daar goed is ingeburgerd. De UIBC wordt be-
 711 rekend door het kwantificeren met behulp van ferrozine van niet-gebonden ijzer, na verzadiging van alle bin-
 712 dingsplaatsen van transferrine, door toevoeging van een vaste hoeveelheid exogeen ijzer. De gemeten kleur-
 713 ontwikkeling is proportioneel met de oorspronkelijke ijzerverzadiging van transferrine. In de Nederlandse situ-
 714 atie wordt vrijwel altijd de TSAT gemeten en zelden de UIBC. Bij een juiste kalibratie geven de bepaling van
 715 de UIBC en de TSAT equivalente informatie, zowel bij case-finding als bij screening, zelfs in aanwezigheid van
 716 leverfunctiestoornissen.(82-85)

717 Samenvattend kan worden geconcludeerd dat de klinische informatie met betrekking tot hemochromatose voor
 718 UIBC en TSAT gelijk is. Met name bij grote screeningprogramma's zou het gebruik van de UIBC een kosten-
 719 voordeel kunnen opleveren ten opzichte van de TSAT. Bij case-finding valt dit potentiële kostenvoordeel gro-
 720 tendeels weg door de kleinere aantallen bepalingen. Bovendien is er binnen de Nederlandse laboratoria wei-
 721 nig animo voor invoering van de UIBC.

722 In de literatuur worden verschillende percentages opgegeven als afkapwaarde voor de transferrinesaturatie.
 723 Veelal gaat het hier om screeningsonderzoeken, waarbij een afkapwaarde wordt gekozen die sensitief ge-
 724 noeg is om de meeste personen met (de aanleg voor) HH te identificeren, zonder te veel foutpositieve resulta-
 725 ten te geven. Deze afkapwaarden in de literatuur variëren van 45 – 70%. De demografische karakteristieken
 726 van de onderzochte populatie kunnen de afkapwaarde voor de transferrinesaturatie en de prevalentie van
 727 HH beïnvloeden. Bij een relatief hoge afkapwaarde van 62% meet men 40% van de homozygote vrouwen
 728 niet positief, terwijl dit bij bijna 100% van de mannen wel het geval is. Om in de situatie van casedetec-
 729 tie geen relevante afwijkende waarden te missen adviseren verschillende auteurs een TSAT afkapwaarde van
 730 45% bij nuchtere bepaling. Bij deze afkapwaarde wordt 98% van de homozygoten correct geïdentificeerd,
 731 terwijl 22% heterozygoten bij deze grens als positief werd gelabeld.(57, 86, 87) In het onderzoek van Adams
 732 et al. werd bij een afkapwaarde van 45% bij mannen een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 95%
 733 gevonden en bij vrouwen een sensitiviteit van 64% in combinatie met een specificiteit van 95%.(83) Phatak et
 734 al. hanteerden 45% als primaire actiegrens bij het onderzoek naar HH onder 16.031 patiënten van huisartsen.
 735 De EASL International Consensus Conference on Hemochromatosis adviseert een afkapwaarde voor de trans-
 736 ferrinesaturatie van 45%, niet noodzakelijk nuchter afgenomen. Er wordt in sommige onderzoeken onderscheid
 737 gemaakt tussen mannen en (premenstruele) vrouwen.

738 Aanwijzingen dat een hoge transferrine saturatie bijdraagt aan parenchymaal teveel aan ijzer en weefsel-
 739 schade komen voort uit studies, die laten zien dat bij een transferrinesaturatie boven de 70%, ijzer vrij kan ko-
 740 men in de circulatie.(88-90) Preklinische studies laten zien dat dit zogenoemde non transferrin bound iron
 741 (NTBI) en zijn labiele (redox actieve) component, Labile Plasma Iron (LPI), potentiële toxische vormen van ijzer
 742 zijn die snel worden opgenomen in parenchymale cellen en kunnen bijdragen aan oxidant gemedeerde or-
 743 gaanschade.(91) De bepaling van NTBI en LPI zijn momenteel echter nog onvoldoende robuust voor gebruik in
 744 de kliniek. Daarnaast ontbreken klinische studies waarin de onafhankelijke meerwaarde van de meting van
 745 deze toxische ijzermarkers is aangetoond.

746 Voor de eenvoud van de vuistregel wordt in deze richtlijn gekozen voor één TSAT afkapwaarde van 45%
 747 voor beide geslachten. De transferrinesaturatie is een goede maat voor detectie van de aanleg voor (HFE-ge-
 748 relateerde) HH, maar het afkappunt is niet zonder meer een maat voor klinische ziekte. Daarbij zijn er ook
 749 geen gegevens over de sensitiviteit en specificiteit van de TSAT voor klinische ziekte.

750 Ferritine

751 Ferritine is een oplosbaar eiwit met een holle kern. In de cel wordt Fe^{2+} geoxideerd tot Fe^{3+} en in de kern van
 752 het ferritine opgeslagen. Ferritine kan ongeveer 4500 ijzeratomen in de kern bevatten. Op deze manier is ij-
 753 zer in een niet-toxische vorm in de cel opgeslagen. De synthese van ferritine wordt gestimuleerd door ijzer. In
 754 tegenstelling tot cellulair ferritine is plasma ferritine geglycolyseerd en ijzerarm. Plasma ferritine concentratie
 755 is een afspiegeling van de ijzerconcentratie van zowel reticulo-endotheliale als parenchymale ijzervoorra-
 756 den.(92) Echter voor een bepaalde hoeveelheid lichaamsijzer, zijn de plasma ferritine concentraties hoger bij
 757 aandoeningen waarbij het ijzer vooral in het reticulo-endotheliale systeem (RES, zoals bij patiënten die

- 758 bloedtransfusies krijgen) zit vergeleken met aandoeningen waarbij het ijzer vooral in het parenchym zit (zoals
759 bij HH).(93)
- 760 Voor de bepaling van ferritine worden immunochemische methoden toegepast. In 2016 vond de SKML (rond-
761 zending hormonen 2016.4) een relatief hoge tussen-laboratorium-variatiecoëfficiënt van 11%. Het vermoeden
762 bestaat dat dit toegeschreven kan worden aan onvoldoende standaardisatie van de ferritinebepaling (we-
763 reldwijd), omdat sommige bepalingen niet gekalibreerd zijn tegen de WHO standaard.(94). Het boven-
764 staande betekent dat een ferritine van 20 µg/l binnen een laboratorium of tussen Nederlandse ziekenhuisla-
765 boratoria kan worden gemeten tussen 18 en 22 µg/l of een ferritine van 200 µg/l tussen 178 en 220 µg/l.
766 De referentiewaarden worden echter per laboratorium vastgesteld en verschillen tussen de laboratoria. Van-
767 wege de grote tussen-laboratorium-variatie van de ferritinebepaling, wordt geadviseerd de referentiewaar-
768 den van het eigen laboratorium te hanteren.
- 769 Daarnaast zijn de referentiewaarden echter vaak vastgesteld in het verre verleden. Overgewicht, non alcoholi-
770 sche steatohepatitis (NASH) en het metabool syndroom zijn geassocieerd met hyperferritinemie. Met de toe-
771 name van overgewicht in de laatste 2 decennia in de algemene bevolking zouden de normaalwaarden theoretisch
772 sterk toegenomen moeten zijn. De door veel laboratoria gebruikte (oudere) referentiewaarden zijn daar-
773 mee eerder streefwaarden geworden dan referentiewaarden.
- 774 Verhoogde waarden van ferritine worden gevonden bij teveel aan ijzer, bloedtransfusie, ontstekingsprocessen,
775 solide en hematologische maligniteiten, sommige vormen van chronische hemolyse, leverziekten (alcohol, virusin-
776 fecties, geneesmiddelentoxiciteit, M. Gaucher), het metabool syndroom, en non alcoholische steatohepatitis.(95-
777 102)
- 778 Een hoge TSAT faciliteert (toxisch) parenchymaal teveel aan ijzer. De combinatie van een hoge TSAT en ferri-
779 tine wordt daarom gezien bij aandoeningen met parenchymaal teveel aan ijzer zoals bij HH en anemieën met
780 teveel aan ijzer, maar kan ook worden gezien bij chronische leveraandoeningen. Een normale TSAT in combi-
781 natie met een verhoogde ferritine weerspiegelt vaak een situatie waarbij het lichaamsijzer grotendeels in het
782 RES is opgeslagen. Hierbij is het teveel aan ijzer op zichzelf klinisch vaak minder zorgelijk.(103)
- 783 De ferritinespiegel speelt een rol bij de besluitvorming over de in te zetten behandeling. Voor de afkapwaar-
784 den van de serumferritinespiegel worden in de literatuur ook diverse waarden genoemd. Er zijn geen prospec-
785 tieve studies waarin onderzocht is wat in de populatie de best discriminerende waarden van het ferritine zijn.
786 Bovendien zijn de referentiewaarden van ferritine per laboratorium verschillend. Deze verschillen kunnen wor-
787 den toegeschreven aan verschillen in de gebruikte immunochemische meetmethode, maar vermoedelijk ook aan
788 verschillen in de populatie aan de hand waarvan de referentiewaarden zijn vastgesteld.
- 789 Voor het vaststellen van verhoogde ferritinewaarden wordt geadviseerd uit te gaan van de referentiewaar-
790 den voor mannen en pre- en postmenopauzale vrouwen van het eigen laboratorium.
- 791 **Serumtransferrine en totale ijzerbindingscapaciteit**
- 792 Transferrine is een glycoproteïne. Het bestaat uit twee domeinen, elk met een bindingsplaats voor Fe³⁺. Door
793 deze binding wordt ijzer in een niet-toxische vorm via het bloed getransporteerd. Voor de bepaling van trans-
794 ferrine worden immunochemische methoden toegepast. De interlaboratoriumvariatie is gemiddeld 3,3% (SKML,
795 ronde 2016.4 rondzending hormonen). Ook de referentiewaarden verschillen niet of nauwelijks tussen de Ne-
796 derlandse laboratoria waar de analyse plaatsvindt. De transferrine wordt nog in enkele Nederlandse labora-
797 toria benaderd door de totale ijzerbindingscapaciteit (TIBC).
- 798 Transferrine is een negatief acutefase eiwit en is dus verlaagd bij ontstekingen en maligniteiten. Lage plasma-
799 spiegels worden ook gezien bij afgenomen synthese in het geval van chronische leverziekten en ondervoeding,
800 bij eiwitverlies zoals bij het nefrotisch syndroom en bij homozygote of heterozygote pathogene defecten in het
801 gen dat codeert voor transferrine. Ook bij ziekten met een teveel aan ijzer zoals hereditaire en secundaire
802 vormen van hemochromatose is het plasma transferrine verlaagd. Plasmatransferrine is verhoogd tijdens zwan-
803 gerschap en bij ijzerdeficiëntie.

804 Vaststellen van pathologische ijzerstatus

805 Om na te gaan of er bij een persoon sprake is van teveel aan ijzer kan in eerste instantie aan de hand van
806 biochemisch bloedonderzoek een indruk over de ijzerstatus worden verkregen. Daartoe worden het serumijzer,
807 de transferrinespiegel of de totale ijzerbindingscapaciteit, en de serumferritinespiegel bepaald en de trans-
808 ferrineverzadiging berekend.(9)

809 Interpretatie

810 De gecombineerde bepaling van serumijzer, transferrine, transferrinesaturatie en serumferritine verschaft een
811 simpele en betrouwbare eerste vaststelling van de hoeveelheid en verdeling van het ijzer in het lichaam.(102)

812 Deze richtlijn concentreert zich op HFE-gerelateerde HH. Andere ziektebeelden die eveneens gepaard gaan
813 met teveel aan ijzer en/of afwijkende serumijzerparameters dienen fenotypisch zoveel mogelijk te worden uit-
814 gesloten, alvorens genetisch te gaan testen voor HFE-gerelateerde HH. Bij hyperferritinemie en/of verhoogde
815 TSAT moeten verworven oorzaken worden uitgesloten (tabel 2.1), waaronder anemieën met teveel aan ijzer,
816 het hyperferritinemie cataract syndroom (HHCS), leverziekten en de combinatie van aandoeningen die het me-
817 tabool syndroom vormen.(95, 97-101, 104)

818 Een normale of licht verhoogde TSAT in combinatie met een verhoogd serumferritine kan suggestief zijn voor
819 HHCS, aceruloplasminemie of ferroportineziekte. Tevoren dient uiteraard een secundaire acutefasereactie en
820 aandoeningen die met het metabool syndroom samenhangen te zijn uitgesloten. (7, 104)

821 Als secundaire oorzaken zijn uitgesloten, moet diagnostiek van erfelijke oorzaken van HH worden overwogen.

822 Conclusies

Geen gradering	Een transferrinesaturatie van > 45% heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het opsporen van de aanleg voor HFE-hereditaire hemochromatose, maar dit afkappunt is niet zonder meer een goede maat voor klinische ziekte. Adams, 2000; Phatak, 1998; Ryan, 2002(57, 83, 105, 106)
----------------	--

823

Geen gradering	De variatie van de transferrinesaturatie binnen een dag is in de algemene populatie groot, maar bij patiënten met HH is de transferrinesaturatie door de dag heen steeds verhoogd. Om deze reden hoeft bloedafname niet per se nuchter plaats te vinden. Edwards, 1989; Olssen, 1984; Witte, 1996(75, 77, 106, 107)
----------------	--

824

Geen gradering	Een verhoogde TSAT is de meest gevoelige laboratoriumparameter voor de identificatie van de aanleg voor parenchymaal teveel aan ijzer en de daarmee samenhangende symptomen.
----------------	--

825

Geen gradering	Het is niet bekend of een chronisch (sterk) verhoogde TSAT bij een normale ferritineconcentratie schadelijke gevolgen kan hebben.
----------------	---

826

Geen gradering	Een combinatie van verhoogde TSAT en hyperferritinemie kan duiden op parenchymaal (hepatocytair en dus toxisch) teveel aan ijzer.
----------------	---

827

Geen gradering	Een niet verhoogde TSAT in combinatie met hyperferritinemie is een indicatie voor teveel aan ijzer in het RES, waardoor de toxiciteit van het teveel aan ijzer wordt beperkt. Daarnaast zorgt teveel aan ijzer in het RES voor een sterkere verhoging van het serumferritine. Kortom als bij een patiënt de TSAT binnen de referentiewaarden ligt en het ferritine erboven, overschat het serumferritine (SF) de hoeveelheid lichaamsijzer en de schadelijkheid daarvan ten opzichte van een patiënt met dezelfde verhoogde ferritineconcentratie en een verhoogde TSAT.
----------------	--

828

Geen gradering	In Nederland is geen draagvlak voor gebruik van de Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC).
----------------	--

829		Mening van de werkgroep
830	Geen gradering	De klinische informatie met betrekking tot hemochromatose is voor Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC) en transferrinesaturatie (TSAT) gelijk. Adams, 2000(83)
831	Geen gradering	De ferritineconcentratie in het serum wordt niet alleen beïnvloed door de hoeveelheid lichaamsijzer. Cavill, 1986; Halliday, 1984(78, 96, 108)
832	Geen gradering	Door het ontbreken van prospectieve studies naar de discriminerende waarde van de ferritinespiegel voor de diagnose van HH en door de interlaboratoriumvariatie van ferritine is het niet doenlijk om een eenduidige afkapwaarde voor ferritine aan te geven.
833	Aanbeveling	
834	Geen gradering	Voor het optimaal beoordelen van de ijzerstatus wordt geadviseerd zowel de ijzerverzadingsfractie – of wel de TSAT -als ook het serumferritine te bepalen. Om de TSAT te berekenen moet zowel de serumijzer- en transferrinespiegel worden bepaald. Bepaling van de serumferritinespiegel wordt geadviseerd als maat voor de ijzervoorraad in het lichaam. Voor het inschatten van de schadelijkheid van het ferritine moet het TSAT-percentages meegevoerd worden. Als afkapwaarde voor vervolgdagnostiek naar het bestaan van HFE-gerelateerde HH wordt een transferrinesaturatie van > 45 % aangehouden. Als afkapwaarde voor de serumferritinespiegel wordt verwezen naar de referentiewaarden van het eigen laboratorium. Nuchtere bepaling van de transferrinesaturatie is niet nodig, alleen in twijfelgevallen moet een herhaalde bepaling nuchter worden gedaan.

835 **4.3. Genetisch onderzoek**

836 Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

837 **Achtergrond**

838 De ziekte 'idiopathische' hemochromatose veranderde in 'hereditaire' hemochromatose (HH) met de waarne-
 839 ming, rond 1975, dat de aandoening opvallend frequent voorkwam bij broers en zussen van patiënten en bij
 840 kinderen uit consanguïne huwelijken. Tevens bleek uit segregatieanalyse van stambomen dat de ziekte autosom-
 841 maal recessief overerft. Genetisch onderzoek bij patiënten met biochemische of klinische verdenking op HH
 842 werd pas mogelijk met de ontdekking, door Michel Simon en medewerkers, dat hemochromatose geassocieerd
 843 was met HLA serotype A3. In een Deense studie bij HH patiënten was het relatieve risico (in vergelijking met
 844 een normale populatie) op HLA-A3 10,9 en op HLA-B7 4,1. Bij patiënten met een klinisch kennelijk homozygote
 845 vorm van HH werden daarna vele verschillende HLA haplotypen waargenomen die overigens identiek waren
 846 bij 'sibs' (broers en zussen) die eveneens klinische of biochemische expressie van teveel aan ijzer hadden. HLA
 847 typering had derhalve geen betekenis voor de diagnostiek van HH bij patiënten maar wel bij familieonder-
 848 zoek. Daarbij bleek overigens dat er grote verschillen bestonden in de fenotypische expressie van HH, zelfs bij
 849 personen met dezelfde HLA haplotypen.(109, 110)

850 Genetisch onderzoek als een zinvolle aanvulling van de diagnostiek bij ijzerstapeling werd pas mogelijk na
 851 isolatie van een met hemochromatose geassocieerd gen (HFE) in 1996.(3) Bij patiënten met de kenmerken van
 852 HH bleek een mutatie van het HFE-gen te bestaan die resulteerde in een 845G→A verandering (van cysteïne
 853 naar tyrosine bij residu 282 van het HFE-eiwit): de C282Y mutatie. Dit genotype werd bij 52-100% van de
 854 patiënten met het fenotype van HH gevonden.(4, 111, 112) Van de niet-C282Y homozygote patiënten was
 855 een aantal compound heterozygoot voor C282Y en een tweede HFE mutatie, n.l. met een 187C→G verande-
 856 ring, resulterend in een H63D mutatie.(113) Overigens wordt compound heterozygotie tegenwoordig eerder
 857 als risicofactor beschouwd dan als genetische aanleg.(114) De prevalentie van de H63D-mutatie is hoog in po-
 858 pulaties van Noord-Europese afkomst (ongeveer 20%), terwijl de C282Y prevalentie in deze populaties onge-
 859 veer 10% is. Bij C282Y heterozygoten en H63D homozygoten wordt doorgaans geen teveel aan ijzer gevon-
 860 den. Naast genoemde HFE-mutaties worden sporadisch nog andere pathologische mutaties gevonden in het
 861 HFE-gen.

862 De afgelopen jaren is gebleken dat mutaties in een aantal andere genen verantwoordelijk zijn voor de non-
 863 HFE vormen van HH. Het betreft eiwitten die een rol spelen als ijzertransporter of ijzersensor zoals transferrin-
 864 nereceptor-2 (TfR2), hemojuveline (HJV), hepcidine (HAMP), ferroportine (FPN) en recentelijk BMP6.(24, 115)
 865 De genetische afwijkingen die leiden tot HH zijn hierdoor behoorlijk gecompliceerd geworden (zie tabel 2.1).

866 **Uitgangsvraag**867 Wat is de indicatie voor genetisch onderzoek? Wanneer, welke genen, door wie, welke mutaties, welke volg-
868 orde? Hoe moet genetisch onderzoek worden geïnterpreteerd?869 **Wetenschappelijke onderbouwing**

870 Voor de plaatsbepaling van genetisch onderzoek zijn vier overwegingen van belang: (i) bij alle vormen van
 871 HH bestaat de behandeling uit aderlatingen, (ii) momenteel is alleen diagnostiek van HFE mutaties algemeen
 872 beschikbaar, (iii) voor het bij HH obligate familieonderzoek moeten de mutaties van de proband bekend zijn
 873 en (iv) indien bij mensen met slechts geringe biochemische tekenen van teveel aan ijzer homozygotie voor de
 874 C282Y mutatie gevonden wordt, zal dat richting geven aan de planning van toekomstige controles.

875 Hoewel strikt genomen klinische en biochemische parameters bepalend zijn voor al dan niet instellen van be-
 876 handeling met aderlatingen, zal onderzoek naar mutaties van het HFE-gen, op grond van bovenstaande over-
 877 wegingen, moeten plaatsvinden bij alle patiënten met de combinatie van een verhoogde transferrinesaturatie,
 878 boven 45%, en een verhoogd ferritine (zie 4.2). Indien onderzoek plaatsvindt op jeugdige leeftijd of bij vrou-
 879 wen die nog menstrueren, dan kan het ferritine nog laag zijn maar met kans op een aanzienlijke stijging in een
 880 volgende levensfase.

881 Een derde mutatie S65C, met een lage allelfrequentie van 1,6-2,0% heeft een klein maar consistent effect op
 882 de ijzerparameters in combinatie met de C282Y.(15, 116, 117) Tot nu toe zijn er echter geen overtuigende

883 bewijzen dat S65C is geassocieerd met HH. Dit tezamen met de lage allelfrequentie maakt dat er onvol-
884 doende argumenten zijn om ook voor S65C te testen om de aanwezigheid van HH te bevestigen.(114)

885 Alleen de interpretatie van onderzoek naar de veel voorkomende mutaties van het HFE-gen wordt hier be-
886 sproken.

887 De mogelijkheden zijn: (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iii) homozygoot voor C282Y, (iv) hete-
888 rozygoot voor H63D, (v) homozygoot voor H63D, (vi) compound heterozygoot voor C282Y/H63D.

889 Alleen de bevinding (iii) past bij HH type 1. Andere afwegingen bij het inzetten van vervolgdagnostiek zoals
890 aanvullend DNA onderzoek, leverbiopsie, lever MRI worden besproken onder hoofdstuk 4.5, 4.6 en 4.7.

891 Conclusies

Geen gradering	Homozygotie voor de C282Y mutatie van het HFE-gen is bewijzend voor de aanleg voor de ziekte HH, maar geeft geen indicatie of er ook teveel aan ijzer zal optreden en kan de ernst van teveel aan ijzer en weefselschade niet voorspellen.
----------------	--

892 Van bewijs naar aanbeveling

893 De allelfrequentie van de bekende HFE-mutaties is zeer laag bij niet-kaukasiërs. Derhalve is onderzoek naar
894 C282Y- en H63D-mutaties niet zinvol bij patiënten in deze groep. Andere mutaties in het HFE-gen en mutaties
895 in andere genen die betrokken zijn bij hemochromatose komen niet exclusief bij kaukasiërs voor.

896 Het wordt geadviseerd om DNA-onderzoek van patiënten met vermoeden van HH type 1 (voor zeldzame mu-
897 taties) en type 2-4 te laten uitvoeren in formele expertise centra (in Nederland is dit het Radboudumc exper-
898 tise centrum zeldzame aandoeningen van de ijzerstofwisseling dat onderdeel is van het Europese reference
899 netwerk (ERN) EuroBloodNet (<https://www.eurobloodnet.eu/subnetworks.php>; <https://www.radboudumc.nl/expertisecentra/ijzerstofwisselingsziekten>). Websites voor aanvragen van genanalyse: <http://www.radboud-iron-center.com/diagnostics/dna-diagnostics/> of <https://order.radboudumc.nl/genetics>. (zie ook 4.7 Diagnostisch vervolgonderzoek)

903 Aanbeveling

Geen gradering	Onderzoek van HFE-mutaties dient te worden verricht bij alle patiënten (van kaukasische afkomst) met verhoging van transferrinesaturatie > 45% en serumferritine boven de normaalwaarde van het laboratorium voor leeftijd en geslacht, waarbij andere oorzaken van verhoogde ijzerparameters zijn uitgesloten. Bij alternatieven (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iii) compound heterozygotie (iv) heterozygoot voor H63D en (v) homozygoot voor H63D: zie flowchart. (*: onderzoek van het gen op zeldzame mutaties, anders dan C282Y en H63D) Zie flowchart diagnostiek
----------------	--

904

905 4.4. Compound heterozygotie en teveel aan ijzer

906 Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

907 Achtergrond

908 Wanneer DNA analyse wordt gedaan naar hereditaire hemochromatose is een aantal uitslagen mogelijk: ho-
909 mozygotie voor wildtype (allel zonder mutatie), C282Y of H63D; heterozygotie wildtype/C282Y of wild-
910 type/H63D of C282Y/H63D. Met name deze laatste variant C282Y/H63D, ook wel compound heterozygotie
911 genoemd, geeft aanleiding tot discussie.

912 Een groot deel van de Nederlandse bevolking (1-3%) is compound heterozygoot C282Y/H63D. Vanuit het
913 oogpunt van gezondheidszorg en preventie is het van groot belang om te bepalen of deze personen een signi-
914 ficant verhoogd morbiditeitsrisico hebben. Vervolgens is de vraag of dit risico groot genoeg is om familieon-
915 derzoek naar compound heterozygoten te rechtvaardigen.

916 Uitgangsvraag 3

917 Is compound heterozygotie (Cys282Y en H63D) in het HFE gen voldoende om goed gedocumenteerd teveel
918 aan ijzer te kunnen verklaren?

919 Is compound heterozygotie een verklaring voor teveel aan ijzer?

920 P Patiënten met vastgesteld teveel aan ijzer
921 I Positieve test compound heterozygotie in HFE gen
922 C Negatieve test compound heterozygotie in HFE gen
923 O Diagnose hereditaire hemochromatose

924 P Patiënten compound heterozygoot
925 I -
926 C Patiënten wildtype
927 O Teveel aan ijzer

928 P Patiënten met teveel aan ijzer
929 I -
930 C Patiënten zonder teveel aan ijzer
931 O Gen onderzoek met als uitslag compound heterozygoot

932 De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

933 Methode

934 Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuur-
935 search is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het
936 artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De litera-
937 tuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).

938 Resultaten

939 Beschrijving studies

940 Van 23 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd.(118-140) Tabellen met studiekarakteristieken van de
941 beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).

942 Neghina et al. publiceerden een systematische review met meta-analyses.(134) Studies die over dezelfde uit-
943 gangsvraag gingen en al dan niet opgenomen waren in de review van Neghina et al. zijn na bestudering van
944 de volledige tekst van de artikelen geëxcludeerd.(118-121, 123, 125, 127-130, 132, 133, 136-140). Ook
945 bleek een aantal artikelen bij bestudering van de volledige tekst van het artikel niet aan te sluiten bij de uit-
946 gangsvraag.(122, 124, 131, 135)

947 Uiteindelijk bleven alleen de systematische review van Neghina et al. en het artikel van Gurrin et al. over voor
948 beantwoording van de uitgangsvraag.(126, 134)

949 **Kwaliteit van het bewijs**950 De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

951 De review van Neghina et al. kent een goede search- en selectiestrategie, maar een kwaliteitsbeoordeling van
 952 de geïncludeerde studies ontbreekt. Er zijn daarom twijfels over de kans op vertekening en bovendien is er
 953 waarschijnlijk sprake van indirect bewijs, omdat er studies zijn geïncludeerd met niet-kaukasische populaties.
 954 Ook is er sprake van grote heterogeniteit in de meta-analyses en van forse imprecisie.(134) De studie van
 955 Gurrin et al. kent een lange follow-up, maar geen vergelijking met gezonde volwassenen zonder genmutatie,
 956 hetgeen de interpretatie beperkt maakt.(126)

957 **Inhoudelijk resultaat**

958 In de systematische review van Neghina et al. zijn 43 patiënt-controle onderzoeken opgenomen met in totaal
 959 9.986 patiënten met verdenking teveel aan ijzer (verhoogde serum ijzermarkers, of verhoogde serum ijzer-
 960 markers geassocieerd met verhoogde lever ijzer index en/of andere verhoogde ijzerwaarden in leverbiopt, of
 961 flebotomie, bij afwezigheid van andere oorzaken) en 25.492 controles aanwezig.(134) Hierin werden de vol-
 962 gende associaties gevonden:

963 **Tabel 4.1. Associatie tussen genotypen en vermoeden van of bevestigd teveel aan ijzer(134)**

Genotype	Associatie met vermoeden van teveel aan ijzer (OR (95%BI))	Associatie met bewezen teveel aan ijzer (OR (95%BI))
C282Y homozygoot	289,1 (45,7-1830,1)	1297,7 (796,7-2114,2)
C282Y/H63D	15,5 (5,7-42,1)	42,0 (26,6-66,2)
C282Y/WT	2,7 (1,1-6,4)	5,4 (3,7-8,0)
H63D/H63D	3,3 (1,0-10,8)	7,3 (4,7-11,5)

964 Gurrin et al. gebruikten data uit een groot Australisch prospectief cohortonderzoek. Uit de data selecteerden
 965 zij patiënten met compound heterozygotie en HFE wild-type. In de tekst van het artikel beschrijven de auteurs
 966 dat zij ook vergelijken met een selectie uit de normale bevolking, maar die gegevens staan in het artikel niet
 967 beschreven. De follow-up van het onderzoek is 12 jaar, waarbij baseline en follow-up vergeleken worden voor
 968 wat betreft serumferritinewaarden en transferrinesaturatie. Deze blijken gedurende de follow-up niet signifi-
 969 cant te wijzigen, behalve voor vrouwen die bij baseline premenopauzaal en bij follow-up postmenopauzaal
 970 waren; bij hen steeg de serumferritineconcentratie. Uiting van ziekte (bijvoorbeeld artritis, vermoeidheid en
 971 leveraandoeningen) verschilde niet significant tussen compound heterozygoten en wild-type. Slechts bij één pa-
 972 tiënt was sprake van gedocumenteerd teveel aan ijzer.(126)

973 **Conclusie**

ZEER LAAG	Er is onvoldoende bewijs dat compound heterozygotie leidt tot klinisch relevant teveel aan ijzer. <i>Neghina, 2011(134); Gurrin, 2009 (126)</i>
--------------	--

974 **Van bewijs naar aanbeveling**

975 Diverse studies laten zien dat er een licht verhoogd risico is voor compound heterozygoten op teveel aan ijzer.

976 Het is echter onduidelijk hoeveel patiënten gebaat zouden zijn bij vroegdiagnostiek en welke winst er precies
 977 voor hen te behalen is. Hierbij speelt een rol dat, anders dan bij de C282Y homozygoten, andere factoren zo-
 978 als metabool syndroom en alcoholgebruik een belangrijkere rol spelen bij het ontstaan van klachten. Com-
 979 pound heterozygotie lijkt een geringe risicofactor te zijn voor klinische HH. Hoewel precieze getalsmatige be-
 980 rekening niet mogelijk is zouden zeer veel onderzoeken moeten worden verricht, waaronder relatief duur ge-
 981 netisch onderzoek, om relatief beperkte morbiditeit te voorkomen. Tevens is de vraag in hoeverre de morbidi-
 982 teit in deze subgroep echt te voorkomen is aangezien er meestal sprake is van genoemde comorbiditeit.

983 Omdat de publicaties die zijn verschenen sinds de vorige versie van de richtlijn laten zien dat compound hete-
 984 rozygotie alleen niet voldoende is om klinische verschijnselen te krijgen, maar dat het ontstaan daarvan afhan-
 985 kelijk is van genoemde andere factoren zoals metabool syndroom en alcoholgebruik, wordt er nu geen advies
 986 meer gegeven om eerste graadsverwanten genetisch te onderzoeken naar het voorkomen van compound hete-
 987 rozygotie.

988 In een recente richtlijn van de Europese Molecular Quality Network (EMQN) wordt geen duidelijk advies gege-
989 ven over wel of niet screenen van eerstegraads verwanten van C282Y/H63D compound heterozygoten.(114)

990 **Aanbeveling**

Sterk	Wanneer een compound heterozygoot C282Y/H63D genotype is vastgesteld wordt geen familieonderzoek naar deze mutaties geadviseerd.
-------	--

991

992 **4.5. IJzer in de lever: leverbiopsie**

993 Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

994 **Uitgangsvraag**

995 Wanneer is een leverbiopsie nodig om de diagnose te stellen en hoe dient deze te worden geïnterpreteerd?

996 **Wetenschappelijke onderbouwing**

997 De diagnostiek van HH is relatief eenvoudig, betrouwbaar en weinig invasief op basis van biochemisch en ge-
 998 netisch onderzoek. Een leverbiopsie daarentegen kan gepaard gaan met complicaties, en heeft daarom in
 999 principe geen plaats in de diagnostiek van HH. Uitsluitend indien aan de diagnose wordt getwijfeld, zoals bij
 1000 een gecombineerde klinische etiologie bij presentatie van de patiënt kan een leverbiopsie een plaats heb-
 1001 ben.(11, 141-143) Wel wordt HH incidenteel vastgesteld indien in een leverbiopsie als toevallsbevinding een
 1002 hepatocellulair patroon van teveel aan ijzer wordt gevonden.

1003 Lokalisatie van aankleuring in vooral de hepatocyten heeft een matige positief voorspellende waarde voor het
 1004 stellen van de diagnose HH.(144) Een reticulo-endotheliaal patroon voorspelt echter de afwezigheid van HH
 1005 betrouwbaar.(144)

1006 Bij patiënten met HH kan een biopsie van de lever worden genomen om de hoeveelheid opgeslagen ijzer te be-
 1007 palen en om de mate van leverschade vast te stellen. Beide geschieden door een semi-kwantitatieve histoche-
 1008 mische kleuring die door een patholoog wordt geëvalueerd. De mate van teveel aan ijzer in de lever wordt
 1009 bepaald met een Perlskleuring. De mate van aankleuring is een betrouwbare maat voor de hoeveelheid ijzer
 1010 en wordt in 4 klassen ingedeeld.(145-147) De gouden standaard voor de ijzerbepaling in de lever, de droog-
 1011 ijzerbepaling heeft als nadeel in vergelijking met de Perlskleuring dat het niet met een naaldbiopsie kan worden
 1012 gedaan. Er is meer materiaal voor nodig.

1013 De belangrijkste vorm van leverschade bij HH is levercirrose. Levercirrose kan op basis van klinische en serolo-
 1014 gische parameters (serumferritine) worden vastgesteld met een sensitiviteit van 100%, echter de specificiteit is
 1015 ongeveer 70%.(148-151) Levercirrose wordt voorafgegaan door een in de tijd toenemende fibrose. De mate
 1016 van fibrose wordt in een leverbiopsie bepaald door een histochemische kleuring op collageen (bij voorkeur van
 1017 Giesson) die semi-kwantitatief wordt afgelezen door een patholoog. Een biopsie heeft bij voorkeur minimaal 10
 1018 portadriehoekjes. Er is geen alternatief voor een leverbiopsie voor de bepaling van de mate van fibrose. Wel
 1019 zijn er algoritmes (inclusief fibroscan) in ontwikkeling, die echter nog onvoldoende zijn gevalideerd.

1020 Aangezien de kans op ernstige leverschade minder dan 1% is bij een serumferritine van minder dan 1000
 1021 µg/l is pas vanaf dat niveau een leverbiopsie relevant voor stadiëring van de leverziekte.(150, 151) De ernst
 1022 van leverenzymstoornissen speelt geen rol bij de indicatie voor een leverbiopsie.

1023 **Conclusies**

Geen gradering	De leverbiopsie is zelden nodig om een diagnose HH te bevestigen. Chapman, 1994; George, 1996; Moodie, 2002; Powell, 2005(11, 141-143)
----------------	---

1024

Geen gradering	De leverbiopsie is geschikt om de mate van leverschade vast te stellen (mate van fibrose/cirrose). De fibroscan is een non-invasieve manier om leverschade vast te stellen. De fibroscan is echter niet gevalideerd voor hereditaire hemochromatose.
----------------	--

1025 **Aanbeveling**

Geen gradering	Een leverbiopsie wordt niet aanbevolen voor bevestiging van de diagnose HH. Leverbiopsie kan een plaats hebben voor beoordeling van de mate van leverschade indien de serumferritineconcentratie > 1000 µg/l bedraagt.
----------------	---

1026

4.6. IJzer in de lever: MRI

Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

Uitgangsvraag

Is er een plaats voor MRI in de diagnostiek van HFE-gerelateerde HH?

Hoe dient het MRI-onderzoek te worden uitgevoerd?

Overwegingen

De precieze rol van MRI naar de diagnostiek van hereditaire hemochromatose blijft onduidelijk. Er is door verschillende richtlijnen en auteurs geen eenduidige consensus over het gebruik van MRI in de diagnostiek naar hereditaire hemochromatose.(106, 152-154)

Dit lijkt mede ingegeven doordat de MRI ook (mild) verhoogde leverijzerconcentraties kan geven door andere oorzaken dan HH, zoals bij steatose, hepatitis, overmatig alcoholgebruik en secundaire hemochromatose.

Als toepassing van het gebruik van MRI worden in de literatuur onder andere genoemd:

- Als aanvullende diagnostiek bij een hoog ferritine en een TSAT >45% maar een negatieve genetische test;
- Als aanvullende diagnostiek bij een TSAT <45%;
- Ter bevestiging van de diagnose;
- Ter kwantificatie van de ernst;
- Voor meting van het effect van therapie.(106, 152-154)

MRI is een geschikte methode om het ijzergehalte van de lever op een non-invasieve manier te bepalen (144-149). Het bestaan en de ernst van eventueel bijkomende fibrose en cirrose van het leverparenchym kunnen niet met MRI worden vastgesteld (145). Een andere beperking van MRI is dat niet alleen ijzer in de hepatocyt wordt gemeten, maar ook in de Kupffercellen. Dit laatste is niet indicatief voor hereditaire hemochromatose. Idealiter wordt ook de hoeveelheid ijzer in de milt bepaald als maat voor ijzerload in het reticulo-endotheliale systeem.

Er bestaan verschillende methoden om met MRI een leverijzerconcentratie te bepalen. Deze methoden zijn hoofdzakelijk gebaseerd op signaal intensiteits ratio's (SIR) of relaxometrie. De zogenaamde SIR methoden zijn gebaseerd op een ratio van de signaalintensiteit tussen de lever en structuren welke geen ijzerstapeling laten zien, zoals de paraspinale spieren.

Relaxometrie methoden zijn gebaseerd op de verkorting van de T2 tijden door het paramagnetische effect van ijzer waarbij ijzer een verlaagde signaalintensiteit geeft.(155) Voordelen zijn een hoge correlatie tussen gemeten waarden en leverbiopsieën. Een ander voordeel is dat de techniek toepasbaar is op andere organen zoals het hart en de milt. Belangrijke nadelen zijn dat er geen eenduidige consensus is over het gebruikte MRI protocol en de data-analyse. Daarbij kunnen deze protocollen niet op alle MRI apparaten toegepast worden en is de meer geavanceerde data-analyse niet altijd voorhanden.

De methode van Rennes is de meest gebruikte methode en online beschikbaar (https://imaged.med.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/online_quantif.php). Op de website worden software en MRI protocollen beschikbaar gesteld om gebruik te kunnen maken van de relaxometrie methode welke de voorkeur heeft. Ook is er een online calculator voor de SIR-methode. Deze SIR-methode is gestandaardiseerd, reproduceerbaar en breed toepasbaar in vrijwel elk ziekenhuis. Nadelen zijn dat sommige studies laten zien dat er een overschatting lijkt van de leverijzerconcentratie bij met name lagere waarden. Verder kunnen waarden tot maximaal 350 µmol/g (20 mg/g) gemeten worden.(156, 157)

Conclusies

Geen
gradering

Met MRI kan op non-invasieve wijze, een ijzerbepaling van de lever worden verkregen.
Alustiza, 2004; Gandon, 1994; Gandon, 2004(158-160)

1069 *Van bewijs naar aanbeveling*
 1070 De leden van de werkgroep zijn van mening dat er een beperkte rol voor de MRI is in de diagnostiek naar
 1071 hereditaire hemochromatose. Een MRI kan overwogen worden indien er na initiële HFE-diagnostiek geen ver-
 1072 klaring gevonden wordt voor het persisterend verhoogde ferritine (zie [flowchart](#)).

1073 *Aanbeveling*

Geen gra- dering	<p>Een schatting van de hoeveelheid ijzer in de lever door middel van MRI kan overwogen worden bij patiënten met biochemische criteria voor een teveel aan ijzer, die bij DNA onderzoek geen HH hebben én geen alternatieve verklaring hebben voor een verhoogde ferritine (zoals alcohol, steatose, leverziekte).</p> <p>Ter bepaling van het ijzergehalte zijn een tweetal methoden beschikbaar waarbij de website van Rennes (https://imageded.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/online_quantif.php) beide methoden gratis aanbiedt en waarbij de relaxometriemethode als voorkeursmethode door de website wordt geadviseerd.</p> <p>De richtlijnwerkgroep erkent de voordelen van de T2-relaxometrie, maar onthoudt zich een specifieke voorkeur voor een bepaalde MRI-techniek, aangezien hier geen literatuuronderzoek naar verricht is.</p>
---------------------	--

1074

4.7. Diagnostisch vervolgonderzoek

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Achtergrond

Bij een toenemend aantal patiënten worden bij het onderzoek naar de ijzerstatus afwijkende, verhoogde uitslagen gezien. Het is in de praktijk niet altijd meteen vast te stellen of deze uitslagen secundair zijn aan andere ziekten/aandoeningen, dan wel bij een vorm van teveel aan ijzer passen.

Alvorens de diagnostiek naar hereditaire hemochromatose in te zetten, moeten aandoeningen als metabool syndroom, hematologische ziekten, hepatitis e.d. als mogelijke oorzaak voor de gevonden afwijkingen worden uitgesloten. Bij een transferrinesaturatie van meer dan 45 procent en een serumferritine spiegel boven de referentiewaarde geldend in het betreffende ziekenhuis, wordt diagnostiek naar hereditaire hemochromatose aanbevolen.

Hieronder wordt verstaan: aanvullend DNA-onderzoek door middel van sequencing van het gehele HFE-gen en de genen betrokken bij HH types 2-4. Daarnaast zijn er recent enkele genen ontdekt zoals het eerder genoemde BMP6 (hoofdstuk 4.3) die ook worden onderzocht. Dit onderzoek wordt aangeduid met de term 'panel hemochromatose (HFE, HFE2, HAMP, TFR2, SLC40A1, BMP6, FTL, IRE-FTH1)' en wordt aangeboden in het expertisecentrum ijzerstofwisselingsziekten, in Nijmegen, stichting klinisch genetisch centrum Nijmegen, Radboudumc UMC. Indien ook dit geen diagnose oplevert kan in overleg met het expertisecentrum nog vervolgonderzoek worden verricht door middel van diagnostische whole exome sequencing (WES), eventueel gevolgd door research WES, waarbij met informed consent van de patiënt naar het hele exoom wordt gekeken. Websites: <http://www.radboud-ironcenter.com/diagnostics/dna-diagnostics/> of <https://order.radboudumc.nl/genetics>.

Uitgangsvraag 1

Welk diagnostisch vervolgonderzoek (diagnostisch aderlaten, specifiek genetisch onderzoek, MRI als tussenstep) is geïndiceerd wanneer bij een klinische verdenking hereditaire hemochromatose DNA onderzoek (HFE, exon 2 of 4) geen verklaring heeft opgeleverd?

P Patiënten met klinische verdenking HH, na DNA-onderzoek

I Diagnostisch aderlaten

Aanvullend genetisch onderzoek

MRI

C -

O Diagnostische accuratesse

De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuurschik is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).

Resultaten

Beschrijving studies

Van 16 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd.(157, 158, 161-174) Na bespreking van de conceptteksten in de werkgroep werd nog een recent artikel toegevoegd.(175) Tabellen met studiekenmerken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).

