

Evidence-based richtlijn voor diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose

Concept voor commentaarronde – 13 oktober 2017

Initiatief

Nederlandse Internisten Vereniging

In samenwerking met

- Hemochromatose Vereniging Nederland
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie
- 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: secr@niv.knmg.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
- 68 • Mw. dr. Esther Jacobs, internist-hematoloog, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond
- 69 • Mw. prof. dr. Dorine Swinkels, arts klinische chemie, Radboudumc, Nijmegen
- 70 • Mw. drs. Khalida Soufidi, MDL-arts, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen
- 71 • Dhr. dr. Menno van der Waart, biochemicus, hemochromatose patiënt, bestuurslid van de Hemochroma-
72 tose Vereniging Nederland, Oss
- 73 • Dhr. drs. Henk Jacobs, arts, hemochromatose patiënt, bestuurslid van de Hemochromatose Vereniging
74 Nederland, Hapert
- 75 • Dhr. dr. Jacques Giltay, klinisch geneticus, UMC Utrecht
- 76 • Dhr. drs. Sebastiaan van Koeverden, radioloog, Radboudumc, Nijmegen

77 **Meelezers:**

- 78 • Mw. dr. Mirian Starmans, reumatoloog, Zuyderland Ziekenhuis, Heerlen
- 79 • Mw. drs. Maike van Leeuwen, beleidsmedewerker NIV, Utrecht

80

81	Samenvatting
82	[wordt ingevuld na vaststelling aanbevelingen]
83	

84	Inhoud	
85	Samenstelling werkgroep.....	3
86	Samenvatting	4
87	Hoofdstuk 1. Algemene inleiding.....	6
88	Hoofdstuk 2. Afbakening en definities (achtergrondinformatie).....	10
89	Hoofdstuk 3. Pathogenese en epidemiologie (achtergrondinformatie).....	12
90	Hoofdstuk 4. Diagnostiek.....	14
91	4.1. Symptomatologie voor opname HH in de differentiaaldiagnose.....	14
92	4.2. IJzerparameters	17
93	4.3. Afkapwaarden ijzerparameters	20
94	4.4. Genetisch onderzoek.....	22
95	4.4.1. Compound heterozygotie en ijzerstapeling	24
96	4.5. IJzer in de lever: leverbiopsie	27
97	4.6. IJzer in de lever: MRI.....	29
98	4.7. Diagnostisch vervolgonderzoek.....	31
99	Hoofdstuk 5. Behandeling	36
100	5.1. Inleiding.....	36
101	5.2. Starten met aderlaten.....	37
102	5.3. Streefwaarde ferritine.....	40
103	5.4. Indicatie erythrocytaferese	44
104	5.5. Leefstijladviezen.....	46
105	5.6. Bloeddonatie.....	50
106	Hoofdstuk 6. Familieonderzoek.....	52
107	6.1. Genetisch onderzoek bij familieleden	52
108	6.2. Logistiek familieonderzoek.....	56
109	Hoofdstuk 7. Orgaanschade.....	57
110	7.1. Achtergrond.....	57
111	7.2. Kans op orgaanschade bij diagnose en follow-up bij orgaanschade	57
112	Bijlagen.	63
113	Bijlage 1. Belangenverklaringen	63
114	Bijlage 2. Literatuursearch, update 2017	65
115	Bijlage 3. Literatuurselectie, update 2017	69
116	Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken update 2017.....	70
117	Bijlage 5. Samenvatting kwaliteit van bewijs per uitgangsvraag, update 2017.....	110
118	Bijlage 6. Evidence tabellen richtlijn 2007	111
119	Bijlage 7. Kennislacunes	118
120	Bijlage 8. Voorstel voor indicatoren.....	119
121	Bijlage 9. Implementatieplan	120
122	Bijlage 10. Referenties.....	121

123 Hoofdstuk 1. Algemene inleiding

124 Aanleiding voor het maken van deze richtlijn

125 De bestaande richtlijn over diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose is door nieuwe inzich-
126 ten, mogelijkheden en evidence verouderd.(1)

127 Doelstelling van deze richtlijn

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

131 Afbakening en uitgangsvragen

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

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

- 135 1. Welk diagnostisch vervolgonderzoek (diagnostisch aderlaten, specifiek genetisch onderzoek, MRI als
136 tussenstap) is geïndiceerd wanneer bij een klinische verdenking primaire hemochromatose DNA onder-
137 zoek (HFE, exon2-4) geen verklaring heeft opgeleverd?
- 138 2. Wat is het minimale relatieve risico op morbiditeit voor familieleden om genetisch onderzoek te recht-
139 vaardigen?
- 140 3. Is compound heterozygotie in het HFE gen voldoende om goed gedocumenteerde ijzerstapeling te kun-
141 nen verklaren? Is compound heterozygotie (Cys282 en H63D) een verklaring voor ijzerstapeling?
- 142 4. Is er een duidelijke grens aan te geven van ferritine (bij bewezen hemochromatose en los van klach-
143 ten/schade) waarboven starten met aderlaten geïndiceerd is?
- 144 5. Wat is de streefwaarde van het ferritine (tijdens de onderhoudsfase) voor aderlaten en kan TSAT hier
145 een rol in spelen om individueel maatwerk te leveren?
- 146 6. Wanneer bestaat de voorkeur voor erythrocytaferese in plaats van aderlaten (medische indicatie)?
- 147 7. Wat is de kans op orgaanschade (m.n. de lever) bij het stellen van de diagnose hemochromatose en
148 zijn er factoren die hierop van invloed zijn (prognostisch), (bijv. ferritine <1000 µg/l en bij ferritine >
149 1000 µg/l, alcoholgebruik, overgewicht, virale infecties) en hoe toon je die aan (echo, MRI, fibroscan,
150 leverbiopsie, virusserologie)? Wat is de kans op orgaanschade als gevolg van HH en hoe stel je deze
151 vast? Hoe dient follow up te geschieden na het stellen van orgaanschade?
- 152 8. Wat te doen met patiënten bij wie schade is vastgesteld en hoe moet de follow-up dan geregeld zijn?
153 Welke follow up dient er gedaan te worden, indien er sprake is van orgaanschade als gevolg van he-
154 reditaire hemochromatose?

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

159 Richtlijngebruikers

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

164 Werkwijze werkgroep

165 Samenstelling werkgroep

166 Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is een werkgroep geformeerd onder voorzitterschap van dr. Alexander
167 Rennings, internist, vasculair geneeskundige, klinisch farmacoloog. In de werkgroep hebben gemandateerde
168 vertegenwoordigers van de belangrijkste beroepsverenigingen die te maken hebben met de specialistische
169 zorg rondom patiënten met (verdenking op of verhoogde kans op) hereditaire hemochromatose zitting. Om het
170 patiëntenperspectief te waarborgen, hebben twee vertegenwoordigers van de Hemochromatose Vereniging

171 Nederland eveneens zitting in de werkgroep. De werkgroep wordt procedureel en methodologisch onder-
172 steund door PROVA en logistiek door het bureau van de Nederlandse Internisten Vereniging. De ontwikkeling
173 van deze richtlijn wordt gefinancierd vanuit een projectbudget door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch
174 Specialisten. Alle leden van de werkgroep hebben een belangenverklaring ingevuld (zie bijlage 1). Hieruit ble-
175 ken geen beperkingen voor deelname aan de werkgroep.

176 *Knelpunteninventarisatie*

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

- 180 • Werkgroepleden
- 181 • Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- 182 • Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- 183 • Nederlands Huisartsen Genootschap
- 184 • Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- 185 • Sanquin
- 186 • Zorgverzekeraars Nederland
- 187 • Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
- 188 • Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
- 189 • Nefarma
- 190 • ZorgInstituut Nederland
- 191 • Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie
- 192 • Inspectie voor de Gezondheidszorg
- 193 • Nederlandse ZorgAutoriteit
- 194 • Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
- 195 • Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers
- 196 • Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie

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

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

201 *Uitwerking knelpunten en uitgangsvragen in conceptrichtlijn*

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

209 *Integratie oude richtlijn*

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

214 *Procedure voor commentaar en autorisatie*

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

218 Daarna is de richtlijn ter autorisatie voorgelegd aan de partijen die in de werkgroep vertegenwoordigd zijn.
219 De richtlijn is geautoriseerd door ...

220 Implementatie

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

224 Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Internisten Vereniging
225 gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn
226 wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijndatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen
227 van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, aandacht aan de richtlijn te besteden op congressen,
228 en nascholingsmateriaal en voorlichtingsmateriaal te ontwikkelen, om zo de implementatie van de richtlijn te
229 bevorderen.

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

232 Juridische betekenis van richtlijnen

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

240 Procedure herziening

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

244 Leeswijzer

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

253 Afkortingenlijst

254	µg	microgram	267	DD	differentiaaldiagnose
255	µmol	micromol	268	DM	diabetes mellitus
256	95%BI	95% betrouwbaarheidsinterval	269	DMT	dimetal transporter
257	AASLD	American Association for the Study of Liver	270	DNA	desoxyribonucleïnezuur
258	Diseases		271	EASL	European Association for the Study of the
259	AL(A)T	alanine aminotransferase	272	Liver	
260	AR	autosomaal recessief	273	EMQN	European Molecular Genetics Network
261	AS(A)T	aspartaat aminotransferase	274	Fe	ijzer
262	bijv	bijvoorbeeld	275	FPN	ferroportine
263	BMP	bone morphogenetic protein	276	FSH	follikel stimulerend hormoon
264	cc	centiliter	277	g	gram
265	CVA	cerebrovasculair accident	278	HAMP	hepcidine antimicrobieel peptide
266	Da	Dalton	279	Hb	hemoglobine

280	HBV	hepatitis B virus
281	HCV	hepatitis C virus
282	HFE	High iron Fe
283	HH	hereditaire hemochromatose
284	HHCS	hereditair hyperferritinemie cataract syn-
285	droom	
286	HJV	hemojuveline
287	HLA	human leukocyte antigen
288	HR	hazard ratio
289	HTLV	humaan T-cel lymfotroop virus
290	HIV	humaan immunodeficiëntie virus
291	kg	kilogram
292	L	liter
293	LH	luteïniserend hormoon
294	LOD	Landelijk Overleg DNA-diagnostiek
295	LPI	labile plasma iron
296	MCP	metacarpophalangeaal
297	MCV	mean corpuscular volume
298	MDL	maag-darm-lever
299	mg	milligram
300	ml	milliliter
301	MRI	magnetic resonance imaging
302	NASH	non-alcoholische steatohepatitis
303	NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
304	NTBI	non transferrin bound iron
305	OR	odds ratio
306	PCR	polymerase chain reaction
307	RCT	randomized controlled trial
308	RES	reticulo-endotheliale systeem
309	RR	relatief risico
310	SKML	Stichting Kwaliteit Medische Laboratoria
311	TfR	transferrinereceptor
312	TIA	transient ischemic attack
313	TIJBC	totale ijzerbindingscapaciteit
314	TSAT	transferrinesaturatie
315	UIBC	unsaturated iron binding capacity
316	UMC	Universitair Medisch Centrum
317	VC	variatiecoëfficiënt
318	WHO	World Health Organization
319	wt	wildtype

320 **Hoofdstuk 2. Afbakening en definities (achtergrondinformatie)**

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

322 Primaire Hemochromatose, internationaal als Hereditaire Hemochromatose (HH) aangeduid, is een ziekte die
323 wordt gekarakteriseerd door voortschrijdende ijzerstapeling met name in de lever, die op termijn leidt tot or-
324 gaanschade.325 Hemochromatose wordt onderscheiden in primaire (hereditaire) en secundaire vormen. Er zijn diverse vormen
326 van hereditaire hemochromatose (tabellen 2.1 en 2.2). In de bevolking van Noord-Europese afkomst is HH gro-
327 tendeels veroorzaakt door homozygotie voor de C282Y mutatie in het HFE-gen.(3, 4) Een andere veel voorko-
328 mende mutatie is de H63D-mutatie, al is de pathofysiologische betekenis hiervan veel minder duidelijk. Volgens
329 de huidige nomenclatuur worden ze aangeduid met p.Cys282Tyr en p.His63Asp om de veranderingen in het
330 HFE-eiwit aan te geven en met c.845G>A respectievelijk c.187C>G om de mutaties in het DNA aan te geven
331 (zie ook www.hgvs.org).(5). Om reden van eenvoud zal in deze richtlijn ook gebruik worden gemaakt van de
332 afkortingen C282Y en H63D. Deze vorm van HH wordt HFE-gerelateerde HH genoemd. Alle andere vormen
333 van HH zijn zeldzaam tot zeer zeldzaam.(6, 7)334 Deze richtlijn zal zich verder concentreren op HFE-gerelateerde HH. Andere ziektebeelden die eveneens ge-
335 paard gaan met ijzerstapeling en/of afwijkende serumijzerparameters worden kort besproken in tabel 2.1.
336 Hieronder vallen ook hoogprevalente aandoeningen als het metabool syndroom, parenchymateuze leverziek-
337 ten en alcoholabusus.(7)338 De afbakening van de HFE-gerelateerde vorm van HH is lastig. Immers, niet iedere drager van de mutatie ont-
339 wikkelt ijzerstapeling en ijzerstapeling op haar beurt leidt niet bij iedereen tot symptomen en permanente or-
340 gaanschade.(6, 8) Ook in de internationale literatuur bestaat over de definitie van HH geen consensus.(9-12)
341 Personen met C282Y homozygotie hebben weliswaar de aanleg voor hemochromatose, maar van deze ziekte
342 spreken we pas als er aangetoonde ijzerstapeling is.(13)343 **Tabel 2.1. Indeling oorzaken van verhoogde ijzerstapeling**

Hereditaire hemochromatose	HFE-gerelateerde hemochromatose (type 1)	C282Y homozygotie C282Y/H63D samengestelde genotype
	Non-HFE-gerelateerde hereditaire hemochromatose	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	
Secundaire ijzerstapeling	Stoornissen in de erythrocyttrijsing en/of	Ineffectieve erytropoëse: Thalassemie syndromen Sideroblastaire anemieën Myelodysplastisch syndroom Congenitale dyserythropoëtische anemieën Soms bij toegenomen erytropoëse: Chronische hemolytische anemie
	Parenterale ijzertoeiening (inclusief meervoudige bloedtransfusie)	
Mengbeeld	Verminderde beschikbaarheid ijzer voor erytropoëse en/of verminderde ijzeracquisitie van erythroid precursor, waardoor combinatie anemie en stapeling	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
	Chronische leverziekten	Hepatitis
		Alcoholabusus
		Non-alcoholische steatohepatitis (NASH)
		Porphyria cutanea tarda

344 **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 hemochromatose (HH)	HFE (HFE)	Type 1 Autosomaal recessief (AR)	Volwassen	Niet goed bekend, reguleert hepcidine	IJzerstapeling in lever primair in de hepatocyten Verhoogde transferrineverzadiging en ferritine
Juvenile hemochromatose	HJV (HFE2)	Type 2A (AR)	Kind tot jong volwassen	BMP-coreceptor, reguleert hepcidine	Zie type 1, maar dan presentatie in de 2 ^e of 3 ^e decade
	Hepcidine (HAMP)	Type 2B (AR)		Hepcidine reguleert ijzertransport uit macrofaag en intestinale epitheelcellen	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: IJzerstapeling 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

345

346 Hoofdstuk 3. Pathogenese en epidemiologie (achtergrondinformatie)

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

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

352 In 1996 werden twee puntmutaties beschreven in het hemochromatose(HFE)-gen, gelegen op de korte arm van
 353 chromosoom 6.(3) Bij de zogenaamde C282Y mutatie wordt in het HFE-eiwit het 282e aminozuur cysteine ver-
 354 vangen door tyrosine. Bij het overgrote deel van de patiënten van Europese afkomst met het klinische beeld
 355 van primaire hemochromatose wordt deze mutatie in homozygote vorm gevonden.(4) Bij de H63D mutatie is
 356 het 63e aminozuur histidine in het HFE-eiwit vervangen door aspartaat. De aanwezigheid van deze His63Asp
 357 mutatie in hetzelfde gen op het ene allel, in combinatie met de Cys282Tyr mutatie op het andere allel wordt
 358 'compound' heterozygotie of wel samengestelde heterozygotie genoemd. De klinische betekenis hiervan wordt
 359 steeds meer in twijfel getrokken.(3, 14) Er is daarnaast ook een groot aantal andere mutaties gevonden in het
 360 HFE-gen. De meest bekende is de S65C mutatie.(15) Zij komen echter zelden voor en de klinische betekenis is
 361 veelal niet duidelijk. Het gelijktijdig optreden van een C282Y en een H63D mutatie in één gen is zo onwaar-
 362 schijnlijk dat daar klinisch geen rekening mee hoeft te worden gehouden.(16, 17)

363 Mutaties in het HFE-gen blijken te leiden tot hepcidineconcentraties die relatief laag zijn voor de hoeveelheid
 364 lichaamsijzer.(18-21) Aangezien hepcidine in de lever wordt gesynthetiseerd, lijkt het er op dat HFE vooral in
 365 de lever werkzaam is. Het is op dit moment niet goed bekend hoe HFE de ijzervoorraad van het lichaam de-
 366 tecteert, maar het lijkt erop dat HFE door de regulatie van de hepcidineconcentratie in het lichaam betrokken
 367 is bij de systemische ijzerhomeostase. Hepcidine reguleert het ijzermetabolisme door de werking van ferropor-
 368 tine als de transporteur van ijzer uit duodenale villicellen en macrofagen te remmen.(22) Dit model past in het
 369 beeld dat ijzerstapeling bij HH het resultaat is van excessief transport uit de enterocyten en de macrofagen.
 370 Sinds de ontdekking van het HFE-gen hebben er opvallende ontwikkelingen plaatsgevonden in ons begrip van
 371 ijzertransport en -opslag met de beschrijving van hepcidine, hemojuvelin, TfR2 en ferroportine (Tabel 2.2). Ver-
 372 anderingen in deze eiwitten kunnen leiden tot diverse vormen van ijzerstapeling.(7, 23)

373 Nu het steeds duidelijker wordt dat niet HFE maar hepcidine de centrale rol in het ijzermetabolisme inneemt,
 374 kan de wisselende penetrantie van C282Y homozygotie ook wat beter worden begrepen. Bij hepcidine komen
 375 diverse multifunctionele routes bij elkaar.(18) Daarbij wordt de hepcidinesynthese ook gereguleerd door een
 376 veelheid van factoren waaronder groeifactoren, cytokines en het glucosemetabolisme.(24) In dit model be-
 377 paalt de optelsom van deze routes uiteindelijk of de ijzerhuishouding ontregelt en te veel ijzer uit de darm
 378 wordt opgenomen.

379 HFE-gerelateerde hemochromatose is genetisch geen zeldzame erfelijke aandoening. Van de Noord-Europese
 380 bevolking is 0,5-1,5% homozygoot, 3,5-15% heterozygoot voor de C282Y mutatie, ongeveer 20% heterozy-
 381 goot voor de H63D mutatie en heeft 1-3% het samengestelde C282Y/H63D-genotype. De C282Y mutatie
 382 komt niet voor in individuen van Aziatische, Indische, Afrikaanse en Australische origine.(3, 4) De aandoening
 383 komt bij personen van Noord-Europese afkomst doorgaans, maar niet uitsluitend tot uiting bij mannen in de
 384 vierde decade en bij vrouwen in de vijfde decade.(25, 26)

385 De visie op de klinische betekenis en penetrantie van C282Y homozygotie is sinds de ontdekking van het HFE-
 386 gen veranderd. In eerste instantie werd in studies van patiëntenpopulaties al snel een verband gelegd tussen
 387 klinisch beeld en gevonden mutaties. Uit nieuwere onderzoeken, waarbij genotypering plaatsvond van niet-
 388 klinische populaties, blijkt dat de meerderheid van C282Y homozygote personen wel abnormale ijzerwaarden
 389 heeft (hoge biochemische penetrantie), terwijl slechts een klein aantal van hen aan HH toe te schrijven ziekte-
 390 symptomen ontwikkelt (lage klinische penetrantie) (zie ook hoofdstuk 6).(27-31) De klinische penetrantie van
 391 C282Y homozygotie wordt voor een deel bepaald door genetische en omgevingsfactoren, zoals alcoholge-
 392 bruik, virale hepatitis, ijzerinname en body mass index.(23) Daarnaast kan het klinisch tot uiting komen van he-
 393 mochromatose gemaskeerd worden door bijvoorbeeld menstruatie en ander bloedverlies, bloeddonatie, zwan-
 394 gerschap en geneesmiddelengebruik (maagzuurremming). Veranderingen in andere genen die coderen voor

395 eiwitten betrokken bij de ijzerstofwisseling, zoals HFE2 en HAMP (hepcidine antimicrobieel peptide), kunnen de
396 ijzerstapeling verergeren bij C282Y homozygotie, hoewel dit soort combinaties van genafwijkingen zeldzaam
397 is en niet de aanzienlijke variatie in HFE penetrantie kan verklaren.(7, 23, 32)

398 De geringe klinische penetrantie van C282Y homozygotie roept vragen op over de kosteneffectiviteit van
399 voorheen gepropageerd bevolkingsonderzoek.(33) In plaats daarvan belooft detectie door middel van fami-
400 liescreening en een grotere alertheid op de ziekte bij aanwezigheid van (een combinatie van) symptomen
401 waarschijnlijk een grotere kans te geven op een vroege diagnose bij mogelijke patiënten (zie ook hoofdstuk
402 4.1 en hoofdstuk 6).(11) De clinicus staat daarmee voor de uitdaging om HH te diagnosticeren, voordat zich
403 irreversibele weefselschade heeft ontwikkeld, terwijl tevens een voortschrijdende ijzerstapeling moet worden
404 onderscheiden van in toenemende mate voorkomende aandoeningen met een verhoogd serumferritinegehalte,
405 maar vaak geen of slechts milde ijzerstapeling, zoals het metabool syndroom.(18)

406

407 Hoofdstuk 4. Diagnostiek

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

- 409 - Verdenking op HH op grond van de klinische symptomatologie van de patiënt
- 410 - Bij toeval gevonden laboratoriumuitslagen die kunnen wijzen op HH
- 411 - In het kader van familiescreening

412 4.1. Symptomatologie voor opname HH in de differentiaaldiagnose

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

414 Uitgangsvraag

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

417 Wetenschappelijke onderbouwing

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

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

428 Algemene gezondheid

429 Via populatiescreening opgespoorde C282Y homozygoten verschillen in hun algemene gezondheid niet van
430 mensen zonder de genetische afwijking.(34) Ook in het aantal symptomen dat zij hebben, verschillen ze niet
431 van de controlepopulatie.(29)

432 Gewrichtsklachten

433 Vanaf 1964 zijn er talloze publicaties verschenen over de gewrichtsklachten van patiënten met HH.(35) Veel
434 artsen die deze patiënten behandelen herkennen dit ook. In enkele publicaties werd gekeken naar het vóórko-
435 men van gewrichts vervangende operaties als maat voor de gewrichtsklachten.(36-39) Uit deze onderzoeken
436 komt naar voren dat HH patiënten 2 tot 9 keer meer kans hebben op gewrichtsklachten/-operaties dan contro-
437 lepersonen. Het valt hierbij op dat bij de HH patiënten deze klachten op jongere leeftijd optreden, en dat met
438 name de MCP-gewrichten aangedaan zijn. De gewrichtsklachten treden vaak al op 8 – 9 jaar vóór het stellen
439 van de diagnose HH. Er zijn studies die een relatie van de gewrichtsklachten met de overmaat aan ijzer aan-
440 geven, maar andere, waarbij de gewrichtsklachten een vroeg optredend symptoom zijn, en de aanleiding vor-
441 men tot de diagnose HH.

442 In andere studies lijken gewrichtsklachten niet vaker voor te komen bij patiënten met HH dan bij mensen zonder
443 deze aandoening,(29, 40, 41) al komt bij patiënten met ongedifferentieerde artritis mogelijk wel meer homo-
444 zygote voor de C282Y mutatie voor.(42) Over de vraag of de symptomen op jongere leeftijd optreden, ver-
445 schillen de bevindingen.(29, 40, 41, 43) De lokalisaties van gewrichtsklachten (vingers of handen, polsen, heu-
446 pen, knieën, enkels of rug) verschillen niet tussen patiënten met HH en mensen zonder HH.(41)

447 In de literatuur wordt meerdere malen gesproken over een kenmerkend klachtenpatroon, waarvan overigens
448 wordt gezegd dat het varieert van osteoporose, artrose, pseudojicht, diffuse polsklachten tot reumatoïde artri-
449 tis en dat bovendien de meeste HH patiënten niet het typische klinisch beeld hebben. Ook artritis van de meta-
450 carpophalangeale gewrichten van de tweede en derde straal, de MCP-gewrichten van de handen, wordt ge-
451 noemd als kenmerkend symptoom, zowel in de literatuur als door experts. Naar deze kenmerkende symptomen
452 is echter geen vergelijkend onderzoek verricht.(43-46) Bovendien wordt dit ook gezien bij mensen met diabe-
453 tes mellitus,(47) en zware handenarbeid.(48)

454 Klachten die in verband gebracht kunnen worden met ijzerstapeling, zoals gewrichtspijn, moeheid en buikpijn,
455 komen in de algemene bevolking veel voor. Deze klachten werden in het verleden bij hoge percentages HH
456 patiënten gerapporteerd, tot 95 % (EASL). Deze gegevens waren echter afkomstig uit patiëntengroepen die
457 waren geselecteerd op basis van klachten, en veelal nog van vóór de ontdekking van het HFE-gen. Verder
458 geldt voor alle publicaties dat er verschillende definities van de gewrichtsklachten worden gehanteerd: ge-
459 wrichtspijn – artralgie – osteoartritis - artropathie klinisch, dan wel radiologisch vastgesteld.

460 Diabetes Mellitus (DM)

461 Diabetes mellitus lijkt niet vaker voor te komen bij patiënten met hemochromatose in vergelijking tot mensen
462 zonder hemochromatose,(29, 34, 40, 49-53) hoewel dit onder slecht instelbare diabetes mogelijk wel het ge-
463 val is.(54) De glucosetolerantie is gestoord bij mensen met HH. Deze is reversibel na flebotomie, zolang er
464 geen sprake is van cirrose of DM.(55)

465 Moeheid

466 (Extreme) moeheid komt bij HH even vaak voor als in de controlepopulatie, maar de bevindingen verschillen
467 over de vraag of de klachten op jongere leeftijd optreden.(29, 40) Bij vrouwen met C282Y homozygotie is er
468 geen verband aangetoond tussen de hoogte van de ijzerparameters en moeheid.(56)

469 Buikklachten en leverziekten

470 Er is geen verschil in de prevalentie van buikklachten tussen C282Y homozygoten en controlepersonen.(29, 34,
471 41) Ook door de patiënt gerapporteerde lever- of galblaaspathologie komt even vaak voor bij HH patiënten
472 als in de gehele populatie, maar mogelijk wel op jongere leeftijd.(40) HH patiënten hebben een relatief ri-
473 sico van 2,1 op het krijgen van leverpathologie, in vergelijking tot de controlepopulatie.(29) In een gezond-
474 heidscentrum bleek de prevalentie van C282Y homozygotie onder patiënten met verhoogde leverenzymen
475 hetzelfde (bij vrouwen) of licht verhoogd (bij mannen 0,57% vs. 0,28%) ten opzichte van personen met nor-
476 male leverenzymen.(57)

477 Seksuele disfunctie/Infertiliteit

478 Als mechanisme voor de relatie tussen HH en seksuele disfunctie wordt ijzerneerslag in zowel gonaden als hy-
479 pofyse genoemd, met als gevolg niet detecteerbaar testosteron (in mannelijke patiënten). Bij vrouwen is het
480 gevolg een lagere LH- en FSH-spiegel ijzerneerslag in de hypofyse en juist een hogere LH- en FSH-spiegel bij
481 ijzerneerslag in de ovaria.(58) Impotentie en libidoverlies komen voor bij hemochromatose,(40, 56) maar niet
482 vaker dan in de controlepopulatie,(29, 41) en ook niet vaker dan bij homozygoten die de diagnose nog niet
483 hebben gekregen.(56) Impotentieklachten zijn voor patiënten veelal geen aanleiding om naar de dokter te
484 gaan en zijn voor artsen ook niet de aanleiding om de diagnose HH te overwegen.(59)

485 Hart- en vaatziekten

486 Palpataties worden ervaren door patiënten met HH, maar ze komen niet vaker voor dan bij controlepatiën-
487 ten.(29, 41) In een casereport wordt ook decompensatio cordis genoemd als gevolg van HH.(60)

488 Huidpigmentatie

489 Dit is één van klassieke symptomen van HH. De klachten komen echter niet vaker voor dan in een controlepopu-
490 latie. (29, 41)

491 Overige symptomen

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

495 Combinaties van klachten

496 In één studie zijn patiënten op een polikliniek Interne met een combinatie van artralgie en chronische moeheid
497 en tevens een verhoogd ferritine vergeleken met gezonde controles. Patiënten bleken vaker C282Y homozy-
498 goot te zijn (OR 103, 95%BI 22,9-469,7), maar de relatie met ijzerstapeling blijft onduidelijk.(54)

499 Casedetectie op basis van symptomen

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

502 vroege artropathie of artritis, onbegrepen hartziekten, huidpigmentatie en (mannen met) seksuele disfunctie.(12, 61-64)

504 **Conclusies**

Geen gradering	<p>Algemene gezondheid, gewrichtsklachten, diabetes mellitus, moeheid, buikklachten, impotentie, hart- en vaatziekten en huidpigmentatie voorspellen afzonderlijk niet het bestaan van hemochromatose.</p> <p>Van geen enkele van deze symptomen is bewezen dat het vaker bij HH voorkomt dan bij controles.</p> <p>Asberg, 2002; Beutler, 2002; Cauza, 2005; Conte, 1998; Dubois, 1998; Ellervik, 2001; Frayling, 1998; Hramiak, 1997; Ryan, 2002; Waalen, 2002(29, 34, 41, 42, 49-51, 55, 56, 65)</p>
----------------	---

505

Geen gradering	<p>De voorspellende waarde van combinaties van symptomen voor het optreden van hemochromatose is nauwelijks onderzocht en toont geen duidelijke relatie tussen klachten en ijzerparameters.</p> <p>Cadet, 2003(54)</p>
----------------	--

506 **Van bewijs naar aanbeveling**

507 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.

509 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.

515 **Aanbeveling**

Geen gradering	<p>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.</p> <p>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 hemochromatose middels bepaling van ijzerparameters kan worden overwogen.</p>
----------------	--

516

517

4.2. IJzerparameters

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

519

Uitgangsvraag

520 Uitgangsvragen: Welke ijzerparameters dienen te worden bepaald, in welke volgorde, met welke testme-
521 thode? Hoe dienen de uitslagen van de ijzerparameters te worden geïnterpreteerd?522

Overwegingen

523

Vaststellen van pathologische ijzerstatus

524 Om na te gaan of er bij een persoon sprake is van ijzerstapeling kan in eerste instantie aan de hand van bio-
525 chemisch bloedonderzoek een indruk over de ijzerstatus worden verkregen. Daartoe worden het serumijzer, de
526 transferrinespiegel of de totale ijzerbindingscapaciteit, en de serumferritinespiegel bepaald en de transferrin-
527 neverzadiging berekend.(9)528

Serumijzer

529 De bepaling van het serumijzer is meestal colorimetrisch. Deze methode heeft een interlaboratoriumvariatie
530 van < 2,9% en een intralaboratoriumvariatie van < 2,7% (Stichting Kwaliteit Medische Laboratoria, SKML;
531 ronde 2016.4 rondzending Combi Algemene Chemie). De referentiewaarden zijn afhankelijk van het laborato-
532 rium waar de analyse plaatsvindt. De biologische (of wel binnen persoon) variatie is ongeveer 30%.
533 (<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>, juni 2017). De ijzerconcentraties kennen ook een aanzienlijke
534 binnendag variatie, met in de meeste studies hogere concentraties in de ochtend dan in de avond.(66, 67)535 Bij 75% van de homozygote HH patiënten vertoont de spiegel ook schommelingen, maar de variaties zijn klei-
536 ner.(68, 69) In het algemeen kan worden volstaan met een niet-nuchtere bloedafname voor de bepaling van
537 de serumijzerconcentratie, maar bij een licht verhoogde uitslag is het raadzaam om het onderzoek te herhalen
538 wanneer de patiënt nuchter is (zie ook hieronder).(68, 70)539 De serumijzerspiegel kan bij normale individuen voorbijgaand verhoogd zijn. Verder is het serumijzer ver-
540 hoogd bij primaire ijzerstapeling of secundair aan aandoeningen van de erythropoëse, recente inname van
541 orale ijzermedicatie, en sterk toegenomen hemolyse en weefselbeschadiging (met name levercelbeschadiging
542 zoals dat optreedt bij acute hepatitis en chronisch leverfalen).(71)543

Serumtransferrine en totale ijzerbindingscapaciteit

544 Transferrine is een glycoproteïne. Het bestaat uit twee domeinen, elk met een bindingsplaats voor Fe³⁺. Door
545 deze binding wordt ijzer in een niet-toxische vorm via het bloed getransporteerd. Voor de bepaling van trans-
546 ferrine worden immunochemische methoden toegepast. De interlaboratoriumvariatie is gemiddeld 3,1% (range
547 2,7-3,9%), de intralaboratoriumvariatie is gemiddeld 2,2% (range 1,6-3,0%) (SKML, 2016, ronde 2016.4
548 rondzending combi immunochemie). Ook de referentiewaarden verschillen niet of nauwelijks tussen de Neder-
549 landse laboratoria waar de analyse plaatsvindt. De transferrine wordt in enkele Nederlandse laboratoria be-
550 naderd door de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC).551 Transferrine is een negatief acutefase eiwit en is dus verlaagd bij ontstekingen en maligniteiten. Lage plasma-
552 spiegels worden ook gezien bij afgenomen synthese in het geval van chronische leverziekten en ondervoeding,
553 bij eiwitverlies zoals bij het nefrotisch syndroom en bij homozygote of heterozygote pathogene defecten in het
554 gen dat codeert voor transferrine. Ook bij ijzerstapelingsziekten zoals hereditaire en secundaire vormen van
555 hemochromatose is het plasma transferrine verlaagd. Plasmatransferrine is verhoogd tijdens zwangerschap en
556 bij ijzerdeficiëntie.557

Transferrinesaturatie

558 De transferrineverzadiging, transferrinesaturatie of ijzerverzadigingsfractie geeft aan welk percentage van het
559 serumeiwit transferrine is verzadigd met ijzer; het is geen afspiegeling van de verzadiging van het lichaam
560 met ijzer. Er wordt in de literatuur een groot aantal methoden voor de bepaling van de transferrinesaturatie
561 genoemd. De belangrijkste zijn:

- 562 - Berekening met behulp van de TIJBC. Hierbij wordt de gemeten serumijzerconcentratie gedeeld door
-
- 563 de TIJBC en dit getal vervolgens vermenigvuldigd met 100.

564 - 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: $[(\text{serumijzer } (\mu\text{mol/l}) : \approx 25) / \text{transferrine } (\text{g/l})] \times 100\%$.(72-74) 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.(75) 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.

574 Het verzadigingspercentage van transferrine is normaal ongeveer 30%, maar varieert met de serumijzerspiegel, die bij gezonde mensen sterk kan schommelen (zie hierboven). Vaak wordt geadviseerd om bij een verhoogde waarde een tweede bepaling uit te voeren, waarbij de patiënt nuchter is en gedurende 24 uur geen vitaminepreparaten en ijzertabletten heeft ingenomen.

578 Verhoogde waarden van transferrinesaturatie (TSAT) worden (net als verhoogde ijzerconcentraties) gevonden bij: ijzerstapeling, bij recent gebruik van ijzertabletten, bij hepatitis en bij overmatig alcoholgebruik. Verlaagde waarden worden gevonden bij ijzergebrek.

581 Vooral in de Angelsaksische landen wordt de afgelopen jaren gepleit voor invoering van de UIBC (Unsaturated Iron Binding Capacity). Als belangrijkste redenen worden daarbij aangevoerd de eenvoud van de test, de lagere kostprijs en het feit dat deze test in de medische wereld daar goed is ingeburgerd. De UIBC wordt berekend door het kwantificeren met behulp van ferrozine van niet-gebonden ijzer na verzadiging van alle bindingsplaatsen van transferrine door toevoeging van een vaste hoeveelheid exogeen ijzer. De gemeten kleurontwikkeling is proportioneel met de oorspronkelijke ijzerverzadiging van transferrine. In de Nederlandse situatie wordt vrijwel altijd de TSAT gemeten en zelden de UIBC. Bij een juiste kalibratie geven de bepaling van de UIBC en de TSAT equivalente informatie, zowel bij case-finding als bij screening, zelfs in aanwezigheid van leverfunctiestoornissen.(76-79)

590 Samenvattend kan worden geconcludeerd dat de klinische informatie met betrekking tot hemochromatose voor UIBC en TSAT gelijk is. Met name bij grote screeningprogramma's zou het gebruik van de UIBC een kostenvoordeel kunnen opleveren ten opzichte van de TSAT. Bij case-finding valt dit potentiële kostenvoordeel grotendeels weg door de kleinere aantallen bepalingen. Bovendien is er binnen de Nederlandse laboratoria weinig animo voor invoering van de UIBC.

595 Serumferritine

596 Ferritine is een oplosbaar eiwit met een holle kern. In de cel wordt Fe^{2+} wordt geoxideerd tot Fe^{3+} en in de kern van het ferritine opgeslagen. Ferritine kan ongeveer 4500 ijzeratomen in de kern bevatten. Op deze manier is ijzer in een niet-toxische vorm in de cel opgeslagen. De synthese van ferritine wordt gestimuleerd door ijzer. In tegenstelling tot cellulair ferritine is plasma ferritine geglycolyseerd en ijzerarm.(80) Plasma ferritine concentratie is een afspiegeling van de ijzerconcentratie van zowel reticulo-endotheliale als parenchymale ijzervoorraden.(81) Echter voor een bepaalde hoeveelheid lichaamsijzer, zijn de plasma ferritine concentraties hoger bij aandoeningen waarbij het ijzer vooral in het reticulo-endotheliale systeem (RES, zoals bij patiënten die bloedtransfusies krijgen) zit vergeleken met aandoeningen waarbij het ijzer vooral in het parenchym zit (zoals bij HH).

605 Voor de bepaling van ferritine worden immunochemische methoden toegepast. In een evaluatiestudie uit 2012 vond men een relatief hoge tussen-laboratorium-variatiëcoëfficiënt, die men toeschreef aan onvoldoende standaardisatie van de ferritinebepaling (wereldwijd), omdat sommige bepalingen niet gekalibreerd zijn tegen de WHO standaard.(82). De tussen-laboratoriumvariatie voor de ferritinebepalingen lag in Nederland in 2016 echter met gemiddeld op 5,4% (range 2,3-9,3%) (SKML, 2016, ronde 2016.4 rondzending combi immunochemie) op een acceptabel niveau. De gemiddelde binnenlaboratoriumvariatiëcoëfficiënt van de ferritinemethodieken was in 2016 5,1%(range 2,5-9,9%) en dus vergelijkbaar met de tussen laboratoriumvariatie. Het bo-

612 venstaande betekent dat een ferritine van 20 µg/l binnen een laboratorium of tussen Nederlandse ziekenhuis-
 613 laboratoria kan worden gemeten tussen 18 en 22 µg/L of een ferritine van 200 µg/L tussen 190 en 210 µg/l.
 614 De referentiewaarden worden echter per laboratorium vastgesteld en verschillen tussen de laboratoria.

615 Daarnaast zijn de referentiewaarden echter vaak vastgesteld in het verre verleden. Overgewicht, non alcoholi-
 616 sche steatohepatitis (NASH) en het metabool syndroom zijn geassocieerd met hyperferritinemie.(75) Met de
 617 toename van overgewicht in de laatste 2 decennia in de algemene bevolking zouden de normaalwaarden the-
 618 oretisch sterk toegenomen moeten zijn. De door veel laboratoria gebruikte (oudere) referentiewaarden zijn
 619 daarmee eerder streefwaarden geworden dan referentiewaarden.

620 Verhoogde waarden van ferritine worden gevonden bij: ijzerstapeling, bloedtransfusie, ontstekingsprocessen,
 621 solide en hematologische maligniteiten, sommige vormen van chronische hemolyse, leverziekten (alcohol, virusin-
 622 fecties, geneesmiddelentoxiciteit, M. Gaucher), het metabool syndroom, en non alcoholische steatohepatitis.(83-
 623 90)

624 Een hoge TSAT faciliteert (toxische) parenchymale ijzerstapeling. De combinatie van een hoge TSAT en ferritine
 625 wordt daarom gezien bij aandoeningen met parenchymale ijzerstapeling zoals bij HH en ijzerstapelende ane-
 626 mieën, maar kan ook worden gezien bij chronische leveraandoeningen. Een normale TSAT in combinatie met
 627 een verhoogde ferritine weerspiegelt vaak een situatie waarbij het lichaamsijzer grotendeels in het RES is op-
 628 geslagen. Hierbij is de ijzerstapeling op zichzelf klinisch vaak minder zorgelijk.(91)

629 Aanbeveling

Geen gradering	<p>Voor het beoordelen van de ijzerstatus wordt geadviseerd de serumijzer- en transferrinespiegel te bepalen, om hiermee de ijzerverzadigingsfractie of transferrinesaturatie te kunnen berekenen.</p> <p>De transferrinesaturatie is de meest gevoelige laboratoriumparameter voor de identificatie van de aanleg voor parenchymale ijzerstapeling en de daarmee samenhangende symptomen.</p> <p>Bepaling van de serumferritinespiegel wordt geadviseerd als maat voor de ijzervoorraad in het lichaam.</p> <p>Voor het inschatten van de schadelijkheid van het ferritine moet het TSAT-percentages meegewogen worden.</p> <p>In combinatie met een verhoogde TSAT, loopt een patiënt met hyperferritinemie een verhoogd risico op parenchymale (hepatocyttaire en dus toxische) ijzerstapeling.</p> <p>Een niet verhoogde TSAT is een indicatie voor stapeling van het ijzer in het RES, waardoor de toxiciteit van de ijzerstapeling wordt beperkt. Daarnaast zorgt ijzerstapeling in het RES voor een sterkere verhoging van het serumferritine. Kortom: bepaling van alleen het serumferritine (SF) overschat in dit geval de hoeveelheid lichaamsijzer en de schadelijkheid daarvan.</p>
----------------	---

630

631 **4.3. Afkapwaarden ijzerparameters**

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

633 **Wetenschappelijke onderbouwing**634 **Transferrinesaturatie**

635 In de literatuur worden verschillende percentages opgegeven als afkapwaarde voor de transferrinesaturatie.
 636 Veelal gaat het hier om screeningsonderzoeken, waarbij een afkapwaarde wordt gekozen die sensitief ge-
 637 noeg is om de meeste personen met (de aanleg voor) hemochromatose te identificeren, zonder te veel foutpo-
 638 sitieve resultaten te geven. Deze afkapwaarden in de literatuur variëren van 45 – 70%.(92) De demografi-
 639 sche karakteristieken van de onderzochte populatie kunnen de afkapwaarde voor de transferrinesaturatie en
 640 de prevalentie van hemochromatose beïnvloeden. Bij een relatief hoge afkapwaarde van 62% meet men 40%
 641 van de homozygote vrouwen niet positief, terwijl dit bij bijna 100% van de mannen wel het geval is.(92) Om in
 642 de situatie van casedetectie geen relevante afwijkende waarden te missen adviseren verschillende auteurs een
 643 TSAT afkapwaarde van 45% bij nuchtere bepaling. Bij deze afkapwaarde wordt 98% van de homozygoten
 644 correct geïdentificeerd, met weinig foutpositieve resultaten.(56, 93, 94) Ook Adams et al. adviseren 45% als
 645 afkapwaarde.(77) Phatak et al. hanteerden 45% als primaire actiegrens bij het onderzoek naar hemochroma-
 646 tose onder 16.031 patiënten van huisartsen.(95) De EASL International Consensus Conference on Hemochroma-
 647 tosis adviseert een afkapwaarde voor de transferrinesaturatie van 45%, niet noodzakelijk nuchter afgenomen.
 648 Er wordt in sommige onderzoeken onderscheid gemaakt tussen mannen en (premenstruele) vrouwen.

649 Aanwijzingen dat een hoge transferrine saturatie bijdraagt aan parenchymale ijzerstapeling en weefselschade
 650 komen voort uit studies, die laten zien dat transferrinesaturatie boven de 70%, ijzer vrij kan komen in de circu-
 651 latie.(96-98) Preklinische studies laten zien dat dit zogenoemde non transferrin bound iron (NTBI) en zijn la-
 652 biele (redox actieve) component, Labile Plasma Iron (LPI), potentiële toxische vormen van ijzer zijn die snel
 653 worden opgenomen in parenchymale cellen en kunnen bijdragen aan oxidant gemedieerde orgaanschade.(99)
 654 De bepaling van NTBI en LPI zijn momenteel echter nog onvoldoende robuust voor gebruik in de kliniek. Daar-
 655 naast ontbreken klinische studies waarin de onafhankelijke meerwaarde van de meting van deze toxische ijzer-
 656 markers is aangetoond.

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

661 **Ferritine**

662 De ferritinespiegel speelt een rol bij de besluitvorming over de in te zetten behandeling. Voor de afkapwaar-
 663 den van de serumferritinespiegel worden in de literatuur ook diverse waarden genoemd. Er zijn geen prospec-
 664 tieve studies waarin onderzocht is wat in de populatie de best discriminerende waarden van het ferritine zijn.
 665 Bovendien zijn de referentiewaarden van ferritine per laboratorium verschillend.

666 Voor het vaststellen van verhoogde ferritinewaarden wordt geadviseerd uit te gaan van de referentiewaar-
 667 den voor mannen en pre- en postmenopauzale vrouwen van het eigen laboratorium.

668 **Interpretatie**

669 De gecombineerde bepaling van serumijzer, transferrine, transferrinesaturatie en serumferritine verschaft een
 670 simpele en betrouwbare eerste vaststelling van de hoeveelheid en verdeling van het ijzer in het lichaam.(90)

671 Deze richtlijn concentreert zich op HFE-gerelateerde hemochromatose. Andere ziektebeelden die eveneens ge-
 672 paard gaan met ijzerstapeling en/of afwijkende serumijzerparameters dienen fenotypisch zoveel mogelijk te
 673 worden uitgesloten, alvorens genetisch te gaan testen voor HFE-gerelateerde HH. Bij hyperferritinemie en/of
 674 verhoogde TSAT moeten verworven oorzaken worden uitgesloten (tabel 2.1), waaronder ijzerstapelende ane-
 675 mieën, het hyperferritinemie cataract syndroom (HHCS), leverziekten en de combinatie van aandoeningen die
 676 het metabool syndroom vormen.(83, 85-89, 100)

677 Een normale of licht verhoogde TSAT in combinatie met een verhoogd serumferritine kan suggestief zijn voor
 678 HHCS, aceruloplasminemie of ferroportineziekte. Tevoren dient uiteraard een secundaire acutefasereactie en
 679 aandoeningen die met het metabool syndroom samenhangen te zijn uitgesloten, (7, 100)

680 Als secundaire oorzaken zijn uitgesloten, moet diagnostiek van erfelijke oorzaken van hemochromatose worden
 681 overwogen.

682 **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(56, 77, 95, 101)
----------------	---

683

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(68, 70, 101, 102)
----------------	--

684

Geen gradering	In Nederland is geen draagvlak voor gebruik van de UIBC. Mening van de werkgroep
----------------	---

685

Geen gradering	De klinische informatie met betrekking tot hemochromatose is voor Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC) en transferrinesaturatie (TSAT) gelijk. Adams, 2000(77)
----------------	---

686

Geen gradering	De ferritineconcentratie in het serum wordt niet alleen beïnvloed door de hoeveelheid lichaamssijzer. Cavill, 1986; Halliday, 1984(71, 75, 84)
----------------	---

687

Geen gradering	Door het ontbreken van prospectieve studies naar de discriminerende waarde van de ferritinespiegel voor de diagnose van biochemisch penetrerende hemochromatose en door de interlaboratoriumvariatie van ferritine is het niet doenlijk om een eenduidige afkapwaarde voor ferritine aan te geven.
----------------	--

688 **Aanbeveling**

Geen gradering	Ter beoordeling van de ijzerstatus worden transferrinesaturatie (berekend uit serumijzer en transferrine of totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC)) en serumferritine bepaald. Als afkapwaarde voor vervolgdagnostiek naar het bestaan van hereditaire hemochromatose 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.
----------------	--

689

690 **4.4. Genetisch onderzoek**

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

692 **Achtergrond**

693 De ziekte 'idiopathische' hemochromatose veranderde in 'hereditaire' hemochromatose (HH) met de waarne-
 694 ming, rond 1975, dat de aandoening opvallend frequent voorkwam bij broers en zussen van patiënten en bij
 695 kinderen uit consanguïne huwelijken. Tevens bleek uit segregatieanalyse van stambomen dat de ziekte autoso-
 696 maal recessief overerft.(103) Genetisch onderzoek bij patiënten met biochemische of klinische verdenking op
 697 HH werd pas mogelijk met de ontdekking, door Michel Simon en medewerkers, dat hemochromatose geassocie-
 698 eerd was met HLA serotype A3.(104) In een Deense studie bij HH patiënten was het relatieve risico (in vergelij-
 699 king met een normale populatie) op HLA-A3 10,9 en op HLA-B7 4,1.(105) Bij patiënten met een klinisch kenne-
 700 lijk homozygote vorm van HH werden daarna vele verschillende HLA haplotypen waargenomen die overigens
 701 identiek waren bij 'sibs' (broers en zussen) die eveneens klinische of biochemische expressie van ijzerstapeling
 702 hadden. HLA typering had derhalve geen betekenis voor de diagnostiek van hemochromatose bij patiënten
 703 maar wel bij familieonderzoek. Daarbij bleek overigens dat er grote verschillen bestonden in de fenotypische
 704 expressie van HH, zelfs bij personen met dezelfde HLA haplotypen.(106, 107)

705 Genetisch onderzoek als een zinvolle aanvulling van de diagnostiek bij ijzerstapeling werd pas mogelijk na
 706 isolatie van een met hemochromatose geassocieerd gen (HFE) in 1996.(3) Bij patiënten met de kenmerken van
 707 HH bleek een mutatie van het HFE-gen te bestaan die resulteerde in een 845G→A verandering (van cysteïne
 708 naar tyrosine bij residu 282 van het HFE-eiwit): de C282Y mutatie. Dit genotype werd bij 52-100% van de
 709 patiënten met het fenotype van HH gevonden.(4, 108, 109) Van de niet-C282Y homozygote patiënten was
 710 een aantal compound heterozygoot voor C282Y en een tweede HFE mutatie, n.l. met een 187C→G verande-
 711 ring, resulterend in een H63D mutatie.(110) Overigens wordt compound heterozygotie tegenwoordig eerder
 712 als risicofactor beschouwd dan als genetische aanleg.(111) De prevalentie van de H63D-mutatie is hoog in po-
 713 pulaties van Noord-Europese afkomst (ongeveer 20%), terwijl de C282Y prevalentie in deze populaties onge-
 714 veer 10% is. Bij C282Y heterozygoten en H63D homozygoten wordt doorgaans geen ijzerstapeling gevonden.
 715 Naast genoemde HFE-mutaties worden sporadisch nog andere pathologische mutaties gevonden in het HFE-
 716 gen.

717 De afgelopen jaren is gebleken dat mutaties in een aantal andere genen verantwoordelijk zijn voor de non-
 718 HFE vormen van hemochromatose. Het betreft eiwitten die een rol spelen als ijzertransporter of ijzersensor zo-
 719 als transferrinereceptor-2 (TfR2), hemojuveline (HJV), hepcidine (HAMP), ferroportine (FPN) en recentelijk
 720 BMP6.(23, 112) De genetische afwijkingen die leiden tot HH zijn hierdoor behoorlijk gecompliceerd geworden
 721 (zie tabel 2.1).

722 **Uitgangsvraag**723 Wat is de indicatie voor genetisch onderzoek? Wanneer, welke genen, door wie, welke mutaties, welke volg-
 724 orde? Hoe moet genetisch onderzoek worden geïnterpreteerd?725 **Wetenschappelijke onderbouwing**

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

731 Hoewel strikt genomen klinische en biochemische parameters bepalend zijn voor al dan niet instellen van be-
 732 handeling met aderlatingen, zal onderzoek naar mutaties van het HFE-gen, op grond van bovenstaande over-
 733 wegingen, moeten plaatsvinden bij alle patiënten met de combinatie van een verhoogde transferrinesaturatie,
 734 boven 45%, en een verhoogd ferritine (zie 4.3). Indien onderzoek plaatsvindt op jeugdige leeftijd of bij vrou-
 735 wen die nog menstrueren, dan kan het ferritine nog laag zijn maar met kans op een aanzienlijke stijging in een
 736 volgende levensfase.

737 Een derde mutatie S65C, met een lage allelfrequentie van 1,6-2,0% heeft een klein maar consistent effect op
 738 de ijzerparameters in combinatie met de C282Y.(15, 113, 114) Tot nu toe zijn er echter geen overtuigende
 739 bewijzen dat S65C is geassocieerd met hemochromatose. Dit tezamen met de lage allelfrequentie maakt dat
 740 er onvoldoende argumenten zijn om ook voor S65C te testen om de aanwezigheid van hemochromatose te be-
 741 vestigen.(111)

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

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

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

748 Conclusies

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

749 Van bewijs naar aanbeveling

750 De allelfrequentie van de bekende HFE-mutaties is zeer laag bij niet-Caucasiërs. Derhalve is onderzoek naar
 751 C282Y- en H63D-mutaties niet zinvol bij patiënten in deze groep.

752 Onderzoek van DNA van patiënten met vermoeden van HH type 1 (zeldzame mutaties) en type 2-4 dient te
 753 geschieden in formele expertise centra (in Nederland is dit het Radboudumc expertise centrum zeldzame aan-
 754 doeningen van de ijzerstofwisseling dat onderdeel is van het Europese reference netwerk (ERN) EuroBloodNet
 755 (<https://www.eurobloodnet.eu/subnetworks.php>; <https://www.radboudumc.nl/expertisecentra/ijzerstofwisselingsziekten>). Websites voor aanvragen van genanalyse: <http://www.radboud-ironcenter.com/diagnostics/dna-diagnostics/> of <https://order.radboudumc.nl/genetics>. (zie ook 4.7 Diagnostisch vervolgonderzoek)

758 Aanbeveling

Geen gradering	<p>Onderzoek van HFE mutaties dient te worden verricht bij alle patiënten (van Caucasische 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.</p> <p>Bij alternatieven (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iv) heterozygoot voor H63D en (v) homozygoot voor H63D zonder tekenen van (ernstige) ijzerstapeling bij hoog ferritine dient naar mogelijke infecties e.a. ontstekingsziekten, leverziekten, metabool syndroom en tumoren te worden gezocht.</p> <p>Bij alternatieven (i) geen mutaties, (ii) heterozygoot voor C282Y, (iv) heterozygoot voor H63D en (v) homozygoot voor H63D met tekenen van (ernstige) ijzerstapeling kan verwijzing naar een gespecialiseerd centrum voor diagnostiek van HH type 1*-4 worden overwogen na uitsluiting van oorzaken voor secundaire ijzerstapeling. (*: onderzoek van het gen op zeldzame mutaties, anders dan C282Y en H63D)</p> <p>Zie flowchart diagnostiek</p>
----------------	--

759

760 4.4.1. Compound heterozygotie en ijzerstapeling

761 Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

762 Achtergrond

763 Wanneer DNA analyse wordt gedaan naar hereditaire hemochromatose is een aantal uitslagen mogelijk: ho-
764 mozygotie voor wildtype, C282Y of H63D; heterozygotie wildtype/C282Y of wildtype/H63D of
765 C282Y/H63D. Met name deze laatste variant C282Y/H63D, ook wel compound heterozygotie genoemd,
766 geeft aanleiding tot discussie.

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

771 Uitgangsvraag 3

772 Is compound heterozygotie (Cys282 en H63D) in het HFE gen voldoende om goed gedocumenteerde ijzersta-
773 peling te kunnen verklaren?

774 Is compound heterozygotie een verklaring voor ijzerstapeling?

775 P Patiënten met vastgestelde ijzerstapeling
776 I Positieve test compound heterozygotie in HFE gen
777 C Negatieve test compound heterozygotie in HFE gen
778 O Diagnose hereditaire hemochromatose

779 P Patiënten compound heterozygoot
780 I -
781 C Patiënten wildtype
782 O IJzerstapeling

783 P Patiënten met ijzerstapeling
784 I -
785 C Patiënten zonder ijzerstapeling
786 O Gen onderzoek met als uitslag compound heterozygoot

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

788 Methode

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

793 Resultaten

794 Beschrijving studies

795 Van 23 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd.(115-137) Tabellen met studiekarakteristieken van de
796 beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).