Eén artikel, dat door de auteurs als systematisch onderzoek wordt bestempeld, bleek niet-systematisch onderzoek te betreffen, en is daarom alsnog geëxcludeerd.(174) Eén artikel over het vergelijken van een magnetische ijzer detector susceptometer met MRI voor het kwantificeren van ijzerstapeling is eveneens bij lezing van de volledige tekst geëxcludeerd, omdat dit niet relevant is voor het beantwoorden van de uitgangsvraag.(167) De systematische review van Bryant et al. uit 2009 en die van Cooper uit 2008 bleken gebaseerd te zijn op dezelfde gegevens als de review van Bryant et al. uit 2008 en zijn daarom afgevalen.(163, 165)

1122 Een artikel van Gallego et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst te gaan over de epidemiologie van
 1123 hereditaire hemochromatose bij verschillende genotypen, maar geeft geen informatie over de diagnosestelling
 1124 en valt daarom af.(166) Een artikel over het voorspellen van de waarschijnlijkheid van C282Y homozygotie op
 1125 basis van transferrine saturatie en ferritineconcentratie sluit eveneens niet aan bij de uitgangsvraag en is geëx-
 1126 cludeerd na bestudering van de volledige tekst van het artikel.(170) Het artikel van Cherfane et al. gaat over
 1127 misdiagnose op basis van verhoogde ijzerwaarden en sluit niet aan bij de voor deze uitgangsvraag voorge-
 1128 stelde diagnostische interventies.(164) Het artikel van Przygodzki et al. gaat over de diagnostische waarde
 1129 van leverbiopten; een diagnostische methode die bij voorkeur niet wordt toegepast. (171)

1130 Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 9 artikelen over voor beantwoording van
 1131 de uitgangsvraag.(157, 158, 161, 162, 168, 169, 172, 173, 175). Deze artikelen kunnen onderverdeeld wor-
 1132 den in twee thema's, die afzonderlijk zullen worden behandeld:

- 1133 - MRI: 6 artikelen(157, 158, 169, 172, 173, 175)
- 1134 - Specifiek genetisch onderzoek: 3 artikelen(161, 162, 168)

1135 Over de diagnostische accuratesse van diagnostisch aderlaten voor het stellen van de definitieve diagnose he-
 1136 reditaire hemochromatose werd geen evidence gevonden.

1137 *Kwaliteit van het bewijs*

1138 De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

1139 *MRI*

1140 De kwaliteit van de evidence is zeer laag. De zes artikelen bevatten alle een grote kans op vertekening van
 1141 de resultaten. Ook zijn er problemen met de generaliseerbaarheid van de resultaten. Zo zijn de deelnemers
 1142 aan de studies van Alustiza et al., Castiella et al. en Runge et al. niet allemaal patiënten met (verdenking) he-
 1143 mochromatose.(157, 158, 175) En ook bevatten veel studies patiënten uit een niet-kaukasische populatie,
 1144 waarmee ze mogelijk niet vergelijkbaar zijn met de Nederlandse situatie.(157, 158, 172, 173) Ook in de sys-
 1145 tematische review van Sarigianni et al. zijn niet alleen patiënten met (verdenking) hemochromatose opgeno-
 1146 men.(172) Er is dus sprake van indirect bewijs. Vanwege onvergelijkbaarheid van de studies is het niet moge-
 1147 lijk om een meta-analyse van de resultaten te maken.

1148 *Aanvullend genetisch onderzoek*

1149 De kwaliteit van de evidence is zeer laag. De drie artikelen bevatten alle een grote kans op vertekening van
 1150 de resultaten, bijvoorbeeld omdat er geen sprake is van een vergelijkende studie.(168) Ook zijn er mogelijk
 1151 problemen met de generaliseerbaarheid van de resultaten naar de Nederlandse populatie; er is dus sprake
 1152 van indirect bewijs.(161) Ook is er sprake van beperkte beschrijving van methoden en resultaten, zodat de be-
 1153 trouwbaarheid van het onderzoek moeilijk in te schatten is.(162) Aanvullend sequencing onderzoek van het ge-
 1154 hele HFE gen en genen betrokken bij HH types 2-4 zoals gepubliceerd na de literatuursearch kan alsnog een
 1155 genetische diagnose opleveren en heeft in die gevallen vanzelfsprekend een hogere kwaliteit van bewijs.
 1156 (16)

1157 *Inhoudelijk resultaat*

1158 *MRI*

1159 Het onderzoek van Alustiza et al. onder 112 patiënten laat zien dat dat met behulp van MRI-onderzoek de
 1160 diagnose HH gesteld kan worden, wanneer vergeleken wordt met een leverbiopt (waarbij in dit artikel de le-
 1161 verijzerconcentratie leidend is voor het stellen van de diagnose HH). Bij een afkapwaarde van de leverijzer-
 1162 concentratie van 85 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 86% en de specificiteit 100%. Bij een afkapwaarde van 40
 1163 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 100% en de specificiteit 81%.(158) Ook het onderzoek van Castiella et al. onder
 1164 171 patiënten laat zien dat MRI van waarde kan zijn voor het stellen van de diagnose HH. Bij een afkap-
 1165 waarde van 170 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 69% en de specificiteit 100%; bij een afkapwaarde van 60
 1166 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 100% en de specificiteit 75%. De auteurs geven hierbij aan dat de Rennes methode
 1167 die zij gebruiken hebben de neiging heeft tot overschatting van het teveel aan ijzer.(157) De studie van Kreef-
 1168 tenberg et al. onder 23 patiënten waarin MRI met een biopt werd vergeleken heeft als resultaat een correla-
 1169 tie van 0,929. De auteurs geven aan dat kwantitatieve beoordeling alleen mogelijk is bij ernstige teveel aan
 1170 ijzer in de lever en zij concluderen dat een biopt nodig blijft.(169) Sarigianni et al publiceerden een systema-
 1171 tische review over de diagnostische accuratesse van MRI om teveel aan ijzer in de lever te bepalen bij

1172 ondermeer patiënten met hereditaire hemochromatose. Ook in deze review bleek meta-analyse van de resul-
 1173 taten niet mogelijk vanwege heterogeniteit van de data. De gevonden sensitiviteit varieerde van 0,00 tot 1,00
 1174 (mediaan 0,94) en de gevonden specificiteit van 0,50 tot 1,00 (mediaan 0,89). Ook deze auteurs concluderen
 1175 dat er sprake is van zwak bewijs.(172) Het onderzoek van St. Pierre et al. ten slotte bepaalde de diagnosti-
 1176 sche accuratesse van MRI bij 105 patiënten in vergelijking met een leverbiopt. Ook in deze studie werden ver-
 1177 schillende afkapwaarden geëvalueerd. Bij een drempelwaarde van bijvoorbeeld 1,8 mg/g (32 µmol/g) werd
 1178 een sensitiviteit van 0,94 en een specificiteit van 1,00 gevonden voor het overschrijden van de bovennormale
 1179 grens voor leverijzerconcentratie.(173) Het nadien toegevoegde onderzoek van Runge et al. vergeleek drie
 1180 manieren om middels MRI-onderzoek de leverijzerconcentratie te bepalen.(175) In dit retrospectieve onder-
 1181 zoek werden 114 patiënten geïncludeerd die MRI-onderzoek naar bepaling van de leverijzerconcentratie on-
 1182 dergingen, van wie 12% met de indicatie hemochromatose. De auteurs concluderen dat de R2*-bepaling de
 1183 methode van eerste keus is, vanwege de grote diagnostische accuratesse en de goede uitvoerbaarheid.

1184 Specifiek genetisch onderzoek

1185 Bryant et al. publiceerden een systematische review waarmee zij de klinische validiteit en bruikbaarheid van
 1186 genetisch onderzoek voor de diagnostiek van hereditaire hemochromatose hebben geëvalueerd. In dit onder-
 1187 zoek werden 11 patiënt-controle onderzoeken geïncludeerd met in totaal 1518 patiënten en 2119 controles,
 1188 waarbij DNA-onderzoek met 'diagnostiek op andere wijze' (niet duidelijk omschreven) werd vergeleken en de
 1189 definitie van HH varieerde. De auteurs vonden een sensitiviteit die varieert van 72% tot 100% en een specifi-
 1190 citeit die varieert van 99% tot 100%. Er zijn in deze studie geen gegevens gevonden over de klinische bruik-
 1191 baarheid van de test (ten aanzien van bijvoorbeeld morbiditeit en mortaliteit).(162)

1192 Een recenter onderzoek gaat in op de specifieke techniek van het onderzoek, waar bij 212 bloed samples het
 1193 gebruik van PCR met α -fosforothioaat-gemedieerde primer extensie en colorimetrische bepaling werd verge-
 1194 leken met 'restriction fragment length polymorphism'. De diagnostische accuratesse voor mutaties is hierbij als
 1195 volgt: haplotype mutaties: sensitiviteit 0,98 en specificiteit 1,00, en voor de detectie van het fenotype is de
 1196 sensitiviteit in dit onderzoek 1,00 en de specificiteit ook 1,00.(161) Kingston et al. ten slotte beschreven de re-
 1197 sultaten van een niet vergelijkend onderzoek waarbij zij keken naar PCR en analyse met GeneScans van 5327
 1198 bloed samples. Zij komen niet met resultaten die deze uitgangsvraag kunnen beantwoorden.(168)

1199 Conclusies

	Het is niet bekend wat de diagnostische accuratesse is van diagnostisch aderlaten bij patiënten met de klinische verdenking HH, voor het stellen van de diagnose HH. <i>Geen evidence beschikbaar</i>
--	--

1200

ZEER LAAG	Bij patiënten met hyperferritinemie kan met MRI-onderzoek de leverijzerconcentratie worden gemeten. In de literatuur worden verschillende afkapwaarden met verschillende diagnostische accuratesse besproken. De werkgroep concludeert dat als de uitslag boven de pragmatisch gestelde grens van 100 µmol/g komt, er waarschijnlijk sprake is van teveel aan ijzer. De oorzaak daarvan is daarmee nog niet vastgesteld. <i>Alustiza, 2004; St Pierre, 2005; Castiella, 2011; Kreeftenberg, 2000; Sarigianni, 2015(157, 158, 169, 172, 173)</i>
--------------	--

1201

ZEER LAAG	Aanvullend genetisch onderzoek kan bij sommige patiënten met verdenking op HH op basis van serum ijzerparameters maar zonder verklarende C282Y homozygotie en andere oorzaken voor teveel aan ijzer, bijdragen om de diagnose te stellen. <i>Bryant, 2009(162)</i>
--------------	---

1202 Van bewijs naar aanbeveling

1203 De algehele kwaliteit van het bewijs is zeer laag.

1204 Voor het onderzoek naar de oorzaak bij een patiënt met hyperferritinemie is het volgende [stroomdiagram](#) als
 1205 hulpmiddel voor de behandelende arts opgesteld.

1206 Hyperferritinemie is niet alleen een uiting van een toegenomen ijzervoorraad, maar kan ook door andere aan-
 1207 doeningen worden veroorzaakt. Een overzicht van de DD staat in tabel 4.2. Bij analyse van hyperferritinemie
 1208 zullen dus meerdere aandoeningen overwogen moeten worden. De transferrinesaturatie speelt hierbij een be-
 1209 langrijke rol. Als deze <45 % bedraagt, is de kans op teveel aan ijzer door een onderliggende genetische
 1210 aanleg voor hereditaire hemochromatose nagenoeg uitgesloten. Als er sprake is van een verhoogd ferritine en
 1211 transferrineverzadiging zonder homozygotie voor de C282Y mutatie, kan worden overwogen om het ferritine
 1212 en de transferrineverzadiging te volgen in combinatie met leefstijladviezen. Bij een ferritine > 1000 µg/l en
 1213 geen verklaring op basis van de leefstijl, lijkt het aangewezen om sneller vervolgonderzoek in te zetten. Op
 1214 proef aderlaten zonder diagnose wordt niet als standaard beleid geadviseerd aangezien er geen bewijs dan
 1215 wel streefwaardes zijn voor deze setting, terwijl aderlaten wel een medisch invasieve behandeling is.

1216 Bij blijvend verhoogde waarden kan een MRI-onderzoek worden verricht om de leverijzerconcentratie te be-
 1217 palen. Anders dan bij secundaire hemochromatose waar de MRI wordt gebruikt om te bepalen of er een be-
 1218 handelindicatie is voor de ijzerstapeling, wordt de MRI hier gebruikt om te bepalen of nader onderzoek naar
 1219 hereditaire hemochromatose gewenst is. Het is niet mogelijk om op basis van evidence concrete afkapwaarden
 1220 te benoemen. Om de clinicus toch een handvat te geven, zijn navolgend enige suggesties genoemd. Bij waar-
 1221 den < 100 µmol Fe/g droog levergewicht is de kans op een schadelijke overmaat aan ijzer zeer klein.(12,
 1222 136) Bij mensen met het metabool syndroom of radiologische afwijkingen voor steatosis hepatis worden deze
 1223 ijzerwaarden vaak gezien op de MRI. Als de uitslag > 100 µmol Fe/g droog levergewicht bedraagt kan er
 1224 zeer wel sprake zijn van een schadelijke overmaat aan ijzer en lijkt uitgebreid genetisch onderzoek een logi-
 1225 sche vervolgstap om te komen tot een diagnose en de daarvoor optimale behandeling. Dit geldt vooral als de
 1226 nieuwe MRI relaxometrie wordt gebruikt en er daarbij geen aanwijzingen zijn voor steatosis hepatis of ijzer-
 1227 stapeling in de milt.

1228 Er zijn verschillende stroomdiagrammen gepubliceerd waarbij het leverbiopt en de MRI telkens een andere po-
 1229 sitie krijgen in de diagnostiek. Het leverbiopt is een invasief onderzoek met zeldzame, maar potentieel ern-
 1230 stige complicaties. Het leverbiopt heeft echter als voordeel dat op een directe wijze onderzoek gedaan kan
 1231 worden naar de verdeling van ijzer in de lever (parenchym- of Kupffercellen), er gekeken kan worden naar
 1232 andere leverziekten (steatose, auto-immunhepatitis) en er een uitspraak gedaan kan worden over fibrose/be-
 1233 ginnende cirrose. In de praktijk wordt het leverbiopt alleen ingezet bij verdenking op leverschade of een on-
 1234 derliggende leverziekte. De afweging of een MRI of een leverbiopt de juiste stap is, zal per casus afgewogen
 1235 dienen te worden.

1236 Bij problemen in het diagnostisch onderzoek naar de oorzaak voor een verhoogd ferritine, kan men voor ver-
 1237 dere advisering contact opnemen met het [expertisecentrum van het Radboudumc te Nijmegen](#).

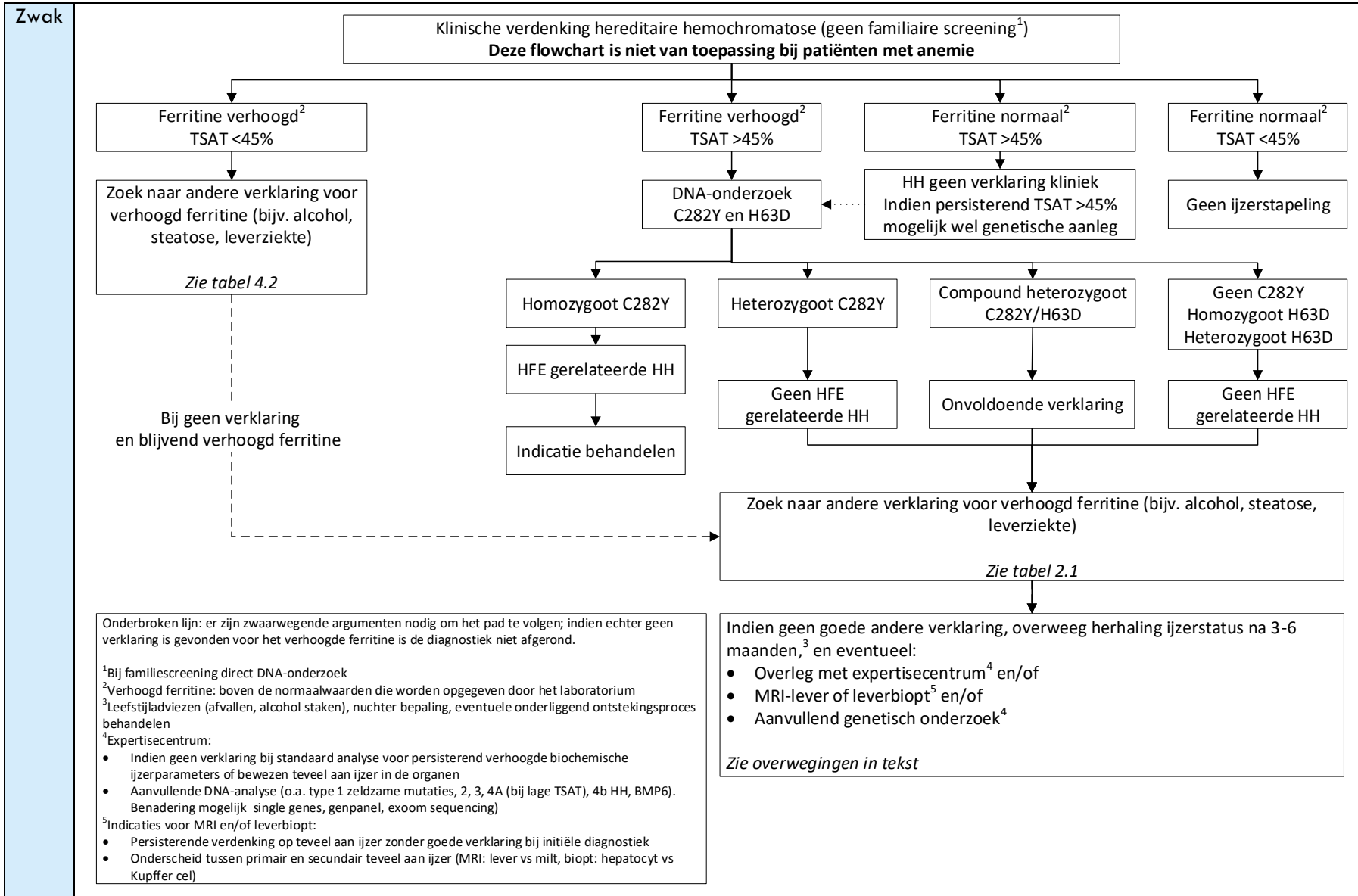
1238 **Tabel 4.2. Differentiaal diagnose verhoogd ferritine bij normale TSAT (<45%) (176)**

<i>Serumferritine 300 tot 1000 µg/l*</i>	
	Metabool syndroom/niet-alcoholische leververvetting
	Alcohol
	Ontstekingsreactie
	Maligniteit
	M. Gaucher
<i>Serumferritine 1000 tot 5000 µg/l*</i>	
	Alcoholisch leverlijden
	Virale hepatitis
	Secundaire ijzerstapeling
	Multipale bloedtransfusies
	Ineffectieve erytropoëse
	Ferroportin Type 4A HH (zeldzaam)
	Aceruloplasminemie
	Hereditaire hyperferritinemie – cataract syndroom (HHCS)
<i>Serumferritine > 5000 µg/l*</i>	
	Adult-onset M. Still
	HLH/MAS
	Fulminant leverlijden

1239 * De afkapwaarden voor serumferritine zijn afkomstig uit het artikel van Beaton(176)

240

Aanbeveling



241

1242 **Hoofdstuk 5. Behandeling**1243 **5.1. Inleiding**

1244 Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

1245 De behandeling van teveel aan ijzer bestaat uit het onttrekken van ijzer. De mogelijkheden zijn flebotomie,
 1246 erythrocytaferese of in zeldzame gevallen het gebruik van ijzerbindende chelatoren. Bij hereditaire hemochro-
 1247 matose is flebotomie over het algemeen de standaardbehandeling. Daarnaast kan de opname van ijzer mo-
 1248 gelijk worden verminderd door toepassing van leefstijladviezen of gebruik van protonpompremmers. Dit is ad-
 1249 ditief op de standaardbehandeling met flebotomie. Flebotomie heeft om praktische redenen, geringere kosten
 1250 en minder bijwerkingen de absolute voorkeur boven ijzerchelatie, die vooral een plaats heeft bij de behande-
 1251 ling van secundaire hemochromatose zoals optreedt bij thalassemieën en andere ijzerstapelende anemieën. Bij
 1252 patiënten bij wie om cardiovasculaire redenen aderlaten onwenselijk is kan het gebruik van erythrocytaferese
 1253 of chelatie als alternatief voor het aderlaten worden overwogen.

1254 Over het nut van het onttrekken van ijzer zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar. Er zijn wel studies
 1255 die laten zien dat veronderstelde complicaties van teveel aan ijzer deels reversibel zijn (afname leverschade,
 1256 cardiomyopathie, hypogonadotroop hypogonadisme en glucose-intolerantie) of vertraagd kunnen worden
 1257 door flebotomie (leverfibrose), hetgeen de zin van ijzeronttrekking ondersteunt.(177) Ook gewrichtsklachten
 1258 kunnen reversibel zijn, maar veel minder evident. In een op een vragenlijst gebaseerd onderzoek van
 1259 McDonnell had 43,5% van de respondenten gewrichtsklachten, waarbij verbetering optrad bij 9,2%, terwijl er
 1260 bij 34% een toename van klachten was ondanks ijzeronttrekking.(41) Het behandelen van hemochromatose
 1261 met flebotomie kan regressie geven van levercirrose en oesofagusvarices. Milman liet zien dat adequaat met
 1262 flebotomie behandelde patiënten een significant betere overleving hadden.(178) Dit gold zelfs voor patiënten
 1263 met cirrose of insulineafhankelijke diabetes mellitus. Niederau et al. hebben patiënten langdurig (mediaan >
 1264 14 jaar) gevolgd en vonden een relatie tussen ernst van teveel aan ijzer en overleving.(179, 180) Een vermin-
 1265 derde overleving werd veroorzaakt door levercelcarcinoom, cardiomyopathie, levercirrose en diabetes melli-
 1266 tus.(60, 178-180)

1267 De intensiteit van behandeling met flebotomie is empirisch bepaald, en bestaat uit een depletiefase van een-
 1268 maal per week 450-500 ml. Veelal wordt op geleide van het Hb, het hematocriet en de serumferritinecon-
 1269 centratie besloten wanneer flebotomie kan worden uitgesteld of stopgezet (zie ook paragraaf 5.3). In de onder-
 1270 houdsfase moet vervolgens met een beperkt aantal behandelingen per jaar worden voorkomen dat de ijzer-
 1271 concentratie opnieuw stijgt.

1272 In de volgende paragrafen worden de start- en streefwaarden van behandeling besproken, alsmede de indi-
 1273 catie voor erythrocytaferese en leefstijladviezen. Tot slot volgt een paragraaf over de mogelijkheid tot bloed-
 1274 donatie.

1275

5.2. Starten met aderlaten

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Achtergrond

Flebotomie is een veilige behandeling van HH. Echter het bewijs dat dit winst oplevert voor een patiënt wat betreft levensverwachting is eigenlijk alleen geleverd voor mensen met een risico op levercirrose. Er zijn ook studies die aantonen dat flebotomie leidt tot afname van moeheid, serum transaminases concentratie, en huidpigmentatie en daarnaast leidt tot verbetering van het histopathologische stadium van fibrose.(177-179) Een ferritineconcentratie hoger dan 1000 µg/l wordt bij patiënten die homozygoot zijn voor de C282Y variant algemeen beschouwd als een goede risicoschatting voor de ontwikkeling van cirrose en overlijden.(148, 150, 181) (42, 182) Het is in Nederland op dit moment echter gebruikelijk om patiënten met een serum ferritineconcentratie juist boven de bovengrens van het referentiegebied van het eigen laboratorium met flebotomie te laten starten. Mogelijk is er met dit beleid sprake van overbehandeling.

Uitgangsvraag 4

Is er een duidelijke grens aan te geven van ferritine (bij bewezen hemochromatose en los van klachten/schade) waarboven starten met aderlaten geïndiceerd is?

P Patiënten met diagnose hereditaire hemochromatose die nog niet zijn behandeld
 I Aderlaten vanaf verschillende afkappunten
 C -
 O Voorkomen eindorgaanschade (overleving, diabetes mellitus, levercirrose, hartfalen), klachten (bijv. gewrichtsklachten)

De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijs gezondheidszorg in Nederland.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuurschik is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#). Op verzoek van de werkgroep zijn een paar artikelen, gevonden bij uitgangsvraag 5, toegevoegd. (181, 183-185)

Resultaten

Beschrijving studies

Van 4 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekarakteristieken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(182, 183, 186, 187)

Het artikel van Ong et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst om een studieprotocol te gaan, waarin wordt beschreven dat de auteurs een multicenter randomized controlled trial gaan uitvoeren door bij patiënten met matig verhoogde serum ferritine symptomen en ziektekenmerken te vergelijken tussen groepen die al dan niet worden behandeld.(187) De resultaten zijn zeer recent gepubliceerd en in de tekst 'van bewijs naar aanbeveling' toegevoegd.(185)

Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 3 artikelen over voor beantwoording van de uitgangsvraag.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

De resterende studies kennen een grote kans op vertekening. Het eerste onderzoek betreft een niet-vergelijkend onderzoek onder slechts 9 personen en bovendien is het relatief oud.(186) Het tweede onderzoek betreft een retrospectieve analyse van 2 cohortonderzoeken. Deze beide studies kennen een grote kans op vertekening van de resultaten vanwege de opzet van de studie, en bovendien is het niet duidelijk of de studie van Barton tevoren geplande analyses betreft.(182) Ook is er sprake van indirectheid, omdat de patiënten in de geïnccludeerde studies mogelijk niet vergelijkbaar zijn met de Nederlandse situatie.

1322 *Inhoudelijk resultaat*

1323 De studie van Barton et al. onderzocht voorspellende factoren voor een serum ferritine concentratie > 1000
 1324 µg/l en het relatieve risico van teveel aan ijzer op de mortaliteit. In dit onderzoek werden 2 cohortonder-
 1325 zoeken retrospectief geanalyseerd, waarin in totaal 422 C282Y homozygote patiënten met HH behandeld
 1326 werden met flebotomie. De follow-up van deze cohorten patiënten is niet duidelijk vermeld, maar het staat
 1327 vast dat ten minste een aantal jaren is teruggekeken. De auteurs rapporteren dat de gemiddelde overleving
 1328 na de diagnose 13,2 jaar betreft (sd 7,3). Als factoren die onafhankelijk geassocieerd zijn met serum ferritine
 1329 > 1000 µg/l bij de diagnose benoemen de auteurs de volgende: geslacht, leeftijd, verhoogde serum concen-
 1330 tratie ALT/AST, vervette lever, sterke alcoholconsumptie, chronische virushepatitis, cirrose, diabetes en cardio-
 1331 myopathie. Een serum ferritine concentratie > 1000 µg/l bij diagnose was geassocieerd met een verhoogd
 1332 risico op overlijden (RR in de ene cohortstudie: 5;4 (95%BI: 2,2-13,1); in de andere cohortstudie 4,9 (95%BI:
 1333 1,1-22,0)).(182)

1334 De studie van Bolan et al. betrof een oud, maar prospectief, niet-vergelijkend cohortonderzoek. Bij 9 patiën-
 1335 ten, die 61 tot 535 weken werden gevolgd werd onderzocht of MCV als indicator kon worden gebruikt voor
 1336 de flebotomiebehandeling bij patiënten met hereditaire hemochromatose. De auteurs rapporteren dat de
 1337 MCV-waarde steeg gedurende de inductiebehandeling, waarna deze stabiel werd. Tijdens de onderhoudsbe-
 1338 handeling werd gericht op een MCV-waarde 5-10% onder de preflebotomie waarde waarbij het Hb > 13
 1339 g/dl bleef. De transferrine saturatie bleef daarmee < 35% en het mediane flebotomie interval was 7,5 we-
 1340 ken.(186) De resultaten van dit onderzoek lijken niet zo relevant voor beantwoording van de uitgangsvraag.

1341 In het onderzoek van Morrison et al. werden klinische en laboratoriumparameters onderzocht met als doel om
 1342 gevorderde fibrose te voorspellen bij patiënten met HH. In dit onderzoek werden 182 patiënten met HH geïn-
 1343 cludeerd, van wie er 22% fibrose of cirrose had. De auteurs vonden een sterke associatie tussen een serum fer-
 1344 ritine concentratie < 1000 µg/l en de afwezigheid van cirrose of fibrose. Er werd geen associatie gevonden
 1345 tussen cirrose of fibrose en leeftijd bij diagnose, leeftijd, of genotype. Normale serum aminotransferase was
 1346 wel geassocieerd met afwezigheid van fibrose of cirrose. Wanneer serum ferritine ≥ 1000 µg/l als diagnosti-
 1347 sche test voor het aantonen van 'bridging' fibrose of cirrose zou worden gebruikt, dan geeft dit een sensitiviteit
 1348 van 0,97 (95%BI: 0,953-0,997) en een specificiteit van 0,65 (95%BI: 0,581-0,719).(181)

1349 Aanvullend aan het systematische literatuuronderzoek werd de volgende informatie door de werkgroep inge-
 1350 bracht: Bardou-Jacquet et al. onderzochten in 2015 in het Franse LOGIFER-cohort de overleving en doodsoor-
 1351 zaken van 1085 behandelde C282Y homozygote patiënten die 8,3 jaar (sd 3,9) gevolgd werden. Patiënten
 1352 met initiële ferritine concentraties > 2000 µg /l hadden een verhoogde mortaliteit, en patiënten met een ferri-
 1353 tine tussen de bovengrens van normaal en 1000 µg/l hadden een lagere mortaliteit vanwege verminderde
 1354 cardiovasculaire en extrahepatische kanker gerelateerde mortaliteit.(188) Sommige lezers waren het met
 1355 deze conclusie eens.(189) In een ingezonden brief op dit artikel geven andere echter de beperkingen van
 1356 deze studie aan en roepen ze op tot een gecontroleerde klinische studie die de noodzaak van behandeling
 1357 van matig verhoogde ferritine concentratie moet onderzoeken.(190) Deze gecontroleerde studie is de Mi-Iron
 1358 trial.(185)

1359 In de recent gepubliceerde Mi-iron trial zijn HH-patiënten met verhoogde TSAT en ferritine tussen de 300 µg/l
 1360 en ferritine 1000 µg/l gerandomiseerd over de behandelde en de controlegroep en respectievelijk behandeld
 1361 met 3-wekelijkse erythrocytaferese en plasmaferese, tot ferritines < 300 µg/l en met zodanig aantal behande-
 1362 lingen dat met een ferritinedaling van 120 µg/l per behandeling een ferritine < 300 µg/l zou worden ge-
 1363 haald. Geen van de patiënten had leverfibrose. Na afloop van de behandelingen waren er significante ver-
 1364 beteringen in de moeheid-score (patient-reported Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) score) in de behan-
 1365 delde ten opzichte van de controlegroep. Ook in het cognitieve onderdeel van de 'moeheid-score' waren er
 1366 significante verbeteringen in de behandelde groep in vergelijking met de controlegroep. Er waren geen ver-
 1367 schillen in de veranderingen in de fysieke en psychosociale componenten van de 'moeheid-score' tussen de
 1368 groepen. Tot slot was de reductie in plasma F2-isoprostanes, een biomarker voor cellulaire oxidatieve schade
 1369 aan lipiden, groter in de behandelde dan in de controlegroep. De auteurs van de studie en het bijbehorende
 1370 editorial concluderen dat de resultaten suggereren dat normalisatie van serumferritine door ijzerdepletie ge-
 1371 zondheidswinst oplevert voor alle patiënten met HH en verhoogde serumferritineconcentraties.(184, 185)

1372 Een meta-analyse van de resultaten was niet mogelijk.

1373 **Conclusie**

LAAG	Er is beperkt bewijs beschikbaar over de ideale drempel voor het starten met aderlaten bij patiënten met HH. <i>Barton, 2012; Ong, 2017 (182, 185)</i>
------	---

1374 **Van bewijs naar aanbeveling**

1375 Aderlaten is een relatief eenvoudige behandeling. Daarnaast laat de hierboven beschreven en zeer recent
1376 afgeronde Mi-iron trial zien dat het behandelen van ferritine concentraties tussen bovengrens van normaal en
1377 1000 µg/l op korte termijn leidt tot significante verbeteringen in de 'patient-reported Modified Fatigue Im-
1378 pact Scale (MFIS)' score. Bovendien adviseren internationale richtlijnen te behandelen wanneer ferritine hoger
1379 is dan de bovengrens van de referentiewaarden.(106, 153)

1380 De meting van serumferritine is (in ons land) niet optimaal gestandaardiseerd (zie paragraaf4.2). Hierdoor
1381 kunnen de resultaten van ferritinemetingen en dus ook de referentie ranges voor ferritine van de verschillende
1382 laboratoria van elkaar verschillen.

1383 Praktische handvatten ten aanzien van Hemoglobine (Hb):

- 1384 - Indien het Hb minder dan 0,5 mmol/l onder de ondergrens van het referentiegebied voor het betref-
1385 fende geslacht van het lokale laboratorium is, kan de flebotomie gewoon doorgang vinden tenzij de
1386 patiënt symptomatologie heeft.
- 1387 - Indien het Hb te laag is op basis van een POCT meting en de flebotomie daarom zou worden afge-
1388 last, overweeg dan eerst een normale Hb-bepaling door middel van venapunctie.
- 1389 - Fors dalend Hb tijdens de flebotomicyclus moet de behandelaar prikkelen om de diagnose hemo-
1390 chromatose te heroverwegen, dan wel te beoordelen of er een gecombineerd probleem speelt. Vaak
1391 speelt een foliumzuurdeficiëntie een rol en kan de flebotomicyclus simpel worden hervat met folium-
1392 zuursuppletie. Overweeg hervatting met kleiner volume en/of een lagere frequentie.

1393 **Aanbeveling**

Zwak	Het wordt aanbevolen te starten met aderlaten bij patiënten met genetisch vastgestelde hereditaire hemochromatose én een serumferritineconcentratie boven de bovengrens van de referentiewaarden van het lokale laboratorium.
------	---

1394

5.3. Streefwaarde ferritine

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Achtergrond

Bij het schrijven van de oude Nederlandse richtlijn in 2007 bestond internationaal nog de gewoonte om in de depletiefase een serumferritineconcentratie van $< 50 \mu\text{g/l}$ na te streven. Bewijs hiervoor bestond echter niet. Daarnaast heeft de oude Nederlandse richtlijn ervoor gekozen om in de fase die volgt op de depletiefase - te weten de onderhoudsfase - een streefwaarde van $<$ bovengrens van normaal aan te houden op grond van theoretische overwegingen. Anno 2018 gelden die overwegingen nog steeds en kunnen als volgt opgesomd worden. Een lage ferritinewaarde verhoogt de kans op anemie, maar ook op andere ijzergebrek gerelateerde klachten. Ten tweede kan beredeneerd worden met de huidige kennis ten aanzien van het hepcidine dat bij lage ferritinewaarden en verhoogde erythropoëse het hepcidine alleen maar zal dalen met als gevolg dat ijzer nog eenvoudiger uit het dieet wordt opgenomen.(191, 192) Ten derde is het onwaarschijnlijk dat een ferritineconcentratie tot de bovenwaarde van normaal tot ijzerstapeling leidt. Vanuit pathofysiologisch perspectief is het mogelijk beter om een combinatie van TSAT en ferritinewaarden streefwaarden te hanteren. In deze paragraaf worden aanbevelingen voor deze streefwaarden onderbouwd.

Uitgangsvraag 5

Wat is de streefwaarde van het ferritine (tijdens de onderhoudsfase) voor aderlaten en kan TSAT hier een rol in spelen om individueel maatwerk te leveren?

P Patiënten met diagnose hereditaire hemochromatose die nog niet zijn behandeld
 I Aderlaten vanaf verschillende afkappunten
 C -
 O Voorkomen eindorgaanschade (overleving, diabetes mellitus, levercirrose, hartfalen), klachten (bijv. gewrichtsklachten)

De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

Methode

Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuurschik is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 3](#). Op verzoek van de werkgroep is een artikel, verschenen na de literatuurschik toegevoegd.(183)

Resultaten

Beschrijving studies

Van 9 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekenmerken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(181-183, 186, 187, 193-196)

Het artikel van Ong et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst om een studieprotocol te gaan. Hierin wordt beschreven dat de auteurs een multicenter randomized controlled trial gaan uitvoeren, waarbij symptomen en ziektekenmerken bij patiënten met matig verhoogde serum ferritine vergeleken worden tussen groepen die al dan niet worden behandeld. Dit lijkt een uiterst relevante studie voor deze uitgangsvraag, maar de resultaten ervan zijn nog niet bekend.(187) Dit artikel is daarom geëxcludeerd. Het artikel van Liu et al. is eveneens geëxcludeerd, omdat dit geen systematisch onderzoek betreft, ondanks dat de auteurs het tegendeel beweren.(195) Ook andere van de gevonden artikelen bleken bij bestudering van de volledige tekst niet relevant voor beantwoording van de uitgangsvraag. (182) (186) (194) (196)

Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 2 artikelen over voor beantwoording van de uitgangsvraag.(183, 193)

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

1441 De kans op vertekening van de resultaten is erg groot, vanwege het niet vergelijkende design en de retrospectieve opzet van een aantal geïncludeerde studies. Bovendien zijn de methoden in een aantal studies beperkt
 1442 beschreven. Ook is er waarschijnlijk sprake van indirect bewijs, omdat het onderzoek bij niet-kaukasische pa-
 1443 tiënten betreft. De studie van Bardou-Jacquet tenslotte is een prospectief cohortonderzoek, met een zeer grote
 1444 uitval en een beperkt aantal variabelen.(183)
 1445

1446 *Inhoudelijk resultaat*

1447 Bardou-Jacquet et al. includeerden 266 patiënten met hereditaire hemochromatose onder onderhoudsbehandeling in hun prospectieve onderzoek.(183) De gemiddelde follow-up in dit onderzoek was 13,4 jaar, waarbij
 1448 werd gekeken naar associaties tussen enerzijds een verhoogde transferrinesaturatie ($\geq 50\%$) en serumferritine
 1449 ($\geq 50 \mu\text{g/l}$) en anderzijds klachten en symptomen. De auteurs concludeerden dat langdurig verhoogd serum-
 1450 ferritine (2,5 jaar) en transferrinesaturatie (8 jaar) geassocieerd waren met gewrichtssymptomen en vermin-
 1451 derde mogelijkheden tot sporten en werken, en verminderd libido.
 1452

1453 Adams et al. onderzochten bij 100 C282Y homozygoten of er een drempelwaarde van ijzerstapeling is die
 1454 leidt tot cirrose. De auteurs rapporteren dat bij patiënten met cirrose de leverijzerconcentratie hoger is dan bij
 1455 patiënten zonder cirrose. Een optimale drempel van de lever ijzerconcentratie stellen zij op $283 \mu\text{mol/g}$. Bij
 1456 die afkapwaarde is de sensitiviteit 0,85 en de specificiteit 0,84 voor het voorspellen van cirrose. De auteurs
 1457 concluderen dat teveel aan ijzer in de lever geassocieerd is met cirrose, maar dat ook andere factoren van
 1458 belang zijn. De relevantie van dit artikel voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is beperkt, omdat er
 1459 leverijzerwaarden nodig zijn.(193)

1460 Een meta-analyse van de gevonden resultaten was niet mogelijk, vanwege heterogeniteit in opzet en uitkomst-
 1461 maten van de studies.

1462 **Conclusies**

ZEER LAAG	Op basis van de literatuur search is er geen hard bewijs voor een optimale streefwaarde van het ferritine voor het aderlaten in de depletie- en onderhoudsfase, en voor TSAT als biomarker om individueel maatwerk te leveren.
--------------	--

1463

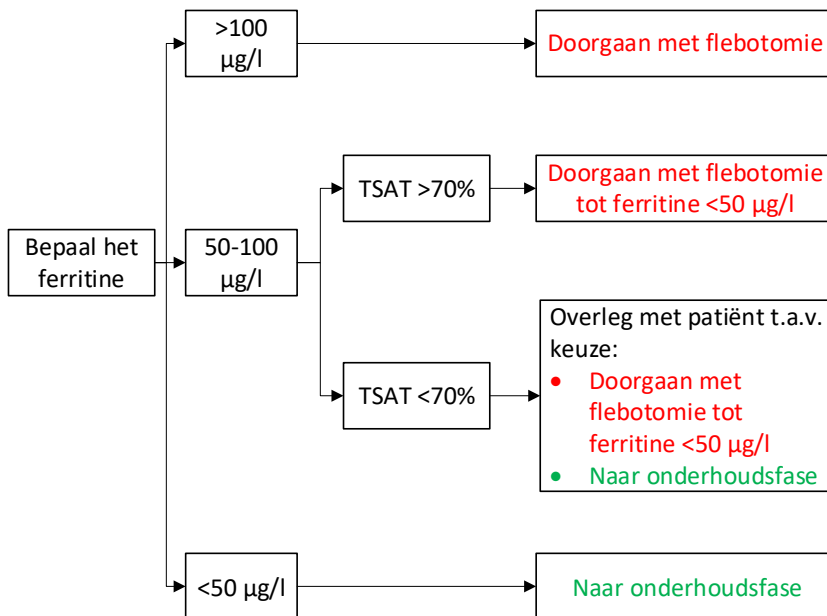
ZEER LAAG	Een langdurige blootstelling aan een TSAT $> 50\%$ in de onderhoudsfase van behandeling van HH is mogelijk geassocieerd met (verergering van) gewrichtsklachten, vermindering van het libido en belastbaarheid. <i>Bardou-Jacquet 2017</i>
--------------	---

1464 **Van bewijs naar aanbeveling**

1465 Er zijn geen data over het optimale streefwaarden tijdens de onderhoudsfase.

1466 Alhoewel in de uitgangsvraag alleen de streefwaarde voor de onderhoudsfase wordt benoemd, geeft de
 1467 werkgroep hier ook een handvat voor streefwaarden tijdens de depletiefase.

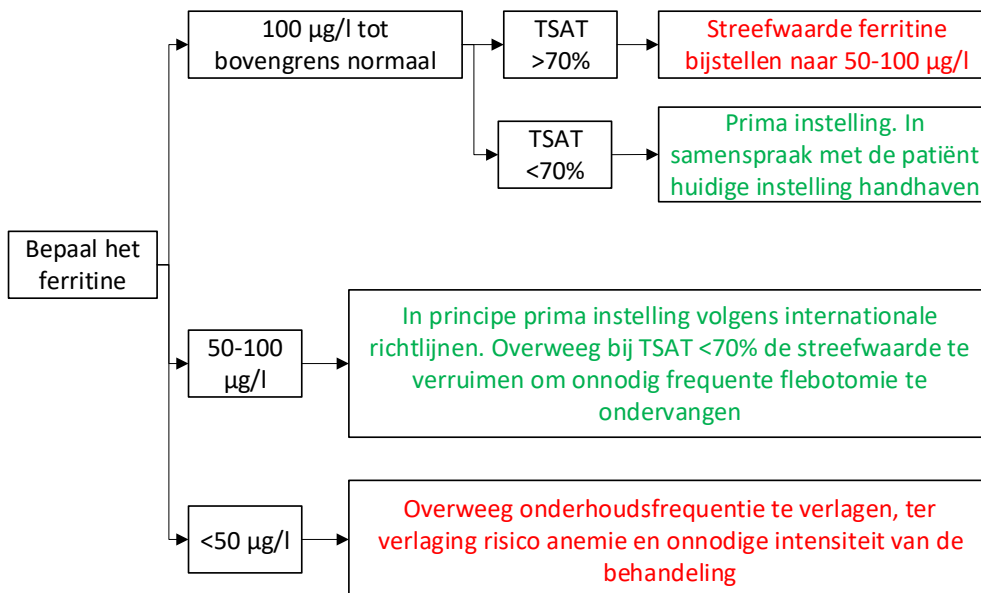
1468 In de bestaande internationale richtlijnen wordt voor **de depletiefase** geadviseerd te streven naar een ferritine
 1469 $< 50 \mu\text{g/l}$, maar bewijs daarvoor is nihil.(106, 153) Het streven naar een dergelijk lage ferritineconcentratie
 1470 heeft als nadeel dat er een risico op ijzergebrek en anemie ontstaat. Sommige patiënten houden klachten van
 1471 complicaties na de depletiefase. Er is beschreven dat bijvoorbeeld leverfibrose reversibel is met aderlaten.
 1472 Derhalve zou dit reden kunnen zijn om te streven naar een lagere streefwaarde van ferritine bij patiënten met
 1473 klachten, mits de patiënt aderlating goed verdraagt en het Hb voor aanvang van de aderlating niet verlaagd
 1474 is. De recente studie van Bardou-Jacquet laat zien dat langdurige blootstelling aan een TSAT $> 50\%$ een moge-
 1475 lijk verhoogde kans op complicaties geeft.(183) Tevens zijn er aanwijzingen dat een TSAT $> 70\%$ leidt tot
 1476 (toxisch) NTBI vorming (niet transferrine gebonden ijzer), maar ook dat het streven naar een normalisatie van
 1477 TSAT een grotere kans geeft op het ontstaan van een anemie na aderlaten.(88, 197) (198) Anderzijds lijkt de
 1478 daling in het ferritine beter te correleren met de hoeveelheid onttrokken ijzer dan daling in TSAT. Om die re-
 1479 den is er iets voor te zeggen om het advies met betrekking tot de streefwaarden te baseren op een combina-
 1480 tie van streefwaarden voor ferritine en TSAT en daarbij individueel maatwerk te leveren.