797 Neghina et al. publiceerden een systematische review met meta-analyses.(131) Studies die over dezelfde uit-
798 gangsvraag gingen en al dan niet opgenomen waren in de review van Neghina et al. zijn na bestudering van
799 de volledige tekst van de artikelen geëxcludeerd.(115-118, 120, 122, 124-127, 129, 130, 133-137). Ook
800 bleek een aantal artikelen bij bestudering van de volledige tekst van het artikel niet aan te sluiten bij de uit-
801 gangsvraag.(119, 121, 128, 132)

802 Uiteindelijk bleven alleen de systematische review van Neghina et al. en het artikel van Gurrin et al. over voor
803 beantwoording van de uitgangsvraag.(123, 131)

804 **Kwaliteit van het bewijs**805 De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

806 De review van Neghina et al. kent een goede search- en selectiestrategie, maar een kwaliteitsbeoordeling van
 807 de geïncludeerde studies ontbreekt. Er zijn daarom twijfels over de kans op vertekening en bovendien is er
 808 waarschijnlijk sprake van indirect bewijs, omdat er studies zijn geïncludeerd met niet-Caucasische populaties.
 809 Ook is er sprake van grote heterogeniteit in de meta-analyses en van forse imprecisie.(131) De studie van
 810 Gurrin et al. kent een lange follow-up, maar geen vergelijking met gezonde volwassenen zonder genmutatie,
 811 hetgeen de interpretatie beperkt maakt.(123)

812 **Inhoudelijk resultaat**

813 In de systematische review van Neghina et al. zijn 43 patiënt-controle onderzoeken opgenomen met in totaal
 814 9.986 patiënten met verdenking ijzerstapeling (verhoogde serum ijzermarkers, of verhoogde serum ijzer-
 815 markers geassocieerd met verhoogde lever ijzer index en/of andere verhoogde ijzerwaarden in leverbiopt, of
 816 flebotomie, bij afwezigheid van andere oorzaken) en 25.492 controles aanwezig.(131) Hierin werden de vol-
 817 gende associaties gevonden:

818 **Tabel 4.1. Associatie tussen genotypen en vermoeden van of bevestigde ijzerstapeling(131)**

Genotype	Associatie met vermoeden van ijzerstapeling (OR (95%BI))	Associatie met bewezen ijzerstapeling (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)

819 Gurrin et al. gebruikten data uit een groot Australisch prospectief cohortonderzoek. Uit de data selecteerden
 820 zij patiënten met compound heterozygotie en HFE wild-type. In de tekst van het artikel beschrijven de auteurs
 821 dat zij ook vergelijken met een selectie uit de normale bevolking, maar die gegevens staan in het artikel niet
 822 beschreven. De follow-up van het onderzoek is 12 jaar, waarbij baseline en follow-up vergeleken worden voor
 823 wat betreft serumferritinewaarden en transferrinesaturatie. Deze blijken gedurende de follow-up niet signifi-
 824 cant te wijzigen, behalve voor vrouwen die bij baseline premenopauzaal en bij follow-up postmenopauzaal
 825 waren; bij hen steeg de serumferritineconcentratie. Uiting van ziekte (bijvoorbeeld artritis, vermoeidheid en
 826 leveraandoeningen) verschilde niet significant tussen compound heterozygoten en wild-type. Slechts bij één pa-
 827 tiënt was sprake van gedocumenteerde ijzerstapeling.(123)

828 **Conclusie**

ZEER LAAG	Er is onvoldoende bewijs dat compound heterozygotie leidt tot klinisch relevante ijzerstapeling. <i>Neghina, 2011(131); Gurrin, 2009 (123)</i>
--------------	---

829 **Van bewijs naar aanbeveling**

830 Diverse studies laten zien dat er een licht verhoogd risico is voor compound heterozygoten op ijzerstapeling.

831 Het is echter onduidelijk hoeveel patiënten gebaat zouden zijn bij vroegdiagnostiek en welke winst er precies
 832 voor hen te behalen is. Hierbij speelt een rol dat, anders dan bij de C282Y homozygoten, andere factoren zo-
 833 als metabool syndroom en alcoholgebruik een belangrijkere rol spelen bij het ontstaan van klachten. Com-
 834 pound heterozygotie lijkt een geringe risicofactor te zijn voor klinische hemochromatose. Hoewel precieze ge-
 835 talsmatige berekening niet mogelijk is zouden zeer veel onderzoeken moeten worden verricht, waaronder rela-
 836 tief duur genetisch onderzoek, om relatief beperkte morbiditeit te voorkomen. Tevens is de vraag in hoeverre
 837 de morbiditeit in deze subgroep echt te voorkomen is aangezien er meestal sprake is van genoemde comorbi-
 838 diteit.

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

844 Tot slot wordt in een recente richtlijn van de Europese Molecular Quality Network (EMQN) gesteld dat com-
845 pound heterozygotie onvoldoende is om hemochromatose te kunnen veroorzaken.(111)

846 **Aanbeveling**

Sterk	Wanneer bij een patiënt met klachten of symptomen van hereditaire hemochromatose een compound heterozygoot C282Y/H63D genotype is vastgesteld wordt geen familieonderzoek naar deze mutaties geadviseerd.
-------	---

847

848 **4.5. IJzer in de lever: leverbiopsie**

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

850 **Uitgangsvraag**851 **Wanneer is een leverbiopsie nodig om de diagnose te stellen en hoe dient deze te worden geïnterpreteerd?**852 **Wetenschappelijke onderbouwing**

853 De diagnostiek van hemochromatose is relatief eenvoudig, betrouwbaar en weinig invasief op basis van bio-
 854 chemisch en genetisch onderzoek. Een leverbiopsie daarentegen kan gepaard gaan met complicaties, en heeft
 855 daarom in principe geen plaats in de diagnostiek van hemochromatose. Uitsluitend indien aan de diagnose
 856 wordt getwijfeld, zoals bij een gecombineerde klinische etiologie bij presentatie van de patiënt kan een lever-
 857 biopsie een plaats hebben.(11, 138-140) Wel wordt hemochromatose incidenteel vastgesteld indien in een
 858 leverbiopt als toevalsbevinding een hepatocellulair patroon van ijzerstapeling wordt gevonden.(141)

859 Lokalisatie van aankleuring in vooral de hepatocyten heeft een matige positief voorspellende waarde voor het
 860 stellen van de diagnose HFE-gerelateerde HH.(142) Een reticulo-endotheliaal patroon voorspelt echter de af-
 861 wezigheid van HFE-gerelateerde HH betrouwbaar.(142)

862 Bij patiënten met hemochromatose kan een biopt van de lever worden genomen om de hoeveelheid opgesla-
 863 gen ijzer te bepalen en om de mate van leverschade vast te stellen. Beide geschieden door een semi-kwantita-
 864 tieve histochemische kleuring die door een patholoog wordt geëvalueerd. De mate van ijzerstapeling in de le-
 865 ver wordt bepaald met een Perlskleuring. De mate van aankleuring is een betrouwbare maat voor de hoeveel-
 866 heid ijzer en wordt in 4 klassen ingedeeld.(143-145) De gouden standaard voor de ijzerbepaling in de lever,
 867 de droogijzerbepaling heeft als nadeel in vergelijking met de Perlskleuring dat het niet met een naaldbiopt
 868 kan worden gedaan. Er is meer materiaal voor nodig.

869 De belangrijkste vorm van leverschade bij hemochromatose is levercirrose. Levercirrose kan op basis van klini-
 870 sche en serologische parameters (serumferritine, serumpro-collageen IV) worden vastgesteld met een sensitivi-
 871 teit van 100%, echter de specificiteit is ongeveer 70%.(146-149) Levercirrose wordt voorafgegaan door een
 872 in de tijd toenemende fibrose. De mate van fibrose wordt in een leverbiopt bepaald door een histochemische
 873 kleuring op collageen (bij voorkeur van Giesson) die semi-kwantitatief wordt afgelezen door een patholoog.
 874 Een biopt heeft bij voorkeur minimaal 10 portadriehoekjes.(150) Er is geen alternatief voor een leverbiopt
 875 voor de bepaling van de mate van fibrose. Wel zijn er algoritmes (inclusief fibroscan) in ontwikkeling, die ech-
 876 ter nog onvoldoende zijn gevalideerd.

877 Aangezien de kans op ernstige leverschade minder dan 1% is bij een serumferritine van minder dan 1000
 878 µg/l is pas vanaf dat niveau een leverbiopt relevant voor stadiëring van de leverziekte.(148, 149) De ernst
 879 van leverenzymstoornissen speelt geen rol bij de indicatie voor een leverbiopt.

880 **Conclusies**

Geen gradering	De leverbiopsie is zelden nodig om een diagnose hemochromatose te bevestigen. Chapman, 1994; George, 1996; Moodie, 2002; Powell, 2005(11, 138-140)
----------------	---

881

Geen gradering	De leverbiopsie is geschikt om de mate van leverschade vast te stellen (stadiëring).
----------------	--

882

Geen gradering	De kans op ernstige leverschade door ijzerstapeling is minder dan 1% bij een serumferritine la- ger dan 1000 µg/l. Guyader, 1998; Morrison, 2003(148, 149)
----------------	--

883 **Aanbeveling**

Geen gradering	Een leverbiopsie wordt niet aanbevolen voor bevestiging van de diagnose hemochromatose.
----------------	---

	Leverbiopsie kan een plaats hebben voor beoordeling van de mate van leverschade indien de serumferritineconcentratie > 1000 µg/l bedraagt.
--	--

884

885 **4.6. IJzer in de lever: MRI**

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

887 **Uitgangsvraag**

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

889 Hoe dient het MRI-onderzoek te worden uitgevoerd?

890 **Overwegingen**891 De precieze rol van MRI naar de diagnostiek van hereditaire hemochromatose blijft onduidelijk. Er is door ver-
892 schillende richtlijnen en auteurs geen eenduidige consensus over het gebruik van MRI in de diagnostiek naar
893 hereditaire hemochromatose.(101, 151-153)894 Dit lijkt mede ingegeven doordat de MRI ook (mild) verhoogde leverijzerconcentraties kan geven door andere
895 oorzaken dan HH, zoals bij steatose, hepatitis, overmatig alcoholgebruik en secundaire hemochromatose.

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

- 897
- Als aanvullende diagnostiek bij een hoog ferritine en een TSAT >45% maar een negatieve genetische
898 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.(101, 151-153)

903 MRI is een geschikte methode om het ijzergehalte van de lever op een non-invasieve manier te bepalen (144-
904 149). Het bestaan en de ernst van eventueel bijkomende fibrose en cirrose van het leverparenchym kunnen niet
905 met MRI worden vastgesteld (145). Een andere beperking van MRI is dat niet alleen ijzer in de hepatocyt
906 wordt gemeten, maar ook in de Kupffercellen. Dit laatste is niet indicatief voor hereditaire hemochromatose.
907 Idealiter wordt ook de hoeveelheid ijzer in de milt bepaald als maat voor ijzerload in het reticulo-endotheliale
908 systeem.909 Er bestaan verschillende methoden om met MRI een leverijzerconcentratie te bepalen. Deze methoden zijn
910 hoofdzakelijk gebaseerd op signaal intensiteits ratio's (SIR) of relaxometrie. Relaxometrie methoden zijn geba-
911 seerd op de verkorting van de T2 tijden door het paramagnetische effect van ijzer waarbij ijzer een ver-
912 laagde signaalintensiteit geeft.(154) Voordelen zijn een hoge correlatie tussen gemeten waarden en leverbi-
913 opsieën. Een ander voordeel is dat de techniek toepasbaar is op andere organen zoals het hart. Belangrijke
914 nadelen zijn dat er geen eenduidige consensus is over het gebruikte MRI protocol en de data-analyse. Daarbij
915 kunnen deze protocollen niet op alle MRI apparaten toegepast worden en is de meer geavanceerde data-
916 analyse niet altijd voorhanden. De zogenaamde SIR methoden zijn gebaseerd op een ratio van de signaalin-
917 tensiteit tussen de lever en structuren welke geen ijzerstapeling laten zien, zoals de paraspinale spieren.918 De methode van Rennes is de meeste gebruikte methode en online beschikbaar ([http://www.radio.univ-ren-](http://www.radio.univ-rennes1.fr/Sources/EN/Hemo.html)
919 [nes1.fr/Sources/EN/Hemo.html](http://www.radio.univ-rennes1.fr/Sources/EN/Hemo.html)).(155) Deze methode is gestandaardiseerd, reproduceerbaar en breed toe-
920 pasbaar in vrijwel elk ziekenhuis en gebaseerd op SIR. Nadelen zijn dat sommige studies laten zien dat het
921 een overschatting lijkt van de leverijzerconcentratie bij met name lagere waarden en dat waarden tot maxi-
922 maal 350 µmol/g (20 mg/g) gemeten kunnen worden.(156, 157)923 **Conclusies**Geen gra-
deringMet MRI kan op non-invasieve wijze, een klinisch bruikbare ijzerbepaling van de lever worden ver-
kregen.

Alustiza, 2004; Gandon, 1994; Gandon, 2004(155, 158, 159)

924 *Van bewijs naar aanbeveling*

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

928 *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 ijzerstapeling, die bij DNA onderzoek geen HFE-gerelateerde HH hebben én geen alternatieve verklaring hebben voor een verhoogde ferritine (zoals alcohol, steatose).</p> <p>Ter bepaling van het ijzergehalte zijn verschillende methoden beschikbaar waarbij de methode van Rennes (www.radio.univ-rennes1.fr/HomeEn.html) de meest gestandaardiseerde, reproduceerbare en toepasbare methode is. De website vermeldt zowel de parameters van de te gebruiken sequenties als aanwijzingen voor de metingen en een calculator ter kwantificatie van de ijzerconcentratie.</p>
---------------------	---

929

930 **4.7. Diagnostisch vervolgonderzoek**

931 Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

932 **Achtergrond**

933 Bij een toenemend aantal patiënten worden bij het onderzoek naar de ijzerstatus afwijkende, verhoogde uit-
 934 slagen gezien. Het is in de praktijk niet altijd meteen vast te stellen of deze uitslagen secundair zijn aan an-
 935 dere ziekten/aandoeningen, dan wel bij een vorm van ijzerstapeling passen.

936 Alvorens de diagnostiek naar hereditaire hemochromatose in te zetten, moeten aandoeningen als metabool
 937 syndroom, hematologische ziekten, hepatitis e.d. als mogelijke oorzaak voor de gevonden afwijkingen worden
 938 uitgesloten. Bij een transferrinesaturatie van meer dan 45 procent en een serumferritine spiegel boven de refe-
 939 rentiewaarde geldend in het betreffende ziekenhuis, wordt diagnostiek naar hereditaire hemochromatose aan-
 940 bevolen.

941 **Uitgangsvraag 1**

942 Welk diagnostisch vervolgonderzoek (diagnostisch aderlaten, specifiek genetisch onderzoek, MRI als tussen-
 943 stap) is geïndiceerd wanneer bij een klinische verdenking primaire hemochromatose DNA onderzoek (HFE, exon
 944 2 of 4) geen verklaring heeft opgeleverd?

945 P Patiënten met klinische verdenking hemochromatose, na DNA-onderzoek

946 I Diagnostisch aderlaten

947 Aanvullend genetisch onderzoek

948 MRI

949 C -

950 O Diagnostische accuratesse

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

952 **Methode**

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

957 **Resultaten**958 **Beschrijving studies**

959 Van 16 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd.(157, 158, 160-173) Na bespreking van de concepttek-
 960 sten in de werkgroep werd nog een recent artikel toegevoegd.(174) Tabellen met studiekarakteristieken van
 961 de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).

962 Eén artikel, dat door de auteurs als systematisch onderzoek wordt bestempeld, bleek niet-systematisch onder-
 963 zoek te betreffen, en is daarom alsnog geëxcludeerd.(173) Eén artikel over het vergelijken van een magneti-
 964 sche ijzer detector susceptometer met MRI voor het kwantificeren van ijzerstapeling is eveneens bij lezing van
 965 de volledige tekst geëxcludeerd, omdat dit niet relevant is voor het beantwoorden van de uitgangs-
 966 vraag.(166) De systematische review van Bryant et al. uit 2009 en die van Cooper uit 2008 bleken gebaseerd
 967 te zijn op dezelfde gegevens als de review van Bryant et al. uit 2008 en zijn daarom afgevalen.(162, 164)
 968 Een artikel van Gallego et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst te gaan over de epidemiologie van
 969 hereditaire hemochromatose bij verschillende genotypen, maar geeft geen informatie over de diagnosestelling
 970 en valt daarom af.(165) Een artikel over het voorspellen van de waarschijnlijkheid van C282Y homozygotie op
 971 basis van transferrine saturatie en ferritineconcentratie sluit eveneens niet aan bij de uitgangsvraag en is geëx-
 972 cludeerd na bestudering van de volledige tekst van het artikel.(169) Het artikel van Cherfane et al. gaat over
 973 misdiagnose op basis van verhoogde ijzerwaarden en sluit niet aan bij de voor deze uitgangsvraag voorge-
 974 stelde diagnostische interventies.(163) Het artikel van Przygodzki et al. gaat over de diagnostische waarde
 975 van leverbipten; een diagnostische methode die bij voorkeur niet wordt toegepast. (170)

976 Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 9 artikelen over voor beantwoording van
 977 de uitgangsvraag.(157, 158, 160, 161, 167, 168, 171, 172, 174). Deze artikelen kunnen onderverdeeld wor-
 978 den in twee thema's, die afzonderlijk zullen worden behandeld:

- 979 - MRI: 5 artikelen(157, 158, 168, 171, 172, 174)
- 980 - Specifiek genetisch onderzoek: 3 artikelen(160, 161, 167)

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

983 *Kwaliteit van het bewijs*

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

985 *MRI*

986 De kwaliteit van de evidence is zeer laag. De zes artikelen bevatten alle een grote kans op vertekening van
 987 de resultaten. Ook zijn er problemen met de generaliseerbaarheid van de resultaten. Zo zijn de deelnemers
 988 aan de studies van Alustiza et al., Castiella et al. en Runge et al. niet allemaal patiënten met (verdenking) he-
 989 mochromatose.(157, 158, 174) En ook bevatten veel studies patiënten uit een niet-Caucasische populatie,
 990 waarmee ze mogelijk niet vergelijkbaar zijn met de Nederlandse situatie.(157, 158, 171, 172) Ook in de sys-
 991 tematische review van Sarigianni et al. zijn niet alleen patiënten met (verdenking) hemochromatose opgeno-
 992 men.(171) Er is dus sprake van indirect bewijs. Vanwege onvergelijkbaarheid van de studies is het niet moge-
 993 lijk om een meta-analyse van de resultaten te maken.

994 *Aanvullend genetisch onderzoek*

995 Hieronder wordt verstaan: aanvullend DNA onderzoek door middel van sequencing van het gehele HFE gen en
 996 de genen betrokken bij HH types 2-4. Daarnaast zijn er recent enkele genen ontdekt zoals het eerder ge-
 997 noemde BMP6 (hoofdstuk 4.4) die ook worden onderzocht. Dit onderzoek wordt aangeduid met de term 'panel
 998 hemochromatose (HFE, HFE2, HAMP, TFR2, SLC40A1, BMP6, FTL, IRE-FTH1)' en wordt aangeboden in het ex-
 999 pertise centrum ijzerstofwisselingsziekten, in Nijmegen, stichting klinische genetisch centrum Nijmegen, Radbou-
 1000 dumc UMC. Indien ook dit geen diagnose oplevert kan in overleg met het expertisecentrum nog vervolg onder-
 1001 zoek worden verricht door middel van diagnostische whole exome sequencing (WES), eventueel gevolgd door
 1002 research WES, waarbij met informed consent van de patiënt naar het hele exoom wordt gekeken. Websites:
 1003 <http://www.radboud-ironcenter.com/diagnostics/dna-diagnostics/> of <https://order.radboudumc.nl/genetics>.

1004 De kwaliteit van de evidence is zeer laag. De drie artikelen bevatten alle een grote kans op vertekening van
 1005 de resultaten, bijvoorbeeld omdat er geen sprake is van een vergelijkende studie.(167) Ook zijn er mogelijk
 1006 problemen met de generaliseerbaarheid van de resultaten naar de Nederlandse populatie; er is dus sprake
 1007 van indirect bewijs.(160) Ook is er sprake van beperkte beschrijving van methoden en resultaten, zodat de be-
 1008 trouwbaarheid van het onderzoek moeilijk in te schatten is.(161)

1009 *Inhoudelijk resultaat*

1010 *MRI*

1011 Het onderzoek van Alustiza et al. onder 112 patiënten laat zien dat dat met behulp van MRI-onderzoek de
 1012 diagnose hemochromatose gesteld kan worden, wanneer vergeleken wordt met een leverbiopt (waarbij in dit
 1013 artikel de leverijzerconcentratie leidend is voor het stellen van de diagnose HH). Bij een afkapwaarde van de
 1014 leverijzerconcentratie van 85 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 86% en de specificiteit 100%. Bij een afkapwaarde
 1015 van 40 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 100% en de specificiteit 81%.(158) Ook het onderzoek van Castiella et al.
 1016 onder 171 patiënten laat zien dat MRI van waarde kan zijn voor het stellen van de diagnose hemochromatose.
 1017 Bij een afkapwaarde van 170 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 69% en de specificiteit 100%; bij een afkapwaarde
 1018 van 60 $\mu\text{mol/g}$ is de sensitiviteit 100% en de specificiteit 75%. De auteurs geven hierbij aan dat de Rennes
 1019 methode die zij gebruiken heeft de neiging heeft tot overschatting van de ijzerstapeling.(157) De studie van
 1020 Kreeftenberg et al. onder 23 patiënten waarin MRI met een biopt werd vergeleken heeft als resultaat een cor-
 1021 relatie van 0,929. De auteurs geven aan dat kwantitatieve beoordeling alleen mogelijk is bij ernstige leversta-
 1022 peling en zij concluderen dat een biopt nodig blijft.(168) Sarigianni et al publiceerden een systematische re-
 1023 view over de diagnostische accuratesse van MRI om leverijzerstapeling te bepalen bij ondermeer patiënten

1024 met hereditaire hemochromatose. Ook in deze review bleek meta-analyse van de resultaten niet mogelijk van-
 1025 wege heterogeniteit van de data. De gevonden sensitiviteit varieerde van 0,00 tot 1,00 (mediaan 0,94) en de
 1026 gevonden specificiteit van 0,50 tot 1,00 (mediaan 0,89). Ook deze auteurs concluderen dat er sprake is van
 1027 zwak bewijs.(171) Het onderzoek van St. Pierre et al. ten slotte bepaalde de diagnostische accuratesse van
 1028 MRI bij 105 patiënten in vergelijking met een leverbiopt. Ook in deze studie werden verschillende afkapwaar-
 1029 den geëvalueerd. Bij een drempelwaarde van bijvoorbeeld 1,8 mg/g (32 µmol/g) werd een sensitiviteit van
 1030 0,94 en een specificiteit van 1,00 gevonden voor het overschrijden van de bovennormale grens voor leverijzer-
 1031 concentratie.(172) Het nadien toegevoegde onderzoek van Runge et al. vergeleek drie manieren om middels
 1032 MRI-onderzoek de leverijzerconcentratie te bepalen.(174) In dit retrospectieve onderzoek werden 114 patiën-
 1033 ten geïnccludeerd die MRI-onderzoek naar bepaling van de leverijzerconcentratie ondergingen, van wie 12%
 1034 met de indicatie hemochromatose. De auteurs concluderen dat de R2*-bepaling de methode van eerste keus is,
 1035 vanwege de grote diagnostische accuratesse en de goede uitvoerbaarheid.

1036 Specifiek genetisch onderzoek

1037 Bryant et al. publiceerden een systematische review waarmee zij de klinische validiteit en bruikbaarheid van
 1038 genetisch onderzoek voor de diagnostiek van hereditaire hemochromatose hebben geëvalueerd. In dit onder-
 1039 zoek werden 11 patiënt-controle onderzoeken geïnccludeerd met in totaal 1518 patiënten en 2119 controles,
 1040 waarbij DNA-onderzoek met 'diagnostiek op andere wijze' (niet duidelijk omschreven) werd vergeleken en de
 1041 definitie van hemochromatose varieerde. De auteurs vinden een sensitiviteit die varieert van 72% tot 100% en
 1042 een specificiteit die varieert van 99% tot 100%. Er zijn in deze studie geen gegevens gevonden over de klini-
 1043 sche bruikbaarheid van de test (ten aanzien van bijvoorbeeld morbiditeit en mortaliteit).(161)

1044 Een recenter onderzoek gaat in op de specifieke techniek van het onderzoek, waarbij 212 bloed samples het
 1045 gebruik van PCR met α -fosforothioaat-gemedieerde primer extensie en colorimetrische bepaling werd verge-
 1046 leken met 'restriction fragment length polymorphism'. De diagnostische accuratesse voor mutaties is hierbij als
 1047 volgt: haplotype mutaties: sensitiviteit 0,98 en specificiteit 1,00, en voor de detectie van het fenotype is de
 1048 sensitiviteit in dit onderzoek 1,00 en de specificiteit ook 1,00.(160) Kingston et al. ten slotte beschreven de re-
 1049 sultaten van een niet vergelijkend onderzoek waarbij zij keken naar PCR en analyse met GeneScans van 5327
 1050 bloed samples. Zij komen niet met resultaten die deze uitgangsvraag kunnen beantwoorden.(167)

1051 Conclusies

	Het is niet bekend wat de diagnostische accuratesse is van diagnostisch aderlaten bij patiënten met de klinische verdenking hemochromatose, voor het stellen van de diagnose hereditaire hemochromatose.
--	--

Geen evidence beschikbaar

1052

**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 een waarde aangeeft van > 100 µmol/g kan er sprake zijn van ijzerstapeling. De oorzaak daarvan is daarmee nog niet vastgesteld.
--	---

Alustiza, 2004; St Pierre, 2005; Castiella, 2011; Kreeftenberg, 2000; Sarigianni, 2015(157, 158, 168, 171, 172)

1053

**ZEER
LAAG**

	Aanvullend genetisch onderzoek kan bij sommige patiënten met verdenking op hemochromatose op basis van ijzerparameters maar zonder verklarende C282Y homozygotie bijdragen om de diagnose te stellen.
--	---

Bryant, 2009(161)

1054 Van bewijs naar aanbeveling

1055 De algehele kwaliteit van het bewijs is zeer laag.

1056 Voor het onderzoek naar de oorzaak bij een patiënt met hyperferritinemie is het volgende stroomdiagram als
1057 hulpmiddel voor de behandelende arts opgesteld.

1058 Hyperferritinemie is niet alleen een uiting van een toegenomen ijzervoorraad, maar kan ook door andere aan-
1059 doeningen worden veroorzaakt. Een overzicht van de DD staat in tabel 4.2. Bij analyse van hyperferritinemie
1060 zullen dus meerdere aandoeningen overwogen moeten worden. De transferrinesaturatie speelt hierbij een be-
1061 langrijke rol. Als deze <45 % bedraagt, is de kans op ijzerstapeling door een onderliggende genetische aan-
1062 leg voor hereditaire hemochromatose nagenoeg uitgesloten. Als er sprake is van een verhoogd ferritine en
1063 transferrineverzadiging zonder homozygotie voor de C282Y mutatie, kan worden overwogen om het ferritine
1064 en de transferrineverzadiging te volgen in combinatie met leefstijladviezen. Bij een ferritine > 1000 µg/l en
1065 geen verklaring op basis van de leefstijl, lijkt het aangewezen om sneller vervolgonderzoek in te zetten. Op
1066 proef aderlaten zonder diagnose wordt niet als standaard beleid geadviseerd aangezien er geen bewijs dan
1067 wel streefwaardes zijn voor deze setting, terwijl aderlaten wel een medische invasieve behandeling is.

1068 Bij blijvend verhoogde waarden kan een MRI-onderzoek dan wel leverbiopsie worden verricht om de leverijzer-
1069 concentratie te bepalen. Het is niet mogelijk om op basis van evidence concrete afkapwaarden te benoemen.
1070 Om de clinicus toch een handvat te geven, zijn navolgend enige suggesties genoemd. Bij waarden < 100 µmol
1071 Fe/g droog levergewicht is de kans op ijzerstapeling van betekenis zeer klein.(12, 133) Als de uitslag > 100
1072 µmol Fe/g droog levergewicht bedraagt in combinatie met een serumferritinespiegel van > 1000 µg/l is een
1073 leverbiopsie te adviseren om de mate van ijzerstapeling en de verdeling van ijzer over de verschillende celty-
1074 pen na te gaan en om mogelijke andere leveraandoeningen op het spoor te komen. Bij waarden tussen 100 en
1075 150 µmol Fe/g droog levergewicht en een serumferritinespiegel < 1000 µg/l is er geen eenduidige vervolg-
1076 stap. Steatose zou in dit geval verklarend kunnen zijn. Bij waarden van > 150 µmol Fe/g droog levergewicht
1077 en serumferritine < 1000 µg/l kan er zeer wel sprake zijn van ijzerstapeling en lijkt uitgebreid genetisch on-
1078 derzoek een logische vervolgstap.

1079 Er zijn verschillende stroomdiagrammen gepubliceerd waarbij het leverbiopsie en MRI telkens een andere positie
1080 krijgen in de diagnostiek. Het leverbiopsie is een invasief onderzoek met zeldzame, maar potentieel ernstige
1081 complicaties. Het leverbiopsie heeft echter als voordeel dat op een directe wijze onderzoek gedaan kan worden
1082 naar ijzerstapeling in de lever (parenchym of Kupffercellen), er gekeken kan worden naar andere leverziekten
1083 (steatose, auto-immunhepatitis) en er een uitspraak gedaan kan worden over fibrose/beginnende cirrose. De
1084 afweging of een MRI of een leverbiopsie de juiste stap is, zal per casus afgewogen dienen te worden.

1085 Als het met deze stappen nog niet is gelukt om ijzerstapeling aan te tonen dan wel uit te sluiten, kan men voor
1086 verdere advisering contact opnemen met het expertisecentrum van het Radboudumc te Nijmegen.

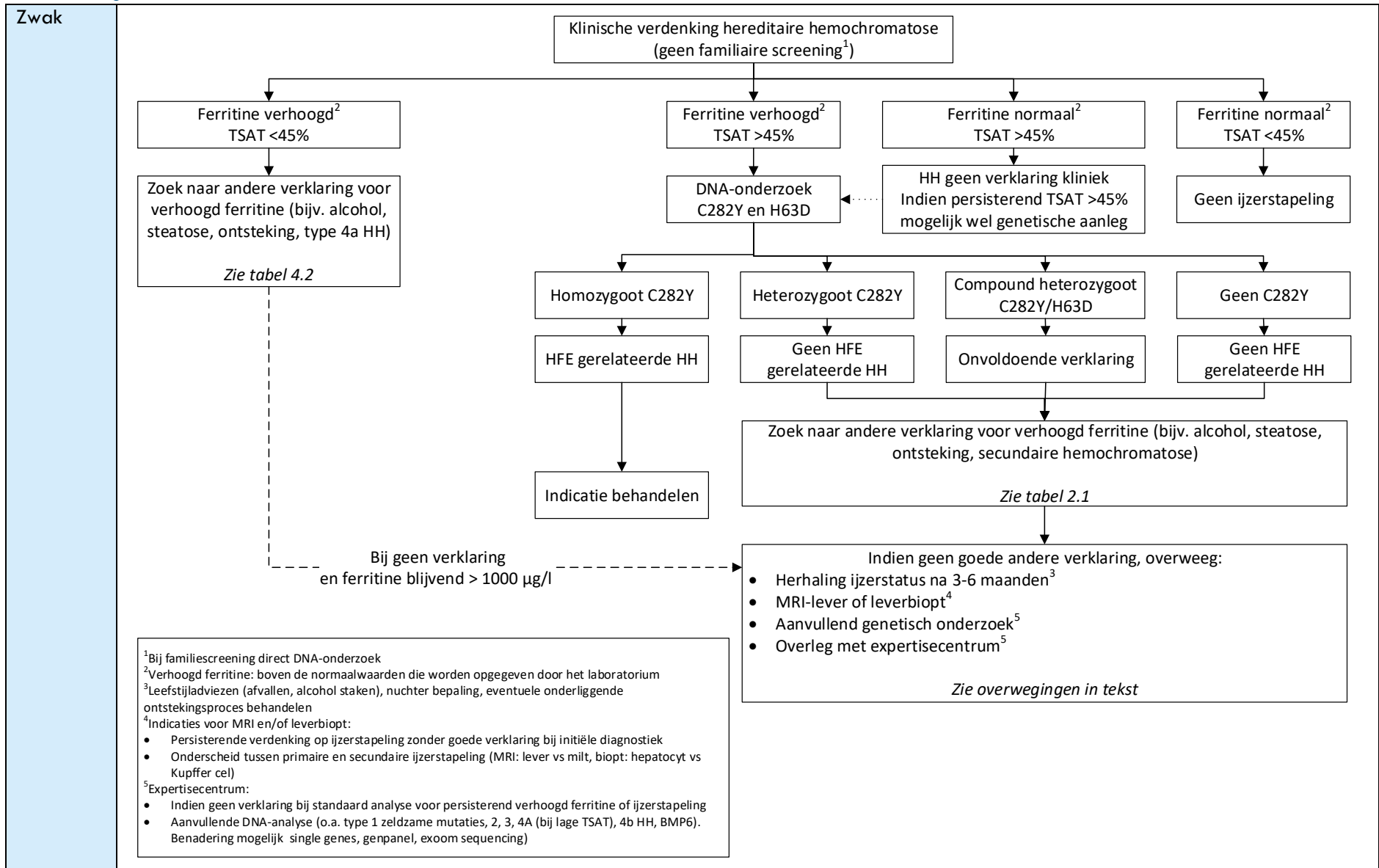
1087 **Tabel 4.2. Differentiaal diagnose verhoogd ferritine bij normale TSAT (175)**

<i>Serumferritine 300 tot 1000 µg/l</i>
Metabool syndroom/non-alcoholic fatty liver disease
Alcohol
Ontstekingsreactie
Maligniteit
Porfyrie
M. Gaucher
<i>Serumferritine 1000 tot 5000 µg/l</i>
Alcoholisch leverlijden
Virale hepatitis
Secundaire ijzerstapeling
Multipole bloedtransfusies
Ineffectieve erythropoëse
Ferroportin Type 4A HH (zeldzaam)
Aceruloplasminemie
Hereditaire hyperferritinemie – cataract syndroom (HHCS)
<i>Serumferritine > 5000 µg/L</i>
Adult-onset M. Still
Histiocytose
Fulminant leverlijden

1088

1089

Aanbeveling



1090

1091 **Hoofdstuk 5. Behandeling**

1092 **5.1. Inleiding**

1093 Deze paragraaf is afkomstig uit de richtlijn 2007, en beperkt herzien zonder systematisch literatuuronderzoek.

1094 De behandeling van ijzerstapeling bestaat uit het onttrekken van ijzer. De mogelijkheden zijn flebotomie, ery-
1095 trocytaferese of in zeldzame gevallen het gebruik van ijzerbindende chelatoren. Bij hereditaire hemochroma-
1096 tose is flebotomie over het algemeen de standaardbehandeling. Daarnaast kan de opname van ijzer mogelijk
1097 worden verminderd door toepassing van leefstijladviezen of gebruik van protonpompremmers. Dit is additief
1098 op de standaardbehandeling met flebotomie. Flebotomie heeft om praktische redenen, geringere kosten en
1099 minder bijwerkingen de absolute voorkeur boven ijzerchelatie, die vooral een plaats heeft bij de behandeling
1100 van secundaire hemochromatose zoals optreedt bij thalassemieën en andere ijzerstapelende anemieën. Bij pa-
1101 tiënten bij wie om cardiovasculaire redenen aderlaten onwenselijk is kan het gebruik van erythrocytaferese of
1102 chelatie als alternatief voor het aderlaten worden overwogen.

1103 Over het nut van het onttrekken van ijzer zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar. Er zijn wel studies
1104 die laten zien dat veronderstelde complicaties van ijzerstapeling deels reversibel zijn (afname leverschade,
1105 cardiomyopathie, hypogonadotroop hypogonadisme en glucose-intolerantie) of vertraagd kunnen worden
1106 door flebotomie (leverfibrose), hetgeen de zin van ijzeronttrekking ondersteunt.(176) Ook gewrichtsklachten
1107 kunnen reversibel zijn, maar veel minder evident. In een op een vragenlijst gebaseerd onderzoek van
1108 McDonnell had 43,5% van de respondenten gewrichtsklachten, waarbij verbetering optrad bij 9,2%, terwijl er
1109 bij 34% een toename van klachten was ondanks ijzeronttrekking.(40) Het behandelen van hemochromatose
1110 met flebotomie kan regressie geven van levercirrose en oesofagusvarices.(177) Milman liet zien dat adequaat
1111 met flebotomie behandelde patiënten een significant betere overleving hadden.(178) Dit gold zelfs voor pati-
1112 ënten met cirrose of insulineafhankelijke diabetes mellitus. Niederau et al. hebben patiënten langdurig (medi-
1113 aan > 14 jaar) gevolgd en vonden een relatie tussen ernst van ijzerstapeling en overleving.(179, 180) Een
1114 verminderde overleving werd veroorzaakt door levercelcarcinoom, cardiomyopathie, levercirrose en diabetes
1115 mellitus.(59, 178-180)

1116 De intensiteit van behandeling met flebotomie is empirisch bepaald, en bestaat uit een depletiefase van een-
1117 maal per week 450-500 ml. Veelal wordt op geleide van het Hb, het hematocriet en de serumferritineconcen-
1118 tratie besloten wanneer flebotomie kan worden uitgesteld of stopgezet (zie ook paragraaf 5.3). In de onder-
1119 houdsfase moet vervolgens met een beperkt aantal behandelingen per jaar worden voorkomen dat de ijzer-
1120 concentratie opnieuw stijgt.

1121 In de volgende paragrafen worden de start- en streefwaarden van behandeling besproken, alsmede de indi-
1122 catie voor erythrocytaferese en leefstijladviezen. Tot slot volgt een paragraaf over de mogelijkheid tot bloed-
1123 donatie.

1124

5.2. Starten met aderlaten

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Achtergrond

Flebotomie is een veilige behandeling van hemochromatose. Echter het bewijs dat dit winst oplevert voor een patiënt wat betreft levensverwachting is eigenlijk alleen geleverd voor mensen met een risico op voor 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.(176, 178, 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.(146, 148, 181) (41, 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 is een artikel, gevonden bij uitgangsvraag 5, toegevoegd. (181, 183)

Resultaten

Beschrijving studies

Van 4 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekarakteristieken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(182-185)

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. Dit lijkt een uiterst relevante studie voor deze uitgangsvraag, maar de resultaten ervan zijn nog niet bekend.(185) Dit artikel is daarom geëxcludeerd.

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.(184) 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.

1171 **Inhoudelijk resultaat**

1172 De studie van Barton et al. onderzocht voorspellende factoren voor een serum ferritine concentratie > 1.000
 1173 µg/l en het relatieve risico van ijzerstapeling op de mortaliteit. In dit onderzoek werden 2 cohortonderzoeken
 1174 retrospectief geanalyseerd, waarin in totaal 422 C282Y homozygote patiënten met hemochromatose behan-
 1175 deld werden met flebotomie. De follow-up van deze cohorten patiënten is niet duidelijk vermeld, maar het
 1176 staat vast dat ten minste een aantal jaren is teruggekeken. De auteurs rapporteren dat de gemiddelde overle-
 1177 ving na de diagnose 13,2 jaar betreft (sd 7,3). Als factoren die onafhankelijk geassocieerd zijn met serum fer-
 1178 ritine > 1.000 µg/l bij de diagnose benoemen de auteurs de volgende: geslacht, leeftijd, verhoogde serum
 1179 concentratie ALT/AST, vervette lever, sterke alcoholconsumptie, chronische visushepatitis, cirrose, diabetes en
 1180 cardiomyopathie. Een serum ferritine concentratie > 1.000 µg/l bij diagnose was geassocieerd met een ver-
 1181 hoogd risico op overlijden (RR in de ene cohortstudie: 5,4 (95%BI: 2,2-13,1); in de andere cohortstudie 4,9
 1182 (95%BI: 1,1-22,0)).(182)

1183 De studie van Bolan et al. betrof een oud, maar prospectief, niet-vergelijkend cohortonderzoek. Bij 9 patiën-
 1184 ten, die 61 tot 535 weken werden gevolgd werd onderzocht of MCV als indicator kon worden gebruikt voor
 1185 de flebotomiebehandeling bij patiënten met hemochromatose. De auteurs rapporteren dat de MCV-waarde
 1186 steeg gedurende de inductiebehandeling, waarna deze stabiel werd. Tijdens de onderhoudsbehandeling werd
 1187 gericht op een MCV-waarde 5-10% onder de preflebotomie waarde waarbij het Hb > 13 g/dl bleef. De
 1188 transferrine saturatie bleef daarmee < 35% en het mediane flebotomie interval was 7,5 weken.(184) De re-
 1189 sultaten van dit onderzoek lijken niet zo relevant voor beantwoording van de uitgangsvraag.

1190 In het onderzoek van Morrison et al. werden klinische en laboratoriumparameters onderzocht met als doel om
 1191 gevorderde fibrose te voorspellen bij patiënten met hemochromatose. In dit onderzoek werden 182 patiënten
 1192 met hemochromatose geïnccludeerd, van wie er 22% fibrose of cirrose had. De auteurs vonden een sterke asso-
 1193 ciatie tussen een serum ferritine concentratie < 1.000 µg/l en de afwezig van cirrose of fibrose. Er werd geen
 1194 associatie gevonden tussen cirrose of fibrose en leeftijd bij diagnose, leeftijd, of genotype. Normale serum
 1195 aminotransferase was wel geassocieerd met afwezigheid van fibrose of cirrose. Wanneer serum ferritine ≥
 1196 1.000 µg/l als diagnostische test voor het aantonen van 'bridging' fibrose of cirrose zou worden gebruikt, dan
 1197 geeft dit een sensitiviteit van 0,97 (95%BI: 0,953-0,997) en een specificiteit van 0,65 (95%BI: 0,581-
 1198 0,719).(181)

1199 Een meta-analyse van de resultaten was niet mogelijk.

1200 **Conclusie**

ZEER LAAG	Er is geen goed bewijs beschikbaar over de ideale drempel voor het starten met aderlaten bij patiënten met hemochromatose. Niet kan worden uitgesloten dat een serum ferritine concentra- tie > 1.000 µg/l bij diagnose geassocieerd is met slechtere patiëntenuitkomsten. <i>Barton, 2012(182)</i>
----------------------	--

1201 **Van bewijs naar aanbeveling**

1202 Aanvullend aan het systematische literatuuronderzoek werd de volgende informatie door de werkgroep inge-
 1203 bracht: Bardou-Jacquet et al. onderzochten in 2015 de overleving en doodsoorzaken van 1085 behandelde
 1204 C282Y homozygote patiënten die 8,3 jaar (sd 3,9) gevolgd werden. Patiënten met initiële ferritine concentra-
 1205 ties > 2000 µg /l hadden een verhoogde mortaliteit, en patiënten met een ferritine tussen de bovengrens van
 1206 normaal en 1000 µg/l hadden een lagere mortaliteit vanwege verminderde cardiovasculaire en extrahepati-
 1207 sche kanker gerelateerde mortaliteit. In een ingezonden brief op dit artikel geven Delatycki de beperkingen
 1208 van deze studie aan en roepen ze op tot een gecontroleerde klinische trial die de noodzaak van behandeling
 1209 van matig verhoogde ferritine concentratie moet onderzoeken.(186, 187)

1210 Aderlaten is een relatief eenvoudige behandeling. Daarnaast is het niet uit te sluiten dat het niet behandelen
 1211 van ferritine concentraties tussen de bovengrens van normaal en 1000 µg/l leidt tot een hogere morbiditeit en
 1212 mortaliteit. Derhalve adviseren internationale richtlijnen te behandelen wanneer ferritine hoger is dan de bo-
 1213 vengrens van de referentiewaarden.(101, 152) Recent is echter een klinische trial gestart, the Mi-Iron trial, die
 1214 de noodzaak van behandelen van ferritine tussen de bovengrens van normaal en 1000 µg/l onderzoekt. Op

1215 basis van de uitkomsten van deze studie, kan de grens waarboven zou moeten worden gestart met aderlaten
1216 heroverwogen worden.(185)

1217 **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.
------	---

1218

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 2017 gelden die overwegingen nog steeds en kunnen als volgt opgesomd worden. Een laag ferritine 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 ferritine waarden en verhoogde erythropoëse het hepcidine alleen maar zal dalen met als gevolg dat ijzer nog eenvoudiger uit het dieet wordt opgenomen.(188, 189) Ten derde is het onwaarschijnlijk dat een ferritine concentratie 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](#).(181-185, 190-193)

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. Dit lijkt een uiterst relevante studie voor deze uitgangsvraag, maar de resultaten ervan zijn nog niet bekend.(185) 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.(192) Ook andere van de gevonden artikelen bleken bij bestudering van de volledige tekst niet relevant voor beantwoording van de uitgangsvraag. (182) (184) (191) (193)

Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 2 artikelen over voor beantwoording van de uitgangsvraag.(183, 190)

Kwaliteit van het bewijs

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

1265 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
 1266 beschreven. Ook is er waarschijnlijk sprake van indirect bewijs, omdat het onderzoek bij niet-Caucasische patiënten
 1267 betreft. De studie van Bardou-Jacquet tenslotte is een prospectief cohortonderzoek, met een zeer grote
 1268 uitval en een beperkt aantal variabelen.(183)
 1269

1270 *Inhoudelijk resultaat*

1271 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
 1272 werd gekeken naar associaties tussen enerzijds een verhoogde transferrinesaturatie ($\geq 50\%$) en serumferritine
 1273 ($\geq 50 \mu\text{g/l}$) en anderzijds klachten en symptomen. De auteurs concludeerden dat langdurig verhoogd serum-
 1274 ferritine (2,5 jaar) en transferrinesaturatie (8 jaar) geassocieerd waren met gewrichtssymptomen en verminderde
 1275 mogelijkheden tot sporten en werken, en verminderd libido.
 1276

1277 Adams et al. onderzochten bij 100 C282Y homozygoten of er een drempelwaarde van ijzerstapeling die leidt tot cirrose. De auteurs rapporteren dat bij patiënten met cirrose de lever ijzerconcentratie hoger is dan bij patiënten zonder cirrose. Een optimale drempel van de lever ijzerconcentratie stellen zij op $283 \mu\text{mol/g}$. Bij die afkapwaarde is de sensitiviteit 0,85 en de specificiteit 0,84 voor het voorspellen van cirrose. De auteurs concluderen dat lever ijzerstapeling geassocieerd is met cirrose, maar dat ook andere factoren van belang zijn. De relevantie van dit artikel voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is beperkt, omdat er lever ijzerwaarden nodig zijn.(190)
 1282
 1283

1284 Een meta-analyse van de gevonden resultaten was niet mogelijk, vanwege heterogeniteit in opzet en uitkomstmaten van de studies.
 1285

1286 **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.
--------------	--

1287

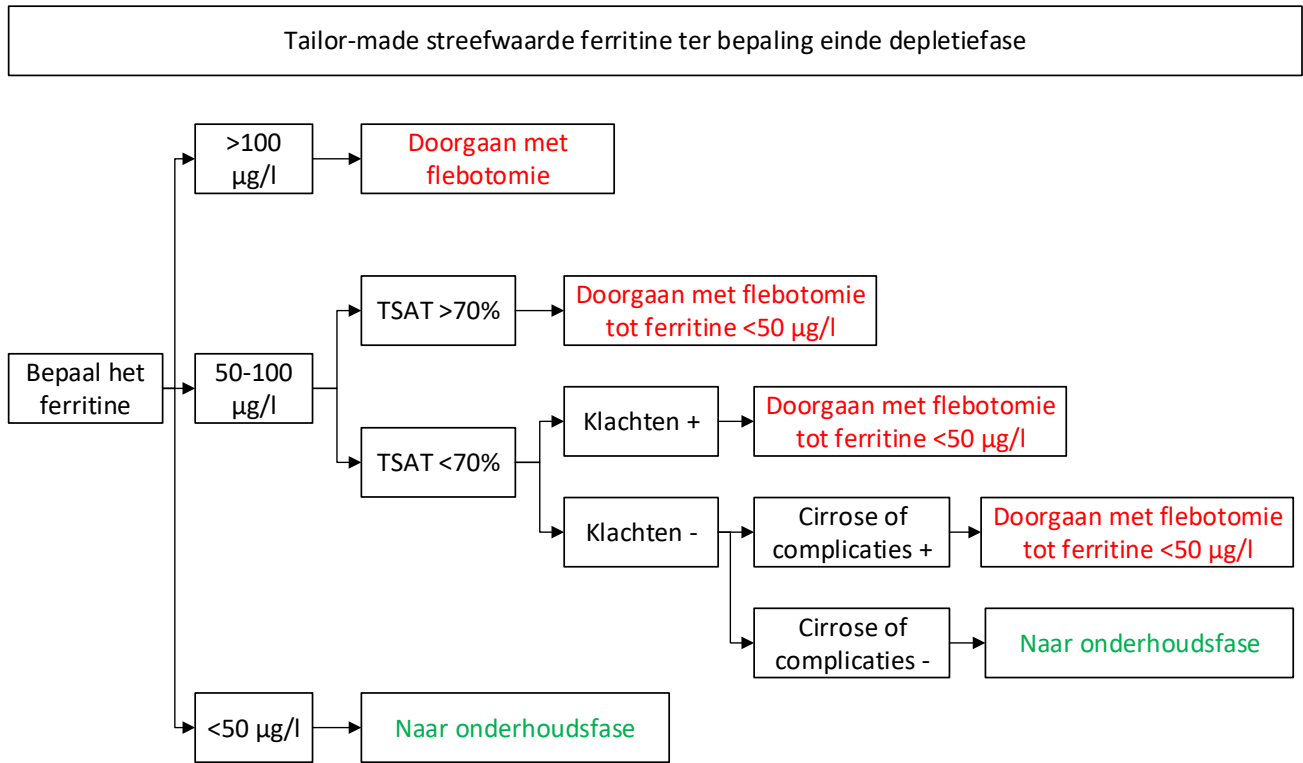
ZEER LAAG	Een langdurige blootstelling aan een TSAT $> 50\%$ in de onderhoudsfase van behandeling van hemochromatose is mogelijk geassocieerd met (verergering van) gewrichtsklachten, vermindering van het libido en belastbaarheid. <i>Bardou-Jacquet 2017</i>
--------------	---

1288 **Van bewijs naar aanbeveling**

1289 Er zijn geen data over het optimale streefwaarden tijdens de onderhoudsfase.

1290 Alhoewel in de uitgangsvraag alleen de streefwaarde voor de onderhoudsfase wordt benoemd, geeft de werkgroep hier ook een handvat voor streefwaarden tijdens de depletiefase.
 1291

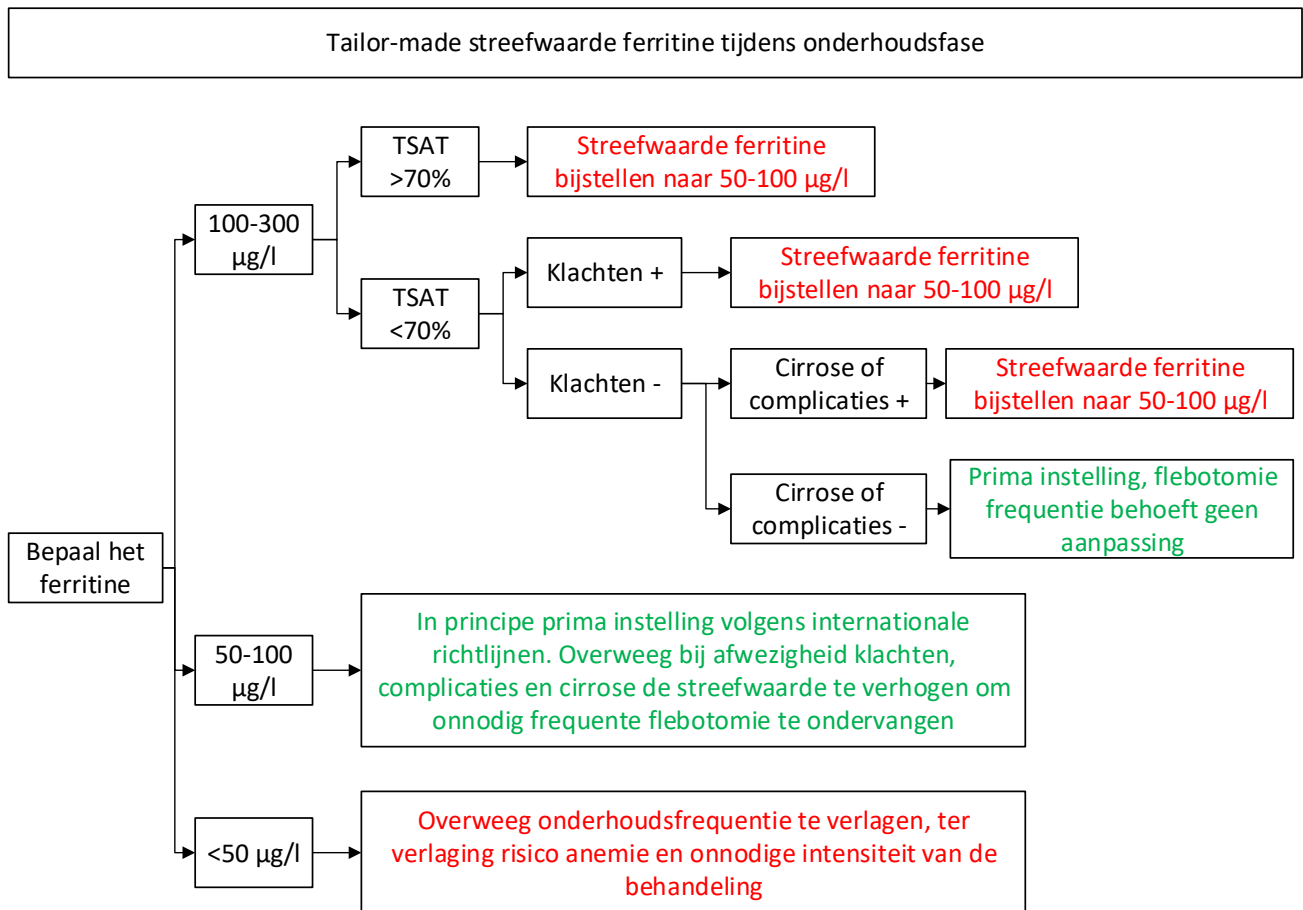
1292 In de bestaande internationale richtlijnen wordt voor **de depletiefase** geadviseerd te streven naar een ferritine $< 50 \mu\text{g/l}$, maar bewijs daarvoor is nihil.(101, 152) Het streven naar een dergelijk lage ferritineconcentratie heeft als nadeel dat er een risico op ijzergebrek en anemie ontstaat. Sommige patiënten houden klachten van complicaties na de depletiefase. Er is beschreven dat bijvoorbeeld leverfibrose reversibel is met aderlaten.(176) Derhalve zou dit reden kunnen zijn om te streven naar een lagere streefwaarde van ferritine bij patiënten met klachten, mits de patiënt aderlating goed verdraagt en het Hb voor aanvang van de aderlating niet verlaagd is. De recente studie van Bardou-Jacquet laat zien dat langdurige blootstelling aan een TSAT $> 50\%$ een mogelijk verhoogde kans op complicaties geeft.(183) Tevens zijn er aanwijzingen dat een TSAT $> 70\%$ leidt tot (toxisch) NTBI vorming (niet transferrine gebonden ijzer), maar ook dat het streven naar een normalisatie van TSAT een grotere kans geeft op het ontstaan van een anemie na aderlaten.(96, 194) (195) Anderzijds lijkt de daling in het ferritine beter te correleren met de hoeveelheid onttrokken ijzer dan daling in TSAT. (196)
 1302 Om die reden is er iets voor te zeggen om het advies met betrekking tot de streefwaarden te baseren op een combinatie van streefwaarden voor ferritine en TSAT en daarbij individueel maatwerk te leveren.
 1303
 1304



1305

1306 *Figuur 5.3.1. Indicatie streefwaarden tijdens depletiefase behandeling*

1307 Tijdens de **onderhoudsfase** adviseren internationale richtlijnen om te streven naar een ferritine tussen de 50 en
 1308 100 µg/l.(101, 152) In de Nederlandse richtlijn van 2007 is er voor gekozen voor een advies waarbinnen het
 1309 mogelijk wordt om het ferritine op te laten lopen naar de bovengrens van normaal. Dit heeft als voordeel dat
 1310 er minder aderlatingen in de tijd nodig zijn, omdat de vicieuze cirkel van aderlaten, ferritinedaling en hepcidi-
 1311 nedaling met daardoor snelle reaccumulatie van de ijzervoorraden in de tijd kan worden voorkomen. Bij klach-
 1312 ten en/of TSAT > 70% wordt een lagere waarde van ferritine nagestreefd, mits dit niet leidt tot anemie en de
 1313 patiënt de behandeling goed verdraagt.