1481
1482

Figuur 5.3.1. Indicatie streefwaarden tijdens depletiefase behandeling

1483 Tijdens de **onderhoudsfase** adviseren internationale richtlijnen om te streven naar een ferritine tussen de 50 en
1484 100 µg/l.(106, 153) In de Nederlandse richtlijn van 2007 is ervoor gekozen voor een advies waarbinnen het
1485 mogelijk wordt om het ferritine op te laten lopen naar de bovengrens van normaal. Dit heeft als voordeel dat
1486 er minder aderlatingen in de tijd nodig zijn, omdat de vicieuze cirkel van aderlaten, ferritinedaling en hepcidi-
1487 nedaling met daardoor snelle reaccumulatie van de ijzervoorraden in de tijd kan worden voorkomen. Bij klach-
1488 ten en/of TSAT > 70% wordt een lagere waarde van ferritine nagestreefd, mits dit niet leidt tot anemie en de
1489 patiënt de behandeling goed verdraagt.



1490
1491

Figuur 5.3.2. Indicatie streefwaarden ferritine tijdens onderhoudsfase behandeling

1492

Aanbeveling

Zwak	Na adequate ijzerdepletie kan standaard een onderhoudsbehandeling worden gegeven, waarna behandeling alleen wordt gestart als de ferritine concentratie boven de bovengrens van normaal stijgt. Indien bij patiënten desondanks de TSAT boven de 70% blijft of wanneer bij de aan hereditaire hemochromatose toegeschreven klachten of symptomen blijven bestaan, is er ruimte voor maatwerk.
------	---

1493

1494 **5.4. Indicatie erythrocytaferese**

1495 Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

1496 **Achtergrond**

1497 Aderlatingen van 500 ml per keer, uitgevoerd 1 x per 1-2 weken, vormen al sinds jaar en dag de standaard-
 1498 behandeling voor de ontijzering van de patiënt met HH. Deze behandeling is intensief en wordt niet door alle
 1499 patiënten even goed verdragen. Zo zijn daar klachten als moeite met het aanprikken van geschikte aders,
 1500 maar ook duizeligheid en collapsen die de behandeling voor een patiënt zeer onaangenaam maken. Daar-
 1501 naast is er natuurlijk de tijdsbelasting. Omdat de aderlatingen veelal in de ziekenhuizen gedurende werktijd
 1502 gebeurt kan dit voor actief aan het arbeidsleven deelnemende patiënten en hun werkgevers een forse kosten-
 1503 post zijn.

1504 Ook voor de onderhoudsbehandeling zijn er zowel lichamelijke als sociaal/maatschappelijke hindernissen, met
 1505 als gevolg dat op den duur een aantal patiënten zich aan de therapie onttrekt. Het is daarom goed te weten
 1506 dat er alternatieve mogelijkheden voor ontijzering zijn en in de overwegingen om daarvoor te kiezen de pro's
 1507 en contra's van de alternatieve in vergelijking met de standaardbehandeling mee te wegen.

1508 **Uitgangsvraag 6**

1509 Wanneer bestaat de voorkeur voor erythrocytaferese in plaats van aderlaten (medische indicatie)?

1510 P Patiënten met hereditaire hemochromatose (initiële fase, eventueel ook onderhoudsfase)

1511 I Erythrocytaferese

1512 C Aderlaten

1513 O Bijwerkingen, efficiëntie (tijdswinst en ferritinedaling), kosteneffectiviteit

1514 De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

1515 **Methode**

1516 Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuur-
 1517 search is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het
 1518 artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekeurmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De litera-
 1519 turenselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).

1520 **Resultaten**1521 **Beschrijving studies**

1522 Van 5 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekarakteristieken van de beoordeelde
 1523 studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(199-203)

1524 Vanwege de beschikbaarheid van experimenteel onderzoek is besloten de retrospectieve niet-vergelijkende
 1525 studie van Poullin et al. niet nader te analyseren.(200)

1526 **Kwaliteit van het bewijs**1527 De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

1528 De beide RCT's zijn zeer beperkt in omvang en niet geblindeerd, hetgeen de resultaten sterk kan vertekenen.
 1529 Er is sprake van enige inconsistentie in de resultaten. Een meta-analyse van de resultaten was daarom niet mo-
 1530 gelijk.

1531 **Inhoudelijk resultaat**

1532 Rombout-Sestrienkova et al. onderzochten in een niet geblindeerde randomized controlled trial de verschillen
 1533 tussen erythrocytaferese eens per 2 weken 300-800 ml erythrocyten en flebotomie eens per week 500 ml bloed
 1534 (200-250 ml erythrocyten). In dit Nederlandse onderzoek werden 38 nieuwe patiënten met hereditaire hemo-
 1535 chromatose geïncubeerd en er werd gekeken naar het aantal behandelingen dat nodig was tot het serum fer-
 1536 ritine $\leq 50 \mu\text{g/l}$ was. Daarbij kwamen geen verschillen tussen beide groepen naar voren in hematologische en
 1537 biochemische variabelen voor en aan het eind van de behandeling. Bij aderlaten bleken gemiddeld 27 behan-
 1538 delingen nodig, bij erythrocytaferese waren dat er gemiddeld 9. De behandelduur bij aderlaten was gemid-
 1539 deld 33,7 weken en bij erythrocytaferese was dat 19,6 weken. Bij aderlaten was het behandelingsinterval

1540 kleiner, het totale verwijderde volume groter, de totale ijzerverwijdering groter en de ijzerverwijdering per
 1541 procedure lager dan bij erythrocytaferese. Er was geen significant verschil in bijwerkingen. De kosten per pro-
 1542 cedure zijn bij aderlaten lager, en dat geldt ook voor de gemiddelde kosten voor de totale behandeling. Bij
 1543 aderlaten zijn de kosten voor verloren productie echter hoger.(201)

1544 Sundic et al. voerden eveneens een niet geblindeerde randomized controlled trial uit, waarbij zij bestudeerden
 1545 of snellere daling van ferritine en transferrine saturatie mogelijk is met erythrocytaferese in vergelijking met
 1546 aderlaten bij patiënten met hereditaire hemochromatose. In dit onderzoek werd 62 weken behandeld met ery-
 1547 throcytaferese eens per 2 weken 400 ml erythrocyten of flebotomie eens per week 200-220 ml erythrocyten. De
 1548 beide groepen bleken vergelijkbaar in de tijd om de ferritine concentratie te laten dalen tot < 50 µg/l. Ook
 1549 was er geen verschil in daling van de transferrine saturatie, bijwerkingen en totale behandelduur. De materi-
 1550 aalkosten waren bij erythrocytaferese hoger dan bij aderlaten.(202)

1551 Een recent verschenen Cochrane systematische review heeft geen andere studies dan bovenstaande geïnclu-
 1552 deerd.(204)

1553 Conclusies

ZEER LAAG	Erythrocytaferese is effectief om teveel aan ijzer te verminderen bij patiënten met hereditaire he- mochromatose en kan vanuit maatschappelijk perspectief kosteneffectief zijn in vergelijking met aderlaten, ondanks dat de directe kosten van erythrocytaferese hoger zijn. Voor het gehele behan- deltraject is een verschil in effectiviteit en bijwerkingen met aderlaten niet aangetoond. <i>Rombout-Sestrienkova, 2012; Sundic, 2014(201, 202)</i>
--------------	--

1554 Rationale

1555 Er bestaat geen voorkeur voor de ontijzering bij patiënten met HH voor aderlatingen in hoge frequentie dan
 1556 wel erythrocytaferese. Wel is het zo dat erythrocytaferesebehandeling over het algemeen meer op maat is ge-
 1557 sneden dan de huidige praktijk van flebotomie. De werkgroep pleit ervoor ook flebotomie op maat aan te
 1558 bieden (variatie in afnamevolume per keer op geleide van bijvoorbeeld lichaamsgewicht, en variatie in bij-
 1559 voorbeeld naalddikte). De keuze tussen flebotomie en erythrocytaferese zal gebaseerd zijn op individuele pati-
 1560 entkarakteristieken, zoals neiging tot collaps bij een flebotomie, ervaren ongemak en comorbiditeit. Bij cardio-
 1561 vasculair lijden lijkt erythrocytaferese beter verdragen te worden dan een hoge frequentie aderlatingen.(205)
 1562 Ook organisatorische factoren kunnen een rol spelen bij het maken van een keuze tussen deze vormen van ij-
 1563 zeronttrekking, waaronder tijdsinvestering van de patiënt, reistijd van en naar de behandeling, duur van de
 1564 behandeling en knelpunten in de vergoedingssystematiek. De behandeling wordt niet in alle ziekenhuizen ge-
 1565 geven. Misschien moet de patiënt daarom langer reizen of veranderen van ziekenhuis dan wel behandelend
 1566 arts om deze therapie te ondergaan.

1567 Een andere manier om de behandellast voor de patiënt te beperken is door het verminderen van de ijzerop-
 1568 name. Leefstijladviezen en protonpompremmers kunnen hier mogelijk een rol spelen (zie ook hoofdstuk 5.5).

1569 Aanbeveling

Zwak	Naast ontijzering middels flebotomieën is erythrocytaferese een technisch goed alternatief. Op individuele basis zal een arts met een patiënt kunnen kiezen voor de meest optimale ontijze- ringstherapie.
------	--

1570

5.5. Leefstijladviezen

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Uitgangsvraag

Zijn er leefstijladviezen te geven voor mensen met hereditaire hemochromatose?

Methode

Deze paragraaf is geschreven op basis van verkennend literatuuronderzoek en consensus in de werkgroep.

Onderbouwing

Er is een aantal onderzoeken gepubliceerd naar het effect van de samenstelling van voeding en dranken op de ijzeropname bij patiënten met HH.(206, 207) De resultaten van de verschillende onderzoeken zijn niet altijd eenduidig, maar een aantal bevindingen lijkt in dit verband relevant.

IJzeropname

IJzer in voeding

Walters et al. onderzochten de ijzeropname bij 15 HH patiënten vergeleken met 52 controles, na het consumeren van kippensoep verrijkt met ijzer. De ijzeropname in de patiëntengroep was significant hoger dan in de controlegroep, met name bij de patiënten met een relatief laag ferritinegehalte in het serum. Olsson et al. bestudeerden het toevoegen van ijzer aan voeding (standaard in Zweden tot 1995).(208) Bij 16 mannen die in verband met HH onderhoudsbehandeling met aderlatingen kregen, werd de ijzerabsorptie gemeten voor en na het stoppen van de met ijzer verrijkte voeding. De opname van ijzer verminderde met 0,65 mg/dag (van 4,27 naar 3,63 mg/dag), waardoor het interval tussen de aderlatingen kon worden verlengd van 59 naar 69 dagen zonder dat zich ijzergebreksanemie ontwikkelde.

Dierlijk (heem) ijzer versus plantaardig (non-heem) ijzer

Bezwoda et al. onderzochten het effect van dierlijk ijzer in de vorm van lamsvlees versus plantaardig ijzer in tarwe in een groep van 12 hemochromatose patiënten vergeleken met twee controlegroepen (n=30), allen met ferritine gehalte lager dan 25 µg/liter. De opname van plantaardig ijzer in de patiëntengroep bedroeg 36,4 %, vergeleken met 5,8% resp. 18,9 % in de controlegroepen. De opname van dierlijk ijzer in de patiëntengroep bedroeg 37,1 %, vergeleken met 31,6 resp. 29,8 % in de controlegroepen. Lynch et al. onderzochten het effect van plantaardig en van dierlijk ijzer in hamburgers bij 15 HH patiënten vergeleken met twee controlegroepen (n=97). Zowel de opname van het plantaardige als het dierlijke ijzer was groter in de patiëntengroep dan in de controlegroepen, met name bij patiënten met lagere ferritinegehalten. De opname van dierlijk ijzer is groter dan van plantaardig ijzer. Mainous et al. hebben in een 12 jaar durende cohortstudie (n=9252) het effect van hoge ijzerconsumptie en het eten van rood vlees bestudeerd. Zij vonden een relatie tussen hoge ijzerinname, hoge transferrineverzadiging en mortaliteit (HR 2,9 (95% BI 1,39-6,04)) en idem voor het eten van rood vlees (HR 2,26 (95% BI 1,45-3,52)). Cade et al. publiceerden een prospectieve studie in een groep van 6.779 35-69-jarige vrouwen.(209) Bij postmenopauzale vrouwen die een heem-rijk voedingspatroon hadden en homozygote HFE-drager waren werden de hoogste ferritinewaarden gevonden.

Versterken ijzeropname

Vitamine C en citrusvruchten

Milward et al. onderzochten het effect van de consumptie van twee of meer stuks fruit per dag (geen citrusvruchten) op de ijzerstatus van 2232 gezonde Australische burgers.(210) Zij vonden een 20 % reductie van de ferritine spiegels vergeleken met de consumptie van één stuks fruit onafhankelijk van de aan-of afwezigheid van een HFE-genotype. Een dergelijk beschermend effect werd niet gevonden met citrusvruchten. Lynch et al. onderzochten het effect van 100 mg vitamine C (in sinaasappelsap) op de opname van ijzer uit een standaard maaltijd. In een groep van 22 C282Y/wild type was de opname 9,2 % vergeleken bij 3,4 % in een controlegroep van 75 personen. De auteurs beschrijven dat dit de hypothese ondersteunt dat heterozygoten meer ijzer opnemen wanneer er een extra stimulus is (vitamine C) dan gezonde vrijwilligers. Hutchinson et al. onderzochten het effect van 260 mg vitamine C (in sinaasappelsap) en vonden een hogere ijzeropname in een groep van 12 HH patiënten en 10 ijzerdeficiënte patiënten vergeleken met twee groepen van in totaal 21 controles.(211)

1618 Verminderen ijzeropname

1619 Alcohol

1620 Alcohol heeft een additief hepatotoxisch effect. Adams et al. vonden in 105 patiënten met HH frequenter cirrose in leverbiopten bij de 15% patiënten met een alcoholconsumptie van meer dan acht glazen/dag, zonder dat er tussen de twee groepen een verschil was in ijzerconcentratie en leverijzerindex.(212) Deze studie laat een significant verschil in overleving zien, mogelijk op basis van cirrose en niet alcoholgebruik op zichzelf. Cirrose is in eerdere studies de belangrijkste factor gebleken die gecorreleerd is met mortaliteit.(213, 214)

1625 Een studie naar het effect van excessief alcoholgebruik in 33 (8,7% van de bestudeerde populatie) C282Y-homozygoten werd uitgevoerd door Scotet et al.(215) Zij vonden in deze subgroep hogere parameters voor ijzer, ijzerverzadiging en ferritine, verhoogde leverenzymen (ALAT en ASAT) en meer huidpigmentatie.

1628 Protonpompremmers

1629 Hutchinson et al. voerden een beperkt onderzoek uit om te bestuderen of protonpompremmers de ijzeropname remmen. In dit onderzoek werden 15 patiënten met HH retrospectief geanalyseerd, waarbij werd gevonden dat het aantal flebotomieën per jaar voor gebruik van een protonpompremmer gemiddeld 2,5 keer per jaar was en tijdens gebruik van een protonpompremmer 0,5 keer per jaar. 'Ijzerprovocatie' in het prospectieve deel van dit onderzoek onder 14 patiënten liet zien dat gebruik van protonpompremmers leidde tot minder opname van ijzer uit de voeding.(199)

1635 Van Aerts et al. analyseerden in een retrospectief onderzoek 57 patiënten met hereditaire hemochromatose, van wie er bij 12 data waren voor en tijdens gebruik van protonpompremmers en bij 9 data tijdens gebruik van protonpompremmers. Patiënten bleken voordat zij protonpompremmers gebruikten gemiddeld 3,17 flebotomiebehandelingen nodig te hebben en tijdens gebruik van protonpompremmers 0,50 behandelingen per jaar.(203)

1640 Vanclooster et al. analyseerden in een dubbelblind placebo-gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek de waarde van protonpompremmers op de frequentie van flebotomie bij patiënten met HH.(216) In dit onderzoek werden 30 patiënten met C282Y homozygote HH gerandomiseerd tussen pantoprazol 40 mg/dag en placebo gedurende 12 maanden. Bij serumferritine > 100 µg/l werd flebotomie uitgevoerd. In de groep die een protonpompremmer gebruikte werden in de studieperiode gemiddeld 1,27 flebotomieën uitgevoerd per persoon, in de placebogroep waren dit er gemiddeld 2,60 (p=0,0052). De auteurs concluderen dat gebruik van een protonpompremmer de frequentie van flebotomie kan verlagen.

1647 In een longitudinaal cohortonderzoek in de Verenigde Staten werd de associatie tussen gebruik van protonpompremmers en overlijden onderzocht. (217) In de vergelijking al dan niet gebruik van protonpompremmers werden 2.886.879 personen geïncludeerd met een mediane follow-up van 5,71 jaar. De gecorrigeerde hazard ratio voor overlijden was 1,23 (95%BI: 1,22-1,24). Dat wil zeggen dat in de groep met gebruik van protonpompremmers ongeveer een kwart meer sterfte was. Een oorzaak voor deze sterfte wordt in het artikel niet gegeven.

1653 Conclusies

Geen gradering	Ijzer in het dieet verhoogt het lichaamsijzer bij C282Y homozygoten, met als gevolg dat een hogere frequentie van aderlaten nodig is. <i>Walters, 1975; Olsson, 1997(208, 218)</i>
----------------	---

1654

Geen gradering	Bevolkingsstudies tonen een relatie tussen een hoge ijzerinname, hoge transferrineverzadiging en mortaliteit. Het is niet duidelijk of dit primair is toe te schrijven aan de individuen met aanleg voor hereditaire hemochromatose (C282Y homozygoten). <i>Mainous, 2004(219)</i>
----------------	---

1655

Geen gradering	Alcohol heeft een additief toxisch effect op de lever. <i>Adams, 1991; 1996; Niederau, 1985; Scotet, 2003(60, 212, 214, 215)</i>
----------------	---

1656

Geen gradering	Het eten van (veel) rood vlees en het consumeren van vitamine C-rijke vruchten of dranken tijdens de maaltijd lijkt geassocieerd met een hoge ijzeropname. <i>Bezwoda, 1976; Hutchinson, 2008; Lynch, 1989; Mainous, 2004; Milward, 2008; Moretti, 2013 (206, 210, 211, 219-221)</i>
----------------	---

1657

Geen gradering	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van een protonpompremmer de opname van ijzer uit de voeding vermindert en daarmee het aantal benodigde flebotomieën bij patiënten met hemochromatose verlaagt. <i>Hutchinson, 2012;(216) Van Aerts, 2016 (222)Vanclooster, 2017(211, 216)</i>
----------------	---

1658

Van bewijs naar aanbeveling

1659

De vraag is in hoeverre adviezen zijn te geven. De overmaat van ijzerabsorptie bij hemochromatose patiënten (0,5 tot 1,0 mg/dag) kan worden gecorrigeerd door ijzeronttrekking middels aderlatingen (200-250 mg ijzer/500 cc bloed). Maar minder ijzeropname is zeker beter. Men dient op te passen voor multivitaminepreparaten en voor geneesmiddelen verrijkt met ijzer. Voor patiënten met HH is het eten van rood vlees een bron van ijzer met een hoge biologische beschikbaarheid (heem ijzer). Het vermijden van vitamine C-rijke vruchten en dranken bij de maaltijd is verstandig. Het gebruik van alcoholhoudende dranken dient beperkt te zijn, met name tijdens de depletiefase. Het is echter niet duidelijk of het voordeel van deze dieetadviezen, namelijk een mogelijke afname in de frequentie van aderlaten, opweegt tegen de afname van de kwaliteit van leven die het kan teweegbrengen.

1668

In internationale richtlijn wordt aanbevolen geen rauwe schaaldieren te eten ter preventie van infectie met *Vibrio vulnificans* en de grotere gevoeligheid hiervoor bij mensen met ijzerstapeling. Voor mensen die in Nederland verblijven wordt dit risico zeer beperkt geacht. De wereldreiziger wordt afgeraden rauwe schaaldieren te consumeren.

1672

Aanbeveling

Geen gradering	<p>Bij dieetadviezen dient een lichte afname van de frequentie van aderlaten te worden afgewogen tegen de kans op een lage therapietrouw en een verminderde kwaliteit van leven. Als patiënten eraan hechten zelf een bijdrage te willen leveren aan het verminderen van ijzerstapeling is het eten van (veel) rood vlees en het consumeren van vitamine C-rijke vruchten en dranken tijdens de maaltijd af te raden.</p> <p>Patiënten met verhoogde ijzerparameters wordt aangeraden zich tijdens de depletiefase te onthouden van alcohol en in zijn algemeenheid terughoudend te zijn met het nuttigen van alcoholhoudende dranken.</p> <p>De werkgroep onthoudt zich van een aanbeveling over het gebruik van protonpompremmers in het algemeen. De reden hiervoor is het gebrek aan evidence voor de effecten van protonpompremmers bij patiënten met HH op de lange termijn. In individuele gevallen kunnen arts en patiënt samen een afweging van de voor- en nadelen maken over het gebruik van protonpompremmers om de ijzeropname te verminderen.</p>
----------------	---

1673

1674 **5.6. Bloeddonatie**

1675 Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

1676 **Uitgangsvraag**

1677 Zijn patiënten met hereditaire hemochromatose geschikt als bloeddonor?

1678 **Methode**

1679 Deze paragraaf is geschreven op basis van verkennend literatuuronderzoek en consensus in de werkgroep.

1680 **Wetenschappelijke onderbouwing**

1681 In een systematische review van De Buck et al. uit 2012 werden 6 observationele onderzoeken opgenomen
 1682 over de veiligheid van bloeddonatie door patiënten met hemochromatose.(223) Hierbij werden patiënten met
 1683 hemochromatose vergeleken met patiënten zonder hemochromatose. Hierbij zijn geen aanwijzingen gevonden
 1684 dat erythrocytenconcentraties afkomstig van patiënten met hemochromatose zonder complicaties van ijzerstape-
 1685 ling niet aan de voorwaarden voor normale bloeddonaties zouden voldoen, of dat bloed afkomstig van pati-
 1686 enten met hemochromatose een risico voor ontvangers met zich mee zou brengen. De resultaten van dit onder-
 1687 zoek zijn bevestigd in de systematische review van Winters et al.(224)

1688 **Conclusie**

Geen gradering	Er zijn aanwijzingen in de beschikbare studies dat het bloed van hemochromatosepatiënten die aan de normale criteria voor bloeddonorschap voldoen geen extra risico met zich meebrengt. <i>De Buck, 2012; Winters, 2017 (223, 224)</i>
-------------------	---

1689 **Van bewijs naar aanbeveling**

1690 In Nederland is Sanquin de organisatie die door de minister als enige uitvoerende organisatie voor donatie
 1691 van bloed is aangewezen. Vanaf 27 juni 2016 zijn personen met HH welkom als bloeddonor maar onder voor-
 1692 waarden:

- 1693 1. Absolute contra-indicaties voor bloedafname bij Sanquin:
- 1694 - Hart- en vaatziekten: ernstige hartritme stoornissen, linker hoofdcoronairarterie stenose, ernstige
 - 1695 aortastenose, angina pectoris, decompensatio cordis, CVA of TIA in anamnese;
 - 1696 - Neurologische ziektebeelden: epileptisch insult binnen 3 maanden voorafgaand aan donatie;
 - 1697 - Infectieziekten: HBV, HCV, HIV-1/2, HTLV-1/II of andere ziektekiemen.
- 1698 2. Voorwaarden die voor alle donoren gelden:
- 1699 - Personen moeten bij aanmelden jonger zijn dan 65 jaar en mogen niet meer doneren als ze ouder
 - 1700 zijn dan 70 jaar;
 - 1701 - Mannen mogen maximaal 5 keer per jaar doneren, vrouwen mogen maximaal 3 keer per jaar
 - 1702 doneren;
 - 1703 - Personen die doneren moeten minimaal een gewicht hebben van 50 kg;
 - 1704 - Personen die willen doneren mogen na 1-1-1980 geen bloedtransfusie hebben gehad of bloedpro-
 - 1705 ducten hebben ontvangen;
 - 1706 - Personen die willen doneren mogen geen orgaan- of weefseltransplantatie hebben ondergaan;
 - 1707 - Personen die willen doneren mogen tussen 1-1-1980 en 31-12-1996 niet 6 maanden of langer
 - 1708 aanwezig zijn geweest in het Verenigd Koninkrijk;
 - 1709 - Personen die willen doneren mogen geen drugsgebruik met behulp van spuiten hebben gehad;
 - 1710 - Personen die willen doneren mogen geen diabetes hebben die met insuline injecties wordt behan-
 - 1711 deld;
 - 1712 - Van personen die willen doneren en die aan een chronische of ernstige ziekte lijden of hebben
 - 1713 geleden zal nadere informatie worden gevraagd;
 - 1714 - Een en ander staat altijd ter beoordeling van de keuringsarts van Sanquin.
- 1715 3. Specifieke voorwaarden voor personen met HH:
- 1716 - Aanmelding als donor moet worden gedaan door de behandelend arts;
 - 1717 - Donatie kan slechts plaatsvinden in de onderhoudsfase en als het ferritinegehalte < 100 µg/l is;

- 1718 - Jaarlijks dient door de behandelend arts een bewijs van voortzetting met een recente ferritinebe-
1719 pating te worden verstrekt;
- 1720 - De behandelaar blijft verantwoordelijk voor begeleiding en controle van zijn patiënt;
- 1721 - Voorafgaand aan elke bloedafname wordt de donor door een keuringsarts van Sanquin beoor-
1722 deeld. Voor criteria zie website Sanquin.

1723 Als voldaan wordt aan de algemene en specifieke voorwaarden en het bloed voor donatie kan worden ge-
1724 bruikt, worden geen onkosten in rekening gebracht bij derden.

1725 Kan het bloed niet worden gebruikt voor transfusiedoeleinden dan worden de kosten van bloedafname in re-
1726 kening gebracht bij het ziekenhuis waaraan de behandelend arts die voor de verwijzing verantwoordelijk is, is
1727 verbonden. (aderlating €73,20, erythrocytaferese €271,80 prijspeil 2017).

1728 Voor nadere informatie wordt verwezen naar de website van Sanquin.

1729 *Aanbeveling*

Geen gradering	In Nederland mag bloed van patiënten met HH gebruikt worden voor transfusiedoeleinden als aan de specifieke voorwaarden hiervoor (zie bovenstaand) is voldaan.
-------------------	---

1730

1731 **Hoofdstuk 6. Familieonderzoek**1732 **6.1. Genetisch onderzoek bij familieleden**

1733 Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

1734 **Achtergrond**

1735 Hereditaire hemochromatose is, zoals de naam aangeeft, een erfelijke ziekte gebaseerd op een teveel aan
 1736 ijzer. Dit teveel aan ijzer is goed te behandelen met eenvoudige therapie. Daarmee kan morbiditeit en morta-
 1737 liteit in de toekomst voorkomen worden. De klachten waarmee een teveel aan ijzer zich in een vroege, reversi-
 1738 bele fase m.b.t. morbiditeit, presenteert zijn specifiek of geheel afwezig, wat vroege herkenning bemoeilijkt.
 1739 Eerstegraads familieleden hebben een hogere kans dan de gemiddelde bevolking op teveel aan ijzer. Scree-
 1740 ning (presymptomatisch onderzoek) van deze familieleden zou een vroege herkenning van HH kunnen vereen-
 1741 voudigen en daarbij morbiditeit en mortaliteit kunnen voorkomen. Omdat teveel aan ijzer onder de 18 jaar bij
 1742 HFE gerelateerde HH vrijwel is uitgesloten zijn screeningsadviezen alleen van toepassing bij personen die 18
 1743 jaar of ouder zijn. Onder eerste graadsverwanten wordt verstaan 'sibs' (broers en zussen), ouders en kinderen.

1744 **Uitgangsvraag 2**

1745 Wat is het minimale relatieve risico op morbiditeit voor familieleden om genetisch onderzoek te rechtvaardigen?
 1746

1747 P Familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose
 1748 I -
 1749 C -
 1750 O Relatieve risico op morbiditeit bij positieve en negatieve testuitslag van genetisch onderzoek
 1751 De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

1752 **Methode**

1753 Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuur-
 1754 search is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het
 1755 artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De litera-
 1756 tourselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).

1757 **Resultaten**1758 **Beschrijving studies**

1759 Van 14 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekarakteristieken van de beoor-
 1760 deelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(37, 118, 119, 140, 225-234)

1761 Het artikel van Adams et al. bleek een case report met opinion paper te zijn in plaats van een systematisch
 1762 opgezet onderzoek en werd daarom geëxcludeerd.(119) De studie van El-Serag et al. was een kosteneffecti-
 1763 viteitsstudie waarbij verschillende screeningsstrategieën werden geëvalueerd. Hierbij werd niet gekeken naar
 1764 het risico op morbiditeit; daarom werd ook dit artikel bij bestudering van de volledige tekst geëxclu-
 1765 deerd.(227) De systematische reviews van Jin et al. en Rasmussen et al. bleken niet aan te sluiten bij de uit-
 1766 gangsvraag en zijn na bestudering van de volledige tekst alsnog geëxcludeerd.(234) (231)

1767 Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 10 artikelen over voor beantwoording van
 1768 de uitgangsvraag.(37, 118, 140, 225, 226, 228-230, 232, 233)

1769 **Kwaliteit van het bewijs**

1770 De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

1771 De kwaliteit van de evidence is zeer laag. Er is een grote kans op vertekening van de resultaten in de bestu-
 1772 deerde studies, bijvoorbeeld vanwege de retrospectieve of de niet vergelijkende opzet. Bovendien werd in
 1773 een aantal studies de methodologie beperkt beschreven, zodat niet gecontroleerd kan worden hoe de kwali-
 1774 teit van de studie is. Ook is er soms sprake van vertekening door selectie, omdat een deel van de patiënten in
 1775 de studie niet het vervolgonderzoek (=screening/presymptomatisch onderzoek) heeft gehad. Ook is er in een

- 1776 aantal studies sprake van onderzoek in niet-kaukasische populaties, zodat de resultaten mogelijk niet extrapo-
1777 leerbaar zijn naar de Nederlandse situatie. Er is dus sprake van indirect bewijs.
- 1778 *Inhoudelijk resultaat*
- 1779 Een meta-analyse van de gevonden resultaten was niet mogelijk, vanwege sterke heterogeniteit in de opzet
1780 van de studies.
- 1781 Acton et al. onderzochten 526 specimens van patiënten die verwezen waren voor genetisch onderzoek. Dit be-
1782 trof retrospectief onderzoek onder een geselecteerde groep patiënten, waarbij de auteurs concludeerden dat
1783 testen op HFE-mutaties zinvol is bij familie van patiënten met HH om HH bij familie te kunnen ontdekken. Inder-
1784 daad vinden de onderzoekers dat genmutaties in HFE-genen bij familieleden van patiënten meer voorkomen
1785 dan bij de algemene bevolking, maar over morbiditeit bij die familieleden doen de onderzoekers geen uit-
1786 spraak.(118)
- 1787 In het onderzoek van Aleman et al. werden de symptomen en prognose van patiënten met HH onderzocht,
1788 waarbij onderscheid werd gemaakt in de wijze van ontdekken van de hemochromatose: bij reguliere check-up,
1789 vanwege familiescreening, vanwege een leveraandoening, vanwege artralgie of vanwege overige sympto-
1790 men. De groep patiënten bij wie de HH via familie screening aan het licht was gekomen kende een lagere
1791 mortaliteit in vergelijking met de andere groepen, ook was er sprake van minder mortaliteit ten gevolge van
1792 leveraandoeningen in vergelijking met de groep die vanwege leveraandoeningen was gediagnostiseerd. Mo-
1793 gelijk is er hierbij wel sprake van leadtime bias.(225)
- 1794 Bulaj et al. vergeleken symptomen en de conditie van patiënten met HH met die van hun familieleden. In dit
1795 onderzoek onder 184 patiënten en 214 homozygote familieleden van patiënten werd gevonden dat de trans-
1796 ferrinesaturatie bij mannen vaak vergelijkbaar was. Bij vrouwen was de transferrinesaturatie bij familieleden
1797 lager dan bij patiënten. Teveel aan ijzer in de lever en cirrose kwamen het meest voor bij patiënten met klini-
1798 sche symptomen, maar kwamen ook voor bij familieleden.(226)
- 1799 Elmberg et al. bepaalden de morbiditeit ten gevolge van artropathie bij patiënten met HH en hun veronder-
1800 steld heterozygote familieleden en vergeleken dit met de algemene bevolking. Hierbij includeerden zij 3531
1801 patiënten, 11.794 eerstegraads verwanten, 1305 partners van patiënten en bij elke groep 10 keer zoveel
1802 gematchte controles. Bij patiënten met hereditaire hemochromatose was er een verhoogde kans op alle vormen
1803 van artritis en gewrichtsvervangende ingrepen. Bij eerstegraads verwanten (verondersteld heterozygoot) en
1804 partners van patiënten werd er geen enkel verhoogd risico vastgesteld.(37)
- 1805 Gleeson et al. onderzochten symptomen en signalen van hemochromatose bij 209 C282Y homozygote volwas-
1806 senen, die geïdentificeerd werden via familieonderzoek. Zij vonden dat het serum ferritine bij 53% van de
1807 mannen en bij 29% van de vrouwen verhoogd was. Een verhoogde transferrine saturatie index werd gevon-
1808 den bij 58% van de mannen en bij 46% van de vrouwen. Afwijkingen in leverfuncties werden gezien bij 32%
1809 van de mannen en 6% van de vrouwen. Bij een beperkt deel van de patiënten werd een leverbiopt gedaan
1810 (waarschijnlijk op indicatie). Bij 42% van deze biopten werd er histologisch leverstapeling in de lever vastge-
1811 steld.(228)
- 1812 Jacobs et al. publiceerden een onderzoek waarin zij determinanten identificeerden die van invloed waren op
1813 een teveel aan ijzer bij eerstegraads verwanten van C282Y homozygote patiënten met hereditaire hemochro-
1814 matose. In dit onderzoek werden 224 patiënten, 428 broers en zussen, 241 kinderen en 66 ouders van patiën-
1815 ten geïnccludeerd. Een verhoogde transferrinesaturatie werd gevonden bij 93% van de patiënten, 33% van de
1816 broers en zussen, 25% van de kinderen en 20% van de ouders van patiënten. Een verhoogd serumferritine
1817 werd gezien bij 86% van de patiënten, 36% van de broers en zussen, 17% van de kinderen en 27% van de
1818 ouders van patiënten. Er werd een statistisch significante relatie tussen het genotype en verhoogde transferri-
1819 nesaturatie bij eerstegraads familieleden gevonden voor de volgende mutaties: C282Y homozygoot en
1820 C282Y/H63D. Een statistisch significante relatie tussen genotype en verhoogde serumferritine concentratie
1821 werd eveneens gevonden bij de genotypen C282Y en C282Y/H63D.(230)
- 1822 In een ander onderzoek van Jacobs et al. werd de morbiditeit en mortaliteit van eerstegraads verwanten van
1823 C282Y homozygote patiënten met hereditaire hemochromatose vergeleken met die van de algemene bevol-
1824 king. In dit onderzoek werden 735 eerstegraads verwanten van patiënten vergeleken met 735 personen uit de

1825 algemene bevolking. Zij vonden een slechtere algemene gezondheid, een hoger gebruik van medicatie gerela-
1826 teerd aan HH (bijv. antireumatica) en meer aan HH gerelateerde aandoeningen bij eerstegraads familieleden
1827 dan bij de algemene bevolking. Ook werd een hoger aantal personen met verhoogde transferrinesaturatie en
1828 verhoogd serumferritine gevonden bij deze groep. Een verschil in mortaliteit werd niet gezien.(229)

1829 Mc Cune et al onderzochten de relatieve bijdrage van HFE, andere genetische factoren en exogene factoren
1830 op teveel aan ijzer bij 56 C282Y homozygote patiënten en 165 eerstegraads verwanten. Bij verwanten van
1831 patiënten bleek C282Y homozygotie de grootste risicofactor voor teveel aan ijzer. Bij compound heterozygo-
1832 ten was er een grotere kans op diabetes, hypertensie en hartziekten dan bij mensen zonder mutatie. Eer werd
1833 geen relatie gevonden tussen de mate van teveel aan ijzer en de ernst van de morbiditeit. De auteurs conclu-
1834 deren dat C282Y sterk gerelateerd is aan teveel aan ijzer, maar een lage klinische penetrantie heeft.(232)

1835 Nelson et al. onderzochten de kans op ziekte bij familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose.
1836 In dit onderzoek werden 279 homozygote broers en zussen van patiënten, 1265 niet-homozygote broers en
1837 zussen en 1338 partners van patiënten geïnccludeerd. Zij vonden bij homozygote broers en zussen een hogere
1838 kans op diabetes, artritis en hepatoom. Er werd geen statistisch significante relatie gevonden met het optreden
1839 van kanker, hartaandoeningen en een beroerte.(233)

1840 Watkins et al. ten slotte onderzochten de biochemische en klinische penetrantie van hereditaire hemochroma-
1841 tose bij eerstegraads familieleden van patiënten met HH. Bij deze familieleden was genetische hemochroma-
1842 tose vastgesteld. In deze studie werden 63 patiënten geïnccludeerd, waaruit duidelijk werd dat de biochemi-
1843 sche penetrantie weliswaar hoog, maar de klinische penetrantie laag is.(140)

1844 Conclusie

ZEER LAAG	Het risico op klinische hemochromatose bij familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose is verhoogd, maar de hoogte van dit risico is niet goed bekend. <i>Aleman, 2011; Bulaj, 2000; Elmberg, 2013; Jacobs, 2007; Jacobs, 2009; McCune, 2006; Nelson, 2001; Watkins, 2008(37, 140, 225, 226, 229, 230, 232, 233)</i>
--------------	---

1845 Van bewijs naar aanbeveling

1846 Diverse studies laten zien dat er voor C282Y homozygoten een verhoogde kans is op biochemische afwijkingen
1847 en op klachten. Hoe groot deze kans is, is moeilijk aan te geven.

1848 De geschatte kans op een ernstige complicatie zoals levercirrose bedraagt voor C282Y homozygoten 4%, dus
1849 voor broers en zussen van een homozygoot a priori 1% (1/4 x 4%). Voor ouders of kinderen is de a priori
1850 kans minimaal 0,2%.(235). De EMQN die in 2016 eenzelfde studie publiceerde komt tot dezelfde conclu-
1851 sie.(114)

1852 Publicaties die zijn verschenen sinds de vorige versie van de richtlijn laten zien dat compound heterozygotie
1853 alleen niet voldoende is om klinische verschijnselen te krijgen, maar dat het ontstaan daarvan afhankelijk is van
1854 andere factoren zoals metabool syndroom en alcoholgebruik. Daarom wordt familieonderzoek naar compound
1855 heterozygotie niet meer aanbevolen.(114)

1856 Antwoord op uitgangsvraag

1857 Het geschatte minimale a priori risico van 1% op ernstige morbiditeit zoals levercirrose bij eerste graadsver-
1858 wanten wordt hoog genoeg bevonden om familieonderzoek naar C282Y homozygotie te rechtvaardigen.

1859 Aanbeveling

Zwak	Het wordt aanbevolen om eerstegraads verwanten van homozygoten vanaf de leeftijd van 18 jaar genetisch te onderzoeken naar het voorkomen van C282Y homozygotie. Dit advies geldt voor alle broers en zussen van een index patiënt. Voor kinderen van C282Y homozygote patiënten geldt hetzelfde advies, maar is genetisch onderzoek niet zinvol wanneer de partner van deze patiënt niet van kaukasische komaf is. Bij niet-kaukasiërs wordt de C282Y mutatie namelijk zelden of nooit aangetoond.
------	--

Ook voor ouders van C282Y homozygote patiënten kan genetisch onderzoek aangewezen zijn. Hoge leeftijd kan echter een reden zijn om hiervan af te zien.

Nieuw geïdentificeerde homozygoten dienen gevolgd te worden d.m.v. controle ijzerparameters iedere 3 jaar. Bij afwijkende waarden wordt behandeld conform adviezen in hoofdstuk 5 van deze richtlijn.

1860

6.2. Logistiek familieonderzoek

Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

Uitgangsvraag

Hoe directief en door wie moeten familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose en C282Y homozygotie worden benaderd?

Hoe is de follow-up bij familieleden met een positieve uitslag van het familieonderzoek?

Overwegingen

Er kan voor gekozen worden om de proband (eerste familielid gediagnosticeerd met homozygote C282Y HH) de familieleden te laten informeren met het advies om zich bij de huisarts te melden om onderzoek te verrichten naar de aanleg voor HH. Het lijkt zinvol om de proband enige hulp te bieden door gezamenlijk een inventarisatie te maken van de eerstegraads familieleden die benaderd zouden moeten worden en hun huisartsen, en een brief met algemene informatie mee te geven c.q. te sturen naar die familieleden en een informatiebrief naar hun huisartsen. De logistiek voor dergelijk familieonderzoek is beschikbaar op een afdeling klinische genetica waarover ieder academisch ziekenhuis beschikt. De genetisch consulenten van deze afdelingen hebben expertise in het verrichten van dit type onderzoek. De meeste grote en middelgrote perifere ziekenhuizen hebben tegenwoordig spreekuren die worden gehouden door klinisch genetici en genetisch consulenten uit de academische ziekenhuizen waardoor de praktische bereikbaarheid voor vrijwel iedere patiënt en zijn of haar familie uitstekend is. Eventueel kan de huisarts van een familielid zelf DNA onderzoek inzetten. De interpretatie van het onderzoek is eenvoudig. Alleen wanneer het familielid C282Y homozygoot blijkt te zijn dient hij/zij te worden verwezen naar een internist/hematoloog of afdeling klinische genetica voor verder familieonderzoek (als nieuwe proband met nieuwe eerstegraads verwanten). Bij alle andere uitslagen zoals heterozygotie C282Y of homozygoot normaal hoeft geen vervolgonderzoek bij het familielid of zijn ouders/kinderen plaats te vinden.

Alle nieuw geïdentificeerde homozygoten krijgen het advies om onderzoek naar teveel aan ijzer te laten verrichten. Indien er geen afwijkingen zijn dient dit onderzoek iedere 3 jaar te worden herhaald. Dit onderzoek (ferritine, TSAT) kan door de huisarts worden verricht. De patiënt dient zich iedere 3 jaar bij de huisarts te melden voor bloedonderzoek van ferritine en transferrinesaturatie. Wanneer de waardes normaal zijn komt patiënt 3 jaar later terug voor herhaling van het onderzoek. Wanneer TSAT en eventueel ferritine verhoogd zijn dient de patiënt te worden verwezen naar een internist, internist-hematoloog of MDL-arts voor verdere controles c.q. behandeling.