1314
1315 *Figuur 5.3.2. Indicatie streefwaarden ferritine tijdens onderhoudsfase behandeling*

1316 **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.
-------------	---

1317

5.4. Indicatie erythrocytaferese

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Achtergrond

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

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

Uitgangsvraag 6

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

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

I Erythrocytaferese

C Aderlaten

O Bijwerkingen, efficiëntie (tijdswinst en ferritinedaling), kosteneffectiviteit

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 5 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekarakteristieken van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(197-201)

Vanwege de beschikbaarheid van experimenteel onderzoek is besloten de retrospectieve niet-vergelijkende studie van Poullin et al. niet nader te analyseren.(198)

Kwaliteit van het bewijs

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

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

Inhoudelijk resultaat

Rombout-Sestrienkova et al. onderzochten in een niet geblindeerde randomized controlled trial de verschillen tussen erythrocytaferese eens per 2 weken 300-800 ml erythrocyten en flebotomie eens per week 500 ml bloed (200-250 ml erythrocyten). In dit Nederlandse onderzoek werden 38 nieuwe patiënten met hereditaire hemochromatose geïnccludeerd en er werd gekeken naar het aantal behandelingen dat nodig was tot het serum ferritine $\leq 50 \mu\text{g/l}$ was. Daarbij kwamen geen verschillen tussen beide groepen naar voren in hematologische en biochemische variabelen voor en aan het eind van de behandeling. Bij aderlaten bleken gemiddeld 27 behandelingen nodig, bij erythrocytaferese waren dat er gemiddeld 9. De behandelduur bij aderlaten was gemid-

1363 deld 33,7 weken en bij erythrocytaferese was dat 19,6 weken. Bij aderlaten was het behandelingsinterval kleiner, het totale verwijderde volume groter, de totale ijzerverwijdering groter en de ijzerverwijdering per procedure lager dan bij erythrocytaferese. Er was geen significant verschil in bijwerkingen. De kosten per procedure zijn bij aderlaten lager, en dat geldt ook voor de gemiddelde kosten voor de totale behandeling. Bij aderlaten zijn de kosten voor verloren productie echter hoger.(199)

1368 Sundic et al. voerden eveneens een niet geblindeerde randomized controlled trial uit, waarbij zij bestudeerden of snellere daling van ferritine en transferrine saturatie mogelijk is met erythrocytaferese in vergelijking met aderlaten bij patiënten met hereditaire hemochromatose. In dit onderzoek werd 62 weken behandeld met erythrocytaferese eens per 2 weken 400 ml erythrocyten of flebotomie eens per week 200-220 ml erythrocyten. De beide groepen bleken vergelijkbaar in de tijd om de ferritine concentratie te laten dalen tot < 50 µg/l. Ook was er geen verschil in daling van de transferrine saturatie, bijwerkingen en totale behandelduur. De materiaalkosten waren bij erythrocytaferese hoger dan bij aderlaten.(200)

1375 Een recent verschenen Cochrane systematische review heeft geen andere studies dan bovenstaande geïncordeerd.(202)

1377 Conclusies

ZEER LAAG	Erythrocytaferese lijkt effectief om ijzerstapeling te verminderen bij patiënten met hereditaire hemochromatose en kan vanuit maatschappelijk perspectief kosteneffectief zijn in vergelijking met aderlaten, ondanks dat de directe kosten van erythrocytaferese hoger zijn. Voor het gehele behandeltraject is een verschil in effectiviteit en bijwerkingen met aderlaten niet aangetoond. <i>Rombout-Sestrienkova, 2012; Sundic, 2014(199, 200)</i>
--------------	--

1378 Rationale

1379 Er bestaat geen voorkeur voor de ontijzering bij hemochromatose patiënten voor aderlatingen in hoge frequentie dan wel erythrocytaferese. Wel is het zo dat erythrocytaferesebehandeling over het algemeen meer op maat is gesneden dan de huidige praktijk van flebotomie. De werkgroep pleit ervoor ook flebotomie op maat aan te bieden (variatie in afnamevolume per keer op geleide van bijvoorbeeld lichaamsgewicht, en variatie in bijvoorbeeld naalddikte). De keuze tussen flebotomie en erythrocytaferese zal gebaseerd zijn op individuele patiëntkarakteristieken, zoals neiging tot collaps bij een flebotomie, ervaren ongemak en comorbiditeit. Bij cardiovasculair lijden lijkt erythrocytaferese beter verdragen te worden dan een hoge frequentie aderlatingen.(203) Ook organisatorische factoren kunnen een rol spelen bij het maken van een keuze tussen deze vormen van ijzeronttrekking, waaronder tijdsinvestering van de patiënt, reistijd van en naar de behandeling en duur van de behandeling. Een andere manier om de behandelingslast voor de patiënt te beperken is door het verminderen van de ijzeropname. Leefstijladviezen (zie 5.5.) en protonpompremmers (zie onderstaand) hebben hier mogelijk een rol in.

1391 Aanbeveling

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

1392

1393 **5.5. Leefstijladviezen**

1394 Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

1395 **Uitgangsvraag**

1396 Zijn er leefstijladviezen te geven voor mensen met hereditaire hemochromatose?

1397 **Methode**

1398 Deze paragraaf is geschreven op basis van verkennend literatuuronderzoek en consensus in de werkgroep.

1399 **Onderbouwing**1400 Er is een aantal onderzoeken gepubliceerd naar het effect van de samenstelling van voeding en dranken op
1401 de ijzeropname bij hemochromatose patiënten.(204, 205) De resultaten van de verschillende onderzoeken zijn
1402 niet altijd eenduidig, maar een aantal bevindingen lijkt in dit verband relevant.1403 **IJzeropname**1404 **IJzer in voeding**1405 Walters et al. onderzochten de ijzeropname bij 15 hemochromatose patiënten vergeleken met 52 controles, na
1406 het consumeren van kippensoep verrijkt met ijzer.(206) De ijzeropname in de patiëntengroep was significant
1407 hoger dan in de controlegroep, met name bij de patiënten met een relatief laag ferritinegehalte in het serum.
1408 Olsson et al. bestudeerden het toevoegen van ijzer aan voeding (standaard in Zweden tot 1995).(207) Bij 16
1409 mannen die in verband met primaire hemochromatose onderhoudsbehandeling met aderlatingen kregen, werd
1410 de ijzerabsorptie gemeten voor en na het stoppen van de met ijzer verrijkte voeding. De opname van ijzer
1411 verminderde met 0,65 mg/dag (van 4,27 naar 3,63 mg/dag), waardoor het interval tussen de aderlatingen
1412 kon worden verlengd van 59 naar 69 dagen zonder dat zich ijzergebreksanemie ontwikkelde.1413 **Dierlijk (heem) ijzer versus plantaardig (non-heem) ijzer**1414 Bezwoda et al. onderzochten het effect van dierlijk ijzer in de vorm van lamsvlees versus plantaardig ijzer in
1415 tarwe in een groep van 12 hemochromatose patiënten vergeleken met twee controlegroepen (n=30), allen met
1416 ferritine levels lager dan 25 µg/liter.(208) De opname van plantaardig ijzer in de patiëntengroep bedroeg
1417 36,4 %, vergeleken met 5,8% resp. 18,9 % in de controlegroepen. De opname van dierlijk ijzer in de patiën-
1418 tengroep bedroeg 37,1 %, vergeleken met 31,6 resp. 29,8 % in de controlegroepen. Lynch et al. onderzoch-
1419 ten het effect van plantaardig en van dierlijk ijzer in hamburgers bij 15 hemochromatose patiënten vergeleken
1420 met twee controlegroepen (n=97).(209) Zowel de opname van het plantaardige als het dierlijke ijzer was gro-
1421 ter in de patiëntengroep dan in de controlegroepen, met name bij patiënten met lagere ferritinegehalten. De
1422 opname van dierlijk ijzer is groter dan van plantaardig ijzer. Mainous et al. hebben in een 12 jaar durende
1423 cohortstudie (n=9252) het effect van hoge ijzerconsumptie en het eten van rood vlees bestudeerd.(210) Zij
1424 vonden een relatie tussen hoge ijzerinname, hoge transferrineverzadiging en mortaliteit (HR 2,9 (95% BI 1,39-
1425 6,04)) en idem voor het eten van rood vlees (HR 2,26 (95% BI 1,45-3,52)). Cade et al. publiceerden een pro-
1426 spectieve studie in een groep van 6.779 35-69-jarige vrouwen.(211) Bij postmenopauzale vrouwen die een
1427 heem-rijk voedingspatroon hadden en homozygote HFE-drager waren werden de hoogste ferritinewaarden
1428 gevonden.1429 **Versterken ijzeropname**1430 **Vitamine C en citrusvruchten**1431 Milward et al. onderzochten het effect van de consumptie van twee of meer stuks fruit per dag (geen citrus-
1432 vruchten) op de ijzerstatus van 2232 gezonde Australische burgers.(212) Zij vonden een 20 % reductie van de
1433 ferritine spiegels vergeleken met de consumptie van één stuks fruit onafhankelijk van de aan-of afwezigheid
1434 van een HFE-genotype. Een dergelijk beschermend effect werd niet gevonden met citrusvruchten. Lynch et al.
1435 onderzochten het effect van 100 mg vitamine C (in sinaasappelsap) op de opname van ijzer uit een standaard
1436 maaltijd.(209) In een groep van 22 C282Y/wild type was de opname 9,2 % vergeleken bij 3,4 % in een con-
1437 trolegroep van 75 personen. De auteurs beschrijven dat dit de hypothese ondersteunt dat heterozygoten
1438 meer ijzer opnemen wanneer er een extra stimulus is (vitamine C) dan gezonde vrijwilliger. Hutchinson et al.
1439 onderzochten het effect van 260 mg vitamine C (in sinaasappelsap) en vonden een hogere ijzeropname in een

1440 groep van 12 hemochromatose patiënten en 10 ijzerdeficiënte patiënten vergeleken met twee groepen van in
1441 totaal 21 controles.(213)

1442 Verminderen ijzeropname

1443 (Zwarte) thee

1444 Kaltwasser et al. onderzochten het effect van het drinken van zwarte thee bij de maaltijd vergeleken met het
1445 drinken van water.(214) In een groep van 18 hemochromatose patiënten vonden zij een significant effect van
1446 6,9 % versus 22,1% ijzerabsorptie voor respectievelijk zwarte thee en water drinken bij de maaltijd. Het drin-
1447 ken van zwarte thee tijdens de maaltijd is geassocieerd met minder ijzeropname. Dit effect wordt toegeschre-
1448 ven aan de tannine in de thee. Dit is ook in groene thee aanwezig.

1449 Alcohol

1450 Alcohol heeft een additief hepatotoxisch effect. Adams et al. vonden in 105 hemochromatose patiënten fre-
1451 quenter cirrose in leverbiopten bij de 15% patiënten met een alcoholconsumptie van meer dan acht gla-
1452 zen/dag, zonder dat er tussen de twee groepen een verschil was in ijzerconcentratie en leverijzerindex.(215)
1453 Deze studie laat een significant verschil in overleving zien, mogelijk op basis van cirrose en niet alcoholgebruik
1454 op zichzelf. Cirrose is in eerdere studies de belangrijkste factor gebleken die gecorreleerd is met mortali-
1455 teit.(216, 217)

1456 Een studie naar het effect van excessief alcoholgebruik in 33 (8,7% van de bestudeerde populatie) C282Y-
1457 homozygoten werd uitgevoerd door Scotet et al.(218) Zij vonden in deze subgroep hogere parameters voor
1458 ijzer, ijzerverzadiging en ferritine, verhoogde leverenzymen (ALAT en ASAT) en meer huidpigmentatie.

1459 Protonpompremmers

1460 Hutchinson et al. voerden een beperkt onderzoek uit om te bestuderen of protonpompremmers de ijzeropname
1461 remmen. In dit onderzoek werden 15 patiënten met hemochromatose retrospectief geanalyseerd, waarbij
1462 werd gevonden dat het aantal flebotomieën per jaar voor gebruik van een protonpompremmer gemiddeld
1463 2,5 keer per jaar was en tijdens gebruik van een protonpompremmer 0,5 keer per jaar. 'IJzerprovocatie' in
1464 het prospectieve deel van dit onderzoek onder 14 patiënten liet zien dat gebruik van protonpompremmers
1465 leidde tot minder opname van ijzer uit de voeding.(197)

1466 Van Aerts et al. analyseerden in een retrospectief onderzoek 57 patiënten met hereditaire hemochromatose,
1467 van wie er bij 12 data waren voor en tijdens gebruik van protonpompremmers en bij 9 data tijdens gebruik
1468 van protonpompremmers. Patiënten bleken voordat zij protonpompremmers gebruikten gemiddeld 3,17 flebo-
1469 tomiebehandelingen nodig te hebben en tijdens gebruik van protonpompremmers 0,50 behandelingen per
1470 jaar.(201)

1471 Vanclooster et al. analyseerden in een dubbelblind placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek de
1472 waarde van protonpompremmers op de frequentie van flebotomie bij patiënten met HFE-gerelateerde hemo-
1473 chromatose.(219) In dit onderzoek werden 30 patiënten met C282Y homozygote hemochromatose gerandi-
1474 seerd tussen pantoprazol 40 mg/dag en placebo gedurende 12 maanden. Bij serumferritine > 100 µg/l werd
1475 flebotomie uitgevoerd. In de groep die een protonpompremmer gebruikte werden in de studieperiode gemid-
1476 deld 1,27 flebotomieën uitgevoerd per persoon, in de placebogroep waren dit er gemiddeld 2,60
1477 (p=0,0052). De auteurs concluderen dat gebruik van een protonpompremmer de frequentie van flebotomie
1478 kan verlagen.

1479 In een longitudinaal cohortonderzoek in de Verenigde Staten werd de associatie tussen gebruik van proton-
1480 pompremmers en overlijden onderzocht. (220) In de vergelijking al dan niet gebruik van protonpompremmers
1481 werden 2.886.879 personen geïncludeerd met een mediane follow-up van 5,71 jaar. De gecorrigeerde ha-
1482 zard ratio voor overlijden was 1,23 (95%BI: 1,22-1,24). Dat wil zeggen dat in de groep met gebruik van pro-
1483 tonpompremmers ongeveer een kwart meer sterfte was. Een oorzaak voor deze sterfte wordt in het artikel niet
1484 gegeven.

1485 Conclusies

Geen gradering	IJzer in het dieet verhoogt het lichaamsijzer bij C282Y homozygoten, met als gevolg dat een hogere frequentie van aderlaten nodig is.
----------------	---

1486

	<i>Walters, 1975; Olsson, 1997(206, 207)</i>
--	--

1487

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(210)</i>
----------------	---

1488

Geen gradering	Alcohol heeft een additief toxisch effect op de lever. <i>Adams, 1991; 1996; Niederau, 1985; Scotet, 2003(59, 215, 217, 218)</i>
----------------	---

1489

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 (204, 208-210, 212, 213)</i>
----------------	---

1490

Geen gradering	Er zijn aanwijzingen dat drinken van (zwarte) thee tijdens de maaltijd de ijzerabsorptie vermindert. <i>Kaltwasser, 1998(214)</i>
----------------	--

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;(219) Van Aerts, 2016 (221)Vanclooster, 2017(213, 219)</i>
----------------	---

1491

Van bewijs naar aanbeveling

1492

1493

1494

1495

1496

1497

1498

1499

1500

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/500 cc). Maar minder ijzeropname is zeker beter. Men dient op te passen voor multivitaminenpreparaten en voor geneesmiddelen verrijkt met ijzer. Voor hemochromatose patiënten 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 en het drinken van (zwarte) thee tijdens de maaltijd is nuttig. Het gebruik van alcohol houdende 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 aderlatingen, opweegt tegen de afname van de kwaliteit van leven die het kan teweegbrengen.

1501

1502

1503

1504

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 afgaraden rauwe schaaldieren te consumeren.

1505

Aanbeveling

Geen gradering	Bij dieetadviezen dient een lichte afname van de frequentie van aderlatingen 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. Daarentegen remt het drinken van (zwarte) thee tijdens de maaltijd de opname van ijzer.
----------------	---

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.

De werkgroep onthoudt zich vanwege gebrek aan consistent bewijs van een aanbeveling over het gebruik van protonpompremmers in het algemeen. In individuele gevallen kunnen arts en patiënt samen een afweging van de voor- en nadelen maken over het gebruik van protonpompremmers om de ijzerintake te verminderen.

1506

5.6. Bloeddonatie

Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

Uitgangsvraag

Zijn patiënten met hereditaire hemochromatose geschikt als bloeddonor?

Methode

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

Wetenschappelijke onderbouwing

In een systematische review van De Buck et al. uit 2012 werden 6 observationele onderzoeken opgenomen over de veiligheid van bloeddonatie door patiënten met hemochromatose.(222) Hierbij werden patiënten met hemochromatose vergeleken met patiënten zonder hemochromatose. Hierbij zijn geen aanwijzingen gevonden dat erythrocytenconcentraties afkomstig van patiënten met hemochromatose zonder complicaties van ijzerstapeling niet aan de voorwaarden voor normale bloeddonaties zouden voldoen, of dat bloed afkomstig van patiënten met hemochromatose een risico voor ontvangers met zich mee zou brengen. De resultaten van dit onderzoek zijn bevestigd in de systematische review van Winters et al.(223)

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 (222, 223)</i>
----------------	---

Van bewijs naar aanbeveling

In Nederland is Sanquin de organisatie die door de minister als enige uitvoerende organisatie voor donatie van bloed is aangewezen. Vanaf 27 juni 2016 zijn personen met hemochromatose welkom als bloeddonor maar onder voorwaarden:

1. Absolute contra-indicaties voor bloedafname bij Sanquin:
 - Hart- en vaatziekten: ernstige hartritme stoornissen, linker hoofdcoronairarterie stenose, ernstige aortastenose, angina pectoris, decompensatio cordis, CVA of TIA in anamnese;
 - Neurologische ziektebeelden: epileptisch insult binnen 3 maanden voorafgaand aan donatie;
 - Infectieziekten: HBV, HCV, HIV-1/2, HTLV-1/II of andere ziektekiemen.
2. Voorwaarden die voor alle donoren gelden:
 - Personen moeten bij aanmelden jonger zijn dan 65 jaar en mogen niet meer doneren als ze ouder zijn dan 70 jaar;
 - Mannen mogen maximaal 5 keer per jaar doneren, vrouwen mogen maximaal 3 keer per jaar doneren;
 - Personen die doneren moeten minimaal een gewicht hebben van 50 kg;
 - Personen die willen doneren mogen na 1-1-1980 geen bloedtransfusie hebben gehad of bloedproducten hebben ontvangen;
 - Personen die willen doneren mogen geen orgaan- of weefseltransplantatie hebben ondergaan;
 - Personen die willen doneren mogen tussen 1-1-1980 en 31-12-1996 niet 6 maanden of langer aanwezig zijn geweest in het Verenigd Koninkrijk;
 - Personen die willen doneren mogen geen drugsgebruik met behulp van spuiten hebben gehad;
 - Personen die willen doneren mogen geen diabetes hebben die met insuline injecties wordt behandeld;
 - Van personen die willen doneren en die aan een chronische of ernstige ziekte lijden of hebben geleden zal nadere informatie worden gevraagd;
 - Een en ander staat altijd ter beoordeling van de keuringsarts van Sanquin.
3. Specifieke voorwaarden voor personen met hemochromatose:
 - Aanmelding als donor moet worden gedaan door de behandelend arts;
 - Donatie kan slechts plaatsvinden in de onderhoudsfase en als het ferritinegehalte $\leq 100 \mu\text{g/l}$ is;

- 1551 - Jaarlijks dient door de behandelend arts een bewijs van voortzetting met een recente ferritinebe-
1552 pating te worden verstrekt;
- 1553 - De behandelaar blijft verantwoordelijk voor begeleiding en controle van zijn patiënt;
- 1554 - Voorafgaand aan elke bloedafname wordt de donor door een keuringsarts van Sanquin beoor-
1555 deeld. Voor criteria zie website Sanquin).

1556 Als voldaan wordt aan de algemene en specifieke voorwaarden en het bloed voor donatie kan worden ge-
1557 bruikt, worden geen onkosten in rekening gebracht bij derden.

1558 Kan het bloed niet worden gebruikt voor transfusiedoeleinden dan worden de kosten van bloedafname in re-
1559 kening gebracht bij het ziekenhuis waaraan de behandelend arts die voor de verwijzing verantwoordelijk is, is
1560 verbonden. (aderlating €73,20, erythrocytaferese €271,80 prijspeil 2017).

1561 Voor nadere informatie wordt verwezen naar de website van Sanquin.

1562 *Aanbeveling*

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

1563

1564 **Hoofdstuk 6. Familieonderzoek**1565 **6.1. Genetisch onderzoek bij familieleden**

1566 Deze paragraaf is nieuw in deze richtlijn.

1567 **Achtergrond**

1568 Hereditaire hemochromatose is, zoals de naam aangeeft, een erfelijke ziekte gebaseerd op stapeling van ij-
 1569 zer. Deze ijzerstapeling is goed te behandelen met eenvoudige therapie. Daarmee kan morbiditeit en mortali-
 1570 teit in de toekomst voorkomen worden. De klachten waarmee ijzerstapeling zich in een vroege, reversibele
 1571 fase m.b.t. morbiditeit, presenteert zijn aspecifiek of geheel afwezig, wat vroege herkenning bemoeilijkt. Eer-
 1572 stegraads familieleden hebben een hogere kans dan de gemiddelde bevolking op ijzerstapeling. Screening
 1573 (presymptomatisch onderzoek) van deze familieleden zou een vroege herkenning van hemochromatose kunnen
 1574 vereenvoudigen en daarbij morbiditeit en mortaliteit kunnen voorkomen. Omdat ijzerstapeling onder de 18
 1575 jaar bij HFE gerelateerde hemochromatose vrijwel is uitgesloten zijn screeningsadviezen alleen van toepassing
 1576 bij personen die 18 jaar of ouder zijn. Onder eerste graadsverwanten wordt verstaan 'sibs' (broers en zussen),
 1577 ouders en kinderen.

1578 **Uitgangsvraag 2**

1579 Wat is het minimale relatieve risico op morbiditeit voor familieleden om genetisch onderzoek te rechtvaardigen?
 1580

1581 P Familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose

1582 I -

1583 C -

1584 O Relatieve risico op morbiditeit bij positieve en negatieve testuitslag van genetisch onderzoek

1585 De setting voor deze uitgangsvraag is de tweedelijns gezondheidszorg in Nederland.

1586 **Methode**

1587 Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuur-
 1588 search is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het
 1589 artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studiekenmerken (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De litera-
 1590 tureselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).

1591 **Resultaten**1592 **Beschrijving studies**

1593 Van 14 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekarakteristieken van de beoor-
 1594 deelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(36, 115, 116, 137, 224-233)

1595 Het artikel van Adams et al. bleek een case report met opinion paper te zijn in plaats van een systematisch
 1596 opgezet onderzoek en werd daarom geëxcludeerd.(116) De studie van El-Serag et al. was een kosteneffecti-
 1597 viteitsstudie waarbij verschillende screeningsstrategieën werden geëvalueerd. Hierbij werd niet gekeken naar
 1598 het risico op morbiditeit; daarom werd ook dit artikel bij bestudering van de volledige tekst geëxclu-
 1599 deerd.(226) De systematische reviews van Jin et al. en Rasmussen et al. bleken niet aan te sluiten bij de uit-
 1600 gangsvraag en zijn na bestudering van de volledige tekst alsnog geëxcludeerd.(233) (230)

1601 Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 10 artikelen over voor beantwoording van
 1602 de uitgangsvraag.(36, 115, 137, 224, 225, 227-229, 231, 232)

1603 **Kwaliteit van het bewijs**

1604 De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

1605 De kwaliteit van de evidence is zeer laag. Er is een grote kans op vertekening van de resultaten in de bestu-
 1606 deerde studies, bijvoorbeeld vanwege de retrospectieve of de niet vergelijkende opzet. Bovendien werd in
 1607 een aantal studies de methodologie beperkt beschreven, zodat niet gecontroleerd kan worden hoe de kwali-
 1608 teit van de studie is. Ook is er soms sprake van vertekening door selectie, omdat een deel van de patiënten in
 1609 de studie niet het vervolgonderzoek (=screening/presymptomatisch onderzoek) heeft gehad. Ook is er in een

1610 aantal studies sprake van onderzoek in niet-Caucasische populaties, zodat de resultaten mogelijk niet extrapo-
1611 leerbaar zijn naar de Nederlandse situatie. Er is dus sprake van indirect bewijs.

1612 *Inhoudelijk resultaat*

1613 Een meta-analyse van de gevonden resultaten was niet mogelijk, vanwege sterke heterogeniteit in de opzet
1614 van de studies.

1615 Acton et al. onderzochten 526 specimens van patiënten die verwezen waren voor genetisch onderzoek. Dit be-
1616 trof retrospectief onderzoek onder een geselecteerde groep patiënten, waarbij de auteurs concludeerden dat
1617 testen op HFE-mutaties zinvol is bij familie van hemochromatosepatiënten om hemochromatose bij familie te
1618 kunnen ontdekken. Inderdaad vinden de onderzoekers dat genmutaties in HFE-genen bij familieleden van pati-
1619 ënten meer voorkomen dan bij de algemene bevolking, maar over morbiditeit bij die familieleden doen de
1620 onderzoekers geen uitspraak.(115)

1621 In het onderzoek van Aleman et al. werden de symptomen en prognose van patiënten met hemochromatose
1622 onderzocht, waarbij onderscheid werd gemaakt in de wijze van ontdekken van de hemochromatose: bij regu-
1623 liere check-up, vanwege familiescreening, vanwege een leveraandoening, vanwege artralgie of vanwege ove-
1624 rige symptomen. De groep patiënten bij wie de hemochromatose via familie screening aan het licht was geko-
1625 men kende een lagere mortaliteit in vergelijking met de andere groepen, ook was er sprake van minder mor-
1626 taliteit ten gevolge van leveraandoeningen in vergelijking met de groep die vanwege leveraandoeningen was
1627 gediagnostiseerd. Mogelijk is er hierbij wel sprake van leadtime bias.(224)

1628 Bulaj et al. vergeleken symptomen en de conditie van patiënten met hemochromatose met die van hun familie-
1629 leden. In dit onderzoek onder 184 patiënten en 214 homozygote familieleden van patiënten werd gevonden
1630 dat de transferrinesaturatie bij mannen vaak vergelijkbaar was. Bij vrouwen was de transferrinesaturatie bij
1631 familieleden lager dan bij patiënten. Lever ijzerstapeling en cirrose kwamen het meest voor bij patiënten met
1632 klinische symptomen, maar kwamen ook voor bij familieleden.(225)

1633 Elmberg et al. bepaalden de morbiditeit ten gevolge van artropathie bij patiënten met hemochromatose en
1634 hun verondersteld heterozygote familieleden en vergeleken dit met de algemene bevolking. Hierbij includeer-
1635 den zij 3531 patiënten, 11.794 eerstegraads verwanten, 1305 partners van patiënten en bij elke groep 10
1636 keer zoveel gematchte controles. Bij patiënten met hereditaire hemochromatose was er een verhoogde kans op
1637 alle vormen van artritis en gewrichtsvervangende ingrepen. Bij eerstegraads verwanten (verondersteld hetero-
1638 zygoot) en partners van patiënten werd er geen enkel verhoogd risico vastgesteld.(36)

1639 Gleeson et al. onderzochten symptomen en signalen van hemochromatose bij 209 C282Y homozygote volwas-
1640 senen, die geïdentificeerd werden via familieonderzoek. Zij vonden dat het serum ferritine bij 53% van de
1641 mannen en bij 29% van de vrouwen verhoogd was. Een verhoogde transferrine saturatie index werd gevon-
1642 den bij 58% van de mannen en bij 46% van de vrouwen. Afwijkingen in leverfuncties werden gezien bij 32%
1643 van de mannen en 6% van de vrouwen. Bij een beperkt deel van de patiënten werd een leverbiopt gedaan
1644 (waarschijnlijk op indicatie). Bij 42% van deze biopten werd er histologisch leverstapeling in de lever vastge-
1645 steld.(227)

1646 Jacobs et al. publiceerden een onderzoek waarin zij determinanten identificeerden die van invloed waren op
1647 ijzerstapeling bij eerstegraads verwanten van C282Y homozygote patiënten met hereditaire hemochromatose.
1648 In dit onderzoek werden 224 patiënten, 428 broers en zussen, 241 kinderen en 66 ouders van patiënten geïn-
1649 cludeerd. Een verhoogde transferrine saturatie werd gevonden bij 93% van de patiënten, 33% van de broers
1650 en zussen, 25% van de kinderen en 20% van de ouders van patiënten. Een verhoogd serum ferritine werd ge-
1651 zien bij 86% van de patiënten, 36% van de broers en zussen, 17% van de kinderen en 27% van de ouders
1652 van patiënten. Er werd een statistisch significante relatie tussen het genotype en verhoogde transferrine satura-
1653 tie bij eerstegraads familieleden gevonden voor de volgende mutaties: C282Y homozygoot en C282Y/H63D.
1654 Een statistisch significante relatie tussen genotype en verhoogde serum ferritine concentratie werd eveneens
1655 gevonden bij de genotypen C282Y en C282Y/H63D.(229)

1656 In een ander onderzoek van Jacobs et al. werd de morbiditeit en mortaliteit van eerstegraads verwanten van
1657 C282Y homozygote patiënten met hereditaire hemochromatose vergeleken met die van de algemene bevol-
1658 king. In dit onderzoek werden 735 eerstegraads verwanten van patiënten vergeleken met 735 personen uit de

1659 algemene bevolking. Zij vonden een slechtere algemene gezondheid, een hoger gebruik van medicatie gerela-
 1660 teerd aan hemochromatose (bijv. antireumatica) en meer aan hemochromatose gerelateerde aandoeningen bij
 1661 eerstegraads familieleden dan bij de algemene bevolking. Ook werd een hoger aantal personen met ver-
 1662 hoogde transferrine saturatie en verhoogd serum ferritine gevonden bij deze groep. Een verschil in mortaliteit
 1663 werd niet gezien.(228)

1664 Mc Cune et al onderzochten de relatieve bijdrage van HFE, andere genetische factoren en exogene factoren
 1665 op ijzerstapelingsfenotype bij 56 C282Y homozygote patiënten en 165 eerstegraads verwanten. Bij verwan-
 1666 ten van patiënten bleek C282Y homozygotie de grootste risicofactor voor ijzerstapelingsfenotype. Bij compound hetero-
 1667 zygoten was er een grotere kans op diabetes, hypertensie en hartziekten dan bij mensen zonder mutatie. Eer-
 1668 werd geen relatie gevonden tussen de mate van ijzerstapelingsfenotype en de ernst van de morbiditeit. De auteurs con-
 1669 cluderen dat C282Y sterk gerelateerd is aan ijzerstapelingsfenotype, maar een lage klinische penetrantie heeft.(231)

1670 Nelson et al. onderzochten de kans op ziekte bij familieleden van patiënten met hereditaire hemochromatose.
 1671 In dit onderzoek werden 279 homozygote broers en zussen van patiënten, 1265 niet-homozygote broers en
 1672 zussen en 1338 partners van patiënten geïnccludeerd. Zij vonden bij homozygote broers en zussen een hogere
 1673 kans op diabetes, artritis en hepatoom. Er werd geen statistisch significante relatie gevonden met het optreden
 1674 van kanker, hartaandoeningen en een beroerte.(232)

1675 Watkins et al. ten slotte onderzochten de biochemische en klinische penetrantie van hereditaire hemochroma-
 1676 tose bij eerstegraads familieleden van patiënten met genotype hemochromatose. Bij deze familieleden was
 1677 genetische hemochromatose vastgesteld. In deze studie werden 63 patiënten geïnccludeerd, waaruit duidelijk
 1678 werd dat de biochemische penetrantie weliswaar hoog, maar de klinische penetrantie laag is.(137)

1679 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(36, 137, 224, 225, 228, 229, 231, 232)</i>
--------------	---

1680 Van bewijs naar aanbeveling

1681 Diverse studies laten zien dat er voor C282Y homozygoten een verhoogde kans is op biochemische afwijkingen
 1682 en op klachten. Hoe groot deze kans is, is moeilijk aan te geven.

1683 De geschatte kans op een ernstige complicatie zoals levercirrose bedraagt voor C282Y homozygoten 4%, dus
 1684 voor broers en zussen van een homozygoot a priori 1% (1/4 x 4%). Voor ouders of kinderen is de a priori
 1685 kans minimaal 0,2%.(234). De EMQN die in 2016 een zelfde studie publiceerde komt tot dezelfde conclu-
 1686 sie.(111)

1687 Publicaties die zijn verschenen sinds de vorige versie van de richtlijn laten zien dat compound heterozygotie
 1688 alleen niet voldoende is om klinische verschijnselen te krijgen, maar dat het ontstaan daarvan afhankelijk is van
 1689 andere factoren zoals metabool syndroom en alcoholgebruik. Daarom wordt familieonderzoek naar compound
 1690 heterozygotie niet meer aanbevolen.(111)

1691 Antwoord op uitgangsvraag

1692 Het geschatte minimale a priori risico van 1% op ernstige morbiditeit zoals levercirrose bij eerste graadsver-
 1693 wanten wordt hoog genoeg bevonden om familieonderzoek naar C282Y homozygotie te rechtvaardigen.

1694 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 Caucasische komaf is. Bij niet-Caucasiërs 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.

1695

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 hemochromatose) de familieleden te laten informeren met het advies om zich bij de huisarts te melden om onderzoek te verrichten naar de aanleg voor hemochromatose. 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. Indien het familielid C282Y homozygoot blijkt te zijn kan hij/zij alsnog worden verwezen naar een afdeling klinische genetica voor verder familieonderzoek (als nieuwe proband met nieuwe eerstegraads verwanten). Wanneer de uitslag heterozygotie C282Y of homozygoot normaal is hoeft geen vervolgonderzoek bij het familielid of zijn ouders/kinderen plaats te vinden.

Alle nieuw geïdentificeerde homozygoten krijgen het advies om onderzoek naar ijzerstapeling te laten verrichten. Indien er geen afwijkingen zijn dient dit onderzoek iedere 3 jaar te worden herhaald. Dit onderzoek kan door de huisarts worden verricht. Wanneer er aanwijzingen zijn voor ijzerstapeling 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 hemochromatose 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.

Aanbeveling

Geen gradering

Patiënten met hereditaire hemochromatose en C282Y homozygotie dienen te worden verwezen naar een afdeling klinische genetica om familieonderzoek te bespreken. Familieleden zouden door de patiënt zelf geïnformeerd moeten worden over de mogelijkheid van onderzoek naar de aanleg voor hemochromatose, in eerste instantie door middel van DNA onderzoek.

Bij alle nieuw geïdentificeerde homozygoten dient onderzoek naar ijzerstapeling te worden gedaan door middel van bloedonderzoek.

Indien er geen afwijkingen zijn, dient dit iedere 3 jaar te worden herhaald.

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.(235) De term 'hemochromatose' werd door Von Recklinghausen in 1880 geïntroduceerd.(236) Sheldon suggereerde dat het om een 'inborn error of metabolism' zou gaan.(237) Lange tijd werd hemochromatose geassocieerd met 'diabète bronzé': cirrose, diabetes en huidpigmentatie. Sinds 1964 werden gewrichtsklachten ook vaak genoemd als uiting van hemochromatose.(35) In 1975 toonde de groep van Simon aan dat het inderdaad een erfelijke aandoening was.(238) 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 hemochromatose 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.

1778 **Methode**

1779 Voor deze uitgangsvraag is in Medline gezocht naar literatuur op 8 november 2016. De volledige literatuur-
 1780 search is weergegeven in [bijlage 2](#). De literatuur is vervolgens geselecteerd op basis van onderwerp (sluit het
 1781 artikel aan bij de uitgangsvraag?) en studietekenen (ten minste systematisch opgezet onderzoek). De litera-
 1782 tureselectie is weergegeven in [bijlage 3](#).

1783 **Resultaten**1784 **Beschrijving studies**

1785 **Uitgangsvraag 7:** Van 21 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekarakteristieken
 1786 van de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(179, 217, 239-257)

1787 Een aantal artikelen is na bestudering van de volledige tekst van het artikel afgefallen omdat het artikel niet
 1788 aansloot bij de uitgangsvraag.(179, 217, 241, 242, 245-247, 249, 255-257) Twee artikelen van Shizukuda
 1789 et al. vielen af omdat zij dezelfde patiëntenpopulatie beschreven als een derde artikel van Shizukuda et
 1790 al.(252, 254)

1791 Er bleven na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel 10 artikelen over voor beantwoording van
 1792 de uitgangsvraag.(239, 240, 243, 244, 247, 248, 250, 251, 253, 255)

1793 **Uitgangsvraag 8:** Van 2 artikelen werd de volledige tekst bestudeerd. Tabellen met studiekarakteristieken van
 1794 de beoordeelde studies zijn weergegeven in [bijlage 4](#).(258, 259)

1795 Het artikel van Gulati et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst een narratieve opinion paper te zijn
 1796 en werd dus geëxcludeerd.(259) Derhalve bleef na selectie op basis van de volledige tekst van het artikel al-
 1797 leen de studie van Beaton et al. over voor beantwoording van de uitgangsvraag.(258)

1798 **Kwaliteit van het bewijs**

1799 De kwaliteit van de totale body of evidence is samengevat in [bijlage 5](#).

1800 De kwaliteit van het bewijs was zeer laag, omdat er sprake was van een grote kans op vertekening in de ge-
 1801 ïnccludeerde studies (bijvoorbeeld ten gevolge van selectieve rapportage en beperkte omschrijving van de me-
 1802 thodologie). Ook was er sprake van indirect bewijs omdat verschillende etnische groepen zijn onderzocht,
 1803 waarbij er twijfel is over de generaliseerbaarheid van de resultaten. Ook werden er grote betrouwbaarheids-
 1804 intervallen gerapporteerd, hetgeen imprecisie impliceert.

1805 **Inhoudelijk resultaat**1806 **Leverziekte**

1807 Adams et al. onderzochten of metabool syndroom, hepatische steatose of steatohepatitis geassocieerd zijn met
 1808 hepatische fibrose bij patiënten met hereditaire hemochromatose. In deze studie werden 86 nieuw gediagnosti-
 1809 seerde patiënten geïnccludeerd. Allen ondergingen ook een leverbiopt. In 27% was er sprake van een meta-
 1810 bool syndroom. Op basis van het leverbiopt was er in 50% sprake van een steatosis hepatis, in 21% steatohe-
 1811 patitis en in 44% significante fibrose. Er werd geen statistisch significant verband aangetoond tussen het meta-
 1812 bool syndroom en fibrose. Er werd een sterke associatie gezien tussen de lever ijzerconcentratie en het optre-
 1813 den van fibrose. De lever ijzerconcentratie was hoger bij patiënten met fibrose.(239)

1814 In het onderzoek van Beaton et al. werden 95 patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose geïncclu-
 1815 deerd. De mediane follow-up bedroeg 9,2 jaar (range 0-30 jaar). De auteurs rapporteerden dat 20% van de
 1816 patiënten met hemochromatose en cirrose een hepatocellulair carcinoom kreeg. Als factoren die een statistisch
 1817 significante relatie hadden met overlijden noemden zij: mannelijk geslacht, hoge ferritine concentratie, transfer-
 1818 rine saturatie, alanine aminotransferase concentratie, bilirubine concentratie en creatine concentratie. Ook
 1819 werd een significant verband gezien tussen INR, lever ijzerindex, Child Pugh score en hepatocellulair carci-
 1820 noom.(258)

1821 **Gewrichtsklachten**

1822 Donnelly et al. vergeleken dragerschap van hemochromatosegenen bij patiënten die een reumatologie- en ge-
 1823 wrichtsvervangingskliniek bezochten met een lokale controlepopulatie. In dit onderzoek werden 161 patiënten

1824 en 340 controles geïncludeerd. Bij de patiënten waren enkele personen met een verhoogde transferrine satu-
1825 ratie of een verhoogde serum ferritine concentratie. Patiënten bleken vaker drager te zijn van een C282Y mu-
1826 tatie.(243)

1827 In het onderzoek van Ross et al. werd de associatie tussen HFE genmutaties en osteoarthritis onderzocht. In dit
1828 onderzoek werden 176 patiënten met osteoarthritis van de hand en 2.138 controlepersonen uit de algemene
1829 populatie geïncludeerd. Er bleek geen verschil te zijn tussen patiënten en controles voor wt/wt, H63D/wt,
1830 H63D/H63D en C282Y/C282Y. Wel bleek er bij patiënten vaker sprake te zijn van C282Y/wt, vooral bij
1831 personen > 65 jaar. Het is niet bekend of de dragers van de genmutaties bekend waren met de diagnose he-
1832 mochromatose.(251)

1833 Diabetes mellitus

1834 Moczulski et al. onderzochten of er een associatie is tussen C282Y en H63D mutaties en diabetische nefropa-
1835 thie bij patiënten met type 2 diabetes. Zij includeerden daarvoor 563 patiënten met type 2 diabetes en ver-
1836 geleken deze met gezonde controles uit een lokale fabriek. Er bleek verhoogd risico op C282Y mutatie bij pa-
1837 tiënten met diabetes. Bij patiënten met een H63D mutatie bleek er juist een associatie met diabetische nefropa-
1838 thie. Het is niet bekend of de patiënten in deze studie reeds bekend waren met de diagnose hereditaire hemo-
1839 chromatose.(248)

1840 Rong et al. publiceerden een systematische review waarin zij het verband tussen mutatie in HFE-genen en het
1841 risico op diabetes mellitus onderzochten. In deze review werden 23 studies met in totaal 5.528 patiënten met
1842 diabetes mellitus en 6.920 controles geïncludeerd. Er bleek geen relatie te zijn tussen C282Y mutatie en het
1843 optreden van diabetes mellitus. Wel werd er een verband te zijn tussen H63D mutatie en het optreden van
1844 diabetes mellitus (OR: 1,20; 95% BI: 1,03-1,41).(250)

1845 Overig (waaronder cardiaal)

1846 Asberg et al. vergeleken met gegevens uit een bevolkingsonderzoek de morbiditeit van de 297 personen bij
1847 wie middels screening hereditaire hemochromatose (homozygoot C282Y) was ontdekt met die van een contro-
1848 lepopulatie. Er werd gebruikt gemaakt van een vragenlijst, lichamelijk onderzoek en bloed onderzoek. Er
1849 bleek geen verschil te zijn in algemene gezondheid en mentale aandoeningen. De gescreende patiënten had-
1850 den minder vaak angina pectoris, maar vaker osteoarthritis, knieklachten, hypothyroïdie en gebruikten vaker
1851 thyroxine en antihypertensiva.(240)

1852 In het prospectieve onderzoek van Ellervik et al. werd het risico van hereditaire hemochromatose op sympto-
1853 matische carotiden atherosclerose, ischemische cerebrovasculaire aandoeningen en ischemische beroerte onder-
1854 zocht. In dit onderzoek werden 701 patiënten met carotis atherosclerose en 2.777 controlepersonen geïnclu-
1855 deerd, en ook was er een prospectief onderzoek onder 9.178 personen uit de algemene bevolking. Uit dit on-
1856 derzoek bleek geen significant verband tussen genotype en atherosclerose.(244)

1857 Shizukuda et al. onderzochten of afwijkingen in de linkerventrikelfunctie gevonden kunnen worden bij asympto-
1858 matische patiënten met hereditaire hemochromatose. In dit patiënt-controle onderzoek werden onder meer 22
1859 nieuw gediagnostiseerde patiënten met hemochromatose vergeleken met 21 gezonde controles. Voor de
1860 meeste onderzochte parameters bleek er geen verschil te zijn tussen de beide groepen. Wel was er bij patiën-
1861 ten een verhoging van de atriumcontractie die mogelijk vroeg herkenbaar zou zijn. (253)

1862 Een meta-analyse van de data was niet mogelijk, vanwege te grote verschillen in opzet van de onderzoeken.

1863 Conclusies

ZEER LAAG	Een hoge lever ijzerconcentratie lijkt bij nieuw gediagnostiseerde patiënten met hereditaire he- mochromatose geassocieerd met het optreden van fibrose. <i>Adams, 2006(239)</i>
--------------	--

1864

ZEER LAAG	Bij patiënten met hereditaire hemochromatose en cirrose is de kans op het krijgen van een he- patocellulair carcinoom verhoogd. <i>Beaton, 2006(258)</i>
--------------	--

1865

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(240, 243, 244, 251, 253) (248, 250)</i>
--------------	---

1866

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

1867

Van bewijs naar aanbeveling

1868

1869 Reeds in de oude richtlijn werd besproken dat de kwaliteit van bewijs laag is. Onderzoeken werden verricht
1870 voordat genetisch onderzoek beschikbaar was. Er werd geen eenduidige definitie van HH gehanteerd. Tevens
1871 was de methodologische kwaliteit veelal laag. Ook bij de huidige update van de literatuur is de kwaliteit van
1872 het bewijs zeer laag. De werkgroep heeft daarom, na het systematische literatuuronderzoek, gebruik gemaakt
1873 van ondersteunend bewijs uit de medische literatuur. Deze artikelen zijn niet via systematisch literatuuronder-
1874 zoek verkregen, en worden ook niet op systematische wijze gerapporteerd, maar geven wel ondersteuning
1875 aan de gegeven aanbevelingen. Hieronder volgt derhalve nog extra aandacht voor twee specifieke orgaan-
schades: leverziekte en artropathie.

1876

Leverziekte

1877

1878 Er zijn geen goede cijfers beschikbaar over hoeveel patiënten met hereditaire hemochromatose daadwerkelijk
1879 leverziekte en met name levercirrose hebben ontwikkeld. Hereditaire hemochromatose is zelden een indicatie
1880 voor levertransplantatie.(260, 261) De kans op levercirrose door HH is klein.(118, 148) Meerdere studies be-
1881 schrijven dat de kans op cirrose met name bij een ferritine < 1000 µg/l erg klein is.(148, 181, 182, 190, 262)
1882 Levercirrose is een bekende risicofactor voor hepatocellulair carcinoom. Ook bij levercirrose als gevolg van
hereditaire hemochromatose is dit aangetoond.(258, 263)

1883

1884 Leverschade wordt in eerste instantie onderzocht middels bloedonderzoek en echo van de lever. De gouden
1885 standaard voor het aantonen van leverfibrose of cirrose is het leverbiopt, met name bij patiënten zonder evi-
1886 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.

1887

Gewrichtsklachten

1888

1889 Gewrichtsklachten komen in de algemene bevolking veel voor. Deze klachten werden in het verleden bij hoge
1890 percentages HH patiënten gerapporteerd, tot 95 % toe (EASL).(101) Deze gegevens waren echter afkomstig
1891 uit patiëntengroepen die waren geselecteerd op basis van klachten, en veelal nog van vóór de ontdekking van
1892 het HFE-gen. Verder geldt voor alle publicaties dat er verschillende definities van de gewrichtsklachten worden
1893 gehanteerd: gewrichtspijn – artralgie – osteoartritis - artropathie klinisch, dan wel radiologisch vastgesteld.
1894 Tevens zijn er verschillende manieren van data selectie: zelf rapportering middels vragenlijsten, lichamelijk on-
derzoek, röntgen onderzoek en gewrichtsvervangende operaties.

1895

1896 Vanaf 1964 zijn er talloze publicaties verschenen over de gewrichtsklachten van patiënten met hereditaire he-
1897 mochromatose.(35) Veel artsen die deze patiënten behandelen herkennen dit ook. Vaak worden de reeds bo-
1898 ven genoemde studies van Beutler en Waalen geciteerd.(41, 264) Zij onderzochten een redelijk grote patiën-
1899 tengroep en een uitgebreide controlegroep en toonden geen hogere prevalentie van klachten en verschijnselen
1900 die vaak met hereditaire hemochromatose in verband worden gebracht. De laatste jaren zijn nog enkele stu-
1901 dies verricht, waarbij grote aantallen hereditaire hemochromatose patiënten en controlepersonen betrokken
1902 waren. De prevalentie van gewrichtsklachten werd onderzocht in beide groepen.(36-39, 265-269) In enkele
1903 publicaties werd gekeken naar het vóórkomen van gewrichtsvervangende operaties als maat voor de ge-
1904 wrichtsklachten.(36, 37, 39) Uit deze onderzoeken komt naar voren dat hereditaire hemochromatose patiënten
1905 2 tot 9 keer meer kans hebben op gewrichtsklachten/-operaties dan controlepersonen. Het valt hierbij op dat
1906 bij de HH patiënten deze klachten op jongere leeftijd optreden, en dat met name de MCP-gewrichten aange-
1907 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,

1908 maar andere, waarbij de gewrichtsklachten een vroeg optredend symptoom zijn, en de aanleiding vormen tot
1909 de diagnose hereditaire hemochromatose.

1910 Rationale

1911 Hereditaire hemochromatose is een systeem ziekte en hoewel vaak goede data ontbreken, zijn er aanwijzin-
1912 genen dat hereditaire hemochromatose kan leiden tot ernstige orgaanschade, met name levercirrose. Vroege di-
1913 agnose en behandeling zijn dan ook wenselijk. Derhalve is de commissie van mening dat een clinicus alert moet
1914 zijn en de diagnose waar nodig moet overwegen dan wel uitsluiten als verklaring voor orgaanschade. Er lijkt
1915 echter een spanningsveld te zijn tussen 'experience' en tegenstrijdige 'evidence' wat betreft symptomatologie.
1916 Dat betekent dat wanneer hereditaire hemochromatose wordt gediagnosticeerd, er niet altijd met zekerheid
1917 een causaal verband met klachten vastgesteld kan worden.

1918 De commissie adviseert om bij de diagnose hereditaire hemochromatose de patiënt te onderzoeken op or-
1919 gaanschade in eerste instantie op basis van klinische en niet-invasieve testen. Biochemisch onderzoek aange-
1920 vuld door een echo van de lever is vaak voldoende als initieel onderzoek naar cirrose. Dit onderzoek kan aan-
1921 gevuld worden middels een leverbiopt om fibrose dan wel een vroeg stadium cirrose te onderkennen. De fi-
1922 broscan is een veelbelovende techniek voor niet-invasief onderzoek naar fibrose/cirrose. De fibroscan is echter
1923 nog niet voldoende onderzocht dan wel gevalideerd voor hereditaire hemochromatose.(270-272) Met name
1924 bij nieuw gediagnosticeerde hereditaire hemochromatose patiënten met een ferritine >1000 µg/l, adviseert
1925 de commissie de diagnose levercirrose uit te sluiten.(148, 181, 182, 190, 262)

1926 Levercirrose is een belangrijke risicofactor voor hepatocellulair carcinoom. Indien er sprake is van levercirrose
1927 op basis van hereditaire hemochromatose is screening op hepatocellulair carcinoom geïndiceerd conform de
1928 richtlijnen van de EASL en de AASLD middels half jaarlijks echo lever.(101, 152) Er is geen plaats meer voor
1929 standaard alfafoetoproteïne in het screenen naar hepatocellulair carcinoom.

1930 Er zijn geen data gevonden over hoe om te gaan met orgaanschade nadat de diagnose hereditaire hemochro-
1931 matose is vastgesteld en adequate behandeling heeft plaatsgevonden. Op basis van de huidige gegevens is
1932 er geen indicatie om na diagnose en adequate behandeling van hereditaire hemochromatose te blijven contro-
1933 leren op orgaanschade. Indien er sprake is van orgaanschade zijn er geen aparte aanbevelingen vanuit de
1934 commissie. De commissie verwijst hiervoor naar de richtlijnen/protocollen voor elke afzonderlijke ziekte/aan-
1935 doening.

1936 Aanbeveling

Sterk	Wanneer de diagnose hereditaire hemochromatose is gesteld wordt geadviseerd op orgaan- schade 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 -cir- rose.
-------	--

1937

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

1938

Sterk	Bij patiënten met cirrose als gevolg van hereditaire hemochromatose wordt screening op hepa- tocellulair 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.
-------	---

1939

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

1940

Zwak	Hoewel sterk wetenschappelijk bewijs ontbreekt voor associatie tussen hereditaire hemochro- matose en een aantal aandoeningen zoals diabetes mellitus en schildklierziekten, wordt de cli- nicus geadviseerd om alert te zijn op klachten/verschijnselen die hierbij kunnen passen en zo nodig hier diagnostiek naar in te zetten.
------	---

1941

1942

Zwak	Er is onvoldoende conclusief bewijs om bij (chronische dan wel combinaties van) symptomen/verschijnselen standaard diagnostiek naar hereditaire hemochromatose adviseren.
------	---

1943

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.
------	---

944

Bijlagen.