Voor het afsluiten van bijvoorbeeld levensverzekeringen of arbeidsongeschiktheidsverzekeringen mag de verzekeraar in bepaalde omstandigheden vragen of de betrokkene erfelijkheidsonderzoek heeft laten verrichten. Nu DNA onderzoek mogelijk is, maakt dit de situatie voor familieleden van een HH patiënt in alle gevallen gunstiger. Vroeger was er in theorie voor ieder familielid een verhoogde kans om HH te krijgen. Nu kunnen de personen die de aanleg hebben, worden geïdentificeerd. Voor hen is er eenvoudige preventieve behandeling beschikbaar. Voor de familieleden die de aanleg niet hebben, is een verhoogd risico uitgesloten. In vergelijking met de tijd dat er nog geen DNA onderzoek mogelijk was, lijkt de situatie met betrekking tot het te verzekeren risico dus verbeterd, omdat de kans voor familieleden om klachten van HH te krijgen kan worden verkleind.

Omdat teveel aan ijzer onder de 18 jaar bij HH vrijwel is uitgesloten zijn screeningsadviezen alleen van toepassing bij personen die 18 jaar of ouder zijn.

Kosten

Wanneer DNA onderzoek naar de aanleg voor HH wordt ingezet, via de huisarts, internist/hematoloog of via een afdeling genetica, zullen de kosten daarvan ten laste van de patiënt komen zodat het eigen risico van de patiënt zal worden aangesproken. Het DNA onderzoek in de academisch genetische laboratoria kent een tarief van 516,49 Euro (eind 2017). Sommige laboratoria in perifere ziekenhuizen bieden dit onderzoek aan voor een lagere prijs.

- 1908 Alleen met DNA onderzoek kan definitief worden bepaald of iemand wel of niet de aanleg voor HH heeft.
- 1909 Wanneer de patiënt goed geïnformeerd is over de kans op klinische verschijnselen zou deze er uit oogpunt van kostenbesparing voor kunnen kiezen om in plaats van DNA onderzoek ijzerparameters te laten bepalen door de huisarts. Dergelijk onderzoek kost ongeveer 15 Euro. Dit zal dan wel iedere 3 jaar moeten worden herhaald. Wanneer dit afwijkend is kan alsnog voor genetisch onderzoek worden gekozen.
- 1911
- 1912
- 1913 Wanneer een C282Y homozygote patiënt twee of meer kinderen heeft is het kosteneffectief om de partner te testen op dragerschap van de C282Y mutatie. Als de partner geen drager is hoeft bij de kinderen geen onderzoek te worden verricht omdat er dan geen kans is op C282Y homozygotie.
- 1914
- 1915

1916 **Aanbeveling**

Geen gradering	Met patiënten met hereditaire hemochromatose en C282Y homozygotie dienen erfelijkheidsaspecten en familieonderzoek te worden besproken (zie voor andere mogelijkheden bovenstaande overwegingen). Zo nodig kan verwezen worden naar een afdeling klinische genetica. Familieleden zouden door de patiënt zelf geïnformeerd moeten worden over de mogelijkheid van onderzoek naar de aanleg voor HH, in eerste instantie door middel van DNA onderzoek. Bij alle nieuw geïdentificeerde homozygoten dient onderzoek naar teveel aan ijzer te worden gedaan door middel van bloedonderzoek. Indien er geen afwijkingen zijn, dient dit iedere 3 jaar te worden herhaald.
----------------	--

1917

Hoofdstuk 7. Orgaanschade

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

7.1. Achtergrond

Hereditaire hemochromatose is een ziekte die wordt gekarakteriseerd door progressieve ijzerstapeling die op termijn kan leiden tot orgaanschade, met name levercirrose. Doel van vroegtijdige diagnose en behandeling is het voorkomen dan wel beperken van orgaanschade.

Aanvankelijk werd hemochromatose beschreven als hypertrofische levercirrose bij diabetes mellitus.(69) De term 'hemochromatose' werd door Von Recklinghausen in 1880 geïntroduceerd.(70) Sheldon suggereerde dat het om een 'inborn error of metabolism' zou gaan.(71) Lange tijd werd hemochromatose geassocieerd met 'diabète bronzé': cirrose, diabetes en huidpigmentatie. Sinds 1964 werden gewrichtsklachten ook vaak genoemd als uiting van hemochromatose.(36) In 1975 toonde de groep van Simon aan dat het inderdaad een erfelijke aandoening was.(72) In 1996 werden de mutaties in het HFE gen door Feder et al. beschreven.(3)

Onze kijk op de diagnose hereditaire hemochromatose is in de loop der jaren sterk veranderd. Inmiddels is bekend dat de meeste mensen met het genotype homozygote C282Y uiteindelijk geen ijzerstapeling en dus ook geen orgaanschade zullen ontwikkelen. Tevens is er veel discussie over de symptomatologie van hereditaire hemochromatose. Onderzoeken naar het voorkomen van symptomen bij patiënten met hereditaire hemochromatose worden sterk bepaald door de samenstelling van de studiepopulatie. De studies voor 1996 onderzochten met name patiënten met klachten en verschijnselen zonder HFE diagnostiek. Sinds de betreffende mutatie in het HFE gen bekend is, heeft er ook meer onderzoek onder de algemene bevolking plaatsgevonden. Hierbij bleek dat het risico op het ontwikkelen van klachten en verschijnselen van hereditaire hemochromatose veel lager is dan aanvankelijk werd gerapporteerd. Al in de vorige richtlijn van 2007 werd besproken dat symptomen/verschijnselen afzonderlijk of in combinatie niet voorspellen voor de diagnose hereditaire hemochromatose.

7.2. Kans op orgaanschade bij diagnose en follow-up bij orgaanschade

Uitgangsvragen 7 en 8

Wat is de kans op orgaanschade (m.n. de lever) bij het stellen van de diagnose HH en zijn er factoren die hierop van invloed zijn (prognostisch), (bijv. ferritine <1000 µg/l en bij ferritine > 1000 µg/l, alcoholgebruik, overgewicht, virale infecties) en hoe toon je die aan (echo, MRI, fibroscan, leverbiopsie, virusserologie)?

Wat is de kans op orgaanschade als gevolg van HH en hoe stel je deze vast? Hoe dient follow up te geschieden na het stellen van orgaanschade?

P Patiënten met diagnose hereditaire hemochromatose

I -

C -

O Kans op eindorgaanschade (levercirrose, hepatocellulair carcinoom) en prognostische factoren

Wat te doen met patiënten bij wie schade is vastgesteld en hoe moet de follow-up dan geregeld zijn?

Welke follow up dient er gedaan te worden, indien er sprake is van orgaanschade als gevolg van hereditaire hemochromatose?

P Patiënten met hereditaire hemochromatose en eindorgaanschade

I Specifieke follow-up

C -

O Progressie eindorgaanschade (morbiditeit en/of mortaliteit door eindorgaanschade (bijv. hepatocellulair carcinoom en gedecompenseerde levercirrose, ook schade aan gewrichten en hart)

De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

- 1962 **Methode**
- 1963 Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuur-
- 1964 search is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het
- 1965 artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studietekenen (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De litera-
- 1966 tureselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).
- 1967 **Resultaten**
- 1968 **Beschrijving studies**
- 1969 **Uitgangsvraag 7:** Van 21 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekarakteristieken
- 1970 van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(179, 214, 236-254)
- 1971 Een aantal artikelen is na bestudering van de volledige tekst van het artikel afgefallen omdat het artikel niet
- 1972 aansloot bij de uitgangsvraag.(179, 214, 238, 239, 242-244, 246, 252-254) Twee artikelen van Shizukuda
- 1973 et al. vielen af omdat zij dezelfde patiëntenpopulatie beschreven als een derde artikel van Shizukuda et
- 1974 al.(249, 251)
- 1975 Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 10 artikelen over voor beantwoording van
- 1976 de uitgangsvraag.(236, 237, 240, 241, 244, 245, 247, 248, 250, 252)
- 1977 **Uitgangsvraag 8:** Van 2 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekarakteristieken van
- 1978 de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(255, 256)
- 1979 Het artikel van Gulati et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst een narratieve opinion paper te zijn
- 1980 en werd dus geëxcludeerd.(256) Derhalve bleef na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel al-
- 1981 leen de studie van Beaton et al. over voor beantwoording van de uitgangsvraag.(255)
- 1982 **Kwaliteit van het bewijs**
- 1983 De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).
- 1984 De kwaliteit van het bewijs was zeer laag, omdat er sprake was van een grote kans op vertekening in de ge-
- 1985 includeerde studies (bijvoorbeeld ten gevolge van selectieve rapportage en beperkte omschrijving van de me-
- 1986 thodologie). Ook was er sprake van indirect bewijs omdat verschillende etnische groepen zijn onderzocht,
- 1987 waarbij er twijfel is over de generaliseerbaarheid van de resultaten. Ook werden er grote betrouwbaarheids-
- 1988 intervallen gerapporteerd, hetgeen imprecisie impliceert.
- 1989 **Inhoudelijk resultaat**
- 1990 **Leverziekte**
- 1991 Adams et al. onderzochten of metabool syndroom, hepatische steatose of steatohepatitis geassocieerd zijn met
- 1992 hepatische fibrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose. In deze studie werden 86 nieuw gediagnosti-
- 1993 seerde patiënten geïnccludeerd. Allen ondergingen ook een leverbiopt. In 27% was er sprake van een meta-
- 1994 bool syndroom. Op basis van het leverbiopt was er in 50% sprake van een steatosis hepatis, in 21% steatohe-
- 1995 patitis en in 44% significante fibrose. Er werd geen statistisch significant verband aangetoond tussen het meta-
- 1996 bool syndroom en fibrose. Er werd een sterke associatie gezien tussen de lever ijzerconcentratie en het optre-
- 1997 den van fibrose. De lever ijzerconcentratie was hoger bij patiënten met fibrose.(236)
- 1998 In het onderzoek van Beaton et al. werden 95 patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose geïnc-
- 1999 deerd. De mediane follow-up bedroeg 9,2 jaar (range 0-30 jaar). De auteurs rapporteerden dat 20% van de
- 2000 patiënten met HH en cirrose een hepatocellulair carcinoom kreeg. Als factoren die een statistisch significante
- 2001 relatie hadden met overlijden noemden zij: mannelijk geslacht, hoge ferritineconcentratie, transferrinesaturatie,
- 2002 alanine aminotransferase concentratie, bilirubineconcentratie en creatinineconcentratie. Ook werd een signifi-
- 2003 cant verband gezien tussen INR, lever ijzerindex, Child Pugh score en hepatocellulair carcinoom.(255)
- 2004 **Gewrichtsklachten**
- 2005 Donnelly et al. vergeleken dragerschap van hemochromatosegenen bij patiënten die een reumatologie- en ge-
- 2006 wrichtsvervangingskliniek bezochten met een lokale controlepopulatie. In dit onderzoek werden 161 patiënten
- 2007 en 340 controles geïnccludeerd. Bij de patiënten waren enkele personen met een verhoogde transferrine

- 2008 saturatie of een verhoogde serumferritine concentratie. Patiënten bleken vaker drager te zijn van een C282Y
2009 mutatie.(240)
- 2010 In het onderzoek van Ross et al. werd de associatie tussen HFE genmutaties en artrose onderzocht. In dit onder-
2011 zoek werden 176 patiënten met artrose van de hand en 2.138 controlepersonen uit de algemene populatie
2012 geïncludeerd. Er bleek geen verschil te zijn tussen patiënten en controles voor wt/wt, H63D/wt, H63D/H63D
2013 en C282Y/C282Y. Wel bleek er bij patiënten vaker sprake te zijn van C282Y/wt, vooral bij personen > 65
2014 jaar. Het is niet bekend of de dragers van de genmutaties bekend waren met de diagnose hemochroma-
2015 tose.(248)
- 2016 **Diabetes mellitus**
- 2017 Moczulski et al. onderzochten of er een associatie is tussen C282Y en H63D mutaties en diabetische nefropa-
2018 thie bij patiënten met type 2 diabetes. Zij includeerden daarvoor 563 patiënten met type 2 diabetes en ver-
2019 geleken deze met gezonde controles uit een lokale fabriek. Er bleek verhoogd risico op C282Y mutatie bij pa-
2020 tiënten met diabetes. Bij patiënten met een H63D mutatie bleek er juist een associatie met diabetische nefropa-
2021 thie. Het is niet bekend of de patiënten in deze studie reeds bekend waren met de diagnose hereditaire hemo-
2022 chromatose.(245)
- 2023 Rong et al. publiceerden een systematische review waarin zij het verband tussen mutatie in HFE-genen en het
2024 risico op diabetes mellitus onderzochten. In deze review werden 23 studies met in totaal 5.528 patiënten met
2025 diabetes mellitus en 6.920 controles geïncludeerd. Er bleek geen relatie te zijn tussen C282Y mutatie en het
2026 optreden van diabetes mellitus. Wel werd er een verband te zijn tussen H63D mutatie en het optreden van
2027 diabetes mellitus (OR: 1,20; 95% BI: 1,03-1,41).(247)
- 2028 **Overig (waaronder cardiaal)**
- 2029 Asberg et al. vergeleken met gegevens uit een bevolkingsonderzoek de morbiditeit van de 297 personen bij
2030 wie middels screening hereditaire hemochromatose (homozygoot C282Y) was ontdekt met die van een contro-
2031 lepopulatie. Er werd gebruik gemaakt van een vragenlijst, lichamelijk onderzoek en bloed onderzoek. Er bleek
2032 geen verschil te zijn in algemene gezondheid en mentale aandoeningen. De gescreende patiënten hadden min-
2033 der vaak angina pectoris, maar vaker artrose, knieklachten, hypothyroidie en gebruikten vaker thyroxine en
2034 antihypertensiva.(237)
- 2035 In het prospectieve onderzoek van Ellervik et al. werd het risico van hereditaire hemochromatose op sympto-
2036 matische carotiden atherosclerose, ischemische cerebrovasculaire aandoeningen en ischemische beroerte onder-
2037 zocht. In dit onderzoek werden 701 patiënten met carotis atherosclerose en 2.777 controlepersonen geïnclu-
2038 deerd, en ook was er een prospectief onderzoek onder 9.178 personen uit de algemene bevolking. Uit dit on-
2039 derzoek bleek geen significant verband tussen genotype en atherosclerose.(241)
- 2040 Shizukuda et al. onderzochten of afwijkingen in de linkerventrikelfunctie gevonden kunnen worden bij asympto-
2041 matische patiënten met hereditaire hemochromatose. In dit patiënt-controle onderzoek werden onder meer 22
2042 nieuw gediagnostiseerde patiënten met hemochromatose vergeleken met 21 gezonde controles. Voor de
2043 meeste onderzochte parameters bleek er geen verschil te zijn tussen de beide groepen. Wel was er bij patiën-
2044 ten een verhoging van de atriumcontractie die mogelijk vroeg herkenbaar zou zijn. (250)
- 2045 Een meta-analyse van de data was niet mogelijk, vanwege te grote verschillen in opzet van de onderzoeken.

2046 **Conclusies**

ZEER LAAG	Een hoge lever ijzerconcentratie lijkt bij nieuw gediagnostiseerde patiënten met hereditaire hemochromatose geassocieerd met het optreden van fibrose. <i>Adams, 2006(236)</i>
ZEER LAAG	Bij patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose is de kans op het krijgen van een hepatocellulair carcinoom verhoogd. <i>Beaton, 2006(255)</i>

2048

ZEER LAAG	Er is geen solide bewijs voor een causaal verband tussen hereditaire hemochromatose en specifieke symptomen of aandoeningen (waaronder diabetes mellitus, gewrichtsklachten, schildklier-aandoeningen, hart- en vaatziekten, seksuele dysfunctie), behalve leverfibrose/cirrose. <i>Asberg, 2002; Donnelly, 2010; Ellervik, 2007; Moczulski, 2001; Rong, 2012; Ross, 2003; Shizukuda, 2006(237, 240, 241, 248, 250) (245, 247)</i>
--------------	---

2049

	Het is niet bekend welke follow-up het meest effectief is bij patiënten met hereditaire hemochromatose indien eindorgaanschade is vastgesteld.
--	--

2050

Van bewijs naar aanbeveling

2051

2052 Reeds in de oude richtlijn werd besproken dat de kwaliteit van bewijs laag is. Onderzoeken werden verricht
 2053 voordat genetisch onderzoek beschikbaar was. Er werd geen eenduidige definitie van HH gehanteerd. Tevens
 2054 was de methodologische kwaliteit veelal laag. Ook bij de huidige update van de literatuur is de kwaliteit van
 2055 het bewijs zeer laag. De werkgroep heeft daarom, na het systematische literatuuronderzoek, gebruik gemaakt
 2056 van ondersteunend bewijs uit de medische literatuur. Deze artikelen zijn niet via systematisch literatuuronder-
 2057 zoek verkregen, en worden ook niet op systematische wijze gerapporteerd, maar geven wel ondersteuning
 2058 aan de gegeven aanbevelingen. Hieronder volgt derhalve nog extra aandacht voor twee specifieke orgaan-
 schades: leverziekte en artropathie.

2059

Leverziekte

2060

2061 Er zijn geen goede cijfers beschikbaar over hoeveel patiënten met hereditaire hemochromatose daadwerkelijk
 2062 leverziekte en met name levercirrose hebben ontwikkeld. Hereditaire hemochromatose is zelden een indicatie
 2063 voor levertransplantatie.(257, 258) De kans op levercirrose door HH is klein.(121, 150) Meerdere studies be-
 2064 schrijven dat de kans op cirrose met name bij een ferritine < 1000 µg/l erg klein is.(150, 181, 182, 193, 259)
 2065 Levercirrose is een bekende risicofactor voor hepatocellulair carcinoom. Ook bij levercirrose als gevolg van
 hereditaire hemochromatose is dit aangetoond.(255, 260)

2066

2067 Leverschade wordt in eerste instantie onderzocht middels bloedonderzoek en echo van de lever. De gouden
 2068 standaard voor het aantonen van leverfibrose of cirrose is het leverbiopt, met name bij patiënten zonder evi-
 2069 dente cirrose op beeldvorming. De fibroscan kan een waardevol en bruikbaar alternatief zijn voor het leverbi-
 opt, maar deze is nog niet voor deze indicatie gevalideerd.

2070

Gewrichtsklachten

2071

2072 Gewrichtsklachten komen in de algemene bevolking veel voor. Deze klachten werden in het verleden bij hoge
 2073 percentages HH patiënten gerapporteerd, tot 95 % toe (EASL).(106) Deze gegevens waren echter afkomstig
 2074 uit patiëntengroepen die waren geselecteerd op basis van klachten, en veelal nog van vóór de ontdekking van
 2075 het HFE-gen. Verder geldt voor alle publicaties dat er verschillende definities van de gewrichtsklachten worden
 2076 gehanteerd: gewrichtspijn – artralgie – artrose - artropathie klinisch, dan wel radiologisch vastgesteld. Tevens
 2077 zijn er verschillende manieren van dataselectie: zelf rapportering middels vragenlijsten, lichamelijk onderzoek,
 röntgenonderzoek en gewrichtsvervangende operaties.

2078

2079 Vanaf 1964 zijn er talloze publicaties verschenen over de gewrichtsklachten van patiënten met hereditaire he-
 2080 mochromatose.(36) Veel artsen die deze patiënten behandelen herkennen dit ook. Vaak worden de reeds bo-
 2081 ven genoemde studies van Beutler en Waalen geciteerd.(42, 261) Zij onderzochten een redelijk grote patiën-
 2082 tengroep en een uitgebreide controlegroep en toonden geen hogere prevalentie van klachten en verschijnselen
 2083 die vaak met hereditaire hemochromatose in verband worden gebracht. De laatste jaren zijn nog enkele stu-
 2084 dies verricht, waarbij grote aantallen hereditaire hemochromatose patiënten en controlepersonen betrokken
 2085 waren. De prevalentie van gewrichtsklachten werd onderzocht in beide groepen.(37-40, 262-266) In enkele
 2086 publicaties werd gekeken naar het vóórkomen van gewrichtsvervangende operaties als maat voor de ge-
 2087 wrichtsklachten.(37, 38, 40) Uit deze onderzoeken komt naar voren dat hereditaire hemochromatose patiënten
 2088 2 tot 9 keer meer kans hebben op gewrichtsklachten/-operaties dan controlepersonen. Het valt hierbij op dat
 2089 bij de HH-patiënten deze klachten op jongere leeftijd optreden, en dat met name de MCP-gewrichten aange-
 2090 daan zijn. De gewrichtsklachten treden vaak al op 8 – 9 jaar vóór het stellen van de diagnose hereditaire he-
 mochromatose. Er zijn studies die een relatie van de gewrichtsklachten met de overmaat aan ijzer aangeven,

2091 maar andere, waarbij de gewrichtsklachten een vroeg optredend symptoom zijn, en de aanleiding vormen tot
2092 de diagnose hereditaire hemochromatose.

2093 Gewrichtsklachten worden op geleide van klachten meestal behandeld met pijnstillers zoals paracetamol en
2094 NSAID's. Bij persisterende invaliderende klachten en radiologische gewrichtsschade kan verwijzing naar een
2095 orthopedisch chirurg overwogen worden voor eventuele gewrichtsvervangende chirurgie.

2096 Rationale

2097 Hereditaire hemochromatose is een systeemziekte en hoewel vaak goede data ontbreken, zijn er aanwijzingen
2098 dat hereditaire hemochromatose kan leiden tot ernstige orgaanschade, met name levercirrose. Vroege diag-
2099 nose en behandeling zijn dan ook wenselijk. Derhalve is de commissie van mening dat een clinicus alert moet
2100 zijn en de diagnose waar nodig moet overwegen dan wel uitsluiten als verklaring voor orgaanschade. Er lijkt
2101 echter een spanningsveld te zijn tussen 'experience' en tegenstrijdige 'evidence' wat betreft symptomatologie.
2102 Dat betekent dat wanneer hereditaire hemochromatose wordt gediagnosticeerd, er niet altijd met zekerheid
2103 een causaal verband met klachten vastgesteld kan worden.

2104 De commissie adviseert om bij de diagnose hereditaire hemochromatose de patiënt te onderzoeken op or-
2105 gaanschade in eerste instantie op basis van klinische en niet-invasieve testen. Biochemisch onderzoek aange-
2106 vuld door een echo van de lever is vaak voldoende als initieel onderzoek naar cirrose. Dit onderzoek kan aan-
2107 gevuld worden middels een leverbiopt om fibrose dan wel een vroeg stadium cirrose te onderkennen. De fi-
2108 broscan is een veelbelovende techniek voor niet-invasief onderzoek naar fibrose/cirrose. De fibroscan is echter
2109 nog niet voldoende onderzocht dan wel gevalideerd voor hereditaire hemochromatose.(267-269) Met name
2110 bij nieuw gediagnosticeerde hereditaire hemochromatose patiënten met een ferritine >1000 µg/l, adviseert
2111 de commissie de diagnose levercirrose uit te sluiten.(150, 181, 182, 193, 259)

2112 Levercirrose is een belangrijke risicofactor voor hepatocellulair carcinoom. Indien er sprake is van levercirrose
2113 op basis van hereditaire hemochromatose is screening op hepatocellulair carcinoom geïndiceerd conform de
2114 richtlijnen van de EASL en de AASLD middels halfjaarlijks echo lever.(106, 153) Er is geen plaats meer voor
2115 standaard alfafoetoproteïne in het screenen naar hepatocellulair carcinoom.

2116 Er zijn geen data gevonden over hoe om te gaan met orgaanschade nadat de diagnose hereditaire hemochro-
2117 matose is vastgesteld en adequate behandeling heeft plaatsgevonden. Op basis van de huidige gegevens is
2118 er geen indicatie om na diagnose en adequate behandeling van hereditaire hemochromatose te blijven contro-
2119 leren op orgaanschade. Indien er sprake is van orgaanschade zijn er geen aparte aanbevelingen vanuit de
2120 commissie. De commissie verwijst hiervoor naar de richtlijnen/protocollen voor elke afzonderlijke ziekte/aan-
2121 doening.

2122 Aanbeveling

Sterk	Wanneer de diagnose hereditaire hemochromatose is gesteld wordt geadviseerd op orgaanschade te onderzoeken middels klinische en niet-invasieve testen. Met name bij een ferritine >1000 µg/l wordt extra aandacht geadviseerd voor het uitsluiten van leverfibrose en -cirrose.
-------	---

2123

Sterk	Bij patiënten met cirrose als gevolg van hereditaire hemochromatose wordt screening op hepatocellulair carcinoom geadviseerd middels echografie van de lever, conform de richtlijnen van de AASLD en de EASL. Er is geen plaats meer voor standaard alfafoetoproteïne bepaling. Wanneer er verdenking is op orgaanschade van de lever, zoals een cirrose dan wel een andere primaire leverziekte, is verwijzing naar de MDL-arts geïndiceerd.
-------	---

2124

Zwak	Er is onvoldoende conclusief bewijs dat hereditaire hemochromatose kan leiden tot artropathie. Desondanks wordt alertheid op hereditaire hemochromatose als mogelijke oorzaak geadviseerd met name bij artropathie op jonge leeftijd en artropathie van de MCP (2 ^e tot 5 ^e straal) gewrichten.
------	---

2125

Zwak	Hoewel sterk wetenschappelijk bewijs ontbreekt voor associatie tussen hereditaire hemochromatose en een aantal aandoeningen zoals diabetes mellitus en schildklierziekten, wordt de
------	---

2126

	clanicus geadviseerd om alert te zijn op klachten/verschijnselen die hierbij kunnen passen en zo nodig hier diagnostiek naar in te zetten.
--	--

2127

Zwak	Er zijn geen specifieke adviezen t.a.v. follow-up en behandeling van orgaanschade die is opgetreden als gevolg van hereditaire hemochromatose. Verwezen wordt naar de desbetreffende richtlijnen.
------	---

Bijlagen.

Bijlage 1. Belangenverklaringen

Naam	Hoofdfunctie	Nevenfunctie	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen
Alexander Rennings	Internist Radboudumc en St. Maartenskliniek	Lid werkgroep geneesmiddelen van de Orde	-	-	Voor mijn aanstelling binnen het Radboudumc waarbij ik de voortrekkersrol heb voor de patiëntenzorg hemochromatose is het belangrijk dat ik mij daarin landelijk profileer Medisch adviseur HVN, vergoeding: onkosten	-	-	Werk in het Radboudumc nauw samen met Dorine Swinkels binnen het expertisecentrum ijzerstofwisselingsziekten
Mariska Tuut	Eigenaar PROVA	-	-	-	-	-	-	-
Cees van Deursen	Internist Zuyderland MC	-	-	-	Medisch adviseur HVN, sinds 2000, vergoeding: onkosten	-	-	-
Esther Jacobs	Internist-hematoloog	Lid commissie richtlijnen NvVH	-	-	Medisch adviseur HVN, vergoeding: onkosten	-	-	-
Dorine Swinkels	Hoogleraar experimentele klinische chemie	-	-	-	Lid Medische Adviesraad HVN, sinds 1999, vergoeding: pro deo Primus inter pares van het Radboudumc expertisecentrum zeldzame aandoeningen van de ijzerstofwisseling	-	Ik ben een werknemer van het Radboudumc dat analyses van het ijzerhormoon hepcidine en ijzergenen aanbiedt voor wetenschappelijk onderzoek, patiëntenzorg en farmaceutische industrie	-
Khalida Soufidi	Maag Darm en Leverarts	-	-	-	-	-	-	-
Jacques Giltay	Klinisch geneticus	-	-	-	-	-	-	-
Menno van der Waart	Bestuurslid HVN	Lid Bondsraad Consumentenbond	-	-	Lid bestuur HVN, speerpunt P&R, sinds 2015, vergoeding: onkosten	-	-	-
Henk Jacobs	Voorzitter HVN	-	-	-	Lid bestuur HVN, vergoeding: onkosten	-	-	-
Sebastiaan van Koe-verden	Radioloog Radboudumc	-	-	-	-	-	-	-

2131 **Bijlage 2. Literatuursearch, update 2017**

2132 De literatuursearch voor alle uitgangsvragen is uitgevoerd op 8 november 2016, in Medline.

2133 **Searchstrategie**

- 2134 1 Hemochromatosis/ (7619)
 2135 2 (h?emochromatos?s or (iron adj3 storage adj3 disorder?)).tw. (7832)
 2136 3 (h?emochromatos?s or (iron adj3 storage adj3 disorder?)).kf. (1234)
 2137 4 or/1-3 (9802)
 2138 5 (dutch or english or german or french).la. (24050408)
 2139 6 4 and 5 (8809)
 2140 7 DIAGNOSTIC STUDIES.ti. (363)
 2141 8 exp "Sensitivity and Specificity"/ (493164)
 2142 9 sensitivity.tw. (646587)
 2143 10 specificity.tw. (383918)
 2144 11 ((pre-test or pretest) adj probability).tw. (1709)
 2145 12 post-test probability.tw. (453)
 2146 13 predictive value\$.tw. (85473)
 2147 14 likelihood ratio\$.tw. (11824)
 2148 15 (false adj (negative\$1 or positive\$1)).ti,ab. (64995)
 2149 16 or/8-15 (1263237)
 2150 17 6 and 16 (407)
 2151 18 Phlebotomy/ (2685)
 2152 19 (phlebotom* or (blood adj3 letting)).tw. (7242)
 2153 20 (phlebotom* or (blood adj3 letting)).kf. (399)
 2154 21 or/18-20 (9044)
 2155 22 17 and 21 (42)
 2156 23 exp Magnetic Resonance Imaging/ (365884)
 2157 24 magnetic resonance imaging.tw. (171335)
 2158 25 mri.tw. (182025)
 2159 26 magnetic resonance imaging.kf. (13831)
 2160 27 mri.kf. (13950)
 2161 28 or/23-27 (468224)
 2162 29 17 and 28 (49)
 2163 30 c282Y.ti. (382)
 2164 31 limit 30 to medline (356)
 2165 32 HFE protein.rn. (1802)
 2166 33 HFE protein.tw. (106)
 2167 34 Hemochromatosis/ge (3318)
 2168 35 ((C282Y adj3 mutat*) or (H63D adj3 mutat*)).tw. (1074)
 2169 36 ((C282Y adj3 mutat*) or (H63D adj3 mutat*)).kf. (2)
 2170 37 HFE protein.kf. (2)
 2171 38 or/32-37 (4129)
 2172 39 c282Y.tw. (1492)
 2173 40 38 or 39 (4209)
 2174 41 17 and 40 (201)
 2175 **42 22 or 29 or 41 (258)=vr1 diagnose**
 2176 43 from 42 keep 1-251 (251)
 2177 44 lifetime risk.ti. (255)
 2178 45 6 and 44 (0)
 2179 46 lifetime risk.tw. (2933)
 2180 47 6 and 46 (4)
 2181 48 (familial adj3 risk).tw. (3464)
 2182 49 Genetic Testing/ (31149)
 2183 50 Genetic Counseling/ (12823)
 2184 51 (genetic adj3 test*).tw. (21989)
 2185 52 (genetic adj3 test*).kf. (867)
 2186 53 Genetic Predisposition to Disease/ (112385)
 2187 54 (genetic adj3 predisposi*).tw. (12280)
 2188 55 (genetic adj3 predisposi*).kf. (200)
 2189 56 or/48-55 (168365)
 2190 57 6 and 56 (795)
 2191 58 Morbidity/ (26762)
 2192 59 morbidity*.tw. (310642)
 2193 60 morbidity*.kf. (4536)
 2194 61 symptomat*.ti. (25867)

2195	62	clinical express*.tw. (4351)
2196	63	(iron adj3 storage?).tw. (2506)
2197	64	(iron adj3 storage?).kf. (18)
2198	65	or/58-64 (355925)
2199	66	57 and 65 (74)
2200	67	66 (74)
2201	68	limit 67 to humans (66)
2202	69	53 or 54 or 55 (120880)
2203	70	exp risk/ (989087)
2204	71	risk.tw,kf. (1601466)
2205	72	70 or 71 (2010894)
2206	73	6 and 69 and 72 (142)
2207	74	"mccune \$.fc_auis. and "2006".fc_pubyr. and "554".fc_pg. (1)
2208	75	(clinical adj3 penetrat*).tw. (297)
2209	76	(disease adj3 expres*).tw. (10845)
2210	77	(disease adj3 expres*).kf. (3)
2211	78	(clinical adj3 express*).tw. (12276)
2212	79	(clinical adj3 express*).kf. (5)
2213	80	Phenotype/ (200882)
2214	81	phenotyp*.tw,kf. (458879)
2215	82	or/75-81 (556221)
2216	83	6 and 82 (810)
2217	84	6 and 69 and 82 (71)
2218	85	57 and 82 (203)
2219	86	exp Family Health/ or exp Family Characteristics/ (78396)
2220	87	72 or 86 (2071440)
2221	88	85 and 87 (79)
2222	89	di.fs. (2255566)
2223	90	83 and 89 (223)
2224	91	exp nuclear family/ or siblings/ (109091)
2225	92	83 and 91 (3)
2226	93	(family or relative* or sibling?).tw. (1789001)
2227	94	(family or relative* or sibling?).kf. (44803)
2228	95	91 or 93 or 94 (1889278)
2229	96	6 and 95 (953)
2230	97	82 and 96 (202)
2231	98	ge.fs. (2916721)
2232	99	iron.kf,tw. (155301)
2233	100	97 and 99 (172)
2234	101	65 and 96 (84)
2235	102	101 (84)
2236	103	limit 102 to humans (78)= vr2 familie onderzoek
2237	104	from 103 keep 1-76 (76)
2238	105	(compound adj3 heterozyg*).tw. (8079)
2239	106	(compound adj3 heterozyg*).kf. (68)
2240	107	105 or 106 (8088)
2241	108	6 and 107 (285)
2242	109	Iron Overload/ (3634)
2243	110	Hemosiderosis/ (2502)
2244	111	((iron adj3 overload) or hemosideros?s).tw. (9671)
2245	112	((iron adj3 overload) or hemosideros?s).kf. (842)
2246	113	or/109-112 (11828)
2247	114	63 or 64 or 113 (13950)
2248	115	6 and 113 and 107 (161)=vr3 compound heterozygotie
2249	116	from 115 keep 1-157 (157)
2250	117	"ong\$.fc_auis. and "hfe".fc_fitl. and "2015".fc_pubyr. (3)
2251	118	exp Ferritins/ (18154)
2252	119	ferritin?.tw,kf. (24020)
2253	120	Blood Component Removal/ (4080)
2254	121	(blood adj3 component adj3 removal?).tw. (5)
2255	122	(apheres?s or pheres?s).tw. (6225)
2256	123	(apheres?s or pheres?s).kf. (327)
2257	124	118 or 119 (28469)
2258	125	120 or 121 or 122 or 123 (8018)
2259	126	21 or 125 (16994)
2260	127	6 and 124 and 126 (338)

- 2261 128 normalisation?.tw,kf. (42872)
- 2262 129 127 and 128 (18)
- 2263 130 (target* or limit* or value? or concentrati* or level*).tw,kf. (6929742)
- 2264 131 128 or 130 (6948928)
- 2265 132 127 and 131 (237)
- 2266 133 from 132 keep 10 (1)
- 2267 134 132 (237)
- 2268 135 limit 134 to humans (218)
- 2269 136 (target* or limit* or value? or concentrati* or level*).ti,kf. (831089)
- 2270 137 135 and 136 (18)
- 2271 138 exp Ferritins/bl (8832)
- 2272 139 136 or 138 (838468)
- 2273 **140 135 and 139 (119)= vr 4 en 5 ferritine waarden**
- 2274 141 from 140 keep 1-116 (116)
- 2275 142 erythrocytapheresis.mp. (7)
- 2276 143 Erythrocytapheresis*.tw,kf. (181)
- 2277 144 (proton adj3 pump adj5 inhibit*).tw,kf. (11468)
- 2278 145 Chelation Therapy/ (1288)
- 2279 146 (chelation adj3 therap*).tw,kf. (2496)
- 2280 147 21 or 143 or 144 or 145 or 146 (23723)
- 2281 148 6 and 147 (887)
- 2282 149 (proton adj3 pump adj5 inhibit*).ti,kf. (3802)
- 2283 150 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
- 2284 151 randomized controlled trial.pt. (434822)
- 2285 152 controlled clinical trial.pt. (91892)
- 2286 153 (randomized or randomised).ab. (451617)
- 2287 154 placebo.ab. (180951)
- 2288 155 drug therapy.fs. (1923428)
- 2289 156 randomly.ab. (266794)
- 2290 157 trial.ab. (391050)
- 2291 158 groups.ab. (1657086)
- 2292 159 or/151-158 (3951645)
- 2293 160 159 not (exp animals/ not humans/) (3410777)
- 2294 161 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)
- 2295 162 "filter systematic reviews".ti. (0)
- 2296 163 meta analysis.pt. (75231)
- 2297 164 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (133188)
- 2298 165 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (6401)
- 2299 166 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (106891)
- 2300 167 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8568)
- 2301 168 medline.tw. and review.pt. (61178)
- 2302 169 (pooled adj3 analy*).tw. (12912)
- 2303 170 or/163-169 (236246)
- 2304 171 "filter systematic reviews".ti. (0)
- 2305 172 "cochrane\$.fc_jour. (16296)
- 2306 173 170 or 172 (237879)
- 2307 **174 148 and (160 or 173) (170)= vr6 therapiekeuze**
- 2308 175 from 174 keep 1-161 (161)
- 2309 176 prognosis/ or probability/ or proportional hazards models/ or uncertainty/ or likelihood functions/ or logistic models/
- 2310 or proportional hazards models/ (635608)
- 2311 177 ((risk adj prediction) or (predictor adj variabl??) or (increas* adj risk)).tw. (194830)
- 2312 178 ((predict* and (outcome* or risk* or model*)) or ((history or variable* or criteria or scor* or characteristic* or finding*
- 2313 or factor*) and (predict* or model* or decision* or identi* or prognos*)) or (decision* and (model* or clinical* or (logistic adj3
- 2314 models))))).tw. (2700637)
- 2315 179 or/176-178 (3165615)
- 2316 180 6 and 179 (1272)
- 2317 181 exp Liver Cirrhosis/ (79366)
- 2318 182 Carcinoma, Hepatocellular/ (69545)
- 2319 183 Heart Failure/ (99052)
- 2320 184 exp Diabetes Mellitus/ (362409)
- 2321 185 rheumatic diseases/ or arthritis, rheumatoid/ or gout/ or osteoarthritis/ (143699)
- 2322 186 Erectile Dysfunction/ (16282)
- 2323 187 Libido/ (4387)
- 2324 188 Sexual Dysfunction, Physiological/ (8183)
- 2325 189 ((liver adj3 cirrhosis) or (hepatocellular adj3 carcin*) or (heart adj3 failure) or diabetes).tw,kf. (643780)
- 2326 190 ((joint adj3 pain) or libido or impotence or amenorr*).tw,kf. (30665)

- 2327 191 (hypothyroidis* or dysrhythmia*).tw,kf. (31985)
 2328 192 Hypothyroidism/ (25617)
 2329 193 exp Arrhythmias, Cardiac/ (184157)
 2330 194 Amenorrhea/ (9628)
 2331 195 or/181-194 (1245454)
 2332 196 180 and 195 (393)
 2333 197 (hypothyroidis* or dysrhythmia*).ti,kf. (14490)
 2334 198 ((joint adj3 pain) or libido or impotence or amenorr*).ti,kf. (9405)
 2335 199 ((liver adj3 cirrhosis) or (hepatocellular adj3 carcin*) or (heart adj3 failure) or diabetes).ti,kf. (328575)
 2336 200 181 or 182 or 183 or 184 or 185 or 186 or 187 or 188 or 192 or 193 or 194 or 197 or 198 or 199 (1031181)
 2337 201 180 and 200 (270)
 2338 202 case reports/ (1835398)
 2339 203 201 not 202 (247)
 2340 204 *Hemochromatosis/ (6057)
 2341 205 (h?emochromatos?s or (iron adj3 storage adj3 disorder?)).ti. (4998)
 2342 206 204 or 205 or 3 (6516)
 2343 207 203 and 206 (122)
 2344 208 Hemochromatosis/co (1596)
 2345 209 206 or 208 (6779)
 2346 210 203 and 209 (130)
 2347 211 1 or 205 or 3 (8010)
 2348 212 211 and 179 and 4 and 200 (189)
 2349 213 200 or 208 (1032082)
 2350 **214 211 and 179 and 5 and 213 (250) = vraag 7 kans orgaanschade**
 2351 215 from 214 keep 1-246 (246)
 2352 216 follow up.ti. (84115)
 2353 217 200 and 211 and 216 (1)
 2354 218 patient care planning/ or case management/ (45263)
 2355 219 200 and 211 and 218 (1)
 2356 220 200 and 211 (1626)
 2357 221 Follow-Up Studies/ (565907)
 2358 222 220 and 221 (36)
 2359 223 Survival Rate/ (145002)
 2360 224 200 and 211 and (221 or 223) (42)
 2361 225 200 and 211 and 173 (8)
 2362 **226 224 or 225 (50) = vraag 8 follow up**

2363 *Searchopbrengst*

Naam file	Aantal referenties
Vr1 diagnose	258
Vr2 familieonderzoek	78
Vr3 compoundheterozygotie	161
Vr4 en 5 ferritnewaarden	119
Vr6 therapiekeuze	170
Vr7 kans orgaanschade	250
Vr8 followup systrev	50

2364

2365 **Bijlage 3. Literatuurselectie, update 2017**

2366 Bij de literatuursearch is niet ingeperkt op een specifieke tijdperiode. Omdat de werkgroep verwacht
 2367 dat evidence gepubliceerd vanaf 2000 van een hogere kwaliteit en beter toepasbaar is, is er bij de
 2368 selectie onderscheid gemaakt in publicaties verschenen voor 2000 en publicaties verschenen vanaf
 2369 2000. Alle abstracts verschenen vanaf 2000 zijn bestudeerd, waarbij is gecontroleerd of dit abstract
 2370 aansluit bij een uitgangsvraag en of het systematisch onderzoek betreft. Bij uitgangsvragen waar de
 2371 selectie vanaf 2000 onvoldoende resultaat gaf, werd ook gekeken naar evidence die voor 2000 werd
 2372 gepubliceerd. Dit leidde tot de selectie in onderstaande tabel. De artikelen die geselecteerd zijn voor
 2373 beantwoording van de uitgangsvraag zijn in volledige tekst bestudeerd. Dit heeft geleid tot een na-
 2374 dere selectie, die bij de betreffende uitgangsvragen is beschreven.

Naam file	Aantal referenties	Gepubliceerd voor 2000	Gepubliceerd vanaf 2000	Geselecteerd voor beantwoording uitgangsvraag op basis van kwaliteit en inhoud
Vr1 diagnose	258	57	201	16
Vr2 familieonderzoek	78	33	45	14
Vr3 compoundheterozygotie	161	17	144	23
Vr4 en 5 ferritinewaarden	119	35	84	4: 3 5: 7
Vr6 therapiekeuze	170	44	126	5
Vr7 kans orgaanschade	250	86	164	21
Vr8 followup system	50	22	28	2

2375

Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken update 2017

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekarakteristieken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Acton	2001	x	x							Lab klinische genetica, ziekenhuis, VS	Retrospectief onderzoek	Onderzoeken 'herkomst' (verwijzer) aanvragen genetisch onderzoek naar hemochromatose, onderzoeken relatie tussen klinische verdenking en genetisch resultaat	-	526 specimens van patiënten die waren verwezen voor genetisch onderzoek	-	-	Associatie tussen verwijzen en testuitslag, en tussen klinische verdenking en testuitslag	Associatie tussen klinische verdenking en testuitslag: Waarschijnlijke hemochromatose: 61% C282Y/C282Y, 23% C282Y-H63D, 7% H63D/H63D, 5% C282Y/-, 0% H63D/- en 5% -/-. Bij familie van patiënt: 7% C282Y/C282Y, 11% C282Y/H63D, 3% H63D/H63D, 43% C282Y/-, 14% H63D/- en 23% -/-. Controle algemene bevolking: 0,7% C282Y/C282Y, 4% C282Y/H63D, 3% H63D/H63D, 11% C282Y/-, 20% H63D/- en 63% -/-	Artsen die patiënten verwijzen voor genetisch onderzoek hebben vaak patiënten geïdentificeerd met typische HFE-genotypes. En, testen op HFE mutaties is zinvol bij familie van patiënten met hemochromatose of teveel aan ijzer om hemochromatose te ontdekken	Retrospectief onderzoek, selecte groep patiënten, uitgevoerd in VS populatie (vergelijkbaar met West-Europees?)	
Adams	2006								x	Ziekenhuis, VS	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken of metabool syndroom en hepatische steatose of steatohepatitis geassocieerd zijn met hepatische fibrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose	-	86 nieuw gediagnostiseerde patiënten met hereditaire hemochromatose bij wie een biopsie was gedaan; 67 homozygoot C282Y, 19 compound heterozygoot C282Y/H63D; gem lft 53 (sd 12), 79% man	-	-	Relatie tussen metabool syndroom, steatose en fibrose	Geen statistisch significant verschil in optreden fibrose bij al dan niet metabool syndroom (verschillende variabelen), ook niet bij subanalyse van genotypen Bij hepatische steatose lager fibrose stadium ($p < 0,03$), minder significante fibrose (37% vs 60%; $p = 0,05$) Sterke associatie tussen lever	Metabool syndroom en leververvetting zijn niet geassocieerd met leverfibrose bij patiënten met hemochromatose en teveel aan ijzer.	Geen meeningen van ferritine e.d.	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		ijzerconcentratie en fibrose (r=0,6; p<0,001). Leverijzerconcentratie hoger bij fibrose (21574 vs 7978 µg/g; p < 0,001). Hogere hepatische fibrose score bij grote alcoholconsumptie (2,6 vs 1,2; p=0,03)			
Adams	2009	x	x								Case report en opinion paper									Geen systematisch onderzoek	Exclusie
Adams	2001					x				Universitair ziekenhuis, Canada	Retrospectief dossieronderzoek	Bepalen of er een drempelwaarde van teveel aan ijzer is die leidt tot cirrose bij C282Y homozygoten	-	100 C282Y homozygoten, 62 man, gem lft 51 (range 18-74), exclusie alcoholmisbruik en chronische virale hepatitis, met en zonder cirrose	-	-	Vergelijking patiënten met en zonder cirrose	Lever ijzerconcentratie hoger in patiënten met (gem 448 µmol/g) dan bij patiënten zonder cirrose (gem 202 µmol/g); p<0,0001. Optimale drempel voor predictie cirrose: 283 µg/g. Bij die drempel: sens 85%, spec 84%, LR+ 5,2, LR- 0,18	Teveel aan ijzer in de lever > 283 µmol/g is geassocieerd met cirrose. Maar, er zijn ook andere factoren van belang. Vroege diagnose van hemochromatose is van belang om cirrose te voorkomen	Groot, selectieve populatie, retrospectieve analyse, methoden zeer beperkt omschreven	Beperkte relevantie, vanwege noodzaak bepaling lever ijzerconcentratie
Aerts	2016						x			Afdeling interne geneeskunde, ziekenhuis, NL	Retrospectief cohortonderzoek	Onderzoeken of chronisch gebruik van protonpompremmer de benodigde frequentie van flebotomie reduceert bij patiënten met hereditaire hemochromatose	ten minste 2-3 jaar, max 9 jaar	57 patiënten met hereditaire hemochromatose, homozygoot C282Y, met onderhoudsbehandeling flebotomie. 12 patiënten met data voor en na gebruik protonpompremmers, 9 patiënten met data gebruik protonpompremmers,	-	-	Relatie tussen gebruik protonpompremmers en aantal benodigde flebotomieën	Bij groep patiënten met data voor en tijdens gebruik protonpompremmers: gem 3,17 flebotomieën per jaar voor en 0,50 tijdens gebruik protonpompremmers (p=0,002).	Behandeling met protonpompremmers gedurende ten minste 2 jaar vermindert het aantal benodigde flebotomieën per jaar bij patiënten met hereditaire hemochromatose homozygoot C282Y om het serum ferritine < 100 µg/l te houden	Groot, retrospectieve analyse. Zeer weinig patiënten in voor-tijdens analyse. Reden van protonpompremer kan interfererend werken	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit					
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen	
														36 patiënten zonder protonpompremmers								
Aguilar-Martinez	2001		x																			Opgenomen in meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Aleman	2011	x								9 universiteitsziekenhuizen, Zweden	Prospectief cohortonderzoek	Onderzoeken relatie tussen manier van ontdekken hereditaire hemochromatose en prognose	gem 11,9 jaar	373 patiënten met hemochromatose, 61% homozygoot C282Y, fors aandeel patiënten zonder genotypering, gem lft bij diagnose 48 (sd 14). Identificatie hemochromatose: check-up: 41%, familie screening: 12%, artralgie: 6%, overige symptomen: 29%, leveraandoening: 29%	-	-	Vergelijking tussen groepen identificatiewijze qua symptomen/prognose	Minder symptomen bij patiënten die bij check ups geïdentificeerd waren. % patiënten met diabetes mellitus lager bij personen die via check ups geïdentificeerd waren in vergelijking met patiënten met leveraandoeningen. Serum ferritine lager en teveel aan ijzer in de lever hoger bij patiënten die bij health check ups geïdentificeerd waren dan bij leveraandoeningen of artralgie. Meer cirrose bij patiënten met leveraandoeningen of andere symptomen dan bij patiënten die via check up geïdentificeerd waren. Meer mortaliteit	Check ups en screening zorgen voor vroege ontdekking van hereditaire hemochromatose op jongere leeftijd en met minder leverfibrose.	Mogelijke lead time bias. Geen vergelijkende opzet		

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		vanwege leveraandoeningen bij patiënten die met leveraandoeningen gediagnosticeerd waren dan bij de overige groepen. Lage mortaliteit bij groepen die via check up of familie screening geïdentificeerd waren.			
Allen	2008		x																		Opgenomen in meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Alustiza	2004	x								Afdelingen radiologie, algemene ziekenhuizen, Spanje	Prospectieve vergelijking MRI met leverbiopsien, geblindeerd	Onderzoeken accuratesse MRI in kwantificeren ijzerconcentratie in de lever	-	112 patiënten die al leverbiopsie hadden ondergaan: 84 mannen (gem lft: 45, sd 12), 28 vrouwen (gem lft 49, sd 12). Indicaties voor leverbiopsie: chronische hepatitis C, waarna bepaling lever-spier SI-ratio en bepaling ijzerconcentratie in de lever	MRI, Gandon techniek, bepaling SI (signal intensity) in leverparenchym in 5 regio's, waarna bepaling lever-spier SI-ratio en bepaling ijzerconcentratie in de lever	Leverbiopsie, geïdentificeerd	lever-spie SI-ratio en ijzerconcentratie in de lever; diagnostische accuratesse	Resultaten voor diagnose hemochromatose: bij afkapwaarde leverijzerconcentratie $\geq 85 \mu\text{mol/g}$: PPV: 100%, NPV: -, sens: 86%, spec: 100%; bij afkapwaarde leverijzerconcentratie $< 40 \mu\text{mol/g}$: PPV: -, NPV: 100%, sens: 100%, spec: 81%. Categorieën geschatte leverijzerconcentratie: $< 20 \mu\text{mol/g}$: geen tevel aan ijzer, $20-39 \mu\text{mol/g}$: normale of licht teveel ijzer, geen hemochromatose,	MRI is een nuttig niet-invasief diagnostisch instrument om de leverijzerconcentratie te bepalen bij verschillende ijzerlevels. Maar, meer studies zijn nodig om reproduceerbaarheid te krijgen	Relatief weinig patiënten met hemochromatose in onderzoekspopulatie, Spaanse populatie (vergelijkbaar met NL?), problemen met generaliseerbaarheid	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		40-79 $\mu\text{mol/g}$: matig te veel aan ijzer, hemochromatose kan niet worden uitgesloten, > 80 $\mu\text{mol/g}$: sterk te veel aan ijzer, zeer voorspellend voor hemochromatose			
Asberg	2002								x	Populatiestudie screening, Noorwegen	Patiëntcontrole onderzoek	Vergelijken morbiditeit bij personen met hereditaire hemochromatose ontdekt bij screening met controlepopulatie	-	269 patiënten met bij populatiescreening ontdekte hereditaire hemochromatose Vergelijking met controlepopulatie uit zelfde screening, zonder tekenen van hemochromatose	-	-	Algemene gezondheid, mentale gezondheid, specifieke aandoeningen: cardiovasculair, respiratoir, gastro-intestinaal, thyroid, musculoskeletaal, neurologisch, bloedtesten gerelateerd aan cardiovasculaire aandoeningen	Geen verschil tussen patiënten en controles qua algemene gezondheid en mentale aandoeningen. Van 58 vragen over fysieke gezondheid, statistisch significante verschillen bij 6 uitkomsten: minder patiënten met angina pectoris (4,9 vs 12,7%; $p=0,04$), meer met artrose (16,7 vs 7,6%; $p<0,001$), meer met knieklachten (78,8 vs 60,7%; $p=0,03$), meer hypothyroidie (12,5 vs 3,0%; $p<0,001$), meer gebruik van thyroxine (10,9 vs 2,4%; $p<0,001$), meer gebruik antihypertensiva (7,1 vs 1,8%; $p=0,03$) Serum cholesterol lager en serum triglyceride hoger bij patiënten in vergelijking met controles	Geen groot verschil in morbiditeit tussen patiënten en controles, dus populatiescreening op hemochromatose is mogelijk niet zo nuttig.	Selectieve rapportage, alleen van significant verschillende eindpunten. Relatief oude data.	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken								Kwaliteit			
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Badar	2016		x							Ziekenhuis, Italië		Beschrijven ontwikkeling 2e generatie test die hemochromatose genen analyseert									Studie lijkt uitgangsvraag niet te beantwoorden, alsnog exclusie
Bardou-Jacquet	2017			x						Ziekenhuis, Frankrijk	Prospectief cohortonderzoek	Onderzoeken variatie in serumferritine en transferrine saturatie bij patiënten met onderhoudsbehandeling en onderzoeken associatie verhoogde transferrinesaturatie en algemene en gewrichtssymptomen	13,4 jaar (sd 5,9)	266 patiënten met hereditaire hemochromatose, C282Y homozygoot, met onderhoudsbehandeling. Bij diagnose: 115 vrouwen, gem lft 44,4 (sd 11,5), BMI gem 24,3 (sd 3,3), 37% chronisch vermoeid, 16,5% gewrichtssymptomen, 1,8% diabetes, 6,1% ernstige fibrose.	-	-	Transferrinesaturatie \geq 50% (SAT50exp), serumferritine \geq 50 μ g/l (FRT50exp), klachten, symptomen, aantal behandelingen, aanwezigheid geassocieerde aandoeningen	FRT50exp gedurende 2,5 jaar en SAT50exp gedurende 8 jaar geassocieerd met gewrichtssymptomen, verminderde sporten werkmogelijkheden en verminderd libido	Langdurige verhoogde transferrinesaturatie is geassocieerd met algemene en gewrichtssymptomen.	Relatief beperkte inclusie, beperkte variabelen	
Barton	2005		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Barton	2012			x	x					2 universitaire ziekenhuizen,	Retrospecatieve analyse van 2	Onderzoeken voorspellende factoren voor serum ferritine > 1000 μ g/l en RR	Niet precies vermeld,	422 patiënten met hemochromatose, C282Y homozygotie, met flebotomie behandeling	Niet systematisch onderzocht	-	Verskil in factoren tussen patiënten met serum ferritine \leq 1000 μ g/l en >	<u>Alabama cohort</u> : gemiddelde survival na diagnose 13,2 jr (sd 7,3). Factoren onafhankelijk	Bij homozygote C282Y hemochromatose patiënten is serum ferritine > 1000 μ g/l bij	Separate analyse van twee cohortstudies, met eigen risk of	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken						Kwaliteit					
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
										VS en Canada	cohort-studies	van mortaliteit vanwege teveel aan ijzer	retrospectief is jaren terug gekeken				1000 µg/l bij diagnose	geassocieerd met serum ferritine > 1000 µg/l bij diagnose: geslacht, leeftijd, verhoogde serum concentratie ALT/AST, vervette lever, sterke alcoholconsumptie, chronische virushepatitis, cirrose, diabetes en cardiomyopathie. Serum ferritine > 1000 µg/l bij diagnose was geassocieerd met hoger risico op overlijden (RR 5,4; 95%BI: 2,2-13,1; ARR: 14,5%; 'NNT': 7). <u>Ontario cohort</u> : gemiddelde survival 12,5 jr (sd 8,3). Factoren onafhankelijk geassocieerd met serum ferritine > 1000 µg/l bij diagnose: geslacht, leeftijd, verhoogde serum concentratie ALT/AST, sterke alcoholconsumptie, cirrose, diabetes, cardiomyopathie. Serum ferritine > 1000 µg/l bij diagnose was geassocieerd met hoger risico op overlijden (RR 4,9; 95%BI: 1,1-22,0; ARR: 11,7%; 'NNT': 8,5)	diagnose geassocieerd met verhoogd risico op overlijden. Dit is geassocieerd met mannelijk geslacht en cirrose.	bias, niet duidelijk of het geplande analyses betreft. Patiënten populatie mogelijk niet vergelijkbaar met NL	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Beaton	2006								x	Universitair ziekenhuis, Canada	Retro-spectief cohort-onderzoek	Onderzoeken lange termijn uitkomsten van patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose	Mediaan: 9,2 jaar (range 0-30)	95 patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose	-	-	Vergelijking patiënten met en zonder hepatocellulair carcinoom,	Hepatocellulair carcinoom bij 20% van de patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose. Factoren geassocieerd met overlijden: mannelijk geslacht, ferritine concentratie, transferrine saturatie, alanine aminotransferase concentratie, bilirubine concentratie, creatinine concentratie, INR, lever ijzerindex, Child-Pugh score en hepatocellulair carcinoom (p<0,05)	Patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose hebben een verhoogd risico op hepatocellulair carcinoom en hebben een lagere overleving.	Weinig kwantitatieve gegevens in resultaten, relatief weinig patiënten	
Bolan	2001			x	x					Transfusie afdeling, ziekenhuis, VS	Pro-spectief niet vergelijkend cohort onderzoek	Onderzoeken bruikbaarheid MCV als indicator voor flebotomie behandeling bij patiënten met hemochromatose	61-535 weken	9 patiënten met hemochromatose, 7 mannen, gem lft bij diagnose 46 jr (range 31-75)	MCV als indicator voor flebotomie behandeling	-	Relatie tussen MCV, Hb en transferrine saturatie	Gedurende inductie behandeling steeg MCV, en werd dan stabiel. Onderhoudsbehandeling flebotomie werd ingesteld met streefwaarde MCV 5-10% onder de pre-flebotomie waarde en Hb > 13 g/dL. Transferrine saturatie bleef daarmee < 35%. Mediane flebotomie interval: 7,5 wk	MCV is goedkope en precieze indicator van de ijzerbeschikbaarheid. Samen met Hb geeft dit een goede indicator voor flebotomie bij patiënten met hemochromatose	Zeer grote risk of bias, zeer weinig patiënten, veel verstoringen die niet gecontroleerd zijn, relatief oude studie, geen vergelijkend onderzoek	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Branco	2015		x							Ziekenhuis, Azoren	Patiëntcontrole onderzoek	Genetisch in kaart brengen van hemochromatose families	-	41 patiënten met teveel aan ijzer, van wie 6 uit 1 familie	-	-	Vergelijking met algemene bevolking: verschillen in genotypes	Verschillende combinaties van genotypes, die meer voorkomen bij mensen met teveel aan ijzer; hier niet specifiek vermeld	Genotypes hebben relatie met teveel aan ijzer. Belangrijk om epidemiologische studies te doen bij kleine populaties	Weinig patiënten, populatie niet vergelijkbaar met NL	Studie lijkt uitgangsvraag niet te beantwoorden, alsnog exclusie
Brugere	2013	x								Lab klinische genetica, universiteitsziekenhuis, Frankrijk	Dwarsdoorsnede onderzoek	Ontwerp en validatie colorimetrische test voor genetische diagnose hemochromatose met α -fosfortioaat nucleotiden	-	212 bloed samples van Franse individuen (niet verder gespecificeerd), waaruit het DNA is geëxtraheerd en waarvan het genotype is vastgelegd	PCR met α -fosfortioaat-geïmprimeerde primer extensie en colorimetrische bepaling	RFLP (restriction fragment length polymorphism)	Klinische performance: sens, spec, PPV, NPV, LR+ en LR-	Repartitie samples in: 144 wild type, 12 homozygoot mutant en 56 heterozygoot mutant voor C282Y en 62 wild type, 13 homozygoot mutant en 35 heterozygoot mutant voor H63D. Diagnostische accuratesse haplotype mutaties: sens 0,98, spec 1,00, PPV \geq 0,99, NPV \geq 0,96. Diagnostische accuratesse fenotype detectie: sens 1,00, spec 1,00, PPV 0,96, NPV 1,00	Genetisch onderzoek naar hereditaire hemochromatose kan goed uitgevoerd worden met deze test, als standalone test of in combinatie	Weinig patiënten in verschillende artsen, patiënten mogelijk niet vergelijkbaar met NL	Twijfel aan relevantie van onderzoek
Bryant	2008	x								-	Systematische review	Evaluëren klinische validiteit en bruikbaarheid genetisch onderzoek bij hereditaire hemochromatose	-	11 observationele patiëntcontrole onderzoeken, met in totaal 1518 patiënten en 2119 controles. Criteria om hemochromatose vast te stellen en niet zeker bewijzend.	DNA onderzoek	Diagnose hemochromatose op andere wijze gesteld (niet duidelijk beschreven)	Diagnostische accuratesse (sens, spec) voor bepaling klinische validiteit; patiënt relevante uitkomsten als morbiditeit en mortaliteit voor bepaling klinische bruikbaarheid	Bij adequate definitie hemochromatose: sens tussen 72% en 100%. Bij inclusie alle studies: sens tussen 28% en 100%. Spec tussen 99 en 100%. Geen data over patiënt relevante uitkomstmaten (klinische bruikbaarheid)	DNA onderzoek naar hereditaire hemochromatose in at-risk populaties is klinisch valide en heeft mogelijk klinische implicaties.	Forse risk of bias, geen kwaliteit individuele studies systematisch geanalyseerd, veel vertekening resultaten mogelijk, beperkte beschrijving resultaten	Geen meta-analyse v.d. gevonden resultaten

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Bryant	2009	x								-	Systematische review	Onderzoeken klinische validiteit DNA onderzoek voor diagnostiek hereditaire hemochromatose; samenvatten evidence over klinische bruikbaarheid diagnostische strategieën met DNA-onderzoek om patiënten met hereditaire hemochromatose te identificeren voor behandeling of controle (klinische effectiviteit en kosteneffectiviteit); vergelijken van kosten en consequenties in beslismodellen voor diagnostiek van hereditaire hemochromatose en familieonderzoek; onderzoeken psychosociale voor- en nadelen van DNA-onderzoek	-	Kaukasiërs met teveel aan ijzer, verdacht van hemochromatose, of familie van waarschijnlijk patiënten; RCT's, cohorten en patiëntcontrole onderzoeken, economische evaluatiestudies	DNA onderzoek	Controlepopulatie (kaukasisch), of controletest zonder DNA-onderzoek	Sensitiviteit, specificiteit, morbiditeit, mortaliteit, kwaliteit van leven, psychosociale aspecten, kosteneffectiviteit	Zie Bryant 2008 t.a.v. validiteit en klinische bruikbaarheid; psychosociale aspecten: genetisch onderzoek bij hereditaire hemochromatose wordt als positief gezien en kent weinig negatieve psychosociale uitkomsten en kan leiden tot minder angst; kosteneffectiviteit: DNA-onderzoek is kostenbesparend (vanwege minder leverbiopsieën) bij mensen verdacht van hemochromatose. DNA onderzoek is niet kostenbesparend bij familieonderzoek (broers en zussen), vanwege kosten van DNA-onderzoek, maar bij dalende kosten van DNA-onderzoek wordt dit wel goedkoper. DNA-onderzoek is bij kinderen van patiënten goedkoper dan biochemisch onderzoek	Bij een duidelijke klinische verdenking op hemochromatose of bij een familie risico op hereditaire hemochromatose is DNA onderzoek met bepaling van ijzerparameters aangewezen	Goed opgezette systematische review, geen meta-analyses vanwege heterogeniteit, forse risk of bias in geïnccludeerde studies vanwege design studie, niet geschikte controlegroep, onvergelijkbare groepen, problemen met missing data en generaliseerbaarheid	
Bulaj	2000	x								Universiteitsziekenhuis, VS	Dwarsdoorsnede onderzoek	Vergelijking symptomen en condities patiënten met hemochromatose en hun familieleden	-	184 patiënten met symptomen van hemochromatose, 107 patiënten met verhoogde transferrine saturatie,	-	-	Serum ijzer, transferrine saturatie, ferritine concentratie, leverbiopsie.	Vergelijkbare transferrine saturatie bij mannen met symptomen, mannen met verhoogde transferrine saturatie en	Een behoorlijk aandeel van homozygote familieleden van patiënten met hemochromatose hebben klinische	Mogelijke onvergelijkbaarheid met NL patiënten, beperkte beschrijving	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
														214 homozygote familieleden van patiënten			Aminotransferase, porfyrie, leverfibrose, arthropathie	mannelijke familieleden Bij vrouwen lagere transferrine saturatie bij de vrouwelijke familieleden Teveel aan ijzer in de lever en cirrose het meest bij patiënten met klinische symptomen, daarna bij homozygote familieleden en daarna bij patiënten met verhoogde transferrine saturatie	condities gerelateerd aan hemochromatose die nog niet ontdekt zijn	methodologie, met name ten aanzien van rekrutering patiënten en familieleden, mogelijk selectieve analyse, mogelijk selectieve populatie	
Camacho	2015							x		Patiëntenvereniging, Frankrijk	Dwarsdoorsnedeonderzoek	Vergelijken osteoporose en artrose tussen C282Y en compound heterozygote hemochromatose	-	306 leden van hemochromatose patiëntenvereniging, 47% vrouw, gem lft 60	-	-	Prevalentie artrose, gewrichtsvervangings, rugpijn, osteoporose, gewrichtsfracturen, vergelijking tussen fenotypes	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Patiënten met homozygote C282Y hemochromatose hebben mogelijk een verhoogd risico op musculoskeletale complicaties	Mogelijk respons bias	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Casanova-Esteban	2011					x				2 universitaire ziekenhuizen, Spanje	Retropectief onderzoek	Onderzoeken of periodieke aderlating de triglyceride concentratie bij patiënten met hemochromatose en teveel aan ijzer doet dalen	Niet specifiek vermeld, tot 10 maal aderlatingen rapportage alle variabelen, daarna elke 6	155 patiënten met hereditaire hemochromatose, 92 homozygoot C282Y, 63 compound heterozygoot C282Y/H63D, 104 mannen, gem lft 50 (sd 14); 32% had serum triglyceride ≥ 150 mg/dL	-	-	Vergelijking labwaarden voor en na behandelingen met aderlating	Serumferritine daalde gem van 587 naar 61 $\mu\text{g/l}$, de transferrine saturatie index van 71% naar 22%. Triglyceride daalde van gem 107 mg/dL naar 94 mg/dL. Vooral daling bij patiënten met hoge baseline triglyceriden. Maximaal triglycerideverlagend effect bij daling ferritine $< 200 \mu\text{g/l}$ en	Patiënten met hereditaire hemochromatose en teveel aan ijzer hebben vaak hypertriglyceridemie, die verbetert na flebotomie waarbij de serum ferritine concentratie $< 200 \mu\text{g/l}$ komt.	Groot, geen vergelijkend onderzoek, relatief oude data, mogelijk onvergelijkbare populatie	Twijfel aan relevantie van onderzoek

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Castiella	2011	x								Afdelingen radiologie, algemene ziekenhuizen, Spanje	Dwarsdoorsnede onderzoek, multicenter	Onderzoeken diagnostische accuratesse bepalen lever ijzer concentratie met MRI en Rennes model vergeleken met leverbiopt	- maanden	171 patiënten, waarvan 133 mannen; gem lft 46,5 (range 27-75). Indicatie voor leverbiopt: ijzerstofwisselingsziekte (n=75), hepatitis C (n=62), chronische hypertransaminasemie (n=34)	1,5-T of 1-T MRI, Gandon methode	Biopsie, gestandaardiseerd	sens, spec, voorspellende waarden	sens voor hoogveel aan ijzer: 92% (95%BI: 75-99), spec: 57% (95%BI: 47-67); bij teveel aan ijzer > 170 µmol/ Fe/g: PPV: 100% (95%BI: 82-100), spec: 100% (95%BI: 97-100), sens 69% (95%BI: 48-86). Bij teveel aan ijzer < 60 µmol Fe/g: NPV: 100% (95%BI: 97-100), sens: 100% (95%BI: 87-100), spec: 75% (95%BI: 67-82)	De Rennes methode is bruikbaar om teveel aan ijzer uit te sluiten of aan te tonen, maar heeft de neiging het teveel aan ijzerte overschatten	Relatief weinig patiënten met hemochromatose in onderzoekspopulatie, Spaanse populatie (vergelijkbaar met NL?), problemen met generaliseerbaarheid	
Cherfane	2013	x								Universitair ziekenhuis, VS	Retropectief onderzoek	Onderzoeken evaluatie verhoogde ijzerwaarden door artsen en accuratesse diagnose hereditaire hemochromatose, identificeren factoren die bijdragen aan misdiagnose	-	601 patiënten met ijzerstofwisselingsziekte; bij 62% HFE genotype bepaald, 64% man, gem lft 52	-	-	Evaluatie van beleid en relatie met genetische diagnose	Bij patiënten bij wie HFE genotypering was gedaan: 54% genotypes passend bij hereditaire hemochromatose. Deze personen werden vrijwel allemaal behandeld met flebotomie, behalve bij beperkte verhoging ijzer in lever of normale serum ferritine levels. Bij 173 patiënten geen hereditaire hemochromatose typische genen. Daarvan 53% misdiagnose hereditaire hemochromatose, bij 2/3 diagnose	Abnormale ijzerwaarden leiden vaak tot misdiagnose hereditaire hemochromatose, incl. onterechte behandeling, vooral bij secundair teveel aan ijzer bij chronische leveraandoeningen. Verder wordt de diagnose vaak gesteld zonder genotypering	Zeer groot, het is een retrospectief onderzoek, in 1 centrum. Herhaling v.h. onderzoek heeft grote kans andere resultaten te verkrijgen. Bovendien culturele verschillen tussen VS en NL	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		gesteld door niet-specialist. Bij 228 patiënten geen HFE genotypering gedaan, waarbij toch 80 patiënten met hereditaire hemochromatose werden gediagnostiseerd			
Cooper	2008	x								-	Beslismodel voor kosteneffectiviteitsanalyse	Onderzoeken kosteneffectiviteit DNA onderzoek bij mensen verdacht van hemochromatose en familieleden van patiënten met hemochromatose	-								Zelfde studie als Bryant, 2009. Daarom nu hier verder niet beschreven.
Cruz	2006							x		2 ziekenhuizen, Portugal	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken of CD8+ T-lymfocyten een effect hebben op teveel aan ijzer bij toenemende leeftijd	-	64 volwassen patiënten met hereditaire hemochromatose, 6 kinderen	-	-	Invloed van CD8+ T-lymfocyten op teveel aan ijzer	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	CD8+ T-lymfocyten profiel kan een effectmodifier zijn voor teveel aan ijzer bij mannen met hereditaire hemochromatose, met mogelijk een ernstige uitkomst		Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Dever	2010		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Donnelly	2010								x	Reumatologie en gewrichts- vervangingskliniek, UK	Dwarsdoorsnede onderzoek	Bepalen dragerschap bij patiënten die een reumatologie / gewrichts- vervangingskliniek bezoeken en vergelijking met lokale controlepopulatie	-	161 patiënten van reumatologie of gewrichts- vervangingskliniek, 29% man, gem lft 59 (sd 15) Vergelijking met 340 lokale controles (geen verdere informatie)	-	-	IJzerwaarden, vergelijking genetisch profiel met controles	Transferrine saturatie 18% (sd 9), 1 patiënt met transferrine saturatie > 45%, serum ferritine gem 96 (sd 130) µg/l, 8 patiënten met serumferritine > 300 µg/l. 1 patiënt met verhoogd ferritine bleek C282Y homozygoot, en 1 heterozygoot C282Y. De patiënt met verhoogde transferrine saturatie was compound heterozygoot. Meer C282Y dragerschap bij patiënten dan bij controles, maar mutaties vergelijkbaar.	C282Y dragerschap is verhoogd bij patiënten die een reumatologie of gewrichts- vervangingskliniek bezoeken dan bij controles	Zeer groot, relatief oude data, weinig informatie over onderzoek, geen info over controles, beperkte omschrijving resultaten	
Ellervik	2007								x	Universitair ziekenhuis en algemene bevolking, Denemarken	Patiëntcontrole onderzoek en prospectief cohortonderzoek	Onderzoeken van risico hereditaire hemochromatose op symptomatische carotiden atherosclerose, ischemisch cerebrovasculaire aandoeningen en ischemische beroerte	Prospectieve onderzoek: 24 jaar.	Patiëntcontrole onderzoek: 701 patiënten met symptomatische carotis atherosclerose 2777 controlepersonen Prospectief onderzoek: 9178 mensen uit algemene bevolking	-	-	Relatie genotypering en symptomatische carotiden atherosclerose. In deze tabel alleen resultaten uit patiëntcontrole onderzoek vermeld; uit prospectieve onderzoek geen data over schade bij diagnose	Geen significant verband tussen genotype en atherosclerose	Hereditaire hemochromatose geeft een 2-3 maal verhoogd risico op ischemische cerebrovasculaire aandoeningen	Niet bekend of patiënten bekend waren met diagnose hereditaire hemochromatose	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Elmberg	2013	x								Populatiestudie, Zweden	Retro-spectief cohort-onderzoek	Bepalen morbiditeit artropathie bij patiënten met hereditaire hemochromatose en hun familieleden en vergelijking met algemene bevolking	gem 4,6 jaar	3531 patiënten met hereditaire hemochromatose, 65% man 11794 1e graads verwanten, 49% man 1305 partners, 29% man En bij elke groep 10x zoveel gemaakte controles	-	-	Artritis, artrose, gewrichtsvervangings: RR t.o.v. algemene bevolking (controles)	Bij patiënten met hereditaire hemochromatose verhoogde kans op alle vormen van artritis e.d. (resultaten hier niet vermeld, want niet van belang voor uitgangsvraag) Bij 1e graads verwanten en partners: geen enkele uitkomst statistisch significant verschillend van algemene populatie, ook niet voor gewrichtsvervangings	Patiënten met hereditaire hemochromatose hebben een verhoogd risico op artropathie en gewrichtsvervangings, hun verwanten hebben dat niet	Goed uitgevoerde studie, mogelijk beperkte follow-up	
El-Serag	2000	x								-	Kosten-effectiviteitsstudie met beslismodel	Bepalen kosten-effectiviteit screening broers, zussen en kinderen van patiënten met hereditaire hemochromatose	-	-	Verschillende screeningsstrategieën in model	-	Kosteneffectiviteit	Geen resultaten vermeld in deze tabel met studiekenmerken	HFE genetisch onderzoek op C282Y mutatie is een kosteneffectieve screeningsmethode voor verwanten van patiënten met hereditaire hemochromatose	Erg veel aannames in model, die voor discussie vatbaar zijn	Exclusie, want studie sluit niet aan bij uitgangsvraag
Fargion	1994							x		Universitair ziekenhuis, Italië	Pro-spectief niet vergelijkend cohort onderzoek	Onderzoeken prognostische factoren voor risico op hepatocellulair carcinoom bij patiënten met hemochromatose	1-229 maanden	152 homozygote hemochromatose patiënten	-	-	Cirrose, hepatocellulair carcinoom	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag		Zeer groot, oude data, geen aansluiting bij uitgangsvraag	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Fletcher	2002							x		Database hemochromatose	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken associatie teveel aan ijzer in de lever en cirrose en hepatocellulair	-	206 patiënten met hereditaire hemochromatose	-	-	Fibrose, cirrose in relatie tot alcoholconsumptie	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Hemochromatose patiënten die meer dan 60 g alcohol per dag gebruiken hebben een 9 keer zo	Relatief oude data, mogelijke respons bias	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
										patiënten, Australië		carcinoom, en de rol van excessief alcoholgebruik daarin							grote kans op het ontwikkelen van cirrose in vergelijking met patiënten die minder alcohol gebruiken		alsnog exclusie
Gallego	2015	x								Genoomdatabanken, VS	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken frequentie diagnose HFE-gerelateerde HH, en schatten penetratie klinische variabelen in een nationaal genoom netwerk	-	538 patiënten uit genoom database met positieve HFE-typing voor hereditaire hemochromatose, uit database van 39000 patiënten, 45% man, gem lft 66	-	-	Klinische diagnose hemochromatose	Klinische diagnose hemochromatose: Bij mannen met C282Y homozygotie 24,4%, bij mannen met C282Y/H63D compound heterozygotie 3,5%. Bij vrouwen met C282Y homozygotie 14,0%, bij vrouwen met C282Y/H63D compound heterozygotie 2,3%	Meer diagnose van hemochromatose bij homozygote C282Y mutatie dan bij compound heterozygotie C282Y/H63D. Mogelijk ruimte voor screening	Selectieve patiëntengroep, mogelijke onvergelykbaarheid met NL populatie	
Gianesin	2012	x								Ziekenhuis, Italië	Retropectief observatieonderzoek	Vergelijken magnetische ijzer detector susceptometer met MRI voor kwantificeren teveel aan ijzer	-	97 patiënten met serum ferritine 700-1700 ng/mL (n=68) en > 1700 ng/mL (n=52), mediane lft 34 (range 9-79), 8% v.d. patiënten had hemochromatose	Magnetische ijzer detector susceptometer	R2-MRI, 1,5-T scanner	IJzervoorraad in lever, vergelijkbaarheid beide methoden	Verschillende correlaties bij verschillende soorten metingen	Magnetische ijzerdetectie en MRI zijn niet-invasieve technieken die teveel aan ijzer in de lever kunnen detecteren	Groot, geen gouden standaard, zeer weinig patiënten met hemochromatose	Eigenlijk niet relevant voor beantwoorden uitgangsvraag
Gleeson	2004	x								Studie onder Ierse dragersgenmutatie	Dwarsdoorsnede onderzoek	Bepalen klinische, biochemische en histologische penetratie van C282Y mutaties bij Ierse homozygoten geïdentificeerd door familie screening	-	209 Ierse C282Y homozygote volwassenen uit 167 families, 106 mannen, gem lft bij identificatie 42 (sd 14)	-	-	Serum ferritine, transferrine saturatie, leverenzymen, symptomen, lever histologie	Serum ferritine bij 53% mannen ≥ 300 $\mu\text{g/l}$, bij vrouwen bij 29% ≥ 200 $\mu\text{g/l}$. Transferrine saturatie index $\geq 52\%$ bij 58% van de mannen en bij 46% van de vrouwen. Abnormale leverenzymen bij 32% van de	Bij minder dan 1% van gescreende familieleden geïdentificeerde leveraandoening, maar bij 42% van personen met een biopsie had histologische tekenen van teveel aan ijzer in de lever.	Beperkt aantal patiënten dat biopsie heeft gekregen, dus mogelijke selectiebias	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		<p>mannen en bij 6% van de vrouwen.</p> <p>Vermoeidheid bij 43% van de mannen 30% van de vrouwen, artralgie bij 8% van de mannen en 6% van de vrouwen. Huidpigmentatie bij 13% mannen en 3% vrouwen, diabetes bij 3% mannen en 0% vrouwen. Cardiomyopathie bij geen van de patiënten.</p> <p>Bij beperkt deel patiënten lever histologie bepaald. Bij 38% matig tot ernstig teveel aan ijzer in de lever. Bij 42% van de patiënten met een biopsie was er fibrose en bij 3% cirrose. Bij geen van de patiënten was er een hepatocellulair carcinoom.</p> <p>Bij 139 patiënten diagnose hereditaire hemochromatose gesteld, van wie er 60% flebotomie ondergingen.</p>	Genetische en biochemische screening van 1e graads familieleden van homozygote patiënten met hereditaire hemochromatose is van belang.		
Gulati	2014								x		Narratieve opinion paper									Geen systematisch onderzoek, dus exclusie	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Gurrin	2009		x							Populatieonderzoek, Australië	Prospectief cohort onderzoek	Beschrijven natuurlijk beloop serum ijzer concentratie en teveel aan ijzer bij mensen met compound heterozygotie en wild-type	12 jaar	1052 mensen met compound heterozygotie (n=180) of wild-type (n=330), geselecteerd uit grote populatiestudie: gem lft 54 jr en 621 mensen zonder mutatie (geen gegevens van bekend)	-	-	Ijzerwaarden, aanwezigheid ziekte	Serumferritine en transferrine saturatie waren bij baseline en follow-up hoger bij compound heterozygotie dan bij wild-type (behalve bij premenopauzale vrouwen). Geen significante wijziging van serum ferritine en transferrine saturatie gedurende follow-up, behalve bij premenopauzale vrouwen. Geen verschil in aandoeningen (bijv. artritis, vermoeidheid, leveraandoeningen) tussen compound heterozygotie en wild-type bij follow-up. Vrijwel geen teveel aan ijzer	Bij mannelijke compound heterozygoten veranderen de gemiddelde ijzerwaarden niet gedurende follow-up, bij vrouwen die door de menopauze gaan wel. Ijzerstapelingsziekte komt, ondanks hoge ijzerwaarden, vrijwel niet voor.	Geen gegevens over mensen zonder mutatie, dus geen vergelijk daarmee mogelijk, onduidelijkheid in aantallen	
Hellerbrand	2001		x																		Opgenomen in meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Holmstrom	2002		x																		Opgenomen in meta-analyse Neghina, 2011;