945

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 Medisch adviseur HVN	-	-	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	-	-	-	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 Bondsradaad 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		-	-	-	-	-	-
----------------------------------	----------------------	--	---	---	---	---	---	---

946

1947 **Bijlage 2. Literatuursearch, update 2017**

1948 De literatuursearch voor alle uitgangsvragen is uitgevoerd op 8 november 2016, in Medline.

1949 **Searchstrategie**

- 1950 1 Hemochromatosis/ (7619)
- 1951 2 (h?emochromatos?s or (iron adj3 storage adj3 disorder?)).tw. (7832)
- 1952 3 (h?emochromatos?s or (iron adj3 storage adj3 disorder?)).kf. (1234)
- 1953 4 or/1-3 (9802)
- 1954 5 (dutch or english or german or french).la. (24050408)
- 1955 6 4 and 5 (8809)
- 1956 7 DIAGNOSTIC STUDIES.ti. (363)
- 1957 8 exp "Sensitivity and Specificity"/ (493164)
- 1958 9 sensitivity.tw. (646587)
- 1959 10 specificity.tw. (383918)
- 1960 11 ((pre-test or pretest) adj probability).tw. (1709)
- 1961 12 post-test probability.tw. (453)
- 1962 13 predictive value\$.tw. (85473)
- 1963 14 likelihood ratio\$.tw. (11824)
- 1964 15 (false adj (negative\$1 or positive\$1)).ti,ab. (64995)
- 1965 16 or/8-15 (1263237)
- 1966 17 6 and 16 (407)
- 1967 18 Phlebotomy/ (2685)
- 1968 19 (phlebotom* or (blood adj3 letting)).tw. (7242)
- 1969 20 (phlebotom* or (blood adj3 letting)).kf. (399)
- 1970 21 or/18-20 (9044)
- 1971 22 17 and 21 (42)
- 1972 23 exp Magnetic Resonance Imaging/ (365884)
- 1973 24 magnetic resonance imaging.tw. (171335)
- 1974 25 mri.tw. (182025)
- 1975 26 magnetic resonance imaging.kf. (13831)
- 1976 27 mri.kf. (13950)
- 1977 28 or/23-27 (468224)
- 1978 29 17 and 28 (49)
- 1979 30 c282Y.ti. (382)
- 1980 31 limit 30 to medline (356)
- 1981 32 HFE protein.rn. (1802)
- 1982 33 HFE protein.tw. (106)
- 1983 34 Hemochromatosis/ge (3318)
- 1984 35 ((C282Y adj3 mutat*) or (H63D adj3 mutat*)).tw. (1074)
- 1985 36 ((C282Y adj3 mutat*) or (H63D adj3 mutat*)).kf. (2)
- 1986 37 HFE protein.kf. (2)
- 1987 38 or/32-37 (4129)
- 1988 39 c282Y.tw. (1492)
- 1989 40 38 or 39 (4209)
- 1990 41 17 and 40 (201)
- 1991 **42 22 or 29 or 41 (258)=vr1 diagnose**
- 1992 43 from 42 keep 1-251 (251)
- 1993 44 lifetime risk.ti. (255)
- 1994 45 6 and 44 (0)
- 1995 46 lifetime risk.tw. (2933)
- 1996 47 6 and 46 (4)
- 1997 48 (familial adj3 risk).tw. (3464)
- 1998 49 Genetic Testing/ (31149)
- 1999 50 Genetic Counseling/ (12823)
- 2000 51 (genetic adj3 test*).tw. (21989)
- 2001 52 (genetic adj3 test*).kf. (867)
- 2002 53 Genetic Predisposition to Disease/ (112385)
- 2003 54 (genetic adj3 predisposi*).tw. (12280)
- 2004 55 (genetic adj3 predisposi*).kf. (200)
- 2005 56 or/48-55 (168365)
- 2006 57 6 and 56 (795)
- 2007 58 Morbidity/ (26762)
- 2008 59 morbidity*.tw. (310642)
- 2009 60 morbidity*.kf. (4536)
- 2010 61 symptomat*.ti. (25867)

2011	62	clinical express*.tw. (4351)
2012	63	(iron adj3 storage?).tw. (2506)
2013	64	(iron adj3 storage?).kf. (18)
2014	65	or/58-64 (355925)
2015	66	57 and 65 (74)
2016	67	66 (74)
2017	68	limit 67 to humans (66)
2018	69	53 or 54 or 55 (120880)
2019	70	exp risk/ (989087)
2020	71	risk.tw,kf. (1601466)
2021	72	70 or 71 (2010894)
2022	73	6 and 69 and 72 (142)
2023	74	"mccune \$.fc_auis. and "2006".fc_pubyr. and "554".fc_pg. (1)
2024	75	(clinical adj3 penetrat*).tw. (297)
2025	76	(disease adj3 expres*).tw. (10845)
2026	77	(disease adj3 expres*).kf. (3)
2027	78	(clinical adj3 express*).tw. (12276)
2028	79	(clinical adj3 express*).kf. (5)
2029	80	Phenotype/ (200882)
2030	81	phenotyp*.tw,kf. (458879)
2031	82	or/75-81 (556221)
2032	83	6 and 82 (810)
2033	84	6 and 69 and 82 (71)
2034	85	57 and 82 (203)
2035	86	exp Family Health/ or exp Family Characteristics/ (78396)
2036	87	72 or 86 (2071440)
2037	88	85 and 87 (79)
2038	89	di.fs. (2255566)
2039	90	83 and 89 (223)
2040	91	exp nuclear family/ or siblings/ (109091)
2041	92	83 and 91 (3)
2042	93	(family or relative* or sibling?).tw. (1789001)
2043	94	(family or relative* or sibling?).kf. (44803)
2044	95	91 or 93 or 94 (1889278)
2045	96	6 and 95 (953)
2046	97	82 and 96 (202)
2047	98	ge.fs. (2916721)
2048	99	iron.kf,tw. (155301)
2049	100	97 and 99 (172)
2050	101	65 and 96 (84)
2051	102	101 (84)
2052	103	limit 102 to humans (78)= vr2 familie onderzoek
2053	104	from 103 keep 1-76 (76)
2054	105	(compound adj3 heterozyg*).tw. (8079)
2055	106	(compound adj3 heterozyg*).kf. (68)
2056	107	105 or 106 (8088)
2057	108	6 and 107 (285)
2058	109	Iron Overload/ (3634)
2059	110	Hemosiderosis/ (2502)
2060	111	((iron adj3 overload) or hemosideros?s).tw. (9671)
2061	112	((iron adj3 overload) or hemosideros?s).kf. (842)
2062	113	or/109-112 (11828)
2063	114	63 or 64 or 113 (13950)
2064	115	6 and 113 and 107 (161)=vr3 compound heterozygotie
2065	116	from 115 keep 1-157 (157)
2066	117	"ong\$.fc_auis. and "hfe".fc_fitl. and "2015".fc_pubyr. (3)
2067	118	exp Ferritins/ (18154)
2068	119	ferritin?.tw,kf. (24020)
2069	120	Blood Component Removal/ (4080)
2070	121	(blood adj3 component adj3 removal?).tw. (5)
2071	122	(apheres?s or pheres?s).tw. (6225)
2072	123	(apheres?s or pheres?s).kf. (327)
2073	124	118 or 119 (28469)
2074	125	120 or 121 or 122 or 123 (8018)
2075	126	21 or 125 (16994)
2076	127	6 and 124 and 126 (338)

- 2077 128 normalisation?.tw,kf. (42872)
- 2078 129 127 and 128 (18)
- 2079 130 (target* or limit* or value? or concentrati* or level*).tw,kf. (6929742)
- 2080 131 128 or 130 (6948928)
- 2081 132 127 and 131 (237)
- 2082 133 from 132 keep 10 (1)
- 2083 134 132 (237)
- 2084 135 limit 134 to humans (218)
- 2085 136 (target* or limit* or value? or concentrati* or level*).ti,kf. (831089)
- 2086 137 135 and 136 (18)
- 2087 138 exp Ferritins/bl (8832)
- 2088 139 136 or 138 (838468)
- 2089 **140 135 and 139 (119)= vr 4 en 5 ferritine waarden**
- 2090 141 from 140 keep 1-116 (116)
- 2091 142 erythrocytapheresis.mp. (7)
- 2092 143 Erythrocytapheresis*.tw,kf. (181)
- 2093 144 (proton adj3 pump adj5 inhibit*).tw,kf. (11468)
- 2094 145 Chelation Therapy/ (1288)
- 2095 146 (chelation adj3 therap*).tw,kf. (2496)
- 2096 147 21 or 143 or 144 or 145 or 146 (23723)
- 2097 148 6 and 147 (887)
- 2098 149 (proton adj3 pump adj5 inhibit*).ti,kf. (3802)
- 2099 150 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
- 2100 151 randomized controlled trial.pt. (434822)
- 2101 152 controlled clinical trial.pt. (91892)
- 2102 153 (randomized or randomised).ab. (451617)
- 2103 154 placebo.ab. (180951)
- 2104 155 drug therapy.fs. (1923428)
- 2105 156 randomly.ab. (266794)
- 2106 157 trial.ab. (391050)
- 2107 158 groups.ab. (1657086)
- 2108 159 or/151-158 (3951645)
- 2109 160 159 not (exp animals/ not humans/) (3410777)
- 2110 161 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)
- 2111 162 "filter systematic reviews".ti. (0)
- 2112 163 meta analysis.pt. (75231)
- 2113 164 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (133188)
- 2114 165 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (6401)
- 2115 166 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (106891)
- 2116 167 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8568)
- 2117 168 medline.tw. and review.pt. (61178)
- 2118 169 (pooled adj3 analy*).tw. (12912)
- 2119 170 or/163-169 (236246)
- 2120 171 "filter systematic reviews".ti. (0)
- 2121 172 "cochrane\$.fc_jour. (16296)
- 2122 173 170 or 172 (237879)
- 2123 **174 148 and (160 or 173) (170)= vr6 therapiekeuze**
- 2124 175 from 174 keep 1-161 (161)
- 2125 176 prognosis/ or probability/ or proportional hazards models/ or uncertainty/ or likelihood functions/ or logistic models/
- 2126 or proportional hazards models/ (635608)
- 2127 177 ((risk adj prediction) or (predictor adj variabel??) or (increas* adj risk)).tw. (194830)
- 2128 178 ((predict* and (outcome* or risk* or model*)) or ((history or variable* or criteria or scor* or characteristic* or finding* or factor*) and (predict* or model* or decision* or identi* or prognos*)) or (decision* and (model* or clinical* or (logistic adj3 models))))).tw. (2700637)
- 2131 179 or/176-178 (3165615)
- 2132 180 6 and 179 (1272)
- 2133 181 exp Liver Cirrhosis/ (79366)
- 2134 182 Carcinoma, Hepatocellular/ (69545)
- 2135 183 Heart Failure/ (99052)
- 2136 184 exp Diabetes Mellitus/ (362409)
- 2137 185 rheumatic diseases/ or arthritis, rheumatoid/ or gout/ or osteoarthritis/ (143699)
- 2138 186 Erectile Dysfunction/ (16282)
- 2139 187 Libido/ (4387)
- 2140 188 Sexual Dysfunction, Physiological/ (8183)
- 2141 189 ((liver adj3 cirrhosis) or (hepatocellular adj3 carcin*) or (heart adj3 failure) or diabetes).tw,kf. (643780)
- 2142 190 ((joint adj3 pain) or libido or impotence or amenorr*).tw,kf. (30665)

- 2143 191 (hypothyroidis* or dysrhythmia*).tw,kf. (31985)
 2144 192 Hypothyroidism/ (25617)
 2145 193 exp Arrhythmias, Cardiac/ (184157)
 2146 194 Amenorrhea/ (9628)
 2147 195 or/181-194 (1245454)
 2148 196 180 and 195 (393)
 2149 197 (hypothyroidis* or dysrhythmia*).ti,kf. (14490)
 2150 198 ((joint adj3 pain) or libido or impotence or amenorr*).ti,kf. (9405)
 2151 199 ((liver adj3 cirrhosis) or (hepatocellular adj3 carcin*) or (heart adj3 failure) or diabetes).ti,kf. (328575)
 2152 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)
 2153 201 180 and 200 (270)
 2154 202 case reports/ (1835398)
 2155 203 201 not 202 (247)
 2156 204 *Hemochromatosis/ (6057)
 2157 205 (h?emochromatos?s or (iron adj3 storage adj3 disorder?)).ti. (4998)
 2158 206 204 or 205 or 3 (6516)
 2159 207 203 and 206 (122)
 2160 208 Hemochromatosis/co (1596)
 2161 209 206 or 208 (6779)
 2162 210 203 and 209 (130)
 2163 211 1 or 205 or 3 (8010)
 2164 212 211 and 179 and 4 and 200 (189)
 2165 213 200 or 208 (1032082)
 2166 **214 211 and 179 and 5 and 213 (250) = vraag 7 kans orgaanschade**
 2167 215 from 214 keep 1-246 (246)
 2168 216 follow up.ti. (84115)
 2169 217 200 and 211 and 216 (1)
 2170 218 patient care planning/ or case management/ (45263)
 2171 219 200 and 211 and 218 (1)
 2172 220 200 and 211 (1626)
 2173 221 Follow-Up Studies/ (565907)
 2174 222 220 and 221 (36)
 2175 223 Survival Rate/ (145002)
 2176 224 200 and 211 and (221 or 223) (42)
 2177 225 200 and 211 and 173 (8)
 2178 **226 224 or 225 (50) = vraag 8 follow up**

2179 *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

2180

2181 **Bijlage 3. Literatuurselectie, update 2017**

2182 Bij de literatuursearch is niet ingeperkt op een specifieke tijdperiode. Omdat de werkgroep verwacht
 2183 dat evidence gepubliceerd vanaf 2000 van een hogere kwaliteit en beter toepasbaar is, is er bij de
 2184 selectie onderscheid gemaakt in publicaties verschenen voor 2000 en publicaties verschenen vanaf
 2185 2000. Alle abstracts verschenen vanaf 2000 zijn bestudeerd, waarbij is gecontroleerd of dit abstract
 2186 aansluit bij een uitgangsvraag en of het systematisch onderzoek betreft. Bij uitgangsvragen waar de
 2187 selectie vanaf 2000 onvoldoende resultaat gaf, werd ook gekeken naar evidence die voor 2000 werd
 2188 gepubliceerd. Dit leidde tot de selectie in onderstaande tabel. De artikelen die geselecteerd zijn voor
 2189 beantwoording van de uitgangsvraag zijn in volledige tekst bestudeerd. Dit heeft geleid tot een na-
 2190 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

2191

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 verwijzer 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 ijzerstapelingsziekte 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 ijzerconcentratie en fibrose	Metabool syndroom en leververvetting zijn niet geassocieerd met leverfibrose bij patiënten met hemochromatose en ijzerstapeling.	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
																		($r=0,6$; $p<0,001$). Leverijzerconcentratie hoger bij fibrose (21574 vs 7978 $\mu\text{g/g}$; $p < 0,001$). 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 ijzerstapeling 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 $\mu\text{mol/g}$) dan bij patiënten zonder cirrose (gem 202 $\mu\text{mol/g}$); $p<0,0001$. Optimale drempel voor predictie cirrose: 283 $\mu\text{g/g}$. Bij die drempel: sens 85%, spec 84%, LR+ 5,2, LR- 0,18	Lever ijzerstapeling > 283 $\mu\text{mol/g}$ 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 protonpompremmers 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 $\mu\text{g/L}$ te houden	Groot, retrospectieve analyse. Zeer weinig patiënten in voortijdige analyse. Reden van protonpompremmer 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	
Aguilar-Martinez	2001		x											36 patiënten zonder protonpompremmers								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 lever ijzerstapeling 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.	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
																		Meer mortaliteit vanwege leveraandoeningen bij patiënten die met leveraandoeningen gediagnostiseerd 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 leverbiopsie, 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, persistent hoog serum aminotransferase, afwijkingen in ijzermetabolisme (n=47)	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 ijzerstapeling, 20-39 $\mu\text{mol/g}$: normale of kleine ijzerstapeling,	MRI is een nuttig niet-invasief diagnostisch instrument om de leverijzerconcentratie te bepalen bij verschillende ijzerlevels. Maar, meer studies zijn nodig om reproducteerbaarheid 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	
																		geen hemochromatose, 40-79 µmol/g: matige ijzerstapeling, hemochromatose kan niet worden uitgesloten, > 80 µmol/g: sterke ijzerstapeling, 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, thyroïd, 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 osteoartritis (16,7 vs 7,6%; p<0,001), meer met knieklachten 78,8 vs 60,7%; p=0,03), meer hypothyroïdie (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 transferrinesaturatie 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 sport- en 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,	Retrospectieve 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 geassocieerd	Bij homozygote C282Y hemochromatose patiënten is serum ferritine $>$	Separate analyse van twee cohortstudies, met eigen risk of bias, niet		

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 ijzerstapeling	retrospectief is jaren terug gekeken				1000 µg/L bij diagnose	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)	1000 µg/L bij diagnose geassocieerd met verhoogd risico op overlijden. Dit is geassocieerd met mannelijk geslacht en cirrose.	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	Retrospectief cohortonderzoek	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 ijzindex, 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	Prospectief 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 ijzerstapeling, van wie 6 uit 1 familie	-	-	Vergelijking met algemene bevolking: verschillen in genotypes	Verschillende combinaties van genotypes, die meer voorkomen bij mensen met ijzerstapeling; hier niet specifiek vermeld	Genotypes hebben relatie met ijzerstapeling. 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-gemediateerde primer extensie en colorimetrische bepaling	RFLP (restrictie-fragment length polymorphism)	Klinische performance: sens, spec, PPV, NPV, LR+ en LR-	Repartitie samples in: 144 wild type, 12 heterozygoot mutant en 56 heterozygoot mutant voor C282Y en 62 wild type, 13 heterozygoot 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 armen, 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	-	Caucasiërs met ijzerstapeling, verdacht van hemochromatose, of familie van waarschijnlijk patiënten; RCT's, cohorten en patiënt-controle onderzoeken, economische evaluatiestudies	DNA onderzoek	Controlepopulatie (Caucasisch), of controle-test 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, onvergelykbare 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 transfer-	Een behoorlijk aandeel van homozygote familieleden van patiënten met hemochromatose hebben klinische	Mogelijke onvergelykbaarheid met NL patiënten, beperkte be-	

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	rine saturatie en mannelijke familieleden Bij vrouwen lagere transferrine saturatie bij de vrouwelijke familieleden Lever ijzerstapeling 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	schrijving 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 osteoartritis tussen C282Y en compound heterozygote hemochromatose	-	306 leden van hemochromatose patiëntenvereniging, 47% vrouw, gem lft 60	-	-	Prevalentie osteoartritis, gewrichtserving, 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 ijzerstapeling doet dalen	Niet specifiek vermeld, tot 10 maal aderlatingen rapportage alle variabelen, daarna elke 6 maanden	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 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 ijzerstapeling 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 onvergelykbare 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 leverbipt	-	171 patiënten, waarvan 133 mannen; gem lft 46,5 (range 27-75). Indicatie voor leverbiopsie: ijzerstofwisselingsziekte (n=75), hepatitis C (n=62), chronische hypertransaminasemie (n=34)	1,5-T of 1-T MRI, Gandon methode	Biopsie, gestandaardiseerd	sens, spec, voorstellende waarden	transferrine saturatie < 40%	De Rennes methode is bruikbaar om ijzerstapeling uit te sluiten of aan te tonen, maar heeft de neiging de ijzerstapeling te 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 gesteld door niet-specialist.	Abnormale ijzerwaarden leiden vaak tot misdiagnose hereditaire hemochromatose, incl. onterechte behandeling, vooral bij secundaire ijzerstapeling 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
																		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 ijzerstapeling bij toenemende leeftijd	-	64 volwassen patiënten met hereditaire hemochromatose, 6 kinderen	-	-	Invloed van CD8+ T-lymfocyten op ijzerstapeling	Niet hier vermeld, want geen data over schade bij stellen diagnose; past niet bij uitgangsvraag	CD8+ T-lymfocyten profiel kan een effectmodifier zijn voor ijzerstapeling 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-ervangingskliniek, UK	Dwarsdoorsnede onderzoek	Bepalen dragerschap bij patiënten die een reumatologie / gewrichts-ervangingskliniek bezoeken en vergelijking met lokale controlepopulatie	-	161 patiënten van reumatologie of gewrichts-ervangingskliniek, 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-ervangingskliniek 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, osteoartritis, gewrichtsvervang: 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 gewrichtsvervang	Patiënten met hereditaire hemochromatose hebben een verhoogd risico op artropathie en gewrichtsvervang, hun verwanten hebben dat niet	Goed uitgevoerde studie, mogelijk beperkte follow-up	
El-Serag	2000	x								-	Kosteneffectiviteitsstudie met beslismodel	Bepalen kosteneffectiviteit 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 leverijzerstapeling en cirrose en hepa-	-	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
										tose patiënten, Australië		toecellulair 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 hereditaire hemochromatose, 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 observationeel onderzoek	Vergelijken magnetische ijzer detector susceptometer met MRI voor kwantificeren ijzerstapeling	-	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 ijzerstapeling 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 dragers genmutatie	Dwarsdoorsnede onderzoek	Bepalen klinische, biochemische en histologische penetrantie 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 \geq 300 μ g/L, bij vrouwen bij 29% \geq 200 μ g/L. Transferrine saturatie index \geq 52% bij 58% van de mannen en bij 46% van de vrouwen. Abnormale leverenzymen bij 32% van de mannen en bij 6% van	Bij minder dan 1% van gescreende familieleden gevoerde leveraandoening, maar bij 42% van personen met een biopsie had histologische tekenen van ijzerstapeling in de lever. Genetische en biochemische	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
																		de vrouwen. 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. Bij beperkt deel patiënten lever histologie bepaald. Bij 38% matig tot ernstige lever ijzerstapeling. 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. Bij 139 patiënten diagnose hereditaire hemochromatose gesteld, van wie er 60% flebotomie ondergingen.	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							Populatie onderzoek, Australië	Prospectief cohort onderzoek	Beschrijven natuurlijk beloop serum ijzer concentratie en ijzerstapelingsziekte 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 ijzerstapelingsziekte	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 protonpompremmers 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 protonpompremmer, gedurende 7 dagen	-	Retrospectief: verband protonpompremmers en ijzerstapeling. Prospectief: ijzerabsorptie	Retrospectief: aantal flebotomieën per jaar: voor protonpompremmer: gem 2,5 (sd 0,2), tijdens gebruik protonpompremmer: 0,5 (sd 0,2); p<0,001. Prospectief: gebruik protonpompremmer 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 de 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 screenings-	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>	strategie voor familieleden van patiënten te ontwikkelen.		
Jacobs	2007	x								Vergelijking familie van patiënten met	Observationeel onderzoek, dwars-	Vergelijken morbiditeit en mortaliteit bij eerste graads verwanten van C282Y homozygote patiënten	-	735 1e graads verwanten van 224 C282Y homozygote patiënten, vergeleken met 735 con-	-	-	Gezondheid, medicatiegebruik, morbiditeit, ijzerparameters, mortaliteit	Algemene gezondheid slechter bij familieleden patiënten dan bij algemene bevolking (diverse parameters)	Morbiditeit bij 1e graads verwanten van patiënten met hereditaire hemochromatose C282Y	Mogelijk selectieve populatie bij familieleden (beperkte res-	

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	doorsnede onderzoek	met hereditaire hemochromatose met die van de algemene bevolking		troles uit de Nijmegen Biomedical Study; 43% man, gem lft 48 (range 18-97)				<p>voor fysieke 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).</p> <p>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)</p> <p>Transferrine saturatie >50%: familieleden 29,4%, algemene bevolking: 4,2%; verschil: 25,3% (95%BI: 20,5-30,1).</p> <p>Serum ferritine boven normaal: familieleden 40,7%, algemene bevolking: 21,2%; verschil: 16,5 (95%BI: 9,7-23,3).</p> <p>Geen verschil in mortaliteit tussen beide groepen.</p>	homozygoot is hoger dan bij gemaakte controles.	pons), enigszins onvergelijkbare 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 to- taal 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 patiënten met alcoholische le- vercirrose was deze associatie sterker (OR: 4,06; 95%BI: 2,08- 7,92). Deze associatie werd niet gezien bij H63D mutaties.	C282Y mutatie is ge- associeerd met hep- atocellulair carci- noom, vooral bij Eu- ropese patiënten met alcoholische le- vercirrose.	Behoorlijk groot, be- perkte weer- gave metho- dologie, geen beoordeling kwaliteit geïn- cludeerde studies, hete- rogeniteit, imprecisie	
Kingston	2007	x								Labora- torium, UK	Dwars- door- snede onder- zoek	Beschrijven single multiplex PCR om 3 HFE varianten te testen	-	5327 bloed sam- ples, met genoty- pes vergelijkbaar met bloeddonoren (≈ algemene bevol- king), waarvan 400 duplicaat tests	PCR en analyse met Ge- neScans	-	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. testkarakteris- ties. Diverse be- schrijvingen relaties klinische sympto- men/verdenking en genetische testuitslag; minder relevant voor uitgangsvraag	Met de PCR en Ge- noScan kunnen HFE- mutaties goed wor- den vastgelegd. Ge- netische hemochro- matose kan niet al- leen op basis van kli- nische symptomen worden vastgesteld.	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 me- thode om ijzer- stapeling in de le- ver te detecteren en kwantificeren, als alternatief voor leverbiopsie	-	23 patiënten, 16 man, gem lift 40, sd 16, met klini- sche verdenking ij- zerstapeling in de lever, verdenking ijzerstapeling o.b.v. laboratoriumon- derzoek (verhoogd ijzer, transferrine saturatie en serum	T-1 MRI, gestan- daardi- seerd	Leverbi- opt, ge- stan- daardi- seerd	Correlatie tus- sen beide me- thoden	Correlatie tussen MRI score en ijzerconcent- ratie 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 alleen mogelijk bij ernstige ijzerstapeling > 150 mmol/kg. Leverbi- opsie is dan ook no- dig om cirrose uit te sluiten	Groot, zeer weinig patiën- ten, 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 he-	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 gebruikt worden als klinisch hulpmiddel. Er is geen drempel waarboven genetisch onderzoek per se geïndiceerd is	Zeer groot, weinig specifieke data, selectieve patiëntenpopulatie, mogelijk	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
										mochromatose 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		niet vergelijkbaar met NL, weinig beschrijving 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 absolute niet representatief en niet vergelijkbaar met patiëntengroep, veel verstoringen variabelen (bijv. leeftijd), imprecisie van de resultaten	
Morrison	2003				x					6 tertiaire klinieken, VS	Retrospectief onderzoek	Identificeren eenvoudige klinische en laboratoriumparameters om	-	182 patiënten met hemochromatose fenotype, zonder andere oorzaken van leverziekte of	-	-	Vergelijking klinische en laboratoriumparameters tussen patiënten met	Sterke associatie serumferritine < 1000 µg/L en afwezigheid cirrose/fibrose. Geen associatie met leeftijd	Patiënten met hemochromatose en serum ferritine < 1000 µg/L hebben een kleine kans op	Groot, retrospectief design, geen vergelijking, mogelijk geen	

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
												gevorderde fibrose te voorspellen bij VS patiënten met fenotype hemochromatose		ijzerstapeling, of andere risicofactoren. Gem lft 51 (sd 12), 74% man, 81% homozygoot C282Y, 22% bridging fibrose of cirrose			en zonder fibrose of cirrose	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)	cirrose. Leverbiopsie zou onnodig kunnen zijn bij deze groep patiënten	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 ijzerstapeling: verhoogde	-	-	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). Met bewezen ijzerstapeling: OR: 42,0 (95%BI:	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 en forse 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
														serum ijzermarkers geassocieerd met verhoogde lever ijzer index en/of andere verhoogde ijzerwaarden in leverbiopsie, of flebotomie; bij afwezigheid van andere oorzaken.				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)			
Nelson	2001	x								Familie onderzoek, 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 zussen ook: OR: 2,10 (p=0,03).	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
																		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	Retrospectief cohortonderzoek	Onderzoeken impact vroege diagnose en ijzerverwijdering 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	Retrospectief cohortonderzoek	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 kortere levensverwachting, ook als de	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 (patiënt), STUDIE-PROTOCOL	Vergelijking prevalentie symptomen en ziektekenmerken 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 $\mu\text{g/L}$, verhoogde transferrine saturatie nu of in verleden. Geen vene sectie in de laatste 2 jaar, geen hemochromatose door andere genotypes,	Erythrocytaferese, elke 3 weken totdat serum ferritine $< 300 \mu\text{g/L}$ is	Schijn-behandeling, plasmaferese, duur vergelijkbaar met interventie-groep	Modified Fatigue Impact Scale, Medical Outcomes Study 36-item short form, Hospital Anxiety and Depression Scale, Arthritis Impact Measurement Scales 2 short form, markers	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 risicofactoren voor lever schade (zoals hepatitis, excessieve alcoholconsumptie), geen zwangerschap			voor lever schade, elastografie, hepascor, fibrometer, oxidatieve stress meter				
Paris	1999								x	Universitair ziekenhuis, België	Retrospectief cohortonderzoek	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	Retrospectief 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 sequentieanalyse 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 sequentieanalyse 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 met	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
																		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 (myocard infarct, 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 subgroupanalyse, 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, gem lft 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 ($p = 0,002$). Behandelsinterval 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 €2669 en voor erythrocytaferese €775	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 osteoarthritis en HFE gen mutaties	-	176 patiënten met osteoarthritis 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 osteoarthritis dan bij algemene bevolking (12,5% vs 7,8%; p=0,029), vooral bij personen > 65 jaar.	Verhoogd risico op osteoarthritis bij patiënten met heterozygote C282Y mutatie, mogelijk geassocieerd met ontstaan osteoarthritis op oudere leeftijd	Kleine aantallen patiënten in diverse subgroepen, door design geen oorzakelijk verband te concluderen	Niet bekend of dragers gemuteerde genen 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
Runge	2016	x								Academisch centrum, NL	Retrospectief 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, hemoglobino-	-	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 geselecteerde studies, vanwege problemen met rekrutering patiënten, geen drempel-	

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	
												thie en myelodysplastisch syndroom. En onderzoeken effect verschillende MRI kenmerken op diagnostische accuratesse									waarde tevooren 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 linkerventrikelfunctie 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 uiting 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, Australië/Azië	Dwarsdoorsnede onderzoek	Beschrijven niet-invasieve methode om lever ijzerconcentratie te bepalen met MRI	-	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 mg/g: sens MRI 0,94 (95%BI 0,86-0,97), spec 1,00 (95% BI	Hoge sens en spec bij klinisch relevante afkapwaarden lever ijzerconcentratie	Patiënten waarschijnlijk niet vergelijkbaar met NL, geen diagnose patiënten bekend,		

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
																		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)		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 gerelateerd 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 hemochromatose en ijzerstapeling	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 groepen. Geen verschil in bijwerkingen. Geen verschil in totale behandelduur.	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 de kosten van erythrocytaferese zijn hoger.	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
																		Materiaalkosten per patiënt tot bereiken doel ferritineconcentratie: € 232 bij flebotomie en € 691 bij erythrocytaferese (p<0,001)			
Tziomalos	2010	x								-	Systematische review	Onderzoeken rol MRI in bepalen lever ijzerconcentratie bij patiënten met thalassemie, andere hemoglobinopathieën, 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 searchdatum meta-analyse Neghina, 2011; 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	
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 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 protonpompremmers gebruiken: $r = 0,453$ ($p < 0,001$)	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.		hier exclusie
Walsh	2006	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	
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'. Leverbipt bij 7%, bij 50% daarvan verhoogde leverenzymen; 1 patiënt met minimale fibrose en 1 met matige fibrose; geen cirrose of hepatocellulair carcinoom. Bij 67% glucoselevel geprikt, 10% daarvan diabetes.	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.		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
Wood	2013								x	Patiëntendatabase, Australië	Patiëntcontrole onderzoek	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

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, pre-		Cases: Mutaties en ijzerstatus	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												
		mature amenorroe of 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		Controles: Vragenlijst, lichamelijk 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		C282Tyr 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 30e, 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 zodig 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 narratieve 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 bi-opt. 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							
Waalens (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
Saló 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%

2201 **Bijlage 7. Kennislacunes**

- 2202 • Het is niet bekend wat de diagnostische accuratesse is van diagnostisch aderlaten bij patiënten met de
2203 klinische verdenking hemochromatose, voor het stellen van de diagnose hereditaire hemochromatose.
- 2204 • Het is niet bekend wat de beste vervolgstategie is bij patiënten met een (sterk) verhoogd ferritine en
2205 een normale TSAT bij een met MRI gevonden LIC > 50 µmol/g droog gewicht en de afwezigheid van
2206 homozygotie van de C282Y mutatie in het HFE-gen.
- 2207 • Er is geen goed bewijs beschikbaar over de ideale (ferritine)drempel voor het starten met aderlaten
2208 bij patiënten met hemochromatose.
- 2209 • Er is geen goed bewijs voor de waarde van ferritine waarboven gestart moet worden met aderlaten
2210 bij patiënten met hereditaire hemochromatose.
- 2211 • Er is geen goed bewijs voor een optimale streefwaarde van het ferritine in de depletie- en onder-
2212 houdsfase, en voor TSAT als biomarker om individueel maatwerk te leveren.
- 2213 • Het is niet bekend of er orgaanschade onderzoek moet worden gedaan bij patiënten waarbij de dia-
2214 gnose HH is gesteld en waarbij er geen klachten zijn die op orgaanschade wijzen.
- 2215 • Het is onbekend wat de voorspellende waarde is van de combinatie van symptomen voor het optre-
2216 den van HH en er is geen duidelijkheid over de relatie tussen klachten en de ijzerparameters.
- 2217 • De relatie tussen homozygotie, ijzerstapeling en daadwerkelijke klinische effecten is nog onduidelijk.