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Hutchinson	2007							x		Ziekenhuis, UK	Retrospectief onderzoek en prospectief onderzoek	Bestuderen of protonpompremmer de ijzeropname remmen	Prospectief: 1 week	Retrospectief: 15 patiënten homozygoot C282Y, van wie 7 met data voor en tijdens gebruik protonpompremmers; overige 8 als controle, allen met flebotomie. Prospectief: 14 patiënten homozygoot C282Y, met flebotomie, gem lft 57 (sd 3)	Prospectief: ijzerrijke maaltijd en protonpompremer, gedurende 7 dagen	-	Retrospectief: verband protonpompremmers en ijzerstapeling. Prospectief: ijzerabsorptie	Retrospectief: aantal flebotomieën per jaar: voor protonpompremer: gem 2,5 (sd 0,2), tijdens gebruik protonpompremer: 0,5 (sd 0,2); p<0,001. Prospectief: gebruik protonpompremer leidt tot minder opname ijzer uit voeding (p<0,01)	Gebruik van protonpompremmers door patiënten met hereditaire hemochromatose kan de absorptie van ijzer uit de voeding remmen	Zeer groot, zeer beperkte aantal patiënten, niet vergelijkend design, geen blinding, etc.	daarom hier exclusie
Jackson	2001	x																			Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Jacobs	2009	x								Familieonderzoek, NL	Dwarsdoorsnede onderzoek	Identificeren determinanten van ijzerstapeling bij 1e graads verwanten van C282Y homozygote patiënten met hereditaire hemochromatose	-	224 patiënten, 428 broers en zussen, 241 kinderen en 66 ouders van patiënten	-	-	Relatie tussen genotype/familiefactoren en transferrine saturatie en ferritine concentratie	Transferrine saturatie > 50%: bij 93% patiënten, 33% broers en zussen, 25% kinderen en 20% ouders. Serum ferritine boven normaalwaarde: bij 86% patiënten, 36% broers en zussen, 17% kinderen en 27% ouders.	Het model voorspelt de kans op ontwikkeling van ijzerstapeling bij verwanten van patiënten met hereditaire hemochromatose. Dit kan gebruikt worden om een optimale screeningsstrategie voor	Beperkt, geen gegevens over lange termijn gevolgen	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		<p>Relatie tussen genotype en verhoogde transferrine saturatie bij 1e graads verwanten van patiënten: C282Y homozygoot: OR 80,3 (95%BI: 36,8-175), C282Y/H63D: OR 4,84 (95%BI: 1,96-12,0), C282Y/WT: niet significant</p> <p>Relatie tussen genotype en verhoogde serum ferritine concentratie bij 1e graads verwanten van patiënten: C282Y homozygoot: OR 22,5 (95%BI: 12,2-41,4), C282Y/H63D: OR 4,02 (95%BI: 1,84-8,80), C282Y/WT: niet significant.</p> <p>Een model waarin werd gecorrigeerd voor de ernst van de ijzerstapeling bij de patiënt bleek de kans op verhoogde transferrinesaturatie n verhoogd serum ferritine relatief goed te voorspellen (45% v.d. variatie)</p>	familieleden van patiënten te ontwikkelen.		
Jacobs	2007	x								Vergelijking familie van patiënten met	Observationeel onderzoek,	Vergelijken morbiditeit en mortaliteit bij eerste graads verwanten van C282Y homozygote	-	735 1e graads verwanten van 224 C282Y homozygote patiënten, vergeleken met 735 controles uit	-	-	Gezondheid, medicatiegebruik, morbiditeit, ijzerparameters, mortaliteit	Algemene gezondheid slechter bij familieleden patiënten dan bij algemene bevolking (diverse parameters voor fysieke	Morbiditeit bij 1e graads verwanten van patiënten met hereditaire hemochromatose C282Y homozygoot is	Mogelijk selectieve populatie bij familieleden (beperkte respons),	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
										algemene bevolking, NL	dwarsdoorsnede onderzoek	patiënten met hereditaire hemochromatose met die van de algemene bevolking		de Nijmegen Biomedical Study; 43% man, gem lft 48 (range 18-97)				gezondheid en vitaliteit). Gebruik medicatie gerelateerd aan hemochromatose (analgetica, antireumatische middelen, cardiovasculaire medicatie): bij familieleden 62%, bij algemene bevolking: 49%; verschil: 13,3% (95%BI: 8,2-18,4). Aan hemochromatose gerelateerde aandoeningen (diabetes mellitus, leveraandoeningen, reuma, vermoeidheid, cardiovasculaire aandoeningen): familieleden: 46%, algemene bevolking: 19%; verschil: 25,7% (95%BI: 20,9-30,5) Transferrine saturatie >50%: familieleden 29,4%, algemene bevolking: 4,2%; verschil: 25,3% (95%BI: 20,5-30,1). Serum ferritine boven normaal: familieleden 40,7%, algemene bevolking: 21,2%; verschil: 16,5 (95%BI: 9,7-23,3). Geen verschil in mortaliteit tussen beide groepen.	hoger dan bij geselecteerde controles.	enigszins on vergelijkbare groepen qua bijv. educatie en alcoholconsumptie	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Jin	2010	x								-	Syste- mati- sche re- view met meta- analyse, van pa- tiënt- controle en co- horton- derzoek	Onderzoeken van de relatie tussen C282Y en H63D mutaties en he- patocellulair car- cinoom	-	9 studies met in totaal 1102 patiën- ten met hepatocel- lulair carcinoom en 3766 controles	-	-	Associatie tus- sen genotype- ring en hepato- cellulair carci- noom	C282Y Y vs C was ge- associeerd met een hogere kans op hepa- tocellulair carcinoom: OR: 1,50 (95%BI: 1,05-2,14). Bij studies met subgroepen pati- enten met alcoholi- sche levercirrose was deze associatie ster- ker (OR: 4,06; 95%BI: 2,08-7,92). Deze associatie werd niet gezien bij H63D mutaties.	C282Y mutatie is geassocieerd met hepatocellulair car- cinoom, vooral bij Europese patiënten met alcoholische le- vercirrose.	Behoorlijk groot, be- perkte weer- gave metho- dologie, geen beoordeling kwaliteit ge- includeerde studies, hete- rogeniteit, imprecisie	
Kingston	2007	x								Labora- torium, UK	Dwars- door- snede onder- zoek	Beschrijven sin- gle multiplex PCR om 3 HFE varian- ten te testen	-	5327 bloed sam- ples, met genoty- pes vergelijkbaar met bloeddonoren (≈ algemene be- volking), waarvan 400 duplicaat tests	PCR en ana- lyse met GeneScans	-	Overeenkomst tussen duplicaat tests; overeen- komsten tussen klinische ver- denking en ge- netische di- agnostiek	Bij 1 patiënt discor- dantie tussen tests, foutrate 0,25%; van- wege rapportage, niet t.g.v. testkarak- teristieken. Diverse be- schrijvingen relaties klinische sympto- men/verdenking en genetische testuit- slag; minder relevant voor uitgangsvraag	Met de PCR en Ge- noScan kunnen HFE-mutaties goed worden vastgelegd. Genetische hemo- chromatose kan niet alleen op basis van klinische symp- tomen worden vast- gesteld.	Groot, geen vergelijkend onderzoek, relatief oude data, be- perkte aantal samples met klinische ver- denking be- kend, moge- lijke selectie bias	Minder re- levant voor be- antwoor- den uit- gangs- vraag
Kreeften- berg	2000	x								Universi- tair zie- kenhuis, NL	Dwars- door- snede onder- zoek	Onderzoeken methode om ij- zerstapeling in de lever te detec- teren en kwanti- ficeren, als alter- natief voor lever- biopsie	-	23 patiënten, 16 man, gem lift 40, sd 16, met klini- sche verdenking ij- zerstapeling in de lever, verdenking ijzerstapeling o.b.v. laborator- i-onderzoek (ver- hoogd ijzer, trans- ferrine saturatie en serum	T-1 MRI, gestandaard- iseerd	Leverbi- opt, ge- standaar- iseerd	Correlatie tus- sen beide me- thoden	Correlatie tussen MRI score en ijzerconcen- tratie in biopt: r = - 0,929. Correlatie tus- sen ferritine en le- verijzerconcentratie 0,759	MRI is nuttig om ij- zerstapeling niet-in- vasief te kwantifice- ren, ook bij follow- up. Kwantitatieve beoordeling is al- leen mogelijk bij ernstige ijzerstape- ling > 150 mmol/kg. Leverbiopsie is dan ook nodig om cir- rose uit te sluiten	Groot, zeer weinig pati- enten, geen blinding, single center, relatief oud	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit						
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen		
														ferritine), en positieve familieanamnese. Bij 13 patiënten zeker genetische hemochromatose, bij 10 onzeker									
Lim	2004		x																			Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie	
Liu	2016				x				-													Zeer groot, de auteurs spreken van een systematische review. Dit is het niet, het betreft een opiniërend artikel, zonder waarde als evidence voor deze uitgangsvraag	Exclusie
Mainous	2013		x									Onderzoeken associatie tussen HFE genotypes, verhoogde ijzer fenotype en telomeer lengte											Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Manet	2013								x	Tertiair centrum, Frankrijk	Retro-spectief cohort-onderzoek	Onderzoeken bruikbaarheid ijzer reabsorptie index als maat voor fenotype hemochromatose	Niet specifiek vermeld, ten minste 12 maanden	316 patiënten C282Y homozygote hemochromatose, behandeld met flebotomie	-	-	Ijzer reabsorptie index gedurende onderhoudsbehandeling en factoren die daarmee geassocieerd zouden zijn	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	De ijzer reabsorptie index kan een goede fenotype indicator zijn voor de dagelijkse ijzerstapeling bij mensen met hemochromatose en flebotomie		
McCune	2006	x								Ziekenhuis, UK	Dwarsdoorsnede onderzoek, patiënten en familieleden	Onderzoeken relatieve bijdrage HFE, andere genetische factoren en exogene factoren op ijzerstapelingsfenotype	-	56 patiënten C282Y homozygoot, geïdentificeerd bij bloeddonor of als hemochromatose patiënt bekend; daarbij 165 1e graads verwanten	-	-	Diverse uitkomstmaten, o.a. risicofactoren voor ijzerstapeling	Bij verwanten: C282Y homozygotie was grootste risicofactor voor ijzerstapeling: OR: 56,6; 95%BI: 17,3-205,6. Bij mannen groter risico op ijzerstapeling: OR: 2,50 (95%BI: 1,12-5,63). Bij compound heterozygoten grotere kans op diabetes, hypertensie en hartziekten dan bij mensen zonder C282Y mutatie. Geen relatie tussen mate van ijzerstapeling en ernst morbiditeit. Geen verschil in kwaliteit van leven tussen C282Y homozygoten en anderen.	C282Y homozygotie is sterk gerelateerd aan ijzerstapeling, maar heeft een lage klinische penetrantie.	Veelheid aan vergelijkingen, kans op toevallig gevonden verschillen. Relatief weinig onafhankelijke proefpersonen.	
McGrath	2002	x								Multi-center studie, 3e lijns centra voor	Dwarsdoorsnede onderzoek	Ontwikkelen nomogram voor voorspellen waarschijnlijkheid C282Y homozygotie	-	8572 patiënten, van wie 8042 mannen, gem lft 43. 11% homozygoot C282Y. Bij 44% genotypering, ferritine concentratie	-	-	Model om waarschijnlijkheid diagnose te voorspellen; LR bij transferrine saturatie 0, 25, 40,	Optimale drempel transferrine saturatie voor detectie C282Y homozygotie: 53% bij mannen en 44% bij vrouwen. Ferritineconcentratie en de LR	Het nomogram kan gebruik worden als klinisch hulpmiddel. Er is geen drempel waarboven genetisch onderzoek per se geïndiceerd is	Zeer groot, weinig specifieke data, selectieve patiëntenpopulatie, mogelijk niet	Waarschijnlijk niet zo relevant voor uitgangsvraag

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
										hemochromatose in UK, Canada en Frankrijk				en transferrine saturatie bekend; patiënten waren verwezen vanwege abnormale ijzerwaarden			50, 60, 75 en 100	o.b.v. transferrinesaturatie geven dan post test kans op C282Y homozygotie		vergelijkbaar met NL, weinig beschrijvende data	
Milman	2003		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Moczulski	2001								x	Diabeteskliniek, Polen	Patiëntcontrole onderzoek	Onderzoeken associatie C282Y en H63D mutaties als risicofactor voor diabetische nefropathie bij patiënten met type 2 diabetes	-	563 patiënten met type 2 diabetes, 33% man, gem lft 63, met gem 13 jaar diabetes, BMI gem 29 196 gezonde controles uit lokale fabriek, 46% man, gem lft 44	-	-	Dragerschap C282Y en/of H63D mutatie en risico op diabetische nefropathie	Verhoogd risico op C282Y mutatie dragerschap: OR: 5,3 (95%BI: 1,6-17,3) en H63D mutatie dragerschap: OR: 1,5 (95%BI: 1,0-2,1) bij patiënten met diabetes in vergelijking met controles. Bij de patiënten met diabetes: geen verhoogd risico op nefropathie bij C282Y dragerschap, wel bij H63D dragerschap: OR: 1,8 (95%BI: 1,2-2,8)	Hemochromatosegenmutatie' is een risicofactor voor nefropathie bij patiënten met type 2 diabetes. Bij mensen met diabetes mellitus in vergelijking met algemene populatie meer dragerschap C282Y en H63D mutatie	Zeer groot, relatief oude data, controlegroep absoluut niet representatief en niet vergelijkbaar met patiëntengroep, veel verstoringen variabelen (bijv. leeftijd), imprecisie van de resultaten	
Morrison	2003								x	6 tertiaire klinieken, VS	Retropectief onderzoek	Identificeren eenvoudige klinische en laboratoriumparameters	-	182 patiënten met hemochromatose fenotype, zonder andere oorzaken	-	-	Vergelijking klinische en laboratoriumparameters tussen	Sterke associatie serumferritine < 1000 µg/l en afwezigheid cirrose/fibrose. Geen	Patiënten met hemochromatose en serum ferritine < 1000 µg/l hebben	Groot, retropectief design, geen vergelijking,	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
												om gevorderde fibrose te voorspellen bij VS patiënten met fenotype hemochromatose		van leverziekte of ijzerstapeling, of andere risicofactoren. Gem lft 51 (sd 12), 74% man, 81% homozygoot C282Y, 22% bridging fibrose of cirrose			patiënten met en zonder fibrose of cirrose	associatie met leeftijd bij diagnose, of leeftijd, of genotype. Normale serum aminotransferase en serum ferritine < 1000 µg/l waren onafhankelijk geassocieerd met afwezigheid van fibrose of cirrose. Serum ferritine ≥ 1000 µg/l als diagnostische test voor bridging fibrose of cirrose: sens 97,5% (95%BI 95,3-99,7), spec 65,0% (95%BI 58,1-71,9)	een kleine kans op cirrose. Leverbiopsie zou onnodig kunnen zijn bij deze groep patiënten	mogelijk geen vergelijkbare populatie met NL	
Mura	2000	x																			Opgenomen in meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Neghina	2011	x							-	Systematische review met meta-analyse, van patiëntcontrole onderzoeken	Onderzoeken associatie hemochromatose genotypes en ijzerstatus	-	43 studies met 9986 patiënten en 25492 controles. Patiënten: verdenking ijzerstapeling: verhoogde serum ijzer markers (transferrine saturatie, serum ferritine, serum ijzer) bij afwezigheid van andere oorzaken. Bewezen	-	-	Relatie tussen de verschillende genotypes en vermoeden en bevestigde ijzerstapeling	C282Y homozygoot: associatie met vermoeden ijzerstapeling: OR: 289,10 (95%BI: 45,7-1830,1). Met bewezen ijzerstapeling: OR: 1297,7 (95%BI: 796,7-2114,2) C282Y/H63D: associatie met vermoeden ijzerstapeling; OR: 15,5 (95%BI: 5,7-42,1).	Sterke associatie tussen hemochromatose genotypes en ijzerstapeling, maar de resultaten kunnen mogelijk niet geëxtrapoleerd worden naar de algemene bevolking	Tamelijk goed uitgevoerde review, maar geen kwaliteitsoordeel v.d. geïnccludeerde studies, dus mogelijke bias. Heterogeniteit in de meta-analyse		

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
														ijzerstapeling: verhoogde serum ijzermarkers geassocieerd met verhoogde lever ijzer index en/of andere verhoogde ijzerwaarden in leverbiopsie; bij afwezigheid van andere oorzaken.				Met bewezen ijzerstapeling: OR: 42,0 (95%BI: 26,6-66,2) C282Y/WT: associatie met vermoeden ijzerstapeling: OR: 2,7 (95%BI: 1,1-6,4). Met bewezen ijzerstapeling: OR: 5,4 (95%BI: 3,7-8,0) H63D/H63D: associatie met vermoeden ijzerstapeling: OR: 3,28 (95%BI: 0,99-10,82). Met bewezen ijzerstapeling: OR: 7,34 (95%BI: 4,7-11,5)		en forse imprecisie	
Nelson	2001	x								Familieonderzoek, VS	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken kans op ziekte bij familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose	-	Verwanten van patiënten: 279 homozygote broers en zussen, 1265 niet-homozygote broers en zussen, 1338 partners	-	-	Vraag of de persoon een ernstige ziekte had/heeft en relatie met C282Y homozygotie	Vergelijking met prevalentie bij partners van patiënten: Bij homozygote broers en zussen hogere kans op ernstige ziekte: OR: 1,71, bij niet-homozygote broers en zussen ook: OR: 1,12 (p<0,01). Bij homozygote broers en zussen meer kans op diabetes: OR: 2,45; bij niet-homozygote broers en zussen juist minder: OR: 0,78 (p<0,01). Bij homozygote broers en zussen meer kans op artritis: OR: 1,69, bij niet-homozygote broers en	Significante trend voor verhoogd risico op ernstige ziekten bij broers en zussen van patiënten met hereditaire hemochromatose, vooral bij homozygote dragers, met name op diabetes, artritis en hepatoom.	Groot, genotype in de groepen niet zeker, twijfel aan toepasbaarheid in N, zeer beperkte omschrijving resultaten.	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		zussen ook: OR: 2,10 (p=0,03). Bij homozygote broers en zussen meer kans op hepatoom: OR: 11,96, bij niet-homozygote broers en zussen: OR: 1,06 (p<0,01). Geen significante relatie met kanker, hartaandoeningen, beroerte, coloncarcinoom, mammacarcinoom, longkanker			
Niederau	1996							x		Twee ziekenhuizen, Duitsland	Retro-spectief cohort-onderzoek	Onderzoeken impact vroege diagnose en ijzer-verwijdering op overleving en complicaties bij patiënten met hereditaire hemochromatose	Gem 14,1 jaar (tot 33 jaar)	251 patiënten met hereditaire hemochromatose	-	-	Overleving, en factoren die daaraan gerelateerd zijn	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	De prognose van patiënten met hemochromatose en de meeste van de complicaties, inclusief leverkanker, zijn afhankelijk van de duur en hoogte van de ijzerstapeling. Vroege diagnose en behandeling voorkomen de gevolgen van ijzerstapeling	Zeer oude data, sluiten niet aan bij uitgangsvraag, populatie niet vergelijkbaar met huidige populatie	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Niederau	1985							x		Twee ziekenhuizen, Duitsland	Retro-spectief cohort-onderzoek	Onderzoeken lange termijn overleving en doodsoorzaken bij niet-cirrotische en cirrotische patiënten met hemochromatose	gem 10,5 jaar (1-24 jaar)	163 patiënten met hemochromatose	-	-	Overleving, en factoren die daaraan gerelateerd zijn	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Patiënten met hemochromatose die in het precirrotische stadium zijn gediagnostiseerd hebben bij behandeling een normale levensverwachting. Patiënten met cirrose hebben een	Zeer oude data, sluiten niet aan bij uitgangsvraag, populatie niet vergelijkbaar met huidige populatie	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Nieves-Santiago	2011		x							Hepato-logie kliniek, Puerto Rico	Retro-spec-tieve studie	Onderzoeken kenmerken ijzerstapeling bij mensen uit Puerto Rico en geassocieerde factoren, en vergelijking tussen patiënten met en zonder HFE mutaties	-	94 patiënten met transferrinesaturatie \geq 45% en bekend genotype. Gem lft 60,2, 96% man.	-	-	Genotype, klinische en laboratoriumvariabelen	Bij 36% HFE mutatie. Daarvan 85% H63D mutatie. Geen verschil in Hb, serum ferritine, obesitas, diabetes mellitus, cardiovasculaire aandoeningen, seksuele disfunctie, artritis, hepatitis C, hepatitis B, alcoholmisbruik tussen mensen met en zonder HFE mutatie.	Veel H63D mutaties; dit moet nader onderzocht worden.	Zeer groot, weinig beschrijving methoden, geen vergelijkbare populatie met NL, relatief weinig patiënten	Artikel sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Olynyk	2009		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Ong	2015			x	x					2 ziekenhuizen, Australië	Multi-center RCT, single blind (patient), STUDIE-PROTOCOL	Vergelijking prevalentie symptomen en ziektenkenmerken bij patiënten met matig verhoogde serum ferritine tussen wel en niet behandelen	niet vermeld	Inclusie: 18-70 jr, HFE C282Y homozygoot, serum ferritine 300-1000 μ g/l, verhoogde transferrine saturatie nu of in verleden. Geen venectomie in de laatste 2 jaar, geen hemochromatose door	Erythrocytaferese, elke 3 weken totdat serum ferritine $<$ 300 μ g/l is	Schijnbehandeling, plasmaferese, duur vergelijkbaar met interventiegroep	Modified Fatigue Impact Scale, Medical Outcomes Study 36-item short form, Hospital Anxiety and Depression Scale, Arthritis Impact Measurement Scales 2 short	Nog geen resultaten, artikel beschrijft studieprotocol	1e RCT voor behandeling van hereditaire hemochromatose	-	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
														andere genotypes, andere risicofactoren voor lever schade (zoals hepatitis, excessieve alcoholconsumptie), geen zwangerschap			form, markers voor lever schade, elastografie, hepacore, fibrometer, oxidatieve stress meter				
Paris	1999								x	Universitair ziekenhuis, België	Retro-spectief cohort-onderzoek	Onderzoeken prevalentie en ernst endocriene complicaties bij patiënten met hemochromatose	tot 20 jaar	115 patiënten met hereditaire hemochromatose	-	-	Endocriene complicaties	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Bij hereditaire hemochromatose is er een hoog risico op endocriene complicaties	Zeer oude data, sluiten niet aan bij uitgangsvraag, populatie niet vergelijkbaar met huidige populatie	Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Poullin	2011								x	Ziekenhuis, Frankrijk	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken hoe vaak erythrocytaferese nodig is bij patiënten met hereditaire hemochromatose in de instelfase	-	30 patiënten, 23 man, gem lft 52 (range 25-78)	Erythrocytaferese	-	Aantal benodigde sessies, bijwerkingen e.d.	Gem. 374 mg ijzer per sessie verwijderd. Ferritine < 50 µg/l gem na 11 maanden met 20 sessies bereikt. Geen ernstige bijwerkingen. Klinische verbetering bij 12/18 van symptomatische patiënten	Patiënten met hereditaire hemochromatose die 2 maal per maand met erythrocytaferese worden behandeld bereiken ijzerdepletie binnen een jaar met goede tolerantie	Zeer groot, beperkt aantal patiënten, geen vergelijkende studie	
Przygodzki	2001	x								Ziekenhuis, VS	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken bruikbaarheid HFE sequentie-analyse bij leverbipten en relatie met lever ijzerwaarden	-	63 leverbipten met verdenking hereditaire hemochromatose op klinische gronden of vanwege ijzerstapeling in de lever	DNA extractie en HFE sequentie-analyse en bepaling ijzerconcentratie	-	Bepaling genetische diagnose en ijzerstapeling	PCR bij 2/63 niet mogelijk. Bij 26% typische HFE mutaties voor hereditaire hemochromatose, met name homozygoot C282Y. Ras/etnische achtergrond was geen goede voorspeller voor genotype. Ook geslacht en leeftijd correleerden niet	Bij klinische of histologische verdenking op hereditaire hemochromatose, kan de diagnose snel en goedkoop genotypisch gesteld worden in leverbipten	Groot, beperkt aantal patiënten, single study, patiënten mogelijk niet vergelijkbaar met NL, selectieve patiëntengroep, relatief oude studie	Auteurs zien voordeel van deze diagnostiek als er geen bloedsamples beschikbaar zijn. Dat lijkt een

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		met genotype. Bij patiënten met positief genotype, gem lever ijzerconcentratie 3550-20000 µg/g, bij negatief genotype 750-9180 µg/g. Beperkte sens en spec. Serum ferritine en transferrine saturatie in hele groep verhoogd, vooral bij hereditaire hemochromatose			hypothetische situatie
Rasmussen	2001	x								Populatiestudie, VS	Prospectief cohortonderzoek	Onderzoeken associatie tussen C282Y mutatie en incidentie van coronaire hartziekten	Mediaan: 2,9 jaar	15792 mensen in cohort van 45-64 jaar, daarvan 243 met coronaire hartziekte. 65 patiënten waren C282Y positief, 713 C282Y negatief	-	-	Incidentie coronaire hartziekte (myocardinfarct, hartdood, coronaire revascularisatie), en relatie met C282Y mutatie	Bij mensen met C282Y mutatie minder vaak diabetes (1,0% vs 8,1% bij mensen zonder C282Y mutatie en 7,6% in totale cohort); p<0,001. RR op coronaire aandoening niet statistisch significant gerelateerd aan C282Y status. Bij correctie voor veel verschillende variabelen (leeftijd, geslacht, ras, oorsprong data, rookstatus, diabetes, hypertensie, LDL, HDL, triglyceriden) werd wel significant verband gevonden: RR: 2,70; 95%BI: 1,2-6,0. Maar, dit was geen robuuste relatie	Personen met C282Y mutatie hebben mogelijk een verhoogd risico op coronaire hartziekten	Relatief oude data, vergelijkbaar met NL populatie? Relatief korte follow-up gezien pathologie eindpunten, beperkt aantal patiënten in subgroepanalyse, imprecisie	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Rombout-Sestrienkova	2012						x			4 ziekenhuizen, NL	RCT, niet geblindeerd	Vergelijking erythrocytaferese met flebotomie op aantal benodigde behandelingen bij patiënten met hereditaire hemochromatose	niet expliciet vermeld, tot 58 flebotomieën en tot 20 erythrocytaferese behandelingen	38 'nieuwe' patiënten met hereditaire hemochromatose, homozygoot C282Y, gemiddelt 52, 28 mannen	Erythrocytaferese, 1x per 2 weken 300-800 mL erythrocyten	Flebotomie, 1x per week 500 ml bloed (200-250 ml erythrocyten)	Aantal behandelingen tot serum ferritine $\leq 50 \mu\text{g/l}$, totale duur behandeling, bijwerkingen, verandering in ijzerstatus, leverfunctie, kwaliteit van leven, kosten	Geen verschillen tussen beide groepen in hematologische en biochemische variabelen bij start en eind behandeling. Bij flebotomie gem 27 behandelingen nodig (range 11-58), bij erythrocytaferese gem 9 (range 4-20); $p < 0,001$. Behandelduur bij flebotomie gem 33,7 weken, bij erythrocytaferese gem 19,6 weken ($p = 0,002$). Behandelingsinterval kleiner, totale verwijderde volume groter, totale ijzerverwijdering groter en ijzerverwijdering per procedure lager bij flebotomie vergeleken met erythrocytaferese. Geen significant verschil in bijwerkingen. Kosten per procedure €251 voor erythrocytaferese en €71 voor flebotomie. Kosten van totale behandeling gem €2263 voor erythrocytaferese en €1898 voor flebotomie. Kosten voor verloren productie bij flebotomie gem	Erythrocytaferese is zeer effectief om ijzerstapeling te verminderen en kan vanuit maatschappelijk perspectief kosteneffectief zijn	Beperkt, mooi opgezette studie. Geen blinding, beperkt aantal patiënten	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Rong	2012							x		-	Systematische review met meta-analyse	Onderzoeken effect HFE variatie op risico op diabetes mellitus		23 studies met in totaal 5528 patiënten met diabetes mellitus en 6920 controles	-	-	Relatie tussen genmutaties en diabetes mellitus	Geen relatie tussen C282Y mutatie en diabetes mellitus (OR: 0,96; 95%BI: 0,82-1,12) Bij H63D mutatie verhoogd risico op diabetes mellitus (OR: 1.20; 95%BI: 1,03-1,41)	H63D mutatie is geassocieerd met matig verhoogd risico op diabetes mellitus	Groot, kwaliteit geïncludeerde studies niet vermeld, waarschijnlijk zeer groot risico op vertekening. Niet vermeld in artikel of hemochromatose al eerder bij patiënten was gediagnostiseerd, dus niet na te gaan of deze complicaties al bij het bekend worden van de diagnose hereditaire hemochromatose optreden	
Ross	2003							x		Universitaire reumatologiekliniek, VS	Patiëntcontrole onderzoek	Onderzoeken associatie tussen artrose en HFE gen mutaties	-	176 patiënten met artrose van de hand; 148 vrouw, gem lft 69% 2138 controle personen uit algemene populatie	-	-	Genotypering, verschillen met algemene bevolking	Geen verschil tussen patiënten en algemene bevolking voor: wt/wt, H63D/wt, H63D/H63D, C282Y/H63D en C282Y/C282Y. Meer C282Y/wt bij artrose dan bij algemene bevolking (12,5% vs 7,8%;	Verhoogd risico op artrose bij patiënten met heterozygote C282Y mutatie, mogelijk geassocieerd met ontstaan artrose op oudere leeftijd	Kleine aantallen patiënten in diverse subgroepen, door design geen oorzaaklijk verband te concluderen	Niet bekend of dragers gemuteerde genen bekend waren met diagnose hereditaire

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Runge	2016	x								Academisch centrum, NL	Retro-spectief onderzoek	Vergelijking 3 methoden om leverijzerconcentratie met MRI te bepalen	-	114 patiënten, van wie 74 man, totaal 144 MRI's. Gem lft 44 jr, 12% met indicatie hemochromatose	SIR-bepaling R2-bepaling	R2*-bepaling	Diagnostische accuratesse	Vergeleken met R2*: R2: sens 100% (94,4-100), spec 100% (59,0-100), PPV 100% (93,7-100), NPV 100% (77,3-100) SI: sens 93,8% (86,0-97,9), spec 100% (83,9-100), PPV 100% (95,2-100), NPV 80,2% (59,7-93,2)	R2* is de eerste keus voor bepaling leverijzerconcentratie	Hoog risico op bias. Retrospectief design, niet alle patiënten hebben alle tests gehad, selectieve rapportage, geen vergelijking met gouden standaard (bijv. biopsie, maar weinig patiënten met indicatie hemochromatose)	Studie na bespreking in werkgroep toegevoegd.
Samarasena	2006		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Sarigianni	2015	x								-	Systematische review	Onderzoeken diagnostische accuratesse MRI om lever ijzerstapeling te bepalen bij patiënten met hereditaire hemochromatose,	-	20 studies met in totaal 819 patiënten, gem lft 31	1,5T MRI scanner	niet vermeld	Diagnostische accuratesse	Sens varieerde van 0,00 tot 1,00 (mediaan 0,94), spec van 0,50 tot 1,00 (mediaan 0,89), geen meta-analyse	MRI kan accuraat zijn om ijzerstapeling uit te sluiten en om het aan te tonen bij personen met hoog risico, maar er is sprake van zwak bewijs	Hoog risico op basis in de geïncludeerde studies, vanwege problemen met rekrutering	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit					
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen	
												hemoglobino-pathie en myelodysplastisch syndroom. En onderzoeken effect verschillende MRI karakteristieken op diagnostische accuratesse									patiënten, geen drempelwaarde tevoren vastgesteld, niet overall blinding, selectieve uitvoering referentietest, selectieve rapportage	
Shizukuda	2012								x	Zie Shizukuda (Left)												Exclusie, zelfde studie als Shizukuda (Left)
Shizukuda (Left)	2006								x	Ziekenhuis, VS	Patiëntcontrole onderzoek	Onderzoeken of afwijkingen in linkerventrikel-functie gevonden kunnen worden bij asymptomatische patiënten met hereditaire hemochromatose	-	43 patiënten met hereditaire hemochromatose homozygoot C282Y, waarvan 22 nieuw gediagnostiseerd en ≤ 3 flebotomie behandelingen 21 gezonde controles	-	-	Diverse cardiale parameters, in deze tabel alleen vergelijking tussen 'nieuwe patiënten' en gezonde controles gepresenteerd	Geen verschil tussen 'nieuwe patiënten' en controles voor de meeste cardiale parameters. Bij nieuwe patiënten hogere linker atrium ejectionkracht en linker atrium kinetische energie, en een hoger actief ledigingsvolume dan bij controles	Verhoging van atriumcontractie zou een vroeg echocardiografisch detecteerbare cardiale uitwijking van abnormale diastolische functie kunnen zijn bij patiënten met hereditaire hemochromatose zonder symptomen	Zeer weinig patiënten, veelheid aan analyses. Mogelijk vertekening door behandeling		Vraagtekens bij klinische relevantie van de gevonden verschillen
Shizukuda (Significance)	2006								x	Zie Shizukuda (Left)												Exclusie, zelfde studie als Shizukuda (Left)
St Pierre	2005	x								Multi-center studie,	Dwarsdoorsnede	Beschrijven niet-invasieve methode om lever ijzerconcentratie	-	105 patiënten bij wie leverbiopsie was gedaan	1,5T-MRI	Leverbiopsie, gestandaardiseerd	Correlatie tussen beide methoden	Spearman correlatie 0,98 (p<0,0001). Bij drempelwaarde ijzerstapeling in biopsie 1,8	Hoge sens en specificiteit bij klinisch relevante	Patiënten waarschijnlijk niet vergelijkbaar met NL,		

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
										Australië/Azië	onderzoek	te bepalen met MRI						mg/g: sens MRI 0,94 (95%BI 0,86-0,97), spec 1,00 (95% BI 0,88-1,00). Bij drempelwaarde 3,2 mg/g: sens 0,94 (95%BI 0,85-0,98), spec 1,00 (95%BI 0,91-1,00). Bij drempelwaarde 7,0 mg/g: sens 0,89 (95%BI 0,79-0,95), spec 0,96 (95%BI 0,86-0,99). Bij drempelwaarde 15,0 mg/g: sens 0,85 (95%BI: 0,70-0,94), spec 0,92 (95%BI 0,83-0,96)	afkapwaarden lever ijzerconcentratie	geen diagnose patiënten bekend, geen blinding, mogelijke selectie, grote kans op vertekening resultaten	
Stickel	2014							x		Diverse klinieken, Europa	Patiëntcontrole onderzoek	Onderzoeken associatie diverse 'ijzergenen' en kans op leverfibrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose	-	28 patiënten met hereditaire hemochromatose homozygoot C282Y en cirrose 120 patiënten met hereditaire hemochromatose homozygoot C282Y zonder cirrose	-	-	Associaties diverse allelen met cirrose	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Genetische markers van ijzermetabolisme kunnen gereleteerd worden aan een klinisch relevant pad, zoals leverfibrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose	Relatief weinig patiënten met cirrose, retrospectief onderzoek	
Sundic	2014							x		3 ziekenhuizen, Noorwegen	RCT, niet geblindeerd	Onderzoeken of snellere daling van ferritine en transferrine saturatie mogelijk is met erythrocytaferese in vergelijking met flebotomie, met beperkte bijwerkingen, bij patiënten met hereditaire	Niet vermeld, ten minste 12 weken	62 patiënten met hereditaire hemochromatose en verhoogd serum ferritine (> 300 µg/l bij homozygoot en > 500 µg/l bij heterozygoot) en transferrine saturatie > 50%. 56 man, gem lft 42 (range 20-67)	Flebotomie (200-220 mL erythrocyten per sessie), eens per week	Erythrocytaferese (400 mL erythrocyten), elke 2 weken	Reductie ferritine concentratie en transferrine saturatie; Hb, discomfort, materiaalkosten en personele werktijd	Daling in ferritine concentratie: significant verschil na 10 weken behandeling (p<0,01). Tijd om tot ferritine < 50 µg/l te komen vergelijkbaar in beide groepen. Geen verschil in daling transferrine saturatie tussen beide	Erythrocytaferese leidt tot een snellere afname van ferritine en minder behandelingen, maar niet tot het eerder bereiken van de doelconcentratie ferritine, in vergelijking met flebotomie. Bijwerkingen zijn vergelijkbaar en	Beperkt, mooi opgezette studie. Geen blinding, beperkt aantal patiënten	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
												hemochromatose en ijzerstapeling						groepen. Geen verschil in bijwerkingen. Geen verschil in totale behandelduur. Materiaalkosten per patiënt tot bereiken doel ferritineconcentratie: € 232 bij flebotomie en € 691 bij erythrocytaferese (p<0,001)	de kosten van erythrocytaferese zijn hoger.		
Tziomalos	2010	x								-	Systematische review	Onderzoeken rol MRI in bepalen lever ijzerconcentratie bij patiënten met thalassemie, andere hemoglobinopathiën, anemie en hemochromatose	-		MRI			Geen systematische beschrijving resultaten		Forse risk of bias, zeer beperkte beschrijving methoden, niet reproduceerbaar, geen weer kwaliteit geïncludeerde studies	Eigenlijk meer narratieve, niet systematische review, exclusie
Valenti	2012								x	Twee universitaire ziekenhuizen, Italië	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken of 'patatin-like phospholipase domain containing-3 gen I148M' (PNPLA3) polymorfisme geassocieerd is met steatose, fibrose stadium en cirrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose	-	174 patiënten met C282Y homozygote hemochromatose	-	-	PNPLA3 genotype en relatie met steatose, leverenzymen, ernst fibrose en cirrose	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	PNPLA3 polymorfisme kan een veelbelovende factor voor progressie van fibrose zijn bij patiënten met C282Y homozygote hemochromatose		Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie
Velati	2003		x																		Gepubliceerd voor

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
Verhaegh	2016					x				Afdeling interne geneeskunde, ziekenhuis, NL	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken of de 'iron avidity index' (serum ferritine bij diagnose gedeeld door leeftijd bij diagnose) een goede voorspeller is van het fenotype hemochromatose en het aantal benodigde onderhoudsbehandelingen flebotomie per jaar	-	95 patiënten met hereditaire hemochromatose, homozygoot C282Y met onderhoudsbehandeling flebotomie, 60% man, gem lft 62	-	-	Relatie tussen aantal onderhoudsbehandelingen flebotomie per jaar en de iron avidity index, en covariabelen	Ruwe analyse: relatie tussen iron avidity index en aantal flebotomieën per jaar ($p < 0,003$), geen relatie wanneer gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd en leeftijd bij diagnose; wel wanneer dit weer gecorrigeerd werd voor gebruik protonpompremmers ($p = 0,037$). Gemodificeerde iron avidity index: - 20 jaar bij leeftijd bij diagnose bij mannen, + 20 jaar bij leeftijd bij diagnose bij vrouwen. Dit leidde tot positieve associatie tussen gemodificeerde iron avidity index en aantal flebotomieën per jaar: Pearson correlatie 0,299 ($p = 0,003$). Bij patiënten die protonpompremmers gebruiken: $r = 0,367$ ($p = 0,023$), bij patiënten die geen	De gemodificeerde iron avidity index is een tamelijk goede voorspeller om te onderscheiden welke patiënten met hereditaire hemochromatose homozygoot C282Y, die geen protonpompremmers gebruiken, ten minste 3 flebotomieën nodig zouden hebben. Dit zou patiënten kunnen selecteren die baat kunnen hebben bij een minder frequente behandeling, zoals erythrocytaferese	Groot, retrospectief onderzoek, niet vergelijkend design. Single center. De analyses lijken 'tailor-made', aangepast aan verkregen resultaten.	search-datum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		protonpompremmers gebruiken: r=0,453 (p<0,001)			
Walsh	2006		x																		Gepubliceerd voor searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; daarom hier exclusie
Watkins	2008	x	x							2 ziekenhuizen, UK	Dwarsdoorsnede onderzoek	Onderzoeken van biochemische en klinische penetrantie van hereditaire hemochromatose bij 1e graads familieleden van patiënten, met genotype hemochromatose	-	63 patiënten, 49% man, gem lft 45 (sd 14). 87% homozygoot C282Y, 13% compound heterozygoot	-	-	Serum ferritine, transferrine saturatie, leverwaarden, diabetes, andere symptomen	Bij alle mannen bewijs van ijzerstapeling en bij 63% van de vrouwen. Bij C282Y homozygotie 89% met ijzerstapeling i.v.m. 25% bij compound heterozygotie. 24% van de patiënten had verhoogde transaminase concentratie; 93% daarvan had ijzerstapeling. Bij 71% leverecho gemaakt, bij 36% daarvan verhoogde 'echowaarden'. Leverbiopsie bij 7%, bij 50% daarvan verhoogde leverenzymen; 1 patiënt met minimale fibrose en 1 met matige fibrose; geen cirrose of	De biochemische penetrantie van hereditaire hemochromatose is hoog, maar de klinische penetrantie is laag.	Zeer groot, beperkt aantal patiënten, geen vergelijkende studie, veelheid aan analyses, methoden niet duidelijk omschreven.	

Study ID		Uitgangsvraag								Studiekenmerken							Kwaliteit				
1e auteur	Jaartal	1	2	3	4	5	6	7	8	Setting	Design	Doel	Follow-up	Patiënten	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias	Opmerkingen
																		hepatocellulair carcinoom. Bij 67% glucoselevel geprikt, 10% daarvan diabetes.			
Wood	2013							x		Patiëntendatabase, Australië	Patiëntcontroleonderzoek	Onderzoeken van de rol van genetische polymorfismen in de progressie van hepatische fibrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose	-	245 C282Y homozygote patiënten met hereditaire hemochromatose, 66% man	-	-	Genetische polymorfismen en relatie met stadium fibrose	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	Geen relatie tussen genetische polymorfismen en hepatische fibrose of cirrose bij patiënten met hemochromatose		Sluit niet aan bij uitgangsvraag, daarom alsnog exclusie

77

Bijlage 5. Samenvatting kwaliteit van bewijs per uitgangsvraag, update 2017

Uitgangsvraag	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Imprecisie	Publicatiebias	Kwaliteit van bewijs
Diagnostische accuratesse MRI	Zeer ernstig	Ernstig	Ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Diagnostische accuratesse specifiek genetisch onderzoek	Zeer ernstig	Ernstig	Ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Morbiditeit familieleden	Zeer ernstig	Ernstig	Ernstig	Ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Compound heterozygotie en ijzerstapeling	Ernstig	Niet ernstig	Ernstig	Zeer ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Starten met aderlaten	Zeer ernstig	Niet ernstig	Ernstig	Zeer ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Streefwaarde ferritine	Zeer ernstig	Niet ernstig	Ernstig	Ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Erythrocytaferse versus aderlaten	Zeer ernstig	Ernstig	Niet ernstig	Ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Orgaanschade bij diagnose	Zeer ernstig	Ernstig	Ernstig	Ernstig	Niet gevonden	Zeer laag
Follow-up bij orgaanschade	Zeer ernstig	Niet te beoordelen	Ernstig	Ernstig	Niet gevonden	Zeer laag

Bijlage 6. Evidence tabellen richtlijn 2007

Evidence tabel bij hoofdstuk 4.1. Symptomatologie

Auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	N	Interventie/ index	uitkomstmaat	resultaat	opmerkingen																					
Adams (1991)	observatie	56 patiënten verwezen naar tertiaire kliniek, op verdenking van HH, met onbegrepen leverklachten. Overige ijzerstapeling uitgesloten. en 37 opgespoorde familieleden die HLA A en B identiek waren aan probandus diagnose: leverbiopt, bepaling ijzer in de lever en/of ijzervoorraad in lichaam > 5 gram	Vragenlijst, interview, lichamelijk onderzoek, lab	Symptomen van HH	Symptomen bij presentatie: 12% asymptomatisch percentages symptomen bij patiënten: <table border="1"> <thead> <tr> <th>symptoom</th> <th>m</th> <th>v</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hepatomegalie</td> <td>56</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>Arthritis/gewrichtspijn</td> <td>42</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>zwakte</td> <td>38</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>pigmentatie</td> <td>38</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>impotentie</td> <td>38</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Diabetes mellitus</td> <td>22</td> <td>27</td> </tr> </tbody> </table> Bij familie-onderzoek alle symptomen lagere prevalentie	symptoom	m	v	Hepatomegalie	56	73	Arthritis/gewrichtspijn	42	67	zwakte	38	47	pigmentatie	38	40	impotentie	38	-	Diabetes mellitus	22	27	
symptoom	m	v																									
Hepatomegalie	56	73																									
Arthritis/gewrichtspijn	42	67																									
zwakte	38	47																									
pigmentatie	38	40																									
impotentie	38	-																									
Diabetes mellitus	22	27																									
Asberg (2002)	Case-control	Screening 65.238 mensen 269 nieuwe C282Y homozygoten vs onbekend aantal controles uit dezelfde screening van gelijk geslacht Cases: getrapte screening, elders beschreven; controls: ook uit getrapte screening met gelijk geslacht en 0 of 1x TSAT verhoogd. Excl.; bekende HC	Vragenlijst: algemeen en symptoomscores, lichamelijk onderzoek, bloed ivm hart/vaatziekten	Verskil symptoomscores	Algemene gezondheid: geen verschil. Veel subgroepen en 17 items nagevraagd. Meer kans op HH: Artrose bij man, hypothyreoïdie en verhoogd thyroxine bij jonge vrouw, knieklachten bij oudere vrouw, anti-hypertensiva bij jonge vrouw. Minder kans op HH: Angina pectoris bij oudere man. Lever onduidelijk Buikklachten, DM, maligniteiten: geen verschil aantoonbaar. Pigmentatie en impotentie man: niet onderzocht	Let op: veel subgroepen. Soms gek: hypothyre wel meer frequent bij jongeren niet bij ouderen (contrast neemt af?) Bonferroni-correctie?																					
Beutler (2002)	Case control	41.038 personen die bij heath appraisal clinic kwamen gescreend cases: 152 C282Y homozygoten en 616 compound heterozygoten, minus 28 mensen bij wie de diagnose eerder bekend was en die niet al voor de diagnose een symptomen-vragenlijst hadden ingevuld. Controles: wild type uit dezelfde screening	Mutatie, lab, vragenlijst over symptomen	penetrantie	Geen van volgende symptomen komen vaker voor bij HH dan controles: algemene gezondheid, moeheid, arthropathie, pigmentatie, buikpijn, impotentie, depressie, gewichtsverlies, haarverlies, ritmestoornissen, dm, leverproblemen, ast verhoging. Na correctie voor leeftijd en geslacht hebben HH patiënten een rr van 2.1 op leverproblemen (gedefinieerd als antwoord van patiënt dat een arts de diagnose leverproblemen of hepatitis heeft gesteld). Ook geen verschil in aantal symptomen tussen homozygoten en controles.																						
Cadet (2003)	Case control	Cases: 60 eerstelijnspatiënten met DM, arthropathie, obegrepen moeheid, buikpijn, leverziekte, afwijkende levertests, impotentie, premature amenorroe of		Cases: Mutaties en ijzerstatus Controles: Vragenlijst, lichamenlijk	In 1 ^e lijn geen verhoogde kans op HH, Bij 62 arthropathiepatiënten en 159 osteoporosepatiënten van reumapoli geen verschil in mutatie met controles																						

Auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	N	Interventie/ index	uitkomstmaat	resultaat	opmerkingen												
		ritmestoornissen die genetische screening op HH ondergingen. 569 polipatiënten met artrose, reumafactor negatieve arthropathie, moeilijk instelbare DM of met de combinatie arthralgie met chronische vermoeidheid Controles: 991 gezonde controles die kwamen voor check up		onderzoek, lab, mutaties	Bij 121 slecht instelbare DM patiënten (type 1 en 2) meer kans op mutaties. Overigens had 87.6% van alle deelnemers een TS>40% en bijna helft een ferritine>300 227 patiënten met arthralgie en moeheid meer C282Y maar onduidelijk meer ijzerstapeling													
Cauza (2005)	Case control	Cases: 206 heterogene reumapoli patiënten. Controles: 487 elders beschreven gezonde bloeddonoren	Screening op C282Y en H63D	Prevalentie mutaties, ook per reumatische ziekte, ijzerstatus, x-foto's afhankelijk van symptomen, leverenzymen	Allelfreq C282Y en H63D gelijk in polipatiënten en donoren. Percentages. Significantie niet gegeven: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>totaal</th> <th>onbegrepen</th> <th>controls</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C282Y homo</td> <td>0,5</td> <td>3,7</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>compound</td> <td>2,4</td> <td>7,4</td> <td>1,6</td> </tr> </tbody> </table> In subgroep met onbegrepen gewrichtsklachten wel significant verschil		totaal	onbegrepen	controls	C282Y homo	0,5	3,7	0	compound	2,4	7,4	1,6	.
	totaal	onbegrepen	controls															
C282Y homo	0,5	3,7	0															
compound	2,4	7,4	1,6															
Charlton '67	casereport	4 jong overleden HH patiënten. Onduidelijk waarop diagnose gebaseerd is			Bij hartritmestoornissen, decompensatio cordis en afwijkende levertesten denken aan HC	Opvallend: sterk aangedane families. Reden voor hoge penetrantie bij deze families?												
Conte (1998)	Case control	894 DM patiënten (117 DM1 en 777 DM2) 467 leeftijd gematchte controles met dyspepsie of IBS	TSAT en ferritine, leverbiopsie indien ijzerparameters afwijkend	Diagnose hemochromatose	Hemochromatose bij 12 patiënten met hemochromatose en 1 controle OR 6.3 (95% CI 1.1-37.7)													
Dubois-Laforgue (1998)	Case control	184 ongeselecteerde patiënten met DM2 en 87 gezonde bloeddonoren van gelijke etnische afkomst		C282Y en H63Asp mutatie SeFe, TS, ferritine	C282Y even vaak bij HH als bij gezonden: bij 9,2% DM en 8% bij controles, waarvan 1 homozygoot H63 bij 25,5% DM en 26,1% H63. Diabetes met en zonder mutatie niet verschillend in familie-anamnese, leeftijd van diagnose, leverparameters, hyperlipidemie of insulinebehoefte. Ijzerparameters verhoogd bij personen met mutatie, maar verhoogd of niet leidt niet tot verschillen in bovengenoemde DM factoren.	Bij leverwaarden lijkt niet vgl DM-co maar mutatie + vs – te Geen maat voor significantie gegeven												
Durand (2004)	Ongecontroleerde studie	120 patiënten met chronische vermoeidheid stapsgewijs gescreend op HC-mutaties		Mutaties C282Y en H63D	4x compound, maar geen abnormale Fe stapeling blijkt uit aderlating 1x homozygoot H63. Heeft overgewicht, geen afwijkende leverfuncties, hepatomegalie en maar lichte ferritineverhoging geen C282Y homozygotie													

Auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	N	Interventie/ index	uitkomstmaat	resultaat	opmerkingen
Dymock (1970)	Observationeel, 1 groep, lijkt retrospectief	63 patiënten met primaire of secundaire hemochromatose op biochemische, klinische en histologische criteria, zowel voor als na flebotomie.	Div x-foto's Interview?	Arthropathie bij lichamelijk onderzoek en op x-foto's	Arthropathie bij 35 van de 63 patiënten Aantal patiënten heeft chondrocalcinose. Verschillende gewrichtsafwijkingen aangetoond. Leeftijd en ijzeroverschot zouden belangrijkste oorzakelijke factoren zijn, echter nauwelijks kwantitatieve maten, geen statistische toetsen en geen multivariate analyse. Radiologische afwijkingen: cystes, sclerose subchondraal, verlies en chondrocalcinose van gewrichtskraakbeen. Symptomen gemiddeld vanaf 56 jaar. 30/31 mannen met primaire hc hadden mcp 2/3 betrokken. Bij 9/31 grote gewr aangedaan	Niet geblindeerd, wordt longitudinaal gepresenteerd, maar lijkt cross sectioneel verzameld. Cirkelredenering omtrent handsympt.
Ellervik (2001)	Case/ control	716 ongeselecteerde patiënten met DM1, ontstaan na 30 ^e , 9174 controles uit open populatie	Genotypering en ts	Kans op HH	1,26% van DM 1 en 0,25 % van controles was c282Y homozygoot. OR 4.6 (95% CI 2.0-10.1). compound heterozygotie niet verschillend OR 0.8 (0.4-1.7)	VW+ voor TS>50% = 0.26; VW- = 1.0 (voor ijzerparametershoofdstuk)
Faraawi (1993)	Observationeel, 1 groep	16 probandi meestal gezien door HH specialist, diagnose op basis van klinische en biochemische parameters en 9 familieleden die HLA-A en B identiek waren aan hun familie en ook tekenen van ijzerstapeling hadden. reumapoli ptt? Of interne?	Ferritine, serum ijzer, ijzerbinding, leverbiopten, interview en lichamelijk onderzoek, x-foto's van handen, knieën, bekken en zodoende andere gewrichten	Klinische en radiologische symptomen van arthropathie	'arthritis' klinisch bij 15/16 en 1/9, radiologisch bij 15/16 en 3/9 resp. probandi en familie. (asymptomatische) chondrocalcinose bij 9/25. mcp bij 15/25, pols 10/15 heup 6/15. opmerking dat aandoening niet goed te differentiëren is van andere gewrichtsaandoeningen	
Frayling (1998)	Case control	238 ongerelateerde patiënten met DM2 215 op leeftijd gematchete controles zonder afwijkende glucosewaarde	Gescreend op mutatie	C282Y mutatie	c282y homozygotie Beide groepen 1x homozygoot, maar zonder klachten. De patiënt had verhoogde ferritine, controle niet	
Hamilton (1968)	32 cases	32 hemochromatose patiënten, van wie 2 postmortem	Symptomen van artritis, x-foto's gewrichten, ijzerstatus, postmortem: histologie, chemie en kristallografie van gewrichten	Beschrijving gewrichtsklachten	16/32 hadden artritis, van wie bij 5 beperkt tot pols/hand. Bij 11/16 pas diagnose artritis na diagnose hemochromatose. Symptomencomplex zeer divers qua ernst en lokalisatie	
Hirsch (1976)	5 cases, gecombineerd met narrative review	5 patiënten, diagnose op diverse manieren gesteld		(radiologische) bevingen gewrichten	Osteoporose, artrose, chondrocalcinose, polyartritis. Wel allemaal MCP aangedaan.	Onduidelijke selectie van cases, niet uitgebreid beoordeeld Cases gepresenteerd als illustratie

Auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	N	Interventie/ index	uitkomstmaat	resultaat	opmerkingen																																
Hramiak (1997)	Case/ control	17 patiënten met hemochromatose, van wie 4 met cirrose, 6 met DM en 7 geen van beide. 10 controles zonder familie anamnese van DM of hemochromatose	Insulinegevoeligheid en secretie tijdens gtt		glucosetolerantie ook gestoord indien geen cirrose. Verbeterd na flebotomie. Bij cirrose of DM geen verbetering na flebo	opgenomen voor 'ernst' van sympt																																
Lassere (1949)	opinie				Symptomen van trapezio-metacarpale artritis vaak ontstaan tijdens handwerk																																	
Mainous III (2002)	Retrospectief in 4 bestaande datasets	3 ^e nationale survey over voeding en gezondheid, nationale ambulante zorg survey, nationale ziekenhuis ontslag survey, doodsoorzaken register			Gediagnostiseerde HC ligt tussen 0,01 en 0,03%	Onduidelijk design																																
McCarthy (1996)	3 cases	3 patiënten met DM2 en voor HH typische klinische en radiologische handafwijkingen		Klinische diagnose van hemochromatose	HH-achtige gewr afwijkingen ook bij DM zonder HC																																	
McDonnell (1999)	Case gedeeltelijke control	2851 patiënten met HH op basis van symptomen en klinische chemie, uit verschillende engels sprekende landen ptt uit VS werden vergeleken met NHANES 2 en 3 nationale gezondheidsstudies	Schriftelijke symptomenvragenlijst	Symptomen, beloop diagnostisch proces tot aan diagnose Gevolgd beleid en advies, gevolgen	<table border="1"> <thead> <tr> <th>klacht</th> <th>%</th> <th>beter met therapie</th> <th>Slechter met therapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Extreem moe</td> <td>46</td> <td>54</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Gewr pijn</td> <td>44</td> <td>9</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Impotentie/ libido</td> <td>26</td> <td>13</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Skin bronzing</td> <td>26</td> <td>59</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Palpitaties</td> <td>24</td> <td>6</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Depressie</td> <td>21</td> <td>41</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>buikpijn</td> <td>20</td> <td>22</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <p>(geen significanties gerapporteerd) Vergelijking met health survey VS: artritis, lever/galblaas klachten, extreme moeheid en DM: even vaak bij HH als in open populatie maar wel op jongere leeftijd. Begin symptomen: 41 jaar +/- 14 Naar arts: 43 jaar +/- 4 Diagnose: 50 jaar +/- 4</p>	klacht	%	beter met therapie	Slechter met therapie	Extreem moe	46	54	17	Gewr pijn	44	9	34	Impotentie/ libido	26	13	28	Skin bronzing	26	59	4	Palpitaties	24	6	10	Depressie	21	41	10	buikpijn	20	22	12	Deels cross-sectioneel, deels retrospectief 35% opgespoord op basis van symptomen, 45% via ongericht bloedonderzoek, 20% via familiescreening 56% kreeg diagnose in eerste lijn
klacht	%	beter met therapie	Slechter met therapie																																			
Extreem moe	46	54	17																																			
Gewr pijn	44	9	34																																			
Impotentie/ libido	26	13	28																																			
Skin bronzing	26	59	4																																			
Palpitaties	24	6	10																																			
Depressie	21	41	10																																			
buikpijn	20	22	12																																			

Auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek	N	Interventie/ index	uitkomstmaat	resultaat	opmerkingen						
Ryan (2002)	Case control	30 ongerelateerde C282Y homozygoten 79 bij familiescreening nieuw opgespoorde C282Y homozygoten uit 46 families (weten nog niet dat ze HC hebben) en	Aspecifieke symptomen en hun associatie met ijzerparameters	Moeheid, arthropathie en impotentie, leverwaarden, ijzerwaarden, lever histologie	Vrouwelijke patiënten zijn meer moe dan onbekende homozygoten. Verder zijn er geen significante verschillen tussen beide groepen. Al dan niet verhoogde ijzerparameters maakt niet uit voor de aanwezigheid van symptomen.	Risico op bias: familieleden weten weliswaar niet dat ze homozygoot zijn, maar kennen wel de symptomen van familie						
Sinigaglia (1997)	Observationeel, 1 groep	32 patiënten met chemische en histologisch bewezen hemochromatose (leverbiopt), verder ferritine, ts en hoeveelheid verwijderd Fe	x-foto's, DEXA	Arthropathie, osteoporose	Bij 81,3 % radiologische tekenen van arthropathie, meest lumbaal 59,3, knieën 53,1, polsen 40,6, mcp 31,2, pip en dip, ieder 18,7. chondrocalcinose bij 2 patiënten, zonder symptomen. Patiënten met afwijkingen waren gemiddeld 13,7 jaar ouder. Osteoporose kwam voor bij 29%. Had geen relatie met cirrose, maar wel met hoeveelheid verwijderd Fe	Nb: radiologen niet geblindeerd, geen criteria gesteld voor afwijkingen.						
Turnbull (1997)	Observationeel, 1 groep	413 DM1 en 314 DM2 patiënten	Ferritine, m > 350 microgr/l, v > 250 microgr/l TSAT > 55% leverbiopt	HC via biopt	Getrapte screening. 22 patiënten hadden bij herhaling afwijkende ijzerparameters, van wie bij 1 bewezen hemochromatose bewezen door biopt. Dat is lager dan de schatting van 4/1000 personen.	Methodologisch probleem dat niet iedereen dezelfde teststrategie onderging						
Tweed (1998)	Case report	2 patiënten, familie van elkaar, met subfertiliteit	-	-	Bij infertiliteit en impotentie denken aan HC Infertiliteit door ijzerneerslag in zowel hypofyse als gonaden. Symptoombeschrijving, geen (causale) relatie symptomen/ziekte							
Walen (2002)	Case control	Vragenlijst: 124 C282Y homozyg en 22.429 wild type controles Interview: 17 de novo C282Y homozygoten en 29 controles, gematched qua leeftijd en geslacht, aselect?	Vragenlijst met 400 vragen door pt en qua inhoud mede daarvan afhankelijk interview door arts over 13 HC-gerelateerde symptomen Kappa voor beide: 0.35-0.58 per item	Symptomen van HC	<table border="1"> <thead> <tr> <th>klacht</th> <th>case</th> <th>control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chron gewr</td> <td>82% i 34% q</td> <td>62% i ns 37% q</td> </tr> </tbody> </table> <p>i = interview q = vragenlijst Geen verschil in gewrichtsklachten per lokalisatie Buikkklachten, schildklierlijden, en ritmestoornissen vaker bij controles: ns Vaak diarree of obstipatie vaker bij patiënten: ns Bij vragenlijsten alle symptomen minder frequent genoemd. Zeldzame aandoeningen zoals maligniteit, huidverkleuring, infertiliteit: ns Haarverlies wel significant vaker bij patiënten. Ook bij beperking tot patiënten <60 jaar geen verschil</p>	klacht	case	control	Chron gewr	82% i 34% q	62% i ns 37% q	Cave groot aantal items → bonferroni-correctie Let op: bronbestand is Beutler-studie. Deze studie voegt alleen interview toe.
klacht	case	control										
Chron gewr	82% i 34% q	62% i ns 37% q										

Evidence tabel bij hoofdstuk 4.6. IJzer in de lever: MRI

Auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Be-wijs klasse	Populatie & n	Diagnostische test	Referentie test	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Alustiza 2004	Verg. prospectief	A2/B	Leverbiopt N = 112	MR 1,5T T1-SE en vele GE's (T1, PD, T2 en T2*)	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio lever-spier met LFeC	Correlatie MR-LFeC en biopt-LFeC $r = .94$	Computer model Rennes bruikbaar ($r = .89$ met biopt-LFeC) Calibratie is gewenst per machine (phantoom (niet beschikbaar) of via biopt)
Andersen 1991	Verg. prospectief	B	Hemochr. + normalen N = 13	MR 0,5T T1 & PD & T2- SE	Bloedconc.: Fe, ferritine en transferrine	Correlatie SI-ratio met lab.	Significante correlatie SI-ratio met [ferritine]	NB. Uitstekend voor vervolgen therapie
Bonkovsky 1999	Verg. prospectief	B	Verhoogd ijzer N = 38	MR 1,5T T1 & T2, zowel SE als GE	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio's lever/(spier/vet/lucht) met LFeC	Beste GE sequentie – korte TR en TE Bij lagere LFeC variaties in MR uitslag klein (tot 13%); hogere LFeC ($> 10.000 \mu\text{mol/g}$) grotere fouten	Bij cirrhose en fibrose grote verschillen binnen de lever (sample error; voordeel dus voor MR = hele lever). MR . iet geschikt voor bepalen cirrhose of fibrose Biopt als: palpabele lever, [ferritine] $> 1000 \text{ ng/mL}$ of verhoogd ASAT
Chu 2004	Exp.							ONBRUIKBAAR
Engelhardt 1994	Idem	B	Deelstudie (rat, in vitro & hum.) N = 13	MR 1,5T SE & Multi SE	Leverbiopt	Correlatie 1/T2-relax. met LFeC	Goede correlatie Fout bij SE \ll MSE	TE $< 20 \text{ ms}$ om betrouwbaar te meten, ook als LFeC $> 200 \mu\text{mol/g}$
Ernst 1997	Idem	A2	Verdenking hemochr. N = 58	MR 0,5T T1 & T2* GE	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio lever-spier met LFeC	Verhoogde LFeC al betrouwbaar te meten als 1,5x normaal. T2* beter als geringe toename LFeC; sterke verhoging, dan T1	
Gandon 1994	Idem	A2/B	Verdenking verhoogd ijzer N = 77	MR 0,5T SE, multi SE & GE	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio lever-spier met LFeC	MR $>$ [ferritine]. Accurate LFeC bepaling bij waarden $80\text{-}300 \mu\text{mol/g}$ Onbetrouwbaar bij sterke verhoging LFeC	Best is GE met lange TE, dus T2*
Gandon 2004	Idem	A2/B	Hep. C of ijzerstapeling N = 174	MR 1,5T T1, PD en meerdere T2-GE	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio lever-spier met LFeC	T2*-GE beste correlatie met LFeC (sens. 93%, spec. 98%) Goede overeenkomst MR-LFeC en biopt	MR goed bij LFeC van $60\text{-}375 \mu\text{mol/g}$
Guyader 1992	Idem	B	Homozyg. H + normalen + leverziekten N = 47	MR 0,35T T2	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio's lever/(spier/vet/milt) met LFeC	L/vet of milt $>$ L/spier MR niet gevoelig voor LFeC $< 125 \mu\text{mol/g}$	MR $>$ CT Plaatsen zelf kanttekeningen bij hun resultaat, mn. milt !!!!

Auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Be-wijs klasse	Populatie & n	Diagnostische test	Referentie test	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Johnston 1989	Verg. prospectief	B/C	Zeer variabel N = 30	MR 0,5T (T1-) SE	Leverbiopt (n = 10) en obductie (n = 2)	SI ratio hart, lever of milt vs. spier	Meeste ijzer gestapeld in lever Hart – laat verschijnsel	Eigenlijk maar n = 12
Kaltwasser 1989	Idem	B/C	Zeer variabel N = 22	MR 1 of 1,5T SE	[ferritine] leverbiopt (n = 11)	Correlatie [ferritine] en LFeC met 1/T2	Matige correlatie [ferritine] met 1/T2 Goede correlatie LFeC met 1/T2 (zelfs lineair tot LFeC 400 µmol/g)	LFeC dus te 'voorspellen' in klinisch relevant bereik
Kreeften berg 2000	Idem	B	Verdenking verhoogd ijzer in lever N = 23	MR 1,5T T1 & T2-SE en GE	Leverbiopt	SI (lever – achtergr.) / SI (spier – achtergr.)	T1-SE goed bij hoge LFeC GE goed bij lage LFeC	Sterkere magneet "nauwkeurig" bij lagere LFeC, en zwakkere magneet bij hogere LFeC (→ minder last suscept. art.). Met 1,5T goede correlatie tot 150 µmol/g; daarboven alleen semi-quantitatief.
Lawrence 1996	Idem	A2	N = 43	MR 1,5T T1 & PD & T2-SE	Leverbiopt	Correlatie SI-ratio lever/spier met LFeC	LMPD ratio significant gecorreleerd met LFeC	LMT1 kent veel minder betrouwbare correlatie NB. Slecht als op 0,35-0,5T
Macfarlane 1995	Idem	B	Verdenking hemochr. N = 8	MR 1,5T Multi SE	Leverbiopt	Correlatie T2-relax. & SI-ratio lever-spier met LFeC	Geen goede correlatie met T2-relax. (r = -.65) Goede correlatie met SI-ratio (r = .96)	SI-ratio te prefereren boven T2-relax. Relatief lage LFeC (2-30 µmol/g)
Olynyk 2005	Idem	B	Deelstudie bij hemochr. pat. N = 10	MR 1,5T Multi SE	Leverbiopt	Correlatie R ₂ -lever met LFeC	LFeC met MRI en biopt binnen 95% conf.int.	Expositie duur is belangrijk voor ontwikkeling fibrose. Te bepalen d.m.v. leeftijd * LFeC
Pietrangelo 2005	Review	Geen						Geen originele data
Salò 2002	Cohort	C	Multitransfusies N = 23	MR 1,5T Multi SE	Geen	Vergelijk T2-relaxatie lever met aantal transfusies		ONBRUIKBAAR
Siegelman 1993	Idem	C	Verhoogd ijzer in lever N = 19	MR 1,5T T2-SE en T2*-GE	Leverbiopt (n = 19)	Optisch (SI lever, pancreas & milt)	Verschillende patronen bij IH, siderose en cirrhose	Pancreas laag – cirrhose bij IH; Pancreas norm. – pre-cirrhose bij IH of cirrhose met siderose Milt - bij IH RES afwijkend → vaak normaal SI milt
St. Pierre 2005	Verg. prospectief	A2 / B?	Leverbiopt N = 105	MR 1,5T Multi SE	Leverbiopt	Correlatie R ₂ -lever met LFeC	Zeer goede correlatie R ₂ -lever met LFeC (r = .98)	Validatie R ₂ -metingen op fantoom op diverse scanners!
Thomson 1992	Verg. prospectief	B	Gezonde bloed-donoren N = 16	MR 1,5T T2-SE & GE	Leverbiopt	Correlatie R ₂ & SI ratio lever/spier met LFeC	Geen correlatie R ₂ met LFeC R > 0,9 SI ratio met LFeC	GE beter dan SE; accuracy berekende LFeC van SI ratio lever/spier op GE maar 35%

2385 **Bijlage 7. Kennislacunes**

- 2386 • Het is niet bekend wat de diagnostische accuratesse is van diagnostisch aderlaten bij patiënten met de
- 2387 klinische verdenking HH, voor het stellen van de diagnose HH.
- 2388 • Er is geen goed bewijs beschikbaar over de ideale (ferritine)drempel voor het starten met aderlaten
- 2389 bij patiënten met HH.
- 2390 • Er is geen goed bewijs voor de waarde van ferritine waarboven gestart moet worden met aderlaten
- 2391 bij patiënten met HH.
- 2392 • Er is geen goed bewijs voor een optimale streefwaarde van het ferritine in de depletie- en onder-
- 2393 houdsfase, en voor TSAT als biomarker om individueel maatwerk te leveren.
- 2394 • Het is niet bekend of er orgaanschade onderzoek moet worden gedaan bij patiënten waarbij de dia-
- 2395 gnose HH is gesteld en waarbij er geen klachten zijn die op orgaanschade wijzen.
- 2396 • Het is onbekend wat de voorspellende waarde is van de combinatie van symptomen voor het optre-
- 2397 den van HH en er is geen duidelijkheid over de relatie tussen klachten en de ijzerparameters.
- 2398 • De relatie tussen homozygotie, teveel aan ijzer en daadwerkelijke klinische effecten is nog onduidelijk.
- 2399

2400 **Bijlage 8. Voorstel voor indicatoren**

- 2401 • Percentage patiënten dat DNA-onderzoek krijgt, van het totaal aantal patiënten met verhoogd ferri-
2402 fine (boven de normaalwaarden die worden opgegeven door het laboratorium) en TSAT >45%.
- 2403 • Percentage patiënten dat middels echografie van de lever gescreend wordt op hepatocellulair carci-
2404 noom, van het totaal aantal patiënten met cirrose als gevolg van hereditaire hemochromatose.
- 2405 • Percentage patiënten met hereditaire hemochromatose dat een levertransplantatie krijgt op basis van
2406 levercirrose.
- 2407 • Percentage patiënten met hepatocellulair carcinoom bij niet eerder ontdekte hemochromatose.

2408

Bijlage 9. Implementatieplan

2409

Mogelijke knelpunten in de implementatie van deze richtlijn en oplossingsrichtingen

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
4.1. Symptomatologie voor opname HH in de differentiaaldiagnose	Individuele symptomen van moeheid, buikklachten, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, impotentie of huidpigmentatie zijn geen aanleiding tot het doen van aanvullende laboratoriumdiagnostiek naar HH. Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt, valt het te overwegen bij combinaties van symptomen wel aanvullende diagnostiek te doen, aangezien op theoretische gronden de kans op HH dan mogelijk groter is. In navolging van internationale richtlijnen is het de mening van de werkgroep dat bij patiënten van Europese origine die worden verwezen naar de specialist met minstens 6 maanden bovenstaande onverklaarde klachten, diagnostiek naar HH middels bepaling van ijzerparameters kan worden overwogen.	Er is een nauw optimum voor de diagnostiek. Er is risico op zowel onder- als overdiagnostiek	Deskundigheidsbevordering in de eerste lijn bijv. d.m.v. publicatie artikel	Richtlijnwerkgroep
	Bij verdenking op een anderszins onverklaarde chronische leverziekte wordt diagnostiek naar hereditaire hemochromatose geadviseerd.	Geen		
4.2. IJzerparameters	Voor het optimaal beoordelen van de ijzerstatus wordt geadviseerd zowel de ijzerverzadingsfractie – of wel de TSAT -als ook het serumferritine te bepalen. Om de TSAT te berekenen moet zowel de serumijzer- en transferrinespiegel worden bepaald. Bepaling van de serumferritinespiegel wordt geadviseerd als maat voor de ijzervoorraad in het lichaam. Voor het inschatten van de schadelijkheid van het ferritine moet het TSAT-percentages meegewogen worden. Als afkapwaarde voor vervolgdagnostiek naar het bestaan van HFE-gerelateerde HH wordt een transferrinesaturatie van > 45 % aangehouden. Als afkapwaarde voor de serumferritinespiegel wordt verwezen naar de referentiewaarden van het eigen laboratorium. Nuchtere bepaling van de transferrinesaturatie is niet nodig, alleen in twijfelgevallen moet een herhaalde bepaling nuchter worden gedaan.	De TSAT wordt niet altijd bepaald of niet gebruikt bij de interpretatie van het ferritine	Deskundigheidsbevordering in 1 ^e 2 ⁿ 2 ^e lijn d.m.v. publicatie artikel	Richtlijnwerkgroep

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
4.3. Genetisch onderzoek	Onderzoek van HFE-mutaties dient te worden verricht bij alle patiënten (van kaukasische afkomst) met verhoging van transferrinesaturatie > 45% en serumferritine boven de normaalwaarde van het laboratorium voor leeftijd en geslacht, waarbij andere oorzaken van verhoogde ijzerparameters zijn uitgesloten. Bij alternatieven (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iii) compound heterozygotie (iv) heterozygoot voor H63D en (v) homozygoot voor H63D: zie flowchart. (*: onderzoek van het gen op zeldzame mutaties, anders dan C282Y en H63D) Zie flowchart diagnostiek	Financiële drempel voor patiënten die het eigen risico nog niet gebruikt hebben	Ligt niet in de invloedssfeer van de richtlijnwerkgroep	
4.4. Compound heterozygotie en teveel aan ijzer	Wanneer een compound heterozygoot C282Y/H63D genotype is vastgesteld wordt geen familieonderzoek naar deze mutaties geadviseerd.	Geen majeur knelpunt		
4.5. IJzer in de lever: leverbiopsie	Een leverbiopsie wordt niet aanbevolen voor bevestiging van de diagnose HH. Leverbiopsie kan een plaats hebben voor beoordeling van de mate van leverschade indien de serumferritineconcentratie > 1000 µg/l bedraagt.	Geen		
4.6. IJzer in de lever: MRI	Een schatting van de hoeveelheid ijzer in de lever door middel van MRI kan overwogen worden bij patiënten met biochemische criteria voor een teveel aan ijzer, die bij DNA onderzoek geen HH hebben én geen alternatieve verklaring hebben voor een verhoogde ferritine (zoals alcohol, steatose, leverziekte). Ter bepaling van het ijzergehalte zijn een tweetal methoden beschikbaar waarbij de website van Rennes (https://imageded.univ-rennes1.fr/en/mrquantif/online_quantif.php) beide methoden gratis aanbiedt en waarbij de relaxometriemethode als voorkeursmethode door de website wordt geadviseerd. De richtlijnwerkgroep erkent de voordelen van de T2-relaxometrie, maar onthoudt zich een specifieke voorkeur voor een bepaalde MRI-techniek, aangezien hier geen literatuuronderzoek naar verricht is.	<ul style="list-style-type: none"> • Kennisprobleem • Logistiek van de aanvraag van aanvullend genetisch onderzoek kan onbekend zijn 	Deskundigheidsbevordering in de eerste lijn bijv. d.m.v. publicatie artikel	Richtlijnwerkgroep

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
4.7. Diagnostisch vervolgonderzoek	<p>Klinische verdenking hereditaire hemochromatose (geen familiale screening*) Deze flowchart is niet van toepassing bij patiënten met anemie</p> <p><small>*Bebonden zijn er zijn zwaarwegende argumenten nodig om het pad te volgen; indien echter geen kliniek is gevonden voor het verhoogde ferritine is de diagnose niet afgeleid.</small></p> <p><small>Familiale screening (DNA-onderzoek) *Hoog ferritine boven de normaalwaarden die worden opgegeven door het laboratorium (bijv. adrezen (afvalen, alcohol staken), nacht of bepaling, eventuele onderliggend ontstekingsproces, antidiëten, peritonennum: Indien geen verklaring bij standaard analyse voor persistent verhoogde bi chemische ijzerparameters, of bewezen teveel aan ijzer in de organen Samenvoende DNA-analyse (a.u. type 1: rekamer mutatie, 2, 3, 4a (bij laag TSAT), 4b HH, BMP6). Benedering mogelijk: single genes, genpanel, exome-sequencing) Harties voor MRI en/of leverbiopsi Persistentie verdenking op teveel aan ijzer (zonder goede verklaring bij initiale diagnostiek Onderscheid tussen primair en secundair teveel aan ijzer (MRI: lever vs milt, biopsi: hepatocyt vs Kupffer cell)</small></p> <p><small>Indien geen goede andere verklaring, overweeg herhaling ijzerstatus na 3-6 maanden, en eventueel: • Overleg met expertisecentrum⁴ en/of • MRI-lever of leverbiopsi⁴ en/of • Aanvullend genetisch onderzoek⁴ Zie overwegingen in tekst</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kennisprobleem • Logistiek van de aanvraag van aanvullend genetisch onderzoek kan onbekend zijn 	Deskundigheidsbevordering in de eerste lijn bijv. d.m.v. publicatie artikel	Richtlijnwerkgroep
5.2. Starten met aderlaten	Het wordt aanbevolen te starten met aderlaten bij patiënten met genetisch vastgestelde hereditaire hemochromatose én een serumferritineconcentratie boven de bovengrens van de referentiewaarden van het lokale laboratorium.	Geen		
5.3. Streefwaarde ferritine	Na adequate ijzerdepletie kan standaard een onderhoudsbehandeling worden gegeven, waarna behandeling alleen wordt gestart als de ferritine concentratie boven de bovengrens van normaal stijgt. Indien bij patiënten desondanks de TSAT boven de 70% blijft of wanneer bij de aan hereditaire hemochromatose toegeschreven klachten of symptomen blijven bestaan, is er ruimte voor maatwerk.	Geen		
5.4. Indicatie erythrocytaferese	Naast ontijzering middels flebotomieën is erythrocytaferese een technisch goed alternatief. Op individuele basis zal een arts met een patiënt kunnen kiezen voor de meest optimale ontijzeringstherapie.	Problemen in de vergoeding bij de inkoop van erythrocytaferese voor de ziekenhuizen Beperkte beschikbaarheid van erythrocytaferese in de ziekenhuizen zelf	Er is een alternatief: aderlaten. Bij keuze voor erythrocytaferese zou dat bijv. DBC-verzwaardend moeten werken	NIV

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
5.5. Leefstijladviezen	<p>Bij dieetadviezen dient een lichte afname van de frequentie van aderlaten te worden afgewogen tegen de kans op een lage the-rapietrouw en een verminderde kwaliteit van leven. Als patiënten eraan hechten zelf een bijdrage te willen leveren aan het vermin-deren van ijzerstapeling is het eten van (veel) rood vlees en het consumeren van vitamine C-rijke vruchten en dranken tijdens de maaltijd af te raden.</p> <p>Patiënten met verhoogde ijzerparameters wordt aangeraden zich tijdens de depletiefase te onthouden van alcohol en in zijn alge-meenheid terughoudend te zijn met het nuttigen van alcoholhou-dende dranken.</p> <p>De werkgroep onthoudt zich van een aanbeveling over het ge-bruik van protonpompremmers in het algemeen. De reden hiervoor is het gebrek aan evidence voor de effecten van protonpomprem-mers bij patiënten met HH op de lange termijn. In individuele ge-vallen kunnen arts en patiënt samen een afweging van de voor- en nadelen maken over het gebruik van protonpompremmers om de ijzeropname te verminderen.</p>	Onbekendheid	Voorlichting	HVN
5.6. Bloeddonatie	In Nederland mag bloed van patiënten met HH gebruikt worden voor transfusiedoeleinden als aan de specifieke voorwaarden hiervoor (zie hoofdtekst) is voldaan.	Logistiek en financi-ele afhandeling is pas recent opge-start en kent nog kinderziektes		HVN Sanquin
6.1. Genetisch onder-zoek bij familieleden	<p>Het wordt aanbevolen om eerstegraads verwanten van homozy-goten vanaf de leeftijd van 18 jaar genetisch te onderzoeken naar het voorkomen van C282Y homozygotie.</p> <p>Dit advies geldt voor alle broers en zussen van een index patiënt. Voor kinderen van C282Y homozygote patiënten geldt hetzelfde advies, maar is genetisch onderzoek niet zinvol wanneer de part-ner van deze patiënt niet van kaukasische komaf is. Bij niet-</p>	Onbekendheid bij huisartsen	Deskundigheidsbe-vordering in de eer-ste lijn bijv. d.m.v. publicatie artikel	Richtlijnwerkgroep

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
	<p>kaukasiërs wordt de C282Y mutatie namelijk zelden of nooit aangetoond.</p> <p>Ook voor ouders van C282Y homozygote patiënten kan genetisch onderzoek aangewezen zijn. Hoge leeftijd kan echter een reden zijn om hiervan af te zien.</p> <p>Nieuw geïdentificeerde homozygoten dienen gevolgd te worden d.m.v. controle ijzerparameters iedere 3 jaar. Bij afwijkende waarden wordt behandeld conform adviezen in hoofdstuk 5 van deze richtlijn.</p>	Kosten bij familie van de patiënt	Er is een alternatief: ijzerparameters volgen	
6.2. Logistiek familieonderzoek	<p>Met patiënten met hereditaire hemochromatose en C282Y homozygotie dienen erfelijkheidsaspecten en familieonderzoek te worden besproken (zie voor andere mogelijkheden bovenstaande overwegingen). Zo nodig kan verwezen worden naar een afdeling klinisch genetica. Familieleden zouden door de patiënt zelf geïnformeerd moeten worden over de mogelijkheid van onderzoek naar de aanleg voor HH, in eerste instantie door middel van DNA onderzoek.</p> <p>Bij alle nieuw geïdentificeerde homozygoten dient onderzoek naar teveel aan ijzer te worden gedaan door middel van bloedonderzoek.</p> <p>Indien er geen afwijkingen zijn, dient dit iedere 3 jaar te worden herhaald.</p>	Zie 6.1		
7.2. Kans op orgaanschade bij diagnose en follow-up bij orgaanschade	<p>Wanneer de diagnose hereditaire hemochromatose is gesteld wordt geadviseerd op orgaanschade te onderzoeken middels klinische en niet-invasieve testen. Met name bij een ferritine >1000 µg/l wordt extra aandacht geadviseerd voor het uitsluiten van leverfibrose en -cirrose.</p> <p>Bij patiënten met cirrose als gevolg van hereditaire hemochromatose wordt screening op hepatocellulair carcinoom geadviseerd middels echografie van de lever, conform de richtlijnen van de AASLD en de EASL. Er is geen plaats meer voor standaard alfoetoproteïne bepaling.</p> <p>Wanneer er verdenking is op orgaanschade van de lever, zoals een cirrose dan wel een andere primaire leverziekte, is verwijzing naar de MDL-arts geïndiceerd.</p> <p>Er is onvoldoende conclusief bewijs dat hereditaire hemochromatose kan leiden tot artropathie.</p>	Geen		

Paragraaf	Aanbeveling	Knelpunt	Mogelijke oplossing	Verantwoordelijke(n)
	<p>Desondanks wordt alertheid op hereditaire hemochromatose als mogelijke oorzaak geadviseerd met name bij artropathie op jonge leeftijd en artropathie van de MCP (2^e tot 5^e straal) gewrichten.</p> <p>Hoewel sterk wetenschappelijk bewijs ontbreekt voor associatie tussen hereditaire hemochromatose en een aantal aandoeningen zoals diabetes mellitus en schildklierziekten, wordt de clinicus geadviseerd om alert te zijn op klachten/verschijnselen die hierbij kunnen passen en zo nodig hier diagnostiek naar in te zetten.</p> <p>Er zijn geen specifieke adviezen t.a.v. follow-up en behandeling van orgaanschade die is opgetreden als gevolg van hereditaire hemochromatose. Verwezen wordt naar de desbetreffende richtlijnen.</p>			

2410

Bijlage 10. Referenties

- 2411
2412 1. (NIV) NIV, Laboratoriumgeneeskunde NVvKCe, Laboratoriumdiagnostiek VA. Richtlijn Hereditaire
2413 Hemochromatose. Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose. 2007.
2414 2. De Beer JJA, Kuijpers T. Toepassen GRADE in Nederland. 2012.
2415 3. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is
2416 mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996;13(4):399-408.
2417 4. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome
2418 Epidemiology. Am J Epidemiol.* 2001;154(3):193-206.
2419 5. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations:
2420 a discussion. *Hum Mutat.* 2000;15(1):7-12.
2421 6. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2383-
2422 97.
2423 7. Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new
2424 diagnostic approaches. *Clin Chem.* 2006;52(6):950-68.
2425 8. Beutler E. The HFE Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary
2426 hemochromatosis. *Blood.* 2003;101(9):3347-50.
2427 9. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol.*
2428 2000;33(3):485-504.
2429 10. Edwards CQ, Ajioka RS, Kushner JP. Hemochromatosis: a genetic definition. In: Barton JC, Edwards CQ, editors.
2430 Hemochromatosis Genetics, pathophysiology, diagnosis: Cambridge university press; 2000. p. 8-11.
2431 11. Powell LW, Dixon JL, Hewett DG. Role of early case detection by screening relatives of patients with HFE-
2432 associated hereditary haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(2):221-34.
2433 12. Tavill AS, American Association for the Study of Liver D, American College of G, American Gastroenterological A.
2434 Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology.* 2001;33(5):1321-8.
2435 13. Brissot P, de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol
2436 Educ Program.* 2006:36-41.
2437 14. Swinkels DW, Jacobs EM. [From gene to disease; HFE-mutations in primary haemochromatosis]. *Ned Tijdschr
2438 Geneesk.* 2003;147(14):652-6.
2439 15. Mura C, Raguene O, Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C
2440 implication in mild form of hemochromatosis. *Blood.* 1999;93(8):2502-5.
2441 16. Hamdi-Roze H, Beaumont-Epinette MP, Ben Ali Z, Le Lan C, Loustaud-Ratti V, Causse X, et al. Rare HFE variants
2442 are the most frequent cause of hemochromatosis in non-c282y homozygous patients with hemochromatosis. *Am J Hematol.*
2443 2016;91(12):1202-5.
2444 17. Best LG, Harris PE, Spriggs EL. Hemochromatosis mutations C282Y and H63D in 'cis' phase. *Clin Genet.*
2445 2001;60(1):68-72.
2446 18. Lucotte G, Champenois T, Semonin O. A rare case of a patient heterozygous for the hemochromatosis mutation
2447 C282Y and homozygous for H63D. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27(5):892-3.
2448 19. Bergmans JP, Kemna EH, Janssen MC, Jacobs EM, Stalenhoef AF, Marx JJ, et al. [Hereditary haemochromatosis:
2449 novel genes, novel diseases and hepcidin]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151(20):1121-7.
2450 20. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-
2451 associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet.* 2003;361(9358):669-73.
2452 21. Ganz T. Hepcidin--a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res
2453 Clin Haematol.* 2005;18(2):171-82.
2454 22. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, et al. Constitutive hepcidin expression prevents iron
2455 overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet.* 2003;34(1):97-101.
2456 23. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux
2457 by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306(5704):2090-3.
2458 24. Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Hepcidin.
2459 *Gastroenterology.* 2015;149(5):1240-51 e4.
2460 25. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood.* 2016;127(23):2809-13.
2461 26. Finch SC, Finch CA. Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. A. Iron metabolism in hemochromatosis.
2462 *Medicine (Baltimore).* 1955;34(4):381-430.
2463 27. Moirand R, Adams PC, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y. Clinical features of genetic hemochromatosis in women
2464 compared with men. *Ann Intern Med.* 1997;127(2):105-10.
2465 28. Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Birgens H, Nordestgaard BG. Hemochromatosis mutations in the
2466 general population: iron overload progression rate. *Blood.* 2004;103(8):2914-9.
2467 29. Asberg A, Hveem K, Thorstensen K, Ellekjer E, Kannelonning K, Fjosne U, et al. Screening for hemochromatosis:
2468 high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol.*
2469 2001;36(10):1108-15.
2470 30. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary
2471 haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet.* 2002;359(9302):211-8.
2472 31. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical
2473 expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med.* 1999;341(10):718-24.

- 2474 32. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. Screening for hemochromatosis in
2475 asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):294-301.
- 2476 33. van Dijk BA, Kemna EH, Tjalsma H, Klaver SM, Wiegerinck ET, Goossens JP, et al. Effect of the new HJV-L165X
2477 mutation on penetrance of HFE. *Blood.* 2007;109(12):5525-6.
- 2478 34. Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, Beil TL, Smith PR. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic
2479 review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2006;145(3):209-23.
- 2480 35. Asberg A, Hveem K, Kruger O, Bjerve KS. Persons with screening-detected haemochromatosis: as healthy as the
2481 general population? *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(6):719-24.
- 2482 36. Schumacher HR, Jr. Hemochromatosis and Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1964;7:41-50.
- 2483 37. Elmberg M, Hultcrantz R, Simard JF, Carlsson A, Askling J. Increased risk of arthropathies and joint replacement
2484 surgery in patients with genetic hemochromatosis: a study of 3,531 patients and their 11,794 first-degree relatives.
2485 *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):678-85.
- 2486 38. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Engelbrecht M, Schoniger-Hekele M, et al. Hereditary
2487 hemochromatosis as a risk factor for joint replacement surgery. *Am J Med.* 2010;123(7):659-62.
- 2488 39. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Manger B, Englbrecht M, et al. Musculoskeletal disease burden of
2489 hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3792-8.
- 2490 40. Wang Y, Gurrin LC, Wluka AE, Bertalli NA, Osborne NJ, Delatycki MB, et al. HFE C282Y homozygosity is
2491 associated with an increased risk of total hip replacement for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):872-8.
- 2492 41. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with
2493 hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med.* 1999;106(6):619-24.
- 2494 42. Waalen J, Felitti V, Gelbart T, Ho NJ, Beutler E. Prevalence of hemochromatosis-related symptoms among
2495 individuals with mutations in the HFE gene. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(6):522-30.
- 2496 43. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Etemad M, Koller M, Kostner K, Georg P, et al. HFE genotyping demonstrates a
2497 significant incidence of hemochromatosis in undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(1):7-12.
- 2498 44. Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, et al. Bone and joint involvement in
2499 genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol.* 1997;24(9):1809-13.
- 2500 45. Dymock IW, Hamilton EB, Laws JW, Williams R. Arthropathy of haemochromatosis. Clinical and radiological
2501 analysis of 63 patients with iron overload. *Ann Rheum Dis.* 1970;29(5):469-76.
- 2502 46. Hamilton E, Williams R, Barlow KA, Smith PM. The arthropathy of idiopathic haemochromatosis. *Q J Med.*
2503 1968;37(145):171-82.
- 2504 47. Hirsch JH, Killien FC, Troupin RH. The arthropathy of hemochromatosis. *Radiology.* 1976;118(3):591-6.
- 2505 48. McCarthy GM, Rosenthal AK, Carrera GF. Hemochromatosis-like arthropathy in diabetes mellitus without
2506 hemochromatosis. *J Rheumatol.* 1996;23(8):1453-6.
- 2507 49. Lasserre C, Pauzat D, Derennes R. Osteoarthritis of the trapezio-metacarpal joint. *J Bone Joint Surg Br.*
2508 1949;31B(4):534-6, illust.
- 2509 50. Conte D, Manachino D, Colli A, Guala A, Aimo G, Androletti M, et al. Prevalence of genetic hemochromatosis in
2510 a cohort of Italian patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1998;128(5):370-3.
- 2511 51. Dubois-Laforgue D, Caillat-Zucman S, Djilali-Saiah I, Larger E, Mercadier A, Boitard C, et al. Mutations in HFE, the
2512 hemochromatosis candidate gene, in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21(8):1371-2.
- 2513 52. Frayling T, Ellard S, Grove J, Walker M, Hattersley AT. C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and
2514 type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;351(9120):1933-4.
- 2515 53. Mainous AG, 3rd, Gill JM, Pearson WS. Should we screen for hemochromatosis? An examination of evidence of
2516 downstream effects on morbidity and mortality. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1769-74.
- 2517 54. Turnbull AJ, Mitchison HC, Peaston RT, Lai LC, Bennett MK, Taylor R, et al. The prevalence of hereditary
2518 haemochromatosis in a diabetic population. *Qjm.* 1997;90(4):271-5.
- 2519 55. Cadet E, Capron D, Perez AS, Crepin SN, Arlot S, Ducroix JP, et al. A targeted approach significantly increases
2520 the identification rate of patients with undiagnosed haemochromatosis. *J Intern Med.* 2003;253(2):217-24.
- 2521 56. Hramiak IM, Finegood DT, Adams PC. Factors affecting glucose tolerance in hereditary hemochromatosis. *Clin*
2522 *Invest Med.* 1997;20(2):110-8.
- 2523 57. Ryan E, Byrnes V, Coughlan B, Flanagan AM, Barrett S, O'Keane JC, et al. Underdiagnosis of hereditary
2524 haemochromatosis: lack of presentation or penetration? *Gut.* 2002;51(1):108-12.
- 2525 58. Deugnier Y, Jouanolle AM, Chaperon J, Moirand R, Pithois C, Meyer JF, et al. Gender-specific phenotypic
2526 expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 French people. *Br J Haematol.*
2527 2002;118(4):1170-8.
- 2528 59. Tweed MJ, Roland JM. Haemochromatosis as an endocrine cause of subfertility. *Bmj.* 1998;316(7135):915-6.
- 2529 60. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med.*
2530 1991;90(4):445-9.
- 2531 61. Charlton RW, Abrahams C, Bothwell TH. Idiopathic hemochromatosis in young subjects. Clinical, pathological, and
2532 chemical findings in four patients. *Arch Pathol.* 1967;83(2):132-40.
- 2533 62. Gezondheidsraad. Vroege opsporing van ijzerstapelingsziekte. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999.
- 2534 63. Haematology. BCFSi. Genetic Haemochromatosis. . 2000.

- 2535 64. Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin
2536 saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.*
2537 2005;143(7):522-36.
- 2538 65. Swinkels DW. Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Klin Chem.* 2003;28:124-
2539 44.
- 2540 66. Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, Larsen LE, Appleyard M, Frandsen M, et al. Prevalence of
2541 hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet.* 2001;358(9291):1405-
2542 9.
- 2543 67. Trousseau A. Glycosurie, diabète sucré. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris.* 1865;2:663-98.
- 2544 68. Brissot P, Moirand R, Guyader D, Loreal O, Turlin B, Deugnier Y. Hemochromatosis after the gene discovery:
2545 revisiting the diagnostic strategy. *J Hepatol.* 1998;28 Suppl 1:14-8.
- 2546 69. Hanot VC, Chauffard AME. Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Rev Med (Paris).*
2547 1882;2(385).
- 2548 70. Recklinghausen FDv. *Über Haemochromatose.* *Bern Klin Wochenschr.* 1880;26:925.
- 2549 71. Sheldon JH. *Haemochromatosis.* Oxford University Press, London. 1935.
- 2550 72. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic
2551 haemochromatosis. *Gut.* 1976;17(5):332-4.
- 2552 73. Ridefelt P, Larsson A, Rehman JU, Axelsson J. Influences of sleep and the circadian rhythm on iron-status indices.
2553 *Clin Biochem.* 2010;43(16-17):1323-8.
- 2554 74. Dallman PR. Diagnosis of anemia and iron deficiency: analytic and biological variations of laboratory tests. *Am J*
2555 *Clin Nutr.* 1984;39(6):937-41.
- 2556 75. Edwards CQ, Griffen LM, Kaplan J, Kushner JP. Twenty-four hour variation of transferrin saturation in treated
2557 and untreated haemochromatosis homozygotes. *J Intern Med.* 1989;226(5):373-9.
- 2558 76. Sinniah R, Daggart JR, Neill DW. Diurnal variations of the serum iron in normal subjects and in patients with
2559 haemochromatosis. *Br J Haematol.* 1969;17(4):351-8.
- 2560 77. Olsson KS, Eriksson K, Ritter B, Heedman PA. Screening for iron overload using transferrin saturation. *Acta Med*
2561 *Scand.* 1984;215(2):105-12.
- 2562 78. Cavill I, Jacobs A, Worwood M. Diagnostic methods for iron status. *Ann Clin Biochem.* 1986;23 (Pt 2):168-71.
- 2563 79. Gambino R, Desvarieux E, Orth M, Matan H, Ackattupathil T, Lijoi E, et al. The relation between chemically
2564 measured total iron-binding capacity concentrations and immunologically measured transferrin concentrations in human
2565 serum. *Clin Chem.* 1997;43(12):2408-12.
- 2566 80. Gottschalk R, Wigand R, Dietrich CF, Oremek G, Liebisch F, Hoelzer D, et al. Total iron-binding capacity and
2567 serum transferrin determination under the influence of several clinical conditions. *Clin Chim Acta.* 2000;293(1-2):127-38.
- 2568 81. Kasvosve I, Delanghe J. Total iron binding capacity and transferrin concentration in the assessment of iron status.
2569 *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(10):1014-8.
- 2570 82. Adams PC, Bhayana V. Unsaturated iron-binding capacity: a screening test for C282Y hemochromatosis? *Clin*
2571 *Chem.* 2000;46(11):1870-1.
- 2572 83. Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE, Barr R, Bamford A, Chakrabarti S. Population screening for hemochromatosis:
2573 a comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary blood
2574 donors. *Hepatology.* 2000;31(5):1160-4.
- 2575 84. Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton RD, et al. HFE mutations, iron deficiency and
2576 overload in 10,500 blood donors. *Br J Haematol.* 2001;114(2):474-84.
- 2577 85. Murtagh LJ, Whiley M, Wilson S, Tran H, Bassett ML. Unsaturated iron binding capacity and transferrin saturation
2578 are equally reliable in detection of HFE hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):2093-9.
- 2579 86. McCullen MA, Crawford DH, Dimeski G, Tate J, Hickman PE. Why there is discordance in reported decision
2580 thresholds for transferrin saturation when screening for hereditary hemochromatosis. *Hepatology.* 2000;32(6):1410-1.
- 2581 87. McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, Webb SJ, Leggett BA, Jazwinska EC, et al. Distribution of transferrin
2582 saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology.*
2583 1998;114(3):543-9.
- 2584 88. de Swart L, Hendriks JC, van der Vorm LN, Cabantchik ZI, Evans PJ, Hod EA, et al. Second international round
2585 robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron and labile plasma iron in patients with iron-overload
2586 disorders. *Haematologica.* 2016;101(1):38-45.
- 2587 89. Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1202:1-9.
- 2588 90. Maas RP, Voets PJ, de Swart L, Swinkels DW. [Non-transferrin-bound iron: a promising biomarker in iron
2589 overload disorders]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157(49):A6258.
- 2590 91. Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R, Zhang W, Chan A, Biel T, et al. SLC39A14 Is Required for the
2591 Development of Hepatocellular Iron Overload in Murine Models of Hereditary Hemochromatosis. *Cell Metab.*
2592 2015;22(1):138-50.
- 2593 92. Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, et al. Plasma ferritin determination as a
2594 diagnostic tool. *West J Med.* 1986;145(5):657-63.
- 2595 93. Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary
2596 hemochromatosis. *Int J Hematol.* 2018;107(1):31-43.

- 2597 94. Ferraro S, Mozzi R, Panteghini M. Reevaluating serum ferritin as a marker of body iron stores in the traceability
2598 era. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(11):1911-6.
- 2599 95. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload,
2600 and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*.
2601 2001;96(8):2448-55.
- 2602 96. Halliday JW, Powell LW. Ferritin metabolism and the liver. *Semin Liver Dis*. 1984;4(3):207-16.
- 2603 97. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*.
2604 2004;27(10):2422-8.
- 2605 98. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic
2606 iron overload. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1155-63.
- 2607 99. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with
2608 normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997;349(9045):95-7.
- 2609 100. Piperno A, Trombini P, Gelosa M, Mauri V, Pecci V, Vergani A, et al. Increased serum ferritin is common in men
2610 with essential hypertension. *J Hypertens*. 2002;20(8):1513-8.
- 2611 101. Rossi E, Bulsara MK, Olynyk JK, Cullen DJ, Summerville L, Powell LW. Effect of hemochromatosis genotype and
2612 lifestyle factors on iron and red cell indices in a community population. *Clin Chem*. 2001;47(2):202-8.
- 2613 102. Swinkels DW, Marx JJ. [Diagnosis and treatment of primary hemochromatosis]. *Ned Tijdschr Geneeskd*.
2614 1999;143(27):1404-8.
- 2615 103. Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J*
2616 *Hepatol*. 2015;7(2):177-88.
- 2617 104. Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P. The evaluation of hyperferritinemia: an updated strategy based on
2618 advances in detecting genetic abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1185-94.
- 2619 105. Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF, Dunnigan K, O'Leary MT, Braggins C, et al. Prevalence of hereditary
2620 hemochromatosis in 16031 primary care patients. *Ann Intern Med*. 1998;129(11):954-61.
- 2621 106. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J*
2622 *Hepatol*. 2010;53(1):3-22.
- 2623 107. Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, Fairbanks VF, Mitros FA. Practice guideline development task force of the
2624 College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta*. 1996;245(2):139-200.
- 2625 108. Capellini D, Lo S, Swinkels DW. Hemoglobin, iron and bilirubin. In: Rifai, Horvath, Wittwer, editors. *Tietz Textbook*
2626 *of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Ed.6: Elsevier; 2018.
- 2627 109. Dadone MM, Kushner JP, Edwards CQ, Bishop DT, Skolnick MH. Hereditary hemochromatosis. Analysis of
2628 laboratory expression of the disease by genotype in 18 pedigrees. *Am J Clin Pathol*. 1982;78(2):196-207.
- 2629 110. Valberg LS, Lloyd DA, Ghent CN, Flanagan PR, Sinclair NR, Stiller CR, et al. Clinical and biochemical expression
2630 of the genetic abnormality in idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1980;79(5 Pt 1):884-92.
- 2631 111. Beutler E. Genetic irony beyond haemochromatosis: clinical effects of HLA-H mutations. *Lancet*.
2632 1997;349(9048):296-7.
- 2633 112. Edwards CQ, Griffen LM, Ajioka RS, Kushner JP. Screening for hemochromatosis: phenotype versus genotype.
2634 *Semin Hematol*. 1998;35(1):72-6.
- 2635 113. Aguilar Martinez P, Biron C, Blanc F, Masméjean C, Jeanjean P, Michel H, et al. Compound heterozygotes for
2636 hemochromatosis gene mutations: may they help to understand the pathophysiology of the disease? *Blood Cells Mol Dis*.
2637 1997;23(2):269-76.
- 2638 114. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the
2639 molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2016;24(4):479-95.
- 2640 115. Piubelli C, Castagna A, Marchi G, Rizzi M, Busti F, Badar S, et al. Identification of new BMP6 pro-peptide
2641 mutations in patients with iron overload. *Am J Hematol*. 2017;92(6):562-8.
- 2642 116. Arya N, Chakrabarti S, Hegele RA, Adams PC. HFE S65C variant is not associated with increased transferrin
2643 saturation in voluntary blood donors. *Blood Cells Mol Dis*. 1999;25(5-6):354-7.
- 2644 117. Beutler E, Felitti VJ, Ho NJ, Gelbart T. Commentary on HFE S65C variant is not associated with increased
2645 transferrin saturation in voluntary blood donors by Naveen Arya, Subrata Chakrabarti, Robert A. Hegele, Paul C. Adams.
2646 *Blood Cells Mol Dis*. 1999;25(5-6):358-60.
- 2647 118. Acton RT, Barton JC. HFE genotype frequencies in consecutive reference laboratory specimens: comparisons
2648 among referral sources and association with initial diagnosis. *Genet Test*. 2001;5(4):299-306.
- 2649 119. Adams PC. The natural history of untreated HFE-related hemochromatosis. *Acta Haematol*. 2009;122(2-3):134-9.
- 2650 120. Aguilar-Martinez P, Bismuth M, Picot MC, Thelcide C, Pageaux GP, Blanc F, et al. Variable phenotypic
2651 presentation of iron overload in H63D homozygotes: are genetic modifiers the cause? *Gut*. 2001;48(6):836-42.
- 2652 121. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in
2653 HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):221-30.
- 2654 122. Badar S, Busti F, Ferrarini A, Xumerle L, Bozzini P, Capelli P, et al. Identification of novel mutations in
2655 hemochromatosis genes by targeted next generation sequencing in Italian patients with unexplained iron overload. *Am J*
2656 *Hematol*. 2016;91(4):420-5.
- 2657 123. Barton JC, Wiener HW, Acton RT, Go RC. HLA haplotype A 03-B 07 in hemochromatosis probands with HFE
2658 C282Y homozygosity: frequency disparity in men and women and lack of association with severity of iron overload. *Blood*
2659 *Cells Mol Dis*. 2005;34(1):38-47.

- 2660 124. Branco CC, Gomes CT, De Fez L, Bulhoes S, Brillhante MJ, Pereirinha T, et al. Carriers of the Complex Allele HFE
2661 c.[187C>G;340+4T>C] Have Increased Risk of Iron Overload in Sao Miguel Island Population (Azores, Portugal). PLoS
2662 ONE. 2015;10(10):e0140228.
- 2663 125. Dever JB, Mallory MA, Mallory JE, Wallace D, Kowdley KV. Phenotypic characteristics and diagnoses of patients
2664 referred to an iron overload clinic. Dig Dis Sci. 2010;55(3):803-7.
- 2665 126. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, Osborne NJ, Constantine CC, McLaren CE, et al. HFE C282Y/H63D
2666 compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. Hepatology. 2009;50(1):94-101.
- 2667 127. Hellerbrand C, Bosserhoff AK, Seegers S, Lingner G, Wrede C, Lock G, et al. Mutation analysis of the HFE gene
2668 in German hemochromatosis patients and controls using automated SSCP-based capillary electrophoresis and a new PCR-
2669 ELISA technique. Scand J Gastroenterol. 2001;36(11):1211-6.
- 2670 128. Holmstrom P, Marmur J, Eggertsen G, Gafvels M, Stal P. Mild iron overload in patients carrying the HFE S65C
2671 gene mutation: a retrospective study in patients with suspected iron overload and healthy controls. Gut. 2002;51(5):723-
2672 30.
- 2673 129. Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton RD, et al. HFE mutations, iron deficiency and
2674 overload in 10,500 blood donors. Br J Haematol. 2001;114(2):474-84.
- 2675 130. Lim EM, Rossi E, De Boer WB, Reed WD, Jeffrey GP. Hepatic iron loading in patients with compound
2676 heterozygous HFE mutations. Liver Int. 2004;24(6):631-6.
- 2677 131. Mainou AG, 3rd, Wright RU, Hulihan MM, Twal WO, McLaren CE, Diaz VA, et al. Telomere length and elevated
2678 iron: the influence of phenotype and HFE genotype. Am J Hematol. 2013;88(6):492-6.
- 2679 132. Milman N, Koefoed P, Pedersen P, Nielsen FC, Eiberg H. Frequency of the HFE C282Y and H63D mutations in
2680 Danish patients with clinical haemochromatosis initially diagnosed by phenotypic methods. Eur J Haematol.
2681 2003;71(6):403-7.
- 2682 133. Mura C, Le Gac G, Ragueneas O, Mercier AY, Le Guen A, Ferec C. Relation between HFE mutations and mild iron-
2683 overload expression. Mol Genet Metab. 2000;69(4):295-301.
- 2684 134. Neghina AM, Anghel A. Hemochromatosis genotypes and risk of iron overload--a meta-analysis. Ann Epidemiol.
2685 2011;21(1):1-14.
- 2686 135. Nieves-Santiago P, Cancel D, Canales D, Toro DH. Presence of hemochromatosis-associated mutations in Hispanic
2687 patients with iron overload. P R Health Sci J. 2011;30(3):135-8.
- 2688 136. Olynyk JK, Gan E, Tan T. Predicting iron overload in hyperferritinemia. Clin Gastroenterol Hepatol.
2689 2009;7(3):359-62.
- 2690 137. Samarasena J, Winsor W, Lush R, Duggan P, Xie Y, Borgaonkar M. Individuals homozygous for the H63D
2691 mutation have significantly elevated iron indexes. Dig Dis Sci. 2006;51(4):803-7.
- 2692 138. Velati C, Marlianici E, Rigamonti D, Barillari G, Chiavilli F, Fugiani P, et al. Mutations of the hemochromatosis gene
2693 in Italian candidate blood donors with increased transferrin saturation. Hematol J. 2003;4(6):436-40.
- 2694 139. Walsh A, Dixon JL, Ramm GA, Hewett DG, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. The clinical relevance of compound
2695 heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(11):1403-
2696 10.
- 2697 140. Watkins S, Thorburn D, Joshi N, Neilson M, Joyce T, Spooner R, et al. The biochemical and clinical penetrance of
2698 individuals diagnosed with genetic haemochromatosis by predictive genetic testing. Eur J Gastroenterol Hepatol.
2699 2008;20(5):379-83.
- 2700 141. Chapman BA, Horton DM, Burt MJ, Romeril KR, Walmsley TA, Grant SJ, et al. Investigation of subjects with
2701 abnormal iron studies: role of the hepatic iron index. N Z Med J. 1994;107(991):504-7.
- 2702 142. George PM, Conaghan C, Angus HB, Walmsley TA, Chapman BA. Comparison of histological and biochemical
2703 hepatic iron indexes in the diagnosis of genetic haemochromatosis. J Clin Pathol. 1996;49(2):159-63.
- 2704 143. Moodie SJ, Ang L, Stenner JM, Finlayson C, Khotari A, Levin GE, et al. Testing for haemochromatosis in a liver
2705 clinic population: relationship between ethnic origin, HFE gene mutations, liver histology and serum iron markers. Eur J
2706 Gastroenterol Hepatol. 2002;14(3):223-9.
- 2707 144. Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ, et al. Hemochromatosis genes and other
2708 factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. Blood. 2000;95(5):1565-71.
- 2709 145. Brissot P, Bourel M, Herry D, Verger JP, Messner M, Beaumont C, et al. Assessment of liver iron content in 271
2710 patients: a reevaluation of direct and indirect methods. Gastroenterology. 1981;80(3):557-65.
- 2711 146. Deugnier YM, Loreal O, Turlin B, Guyader D, Jouanolle H, Moirand R, et al. Liver pathology in genetic
2712 hemochromatosis: a review of 135 homozygous cases and their bioclinical correlations. Gastroenterology.
2713 1992;102(6):2050-9.
- 2714 147. Ortega L, Ladero JM, Carreras MP, Alvarez T, Taxonera C, Oliván MP, et al. A computer-assisted morphometric
2715 quantitative analysis of iron overload in liver biopsies. A comparison with histological and biochemical methods. Pathol Res
2716 Pract. 2005;201(10):673-7.
- 2717 148. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P. Noninvasive prediction of cirrhosis in
2718 C282Y-linked hemochromatosis. Hepatology. 2002;36(3):673-8.
- 2719 149. George DK, Ramm GA, Walker NI, Powell LW, Crawford DH. Elevated serum type IV collagen: a sensitive
2720 indicator of the presence of cirrhosis in hemochromatosis. J Hepatol. 1999;31(1):47-52.
- 2721 150. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, et al. Noninvasive prediction of fibrosis
2722 in C282Y homozygous hemochromatosis. Gastroenterology. 1998;115(4):929-36.

- 2723 151. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, et al. Serum ferritin level predicts
2724 advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med.* 2003;138(8):627-33.
- 2725 152. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK, et al. Screening for hereditary
2726 hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.[Erratum appears in *Ann Intern*
2727 *Med.* 2006 Mar 7;144(5):380], [Summary for patients in *Ann Intern Med.* 2005 Oct 4;143(7):146; PMID: 16204158]. *Ann*
2728 *Intern Med.* 2005;143(7):517-21.
- 2729 153. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis
2730 and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver
2731 Diseases. *Hepatology.* 2011;54(1):328-43.
- 2732 154. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet.* 2016;388(10045):706-16.
- 2733 155. Alustiza Echeverria JM, Castiella A, Emparanza JI. Quantification of iron concentration in the liver by MRI. *Insights*
2734 *Imaging.* 2012;3(2):173-80.
- 2735 156. Juchems MS, Cario H, Schmid M, Wunderlich AP. Liver iron content determined by MRI: spin-echo vs. gradient-
2736 echo. *Rofo.* 2012;184(5):427-31.
- 2737 157. Castiella A, Alustiza JM, Emparanza JI, Zapata EM, Costero B, Diez MI. Liver iron concentration quantification by
2738 MRI: are recommended protocols accurate enough for clinical practice? *Eur Radiol.* 2011;21(1):137-41.
- 2739 158. Alustiza JM, Artetxe J, Castiella A, Agirre C, Emparanza JI, Otazua P, et al. MR quantification of hepatic iron
2740 concentration. *Radiology.* 2004;230(2):479-84.
- 2741 159. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, Reda MI, Yaouanq J, Buhe T, et al. Hemochromatosis: diagnosis and
2742 quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology.* 1994;193(2):533-8.
- 2743 160. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron
2744 stores by MRI. *Lancet.* 2004;363(9406):357-62.
- 2745 161. Brugere JF, Gobron S, Baud E, Cailloux F. Design and validation of a colorimetric test for the genetic diagnosis of
2746 hemochromatosis using alpha-phosphorothioate nucleotides. *Biochem Genet.* 2013;51(7-8):635-43.
- 2747 162. Bryant J, Cooper K, Picot J, Clegg A, Roderick P, Rosenberg W, et al. A systematic review of the clinical validity
2748 and clinical utility of DNA testing for hereditary haemochromatosis type 1 in at-risk populations. *J Med Genet.*
2749 2008;45(8):513-8.
- 2750 163. Bryant J, Cooper K, Picot J, Clegg A, Roderick P, Rosenberg W, et al. Diagnostic strategies using DNA testing for
2751 hereditary haemochromatosis in at-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.*
2752 2009;13(23):iii, ix-xi, 1-126.
- 2753 164. Cherfane CE, Hollenbeck RD, Go J, Brown KE. Hereditary hemochromatosis: missed diagnosis or misdiagnosis? *Am*
2754 *J Med.* 2013;126(11):1010-5.
- 2755 165. Cooper K, Bryant J, Picot J, Clegg A, Roderick PR, Rosenberg WM, et al. A decision analysis model for diagnostic
2756 strategies using DNA testing for hereditary haemochromatosis in at risk populations. *Qjm.* 2008;101(8):631-41.
- 2757 166. Gallego CJ, Burt A, Sundaresan AS, Ye Z, Shaw C, Crosslin DR, et al. Penetrance of Hemochromatosis in HFE
2758 Genotypes Resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE Network. *Am J Hum Genet.*
2759 2015;97(4):512-20.
- 2760 167. Gianesin B, Zefiro D, Musso M, Rosa A, Bruzzone C, Balocco M, et al. Measurement of liver iron overload:
2761 noninvasive calibration of MRI-R2 by magnetic iron detector susceptometer. *Magn Reson Med.* 2012;67(6):1782-6.
- 2762 168. Kingston J, Bowen D, Sweeney M, Lawless S, Jackson H, Worwood M. Heteroduplex analysis for the three
2763 common HFE variants: methodology, reliability and analysis of over 5000 requests for testing. *J Clin Pathol.*
2764 2007;60(11):1244-8.
- 2765 169. Kreeftenberg HG, Jr., Mooyaart EL, Huizenga JR, Sluiter WJ. Quantification of liver iron concentration with
2766 magnetic resonance imaging by combining T1-, T2-weighted spin echo sequences and a gradient echo sequence. *Neth J*
2767 *Med.* 2000;56(4):133-7.
- 2768 170. McGrath JS, Deugnier Y, Moirand R, Jouanolle AM, Chakrabarti S, Adams PC. A nomogram to predict C282Y
2769 hemochromatosis. *J Lab Clin Med.* 2002;140(1):6-8.
- 2770 171. Przygodzki RM, Goodman ZD, Rabin L, Centeno JA, Liu Y, Hubbs AE, et al. Hemochromatosis (HFE) gene sequence
2771 analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded liver biopsy specimens. *Mol Diagn.* 2001;6(4):227-32.
- 2772 172. Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, Paschos P, Athanasiadou E, Montori VM, et al. Accuracy of magnetic
2773 resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*
2774 2015;13(1):55-63.e5.
- 2775 173. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and
2776 imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105(2):855-61.
- 2777 174. Tziomalos K, Perifanis V. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol.*
2778 2010;16(13):1587-97.
- 2779 175. Runge JH, Akkerman EM, Troelstra MA, Nederveen AJ, Beuers U, Stoker J. Comparison of clinical MRI liver iron
2780 content measurements using signal intensity ratios, R 2 and R 2. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(11):2123-31.
- 2781 176. Beaton MD, Adams PC. Treatment of hyperferritinemia. *Ann Hepatol.* 2012;11(3):294-300.
- 2782 177. Tiniakos G, Williams R. Cirrhotic process, liver cell carcinoma and extrahepatic malignant tumors in idiopathic
2783 haemochromatosis. Study of 71 patients treated with venesection therapy. *Appl Pathol.* 1988;6(2):128-38.

- 2784 178. Milman N, Pedersen P, a Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in
2785 Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients.
2786 *Ann Hematol.* 2001;80(12):737-44.
- 2787 179. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with
2788 hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1107-19.
- 2789 180. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in
2790 cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 1985;313(20):1256-62.
- 2791 181. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, et al. Serum ferritin level predicts
2792 advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis.[Erratum appears in *Ann Intern Med.*
2793 2003 Aug 5;139(3):235], [Summary for patients in *Ann Intern Med.* 2003 Apr 15;138(8):11; PMID: 12693917]. *Ann*
2794 *Intern Med.* 2003;138(8):627-33.
- 2795 182. Barton JC, Barton JC, Acton RT, So J, Chan S, Adams PC. Increased risk of death from iron overload among 422
2796 treated probands with HFE hemochromatosis and serum levels of ferritin greater than 1000 mug/L at diagnosis. *Clin*
2797 *Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(4):412-6.
- 2798 183. Bardou-Jacquet E, Laine F, Guggenbuhl P, Morcet J, Jezequel C, Guyader D, et al. Worse Outcomes of Patients
2799 With HFE Hemochromatosis With Persistent Increases in Transferrin Saturation During Maintenance Therapy. *Clin*
2800 *Gastroenterol Hepatol.* 2017.
- 2801 184. Barton JC. Should we treat individuals homozygous for HFE p.Cys282Tyr with ferritin 300-1000 mug/L? *Lancet*
2802 *Haematol.* 2017;4(12):e569-e70.
- 2803 185. Ong SY, Gurrin LC, Dolling L, Dixon J, Nicoll AJ, Wolthuizen M, et al. Reduction of body iron in HFE-related
2804 haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial.
2805 *Lancet Haematol.* 2017;4(12):e607-e14.
- 2806 186. Bolan CD, Conry-Cantilena C, Mason G, Rouault TA, Leitman SF. MCV as a guide to phlebotomy therapy for
2807 hemochromatosis. *Transfusion.* 2001;41(6):819-27.
- 2808 187. Ong SY, Dolling L, Dixon JL, Nicoll AJ, Gurrin LC, Wolthuizen M, et al. Should HFE p.C282Y homozygotes with
2809 moderately elevated serum ferritin be treated? A randomised controlled trial comparing iron reduction with sham
2810 treatment (Mi-iron). *BMJ Open.* 2015;5(8):e008938.
- 2811 188. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Laine F, Perrin M, Jouanolle AM, et al. Decreased cardiovascular and
2812 extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2015;62(3):682-9.
- 2813 189. Zoller H, Finkenstedt A. Should C282Y homozygotes with mild iron overload be treated? *J Hepatol.*
2814 2015;62(3):510-1.
- 2815 190. Delatycki MB, Gurrin LC, Ong SY, Ramm GA, Anderson GJ, Olynyk JK, et al. Reduced mortality due to
2816 phlebotomy in moderately iron-loaded HFE haemochromatosis? The need for clinical trials. *J Hepatol.* 2015;63(1):282-3.
- 2817 191. van Dijk BA, Laarakkers CM, Klaver SM, Jacobs EM, van Tits LJ, Janssen MC, et al. Serum hepcidin levels are
2818 innately low in HFE-related haemochromatosis but differ between C282Y-homozygotes with elevated and normal ferritin
2819 levels. *Br J Haematol.* 2008;142(6):979-85.
- 2820 192. Girelli D, Trombini P, Busti F, Campostrini N, Sandri M, Pelucchi S, et al. A time course of hepcidin response to iron
2821 challenge in patients with HFE and TFR2 hemochromatosis. *Haematologica.* 2011;96(4):500-6.
- 2822 193. Adams PC. Is there a threshold of hepatic iron concentration that leads to cirrhosis in C282Y hemochromatosis?
2823 *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):567-9.
- 2824 194. Casanova-Esteban P, Guiral N, Andres E, Gonzalvo C, Mateo-Gallego R, Giraldo P, et al. Effect of phlebotomy
2825 on lipid metabolism in subjects with hereditary hemochromatosis. *Metabolism.* 2011;60(6):830-4.
- 2826 195. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hepcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review.
2827 *Medicine (Baltimore).* 2016;95(14):e3150.
- 2828 196. Verhaegh PL, Moris W, Koek GH, van Deursen CT. The modified iron avidity index: a promising phenotypic
2829 predictor in HFE-related haemochromatosis. *Liver Int.* 2016;36(10):1535-9.
- 2830 197. Le Lan C, Loreal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Laine F, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y
2831 hemochromatosis. *Blood.* 2005;105(11):4527-31.
- 2832 198. Danjou F, Cabantchik ZI, Origa R, Moi P, Marcias M, Barella S, et al. A decisional algorithm to start iron chelation
2833 in patients with beta thalassemia. *Haematologica.* 2014;99(3):e38-40.
- 2834 199. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem
2835 iron in hereditary haemochromatosis. *Gut.* 2007;56(9):1291-5.
- 2836 200. Poullin P, Lefevre PA. [Effectiveness of therapeutic erythrocytapheresis to achieve iron depletion in hereditary
2837 type 1 hemochromatosis: report of 30 cases]. *Transfus Clin Biol.* 2011;18(5-6):553-8.
- 2838 201. Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA, van Noord PA, Janssen MC, van Deursen CT, et al.
2839 Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized
2840 trial. *Transfusion.* 2012;52(3):470-7.
- 2841 202. Sundic T, Hervig T, Hannisdal S, Assmus J, Ulvik RJ, Olausson RW, et al. Erythrocytapheresis compared with whole
2842 blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus.* 2014;12 Suppl 1:s84-9.
- 2843 203. van Aerts RM, van Deursen CT, Koek GH. Proton Pump Inhibitors Reduce the Frequency of Phlebotomy in Patients
2844 With Hereditary Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):147-52.
- 2845 204. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Interventions for hereditary
2846 haemochromatosis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD011647.

- 2847 205. Rombout-Sestrienkova E, De Jonge N, Martinakova K, Klopping C, van Galen KP, Vink A, et al. End-stage
2848 cardiomyopathy because of hereditary hemochromatosis successfully treated with erythrocytapheresis in combination with
2849 left ventricular assist device support. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):541-3.
- 2850 206. Moretti D, van Doorn GM, Swinkels DW, Melse-Boonstra A. Relevance of dietary iron intake and bioavailability
2851 in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):468-79.
- 2852 207. Doorn GMv, Gosselink IMG. Voedingsadvies bij HFE-hemochromatose. Wageningen: Wetenschapswinkel,
2853 Wageningen UR; 2011.
- 2854 208. Olsson KS, Vaisanen M, Konar J, Bruce A. The effect of withdrawal of food iron fortification in Sweden as studied
2855 with phlebotomy in subjects with genetic hemochromatosis. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51(11):782-6.
- 2856 209. Cade JE, Moreton JA, O'Hara B, Greenwood DC, Moor J, Burley VJ, et al. Diet and genetic factors associated
2857 with iron status in middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(4):813-20.
- 2858 210. Milward EA, Baines SK, Knuijan MW, Bartholomew HC, Divitini ML, Ravine DG, et al. Noncitrus fruits as novel
2859 dietary environmental modifiers of iron stores in people with or without HFE gene mutations. *Mayo Clin Proc.*
2860 2008;83(5):543-9.
- 2861 211. Hutchinson C, Conway RE, Bomford A, Hider RC, Powell JJ, Geissler CA. Post-prandial iron absorption in humans:
2862 comparison between HFE genotypes and iron deficiency anaemia. *Clin Nutr.* 2008;27(2):258-63.
- 2863 212. Adams PC, Agnew S. Alcoholism in hereditary hemochromatosis revisited: prevalence and clinical consequences
2864 among homozygous siblings. *Hepatology.* 1996;23(4):724-7.
- 2865 213. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis.
2866 *Gastroenterology.* 1991;101(2):368-72.
- 2867 214. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in
2868 cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 1985;313(20):1256-62.
- 2869 215. Scotet V, Merour MC, Mercier AY, Chanu B, Le Faou T, Ragueneas O, et al. Hereditary hemochromatosis: effect of
2870 excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol.*
2871 2003;158(2):129-34.
- 2872 216. Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, Cassiman D, Koek G. Proton Pump Inhibitors Decrease Phlebotomy
2873 Need in HFE Hemochromatosis: Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2017;153(3):678-
2874 80 e2.
- 2875 217. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal
2876 observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015735.
- 2877 218. Walters GO, Jacobs A, Worwood M, Trevett D, Thomson W. Iron absorption in normal subjects and patients with
2878 idiopathic haemochromatosis: relationship with serum ferritin concentration. *Gut.* 1975;16(3):188-92.
- 2879 219. Mainous AG, 3rd, Wells B, Carek PJ, Gill JM, Geesey ME. The mortality risk of elevated serum transferrin
2880 saturation and consumption of dietary iron. *Ann Fam Med.* 2004;2(2):139-44.
- 2881 220. Bezwoda WR, Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, Torrance JD, Derman D, et al. Patterns of food iron absorption
2882 in iron-deficient white and indian subjects and in venesected haemochromatotic patients. *Br J Haematol.* 1976;33(3):425-
2883 36.
- 2884 221. Lynch SR, Skikne BS, Cook JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood.* 1989;74(6):2187-93.
- 2885 222. van Aerts RM, van Deursen CT, Koek GH. Proton Pump Inhibitors Reduce the Frequency of Phlebotomy in Patients
2886 With Hereditary Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):147-52.
- 2887 223. De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compernelle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated
2888 hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol.* 2012;57(5):1126-34.
- 2889 224. Winters AC, Tremblay D, Arinsburg S, Mascarenhas J, Schiano TD. Reassessing the Safety Concerns of Utilizing
2890 Blood Donations from Patients with Hemochromatosis. *Hepatology.* 2017.
- 2891 225. Aleman S, Endalib S, Stal P, Loof L, Lindgren S, Sandberg-Gertzen H, et al. Health check-ups and family
2892 screening allow detection of hereditary hemochromatosis with less advanced liver fibrosis and survival comparable with
2893 the general population. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(9):1118-26.
- 2894 226. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LM, et al. Disease-related conditions in relatives of
2895 patients with hemochromatosis. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1529-35.
- 2896 227. El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of
2897 affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132(4):261-9.
- 2898 228. Gleeson F, Ryan E, Barrett S, Crowe J. Clinical expression of haemochromatosis in Irish C282Y homozygotes
2899 identified through family screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(9):859-63.
- 2900 229. Jacobs EM, Hendriks JC, Marx JJ, van Deursen CT, Kreeftenberg HG, de Vries RA, et al. Morbidity and mortality
2901 in first-degree relatives of C282Y homozygous probands with clinically detected haemochromatosis compared with the
2902 general population: the HEMochromatosis FAMILy Study (HEFAS). *Neth J Med.* 2007;65(11):425-33.
- 2903 230. Jacobs EM, Hendriks JC, van Deursen CT, Kreeftenberg HG, de Vries RA, Marx JJ, et al. Severity of iron
2904 overload of proband determines serum ferritin levels in families with HFE-related hemochromatosis: the HEMochromatosis
2905 FAMILy Study. *J Hepatol.* 2009;50(1):174-83.
- 2906 231. Jin F, Qu LS, Shen XZ. Association between C282Y and H63D mutations of the HFE gene with hepatocellular
2907 carcinoma in European populations: a meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29:18.

- 2908 232. McCune CA, Ravine D, Carter K, Jackson HA, Hutton D, Hedderich J, et al. Iron loading and morbidity among
 2909 relatives of HFE C282Y homozygotes identified either by population genetic testing or presenting as patients. *Gut*.
 2910 2006;55(4):554-62.
- 2911 233. Nelson RL, Persky V, Davis F, Becker E. Risk of disease in siblings of patients with hereditary hemochromatosis.
 2912 *Digestion*. 2001;64(2):120-4.
- 2913 234. Rasmussen ML, Folsom AR, Catellier DJ, Tsai MY, Garg U, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart
 2914 disease and the hemochromatosis gene (HFE) C282Y mutation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.
 2915 *Atherosclerosis*. 2001;154(3):739-46.
- 2916 235. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. Screening for hemochromatosis in
 2917 asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):294-301.
- 2918 236. Adams LA, Angulo P, Abraham SC, Torgerson H, Brandhagen D. The effect of the metabolic syndrome, hepatic
 2919 steatosis and steatohepatitis on liver fibrosis in hereditary hemochromatosis. *Liver Int*. 2006;26(3):298-304.
- 2920 237. Asberg A, Hveem K, Kruger O, Bjerve KS. Persons with screening-detected haemochromatosis: as healthy as the
 2921 general population? *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(6):719-24.
- 2922 238. Camacho A, Funck-Brentano T, Simao M, Cancela L, Ottaviani S, Cohen-Solal M, et al. Effect of C282Y genotype
 2923 on self-reported musculoskeletal complications in hereditary hemochromatosis. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122817.
- 2924 239. Cruz E, Melo G, Lacerda R, Almeida S, Porto G. The CD8+ T-lymphocyte profile as a modifier of iron overload in
 2925 HFE hemochromatosis: an update of clinical and immunological data from 70 C282Y homozygous subjects. *Blood Cells Mol*
 2926 *Dis*. 2006;37(1):33-9.
- 2927 240. Donnelly SC, Joshi NG, Thorburn D, Cooke A, Reid G, Neilson M, et al. Prevalence of genetic haemochromatosis
 2928 and iron overload in patients attending rheumatology and joint replacement clinics. *Scott Med J*. 2010;55(1):14-6.
- 2929 241. Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Sillesen H, Boysen G, Nordestgaard BG. Hereditary
 2930 hemochromatosis genotypes and risk of ischemic stroke. *Neurology*. 2007;68(13):1025-31.
- 2931 242. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A, Braga M, D'Alba R, Ronchi G, et al. Prognostic factors for hepatocellular
 2932 carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology*. 1994;20(6):1426-31.
- 2933 243. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DH. Excess alcohol greatly increases the prevalence of
 2934 cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 2002;122(2):281-9.
- 2935 244. Manet G, Bardou-Jacquet E, Perrin M, Morcet J, Sinteff JP, Laine F, et al. The iron reabsorption index: a new
 2936 phenotypic and pathophysiological descriptor in HFE hemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(11):1321-9.
- 2937 245. Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in
 2938 development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1187-91.
- 2939 246. Paris I, Hermans M, Buyschaert M. [Endocrine complications of genetic hemochromatosis]. *Acta Clin Belg*.
 2940 1999;54(6):334-45.
- 2941 247. Rong Y, Bao W, Rong S, Fang M, Wang D, Yao P, et al. Hemochromatosis gene (HFE) polymorphisms and risk of
 2942 type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):461-72.
- 2943 248. Ross JM, Kowalchuk RM, Shaulinsky J, Ross L, Ryan D, Phatak PD. Association of heterozygous hemochromatosis
 2944 C282Y gene mutation with hand osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):121-5.
- 2945 249. Shizukuda Y, Bolan CD, Tripodi DJ, Yau YY, Nguyen TT, Botello G, et al. Significance of left atrial contractile
 2946 function in asymptomatic subjects with hereditary hemochromatosis. *Am J Cardiol*. 2006;98(7):954-9.
- 2947 250. Shizukuda Y, Bolan CD, Tripodi DJ, Yau YY, Smith KP, Sachdev V, et al. Left ventricular systolic function during
 2948 stress echocardiography exercise in subjects with asymptomatic hereditary hemochromatosis. *Am J Cardiol*.
 2949 2006;98(5):694-8.
- 2950 251. Shizukuda Y, Tripodi DJ, Zalos G, Bolan CD, Yau YY, Leitman SF, et al. Incidence of cardiac arrhythmias in
 2951 asymptomatic hereditary hemochromatosis subjects with C282Y homozygosity. *Am J Cardiol*. 2012;109(6):856-60.
- 2952 252. Stickel F, Buch S, Zoller H, Hultcrantz R, Gallati S, Osterreicher C, et al. Evaluation of genome-wide loci of iron
 2953 metabolism in hereditary hemochromatosis identifies PCSK7 as a host risk factor of liver cirrhosis. *Hum Mol Genet*.
 2954 2014;23(14):3883-90.
- 2955 253. Valenti L, Maggioni P, Piperno A, Rametta R, Pelucchi S, Mariani R, et al. Patatin-like phospholipase domain
 2956 containing-3 gene I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in hereditary hemochromatosis. *World J*
 2957 *Gastroenterol*. 2012;18(22):2813-20.
- 2958 254. Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, Subramaniam VN, Ramm GA. Transforming growth factor-beta and toll-like
 2959 receptor-4 polymorphisms are not associated with fibrosis in haemochromatosis. *World J Gastroenterol*.
 2960 2013;19(48):9366-76.
- 2961 255. Beaton MD, Adams PC. Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis.
 2962 *Can J Gastroenterol*. 2006;20(4):257-60.
- 2963 256. Gulati V, Hari Krishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in
 2964 hemochromatosis. *Cardiol Rev*. 2014;22(2):56-68.
- 2965 257. Crawford DH, Fletcher LM, Hubscher SG, Stuart KA, Gane E, Angus PW, et al. Patient and graft survival after
 2966 liver transplantation for hereditary hemochromatosis: Implications for pathogenesis. *Hepatology*. 2004;39(6):1655-62.
- 2967 258. Robinson MR, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart and heart-liver transplantation in patients with hemochromatosis.
 2968 *Int J Cardiol*. 2017;244:226-8.

- 2969 259. Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, Constantine CC, Delatycki MB, Nisselle AE, et al. HFE Cys282Tyr homozygotes
2970 with serum ferritin concentrations below 1000 microg/L are at low risk of hemochromatosis. *Hepatology*. 2010;52(3):925-
2971 33.
- 2972 260. Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease
2973 endpoints: meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls. *Hepatology*. 2007;46(4):1071-80.
- 2974 261. Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients
2975 attending a health appraisal clinic.[Erratum appears in *Ann Intern Med* 2001 Apr 17;134(8):715]. *Ann Intern Med*.
2976 2000;133(5):329-37.
- 2977 262. Carroll GJ, Breidahl WH, Bulsara MK, Olynyk JK. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically
2978 definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):286-94.
- 2979 263. Carroll GJ, Breidahl WH, Olynyk JK. Characteristics of the arthropathy described in hereditary hemochromatosis.
2980 *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(1):9-14.
- 2981 264. Dever JB, Mallory MA, Mallory JE, Wallace D, Kowdley KV. Phenotypic characteristics and diagnoses of patients
2982 referred to an iron overload clinic. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):803-7.
- 2983 265. Crooks CJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Card TR. The epidemiology of haemochromatosis: a population-based
2984 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(2):183-92.
- 2985 266. Richardson A, Prideaux A, Kiely P. Haemochromatosis: unexplained metacarpophalangeal or ankle arthropathy
2986 should prompt diagnostic tests: findings from two UK observational cohort studies. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(1):69-74.
- 2987 267. Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Turlin B, Le Lan C, et al. Non-invasive assessment of
2988 liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis. *Liver Int*. 2015;35(6):1731-8.
- 2989 268. Paparo F, Cevasco L, Zefiro D, Biscaldi E, Bacigalupo L, Balocco M, et al. Diagnostic value of real-time
2990 elastography in the assessment of hepatic fibrosis in patients with liver iron overload. *Eur J Radiol*. 2013;82(12):e755-61.
- 2991 269. Adhoute X, Foucher J, Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Castera L, et al. Diagnosis of liver fibrosis using
2992 FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study. *Gastroenterol Clin Biol*.
2993 2008;32(2):180-7.
- 2994