2218

2219 **Bijlage 8. Voorstel voor indicatoren**

- 2220 • Percentage patiënten dat DNA-onderzoek krijgt, van het totaal aantal patiënten met verhoogd ferri-
- 2221 fine (boven de normaalwaarden die worden opgegeven door het laboratorium) en TSAT >45%.
- 2222 • Percentage patiënten dat middels echografie van de lever gescreend wordt op hepatocellulair carci-
- 2223 noom, van het totaal aantal patiënten met cirrose als gevolg van hereditaire hemochromatose.
- 2224 • Percentage patiënten met hereditaire hemochromatose dat een levertransplantatie krijgt op basis van
- 2225 levercirrose.
- 2226 • Percentage patiënten met hepatocellulair carcinoom bij niet eerder ontdekte hemochromatose.

2227

- 2228 **Bijlage 9. Implementatieplan**
2229 [wordt ingevuld na vaststelling aanbevelingen]
2230

Bijlage 10. Referenties

- 2231
2232 1. (NIV) NIV, Laboratoriumgeneeskunde NVvKCe, Laboratoriumdiagnostiek VA. Richtlijn Hereditaire Hemochromatose. Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose. 2007.
- 2233 2. De Beer JJA, Kuijpers T. Toepassen GRADE in Nederland. 2012.
- 2234 3. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996;13(4):399-408.
- 2235 4. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol.* 2001;154(3):193-206.
- 2236 5. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. *Hum Mutat.* 2000;15(1):7-12.
- 2237 6. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2383-97.
- 2238 7. Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem.* 2006;52(6):950-68.
- 2239 8. Beutler E. The HFE Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis. *Blood.* 2003;101(9):3347-50.
- 2240 9. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol.* 2000;33(3):485-504.
- 2241 10. Edwards CQ, Ajioka RS, Kushner JP. Hemochromatosis: a genetic definition. In: Barton JC, Edwards CQ, editors. *Hemochromatosis Genetics, pathophysiology, diagnosis: Cambridge university press; 2000.* p. 8-11.
- 2242 11. Powell LW, Dixon JL, Hewett DG. Role of early case detection by screening relatives of patients with HFE-associated hereditary haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(2):221-34.
- 2243 12. Tavill AS, American Association for the Study of Liver D, American College of G, American Gastroenterological A. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology.* 2001;33(5):1321-8.
- 2244 13. Brissot P, de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:36-41.
- 2245 14. Swinkels DW, Jacobs EM. [From gene to disease; HFE-mutations in primary haemochromatosis]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003;147(14):652-6.
- 2246 15. Mura C, Ragueneo O, Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood.* 1999;93(8):2502-5.
- 2247 16. Best LG, Harris PE, Spriggs EL. Hemochromatosis mutations C282Y and H63D in 'cis' phase. *Clin Genet.* 2001;60(1):68-72.
- 2248 17. Lucotte G, Champenois T, Semonin O. A rare case of a patient heterozygous for the hemochromatosis mutation C282Y and homozygous for H63D. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27(5):892-3.
- 2249 18. Bergmans JP, Kemna EH, Janssen MC, Jacobs EM, Stalenhoef AF, Marx JJ, et al. [Hereditary haemochromatosis: novel genes, novel diseases and hepcidin]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151(20):1121-7.
- 2250 19. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet.* 2003;361(9358):669-73.
- 2251 20. Ganz T. Hepcidin--a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(2):171-82.
- 2252 21. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, et al. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet.* 2003;34(1):97-101.
- 2253 22. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306(5704):2090-3.
- 2254 23. Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing, and Management of Hemochromatosis: 15 Years Since Hepcidin. *Gastroenterology.* 2015;149(5):1240-51 e4.
- 2255 24. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood.* 2016;127(23):2809-13.
- 2256 25. Finch SC, Finch CA. Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. A. Iron metabolism in hemochromatosis. *Medicine (Baltimore).* 1955;34(4):381-430.
- 2257 26. Moirand R, Adams PC, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med.* 1997;127(2):105-10.
- 2258 27. Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Birgens H, Nordestgaard BG. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood.* 2004;103(8):2914-9.
- 2259 28. Asberg A, Hveem K, Thorstensen K, Ellekjer E, Kannelonning K, Fjosne U, et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(10):1108-15.
- 2260 29. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet.* 2002;359(9302):211-8.
- 2261 30. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med.* 1999;341(10):718-24.
- 2262 31. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):294-301.

- 2293 32. van Dijk BA, Kemna EH, Tjalsma H, Klaver SM, Wiegerinck ET, Goossens JP, et al. Effect of the new HJV-L165X
2294 mutation on penetrance of HFE. *Blood*. 2007;109(12):5525-6.
- 2295 33. Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, Beil TL, Smith PR. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic re-
2296 view for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2006;145(3):209-23.
- 2297 34. Asberg A, Hveem K, Kruger O, Bjerve KS. Persons with screening-detected haemochromatosis: as healthy as the
2298 general population? *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(6):719-24.
- 2299 35. Schumacher HR, Jr. Hemochromatosis and Arthritis. *Arthritis Rheum*. 1964;7:41-50.
- 2300 36. ElMBERG M, Hultcrantz R, Simard JF, Carlsson A, Askling J. Increased risk of arthropathies and joint replacement
2301 surgery in patients with genetic hemochromatosis: a study of 3,531 patients and their 11,794 first-degree relatives. *Arthri-
2302 tis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):678-85.
- 2303 37. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Engelbrecht M, Schoniger-Hekele M, et al. Hereditary hemochro-
2304 matosis as a risk factor for joint replacement surgery. *Am J Med*. 2010;123(7):659-62.
- 2305 38. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Manger B, Englbrecht M, et al. Musculoskeletal disease burden of
2306 hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(12):3792-8.
- 2307 39. Wang Y, Gurrin LC, Wluka AE, Bertalli NA, Osborne NJ, Delatycki MB, et al. HFE C282Y homozygosity is associ-
2308 ated with an increased risk of total hip replacement for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):872-8.
- 2309 40. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with
2310 hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med*. 1999;106(6):619-24.
- 2311 41. Waalen J, Felitti V, Gelbart T, Ho NJ, Beutler E. Prevalence of hemochromatosis-related symptoms among indivi-
2312 duals with mutations in the HFE gene. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(6):522-30.
- 2313 42. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Etemad M, Koller M, Kostner K, Georg P, et al. HFE genotyping demonstrates a sig-
2314 nificant incidence of hemochromatosis in undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(1):7-12.
- 2315 43. Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, et al. Bone and joint involvement in
2316 genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol*. 1997;24(9):1809-13.
- 2317 44. Dymock IW, Hamilton EB, Laws JW, Williams R. Arthropathy of haemochromatosis. Clinical and radiological ana-
2318 lysis of 63 patients with iron overload. *Ann Rheum Dis*. 1970;29(5):469-76.
- 2319 45. Hamilton E, Williams R, Barlow KA, Smith PM. The arthropathy of idiopathic haemochromatosis. *Q J Med*.
2320 1968;37(145):171-82.
- 2321 46. Hirsch JH, Killien FC, Troupin RH. The arthropathy of hemochromatosis. *Radiology*. 1976;118(3):591-6.
- 2322 47. McCarthy GM, Rosenthal AK, Carrera GF. Hemochromatosis-like arthropathy in diabetes mellitus without hemo-
2323 chromatosis. *J Rheumatol*. 1996;23(8):1453-6.
- 2324 48. Lasserre C, Pauzat D, Derennes R. Osteoarthritis of the trapezio-metacarpal joint. *J Bone Joint Surg Br*.
2325 1949;31B(4):534-6, illust.
- 2326 49. Conte D, Manachino D, Colli A, Guala A, Aimo G, Androletti M, et al. Prevalence of genetic hemochromatosis in
2327 a cohort of Italian patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1998;128(5):370-3.
- 2328 50. Dubois-Laforgue D, Caillat-Zucman S, Djilali-Saiah I, Larger E, Mercadier A, Boitard C, et al. Mutations in HFE, the
2329 hemochromatosis candidate gene, in patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1371-2.
- 2330 51. Frayling T, Ellard S, Grove J, Walker M, Hattersley AT. C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and
2331 type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;351(9120):1933-4.
- 2332 52. Mainous AG, 3rd, Gill JM, Pearson WS. Should we screen for hemochromatosis? An examination of evidence of
2333 downstream effects on morbidity and mortality. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1769-74.
- 2334 53. Turnbull AJ, Mitchison HC, Peaston RT, Lai LC, Bennett MK, Taylor R, et al. The prevalence of hereditary haemo-
2335 chromatosis in a diabetic population. *Qjm*. 1997;90(4):271-5.
- 2336 54. Cadet E, Capron D, Perez AS, Crepin SN, Arlot S, Ducroix JP, et al. A targeted approach significantly increases
2337 the identification rate of patients with undiagnosed haemochromatosis. *J Intern Med*. 2003;253(2):217-24.
- 2338 55. Hramiak IM, Finegood DT, Adams PC. Factors affecting glucose tolerance in hereditary hemochromatosis. *Clin
2339 Invest Med*. 1997;20(2):110-8.
- 2340 56. Ryan E, Byrnes V, Coughlan B, Flanagan AM, Barrett S, O'Keane JC, et al. Underdiagnosis of hereditary haemo-
2341 chromatosis: lack of presentation or penetration? *Gut*. 2002;51(1):108-12.
- 2342 57. Deugnier Y, Jouanolle AM, Chaperon J, Moirand R, Pithois C, Meyer JF, et al. Gender-specific phenotypic expres-
2343 sion and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9396 French people. *Br J Haematol*.
2344 2002;118(4):1170-8.
- 2345 58. Tweed MJ, Roland JM. Haemochromatosis as an endocrine cause of subfertility. *Bmj*. 1998;316(7135):915-6.
- 2346 59. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med*.
2347 1991;90(4):445-9.
- 2348 60. Charlton RW, Abrahams C, Bothwell TH. Idiopathic hemochromatosis in young subjects. Clinical, pathological, and
2349 chemical findings in four patients. *Arch Pathol*. 1967;83(2):132-40.
- 2350 61. Gezondheidsraad. Vroege opsporing van ijzerstapelingsziekte. Den Haag: Gezondheidsraad; 1999.
- 2351 62. Haematology. BCfSi. Genetic Haemochromatosis. . 2000.
- 2352 63. Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin
2353 saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*.
2354 2005;143(7):522-36.

- 2355 64. Swinkels DW. Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. *Ned Tijdschr Klin Chem.* 2003;28:124-
2356 44.
- 2357 65. Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, Larsen LE, Appleyard M, Frandsen M, et al. Prevalence of he-
2358 reditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet.* 2001;358(9291):1405-9.
- 2359 66. Ridefelt P, Larsson A, Rehman JU, Axelsson J. Influences of sleep and the circadian rhythm on iron-status indices.
2360 *Clin Biochem.* 2010;43(16-17):1323-8.
- 2361 67. Dallman PR. Diagnosis of anemia and iron deficiency: analytic and biological variations of laboratory tests. *Am J*
2362 *Clin Nutr.* 1984;39(6):937-41.
- 2363 68. Edwards CQ, Griffen LM, Kaplan J, Kushner JP. Twenty-four hour variation of transferrin saturation in treated
2364 and untreated haemochromatosis homozygotes. *J Intern Med.* 1989;226(5):373-9.
- 2365 69. Sinniah R, Daggart JR, Neill DW. Diurnal variations of the serum iron in normal subjects and in patients with hae-
2366 mochromatosis. *Br J Haematol.* 1969;17(4):351-8.
- 2367 70. Olsson KS, Eriksson K, Ritter B, Heedman PA. Screening for iron overload using transferrin saturation. *Acta Med*
2368 *Scand.* 1984;215(2):105-12.
- 2369 71. Cavill I, Jacobs A, Worwood M. Diagnostic methods for iron status. *Ann Clin Biochem.* 1986;23 (Pt 2):168-71.
- 2370 72. Gambino R, Desvarieux E, Orth M, Matan H, Ackattupathil T, Lijoi E, et al. The relation between chemically mea-
2371 sured total iron-binding capacity concentrations and immunologically measured transferrin concentrations in human serum.
2372 *Clin Chem.* 1997;43(12):2408-12.
- 2373 73. Gottschalk R, Wigand R, Dietrich CF, Oremek G, Liebisch F, Hoelzer D, et al. Total iron-binding capacity and se-
2374 rum transferrin determination under the influence of several clinical conditions. *Clin Chim Acta.* 2000;293(1-2):127-38.
- 2375 74. Kasvosve I, Delanghe J. Total iron binding capacity and transferrin concentration in the assessment of iron status.
2376 *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(10):1014-8.
- 2377 75. Capellini D, Lo S, Swinkels DW. Hemoglobin, iron and bilirubin. In: Rifai, Horvath, Wittwer, editors. *Tietz Textbook*
2378 *of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* Ed.6: Elsevier; 2018.
- 2379 76. Adams PC, Bhayana V. Unsaturated iron-binding capacity: a screening test for C282Y hemochromatosis? *Clin*
2380 *Chem.* 2000;46(11):1870-1.
- 2381 77. Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE, Barr R, Bamford A, Chakrabarti S. Population screening for hemochromatosis:
2382 a comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary blood
2383 donors. *Hepatology.* 2000;31(5):1160-4.
- 2384 78. Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton RD, et al. HFE mutations, iron deficiency and
2385 overload in 10,500 blood donors. *Br J Haematol.* 2001;114(2):474-84.
- 2386 79. Murtagh LJ, Whiley M, Wilson S, Tran H, Bassett ML. Unsaturated iron binding capacity and transferrin saturation
2387 are equally reliable in detection of HFE hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):2093-9.
- 2388 80. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys*
2389 *Acta.* 2010;1800(8):760-9.
- 2390 81. Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, et al. Plasma ferritin determination as a diagnos-
2391 tic tool. *West J Med.* 1986;145(5):657-63.
- 2392 82. Ferraro S, Mozzi R, Panteghini M. Reevaluating serum ferritin as a marker of body iron stores in the traceability
2393 era. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(11):1911-6.
- 2394 83. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload,
2395 and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.*
2396 2001;96(8):2448-55.
- 2397 84. Halliday JW, Powell LW. Ferritin metabolism and the liver. *Semin Liver Dis.* 1984;4(3):207-16.
- 2398 85. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care.*
2399 2004;27(10):2422-8.
- 2400 86. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic
2401 iron overload. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1155-63.
- 2402 87. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with
2403 normal transferrin saturation. *Lancet.* 1997;349(9045):95-7.
- 2404 88. Piperno A, Trombini P, Gelosa M, Mauri V, Pecci V, Vergani A, et al. Increased serum ferritin is common in men
2405 with essential hypertension. *J Hypertens.* 2002;20(8):1513-8.
- 2406 89. Rossi E, Bulsara MK, Olynyk JK, Cullen DJ, Summerville L, Powell LW. Effect of hemochromatosis genotype and
2407 lifestyle factors on iron and red cell indices in a community population. *Clin Chem.* 2001;47(2):202-8.
- 2408 90. Swinkels DW, Marx JJ. [Diagnosis and treatment of primary hemochromatosis]. *Ned Tijdschr Geneeskd.*
2409 1999;143(27):1404-8.
- 2410 91. Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J He-*
2411 *patol.* 2015;7(2):177-88.
- 2412 92. McDonnell SM, Phatak PD, Felitti V, Hover A, McLaren GD. Screening for hemochromatosis in primary care set-
2413 tings. *Ann Intern Med.* 1998;129(11):962-70.
- 2414 93. McCullen MA, Crawford DH, Dimeski G, Tate J, Hickman PE. Why there is discordance in reported decision thresh-
2415 olds for transferrin saturation when screening for hereditary hemochromatosis. *Hepatology.* 2000;32(6):1410-1.

- 2416 94. McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, Webb SJ, Leggett BA, Jazwinska EC, et al. Distribution of transferrin
2417 saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology*.
2418 1998;114(3):543-9.
- 2419 95. Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF, Dunnigan K, O'Leary MT, Braggins C, et al. Prevalence of hereditary hemo-
2420 chromatosis in 16031 primary care patients. *Ann Intern Med*. 1998;129(11):954-61.
- 2421 96. de Swart L, Hendriks JC, van der Vorm LN, Cabantchik ZI, Evans PJ, Hod EA, et al. Second international round
2422 robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron and labile plasma iron in patients with iron-overload disor-
2423 ders. *Haematologica*. 2016;101(1):38-45.
- 2424 97. Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1202:1-9.
- 2425 98. Maas RP, Voets PJ, de Swart L, Swinkels DW. [Non-transferrin-bound iron: a promising biomarker in iron over-
2426 load disorders]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2013;157(49):A6258.
- 2427 99. Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R, Zhang W, Chan A, Biel T, et al. SLC39A14 Is Required for the Develop-
2428 ment of Hepatocellular Iron Overload in Murine Models of Hereditary Hemochromatosis. *Cell Metab*. 2015;22(1):138-50.
- 2429 100. Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P. The evaluation of hyperferritinemia: an updated strategy based on ad-
2430 vances in detecting genetic abnormalities. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1185-94.
- 2431 101. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepa-
2432 tol*. 2010;53(1):3-22.
- 2433 102. Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, Fairbanks VF, Mitros FA. Practice guideline development task force of the
2434 College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta*. 1996;245(2):139-200.
- 2435 103. Saddy R, Feingold J. Idiopathic haemochromatosis: an autosomal recessive disease. *Clin Genet*. 1974;5(3):234-
2436 41.
- 2437 104. Simon M, Bourel M, Genetet B, Fauchet R. Idiopathic hemochromatosis. Demonstration of recessive transmission
2438 and early detection by family HLA typing. *N Engl J Med*. 1977;297(19):1017-21.
- 2439 105. Milman N, Graudal N, Nielsen LS, Fenger K. HLA determinants in 70 Danish patients with idiopathic haemochro-
2440 matosis. *Clin Genet*. 1988;33(4):286-92.
- 2441 106. Dadone MM, Kushner JP, Edwards CQ, Bishop DT, Skolnick MH. Hereditary hemochromatosis. Analysis of labora-
2442 tory expression of the disease by genotype in 18 pedigrees. *Am J Clin Pathol*. 1982;78(2):196-207.
- 2443 107. Valberg LS, Lloyd DA, Ghent CN, Flanagan PR, Sinclair NR, Stiller CR, et al. Clinical and biochemical expression
2444 of the genetic abnormality in idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1980;79(5 Pt 1):884-92.
- 2445 108. Beutler E. Genetic irony beyond haemochromatosis: clinical effects of HLA-H mutations. *Lancet*.
2446 1997;349(9048):296-7.
- 2447 109. Edwards CQ, Griffen LM, Ajioka RS, Kushner JP. Screening for hemochromatosis: phenotype versus genotype.
2448 *Semin Hematol*. 1998;35(1):72-6.
- 2449 110. Aguilar Martinez P, Biron C, Blanc F, Masméjean C, Jeanjean P, Michel H, et al. Compound heterozygotes for he-
2450 mochromatosis gene mutations: may they help to understand the pathophysiology of the disease? *Blood Cells Mol Dis*.
2451 1997;23(2):269-76.
- 2452 111. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the
2453 molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2016;24(4):479-95.
- 2454 112. Piubelli C, Castagna A, Marchi G, Rizzi M, Busti F, Badar S, et al. Identification of new BMP6 pro-peptide mutati-
2455 ons in patients with iron overload. *Am J Hematol*. 2017;92(6):562-8.
- 2456 113. Arya N, Chakrabarti S, Hegele RA, Adams PC. HFE S65C variant is not associated with increased transferrin sa-
2457 turation in voluntary blood donors. *Blood Cells Mol Dis*. 1999;25(5-6):354-7.
- 2458 114. Beutler E, Felitti VJ, Ho NJ, Gelbart T. Commentary on HFE S65C variant is not associated with increased trans-
2459 ferrin saturation in voluntary blood donors by Naveen Arya, Subrata Chakrabarti, Robert A. Hegele, Paul C. Adams.
2460 *Blood Cells Mol Dis*. 1999;25(5-6):358-60.
- 2461 115. Acton RT, Barton JC. HFE genotype frequencies in consecutive reference laboratory specimens: comparisons
2462 among referral sources and association with initial diagnosis. *Genet Test*. 2001;5(4):299-306.
- 2463 116. Adams PC. The natural history of untreated HFE-related hemochromatosis. *Acta Haematol*. 2009;122(2-3):134-9.
- 2464 117. Aguilar-Martinez P, Bismuth M, Picot MC, Thelcide C, Pageaux GP, Blanc F, et al. Variable phenotypic presen-
2465 tation of iron overload in H63D homozygotes: are genetic modifiers the cause? *Gut*. 2001;48(6):836-42.
- 2466 118. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in
2467 HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):221-30.
- 2468 119. Badar S, Busti F, Ferrarini A, Xumerle L, Bozzini P, Capelli P, et al. Identification of novel mutations in hemochro-
2469 matosis genes by targeted next generation sequencing in Italian patients with unexplained iron overload. *Am J Hematol*.
2470 2016;91(4):420-5.
- 2471 120. Barton JC, Wiener HW, Acton RT, Go RC. HLA haplotype A 03-B 07 in hemochromatosis probands with HFE
2472 C282Y homozygosity: frequency disparity in men and women and lack of association with severity of iron overload. *Blood
2473 Cells Mol Dis*. 2005;34(1):38-47.
- 2474 121. Branco CC, Gomes CT, De Fez L, Bulhoes S, Brillhante MJ, Pereirinha T, et al. Carriers of the Complex Allele HFE
2475 c.[187C>G;340+4T>C] Have Increased Risk of Iron Overload in Sao Miguel Island Population (Azores, Portugal). *PLoS
2476 ONE*. 2015;10(10):e0140228.
- 2477 122. Dever JB, Mallory MA, Mallory JE, Wallace D, Kowdley KV. Phenotypic characteristics and diagnoses of patients
2478 referred to an iron overload clinic. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):803-7.

- 2479 123. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, Osborne NJ, Constantine CC, McLaren CE, et al. HFE C282Y/H63D com-
2480 pound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*. 2009;50(1):94-101.
- 2481 124. Hellerbrand C, Bosserhoff AK, Seegers S, Lingner G, Wrede C, Lock G, et al. Mutation analysis of the HFE gene
2482 in German hemochromatosis patients and controls using automated SSCP-based capillary electrophoresis and a new PCR-
2483 ELISA technique. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(11):1211-6.
- 2484 125. Holmstrom P, Marmur J, Eggertsen G, Gafvels M, Stal P. Mild iron overload in patients carrying the HFE S65C
2485 gene mutation: a retrospective study in patients with suspected iron overload and healthy controls. *Gut*. 2002;51(5):723-
2486 30.
- 2487 126. Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton RD, et al. HFE mutations, iron deficiency and
2488 overload in 10,500 blood donors. *Br J Haematol*. 2001;114(2):474-84.
- 2489 127. Lim EM, Rossi E, De Boer WB, Reed WD, Jeffrey GP. Hepatic iron loading in patients with compound heterozy-
2490 gous HFE mutations. *Liver Int*. 2004;24(6):631-6.
- 2491 128. Mainous AG, 3rd, Wright RU, Hulihan MM, Twal WO, McLaren CE, Diaz VA, et al. Telomere length and elevated
2492 iron: the influence of phenotype and HFE genotype. *Am J Hematol*. 2013;88(6):492-6.
- 2493 129. Milman N, Koefoed P, Pedersen P, Nielsen FC, Eiberg H. Frequency of the HFE C282Y and H63D mutations in
2494 Danish patients with clinical haemochromatosis initially diagnosed by phenotypic methods. *Eur J Haematol*.
2495 2003;71(6):403-7.
- 2496 130. Mura C, Le Gac G, Raguene O, Mercier AY, Le Guen A, Ferec C. Relation between HFE mutations and mild iron-
2497 overload expression. *Mol Genet Metab*. 2000;69(4):295-301.
- 2498 131. Neghina AM, Anghel A. Hemochromatosis genotypes and risk of iron overload--a meta-analysis. *Ann Epidemiol*.
2499 2011;21(1):1-14.
- 2500 132. Nieves-Santiago P, Cancel D, Canales D, Toro DH. Presence of hemochromatosis-associated mutations in Hispanic
2501 patients with iron overload. *P R Health Sci J*. 2011;30(3):135-8.
- 2502 133. Olynyk JK, Gan E, Tan T. Predicting iron overload in hyperferritinemia. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
2503 2009;7(3):359-62.
- 2504 134. Samarasena J, Winsor W, Lush R, Duggan P, Xie Y, Borgaonkar M. Individuals homozygous for the H63D mu-
2505 tation have significantly elevated iron indexes. *Dig Dis Sci*. 2006;51(4):803-7.
- 2506 135. Velati C, Marliani E, Rigamonti D, Barillari G, Chiavilli F, Fugiani P, et al. Mutations of the hemochromatosis gene
2507 in Italian candidate blood donors with increased transferrin saturation. *Hematol J*. 2003;4(6):436-40.
- 2508 136. Walsh A, Dixon JL, Ramm GA, Hewett DG, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. The clinical relevance of compound
2509 heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1403-
2510 10.
- 2511 137. Watkins S, Thorburn D, Joshi N, Neilson M, Joyce T, Spooner R, et al. The biochemical and clinical penetrance of
2512 individuals diagnosed with genetic haemochromatosis by predictive genetic testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.
2513 2008;20(5):379-83.
- 2514 138. Chapman BA, Horton DM, Burt MJ, Romeril KR, Walmsley TA, Grant SJ, et al. Investigation of subjects with abnor-
2515 mal iron studies: role of the hepatic iron index. *N Z Med J*. 1994;107(991):504-7.
- 2516 139. George PM, Conaghan C, Angus HB, Walmsley TA, Chapman BA. Comparison of histological and biochemical
2517 hepatic iron indexes in the diagnosis of genetic haemochromatosis. *J Clin Pathol*. 1996;49(2):159-63.
- 2518 140. Moodie SJ, Ang L, Stenner JM, Finlayson C, Khotari A, Levin GE, et al. Testing for haemochromatosis in a liver cli-
2519 nic population: relationship between ethnic origin, HFE gene mutations, liver histology and serum iron markers. *Eur J*
2520 *Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(3):223-9.
- 2521 141. Brunt EM, Olynyk JK, Britton RS, Janney CG, Di Bisceglie AM, Bacon BR. Histological evaluation of iron in liver
2522 biopsies: relationship to HFE mutations. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(7):1788-93.
- 2523 142. Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ, et al. Hemochromatosis genes and other fac-
2524 tors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood*. 2000;95(5):1565-71.
- 2525 143. Brissot P, Bourel M, Herry D, Verger JP, Messner M, Beaumont C, et al. Assessment of liver iron content in 271
2526 patients: a reevaluation of direct and indirect methods. *Gastroenterology*. 1981;80(3):557-65.
- 2527 144. Deugnier YM, Loreal O, Turlin B, Guyader D, Jouanolle H, Moirand R, et al. Liver pathology in genetic hemochro-
2528 matosis: a review of 135 homozygous cases and their bioclinical correlations. *Gastroenterology*. 1992;102(6):2050-9.
- 2529 145. Ortega L, Ladero JM, Carreras MP, Alvarez T, Taxonera C, Olivan MP, et al. A computer-assisted morphometric
2530 quantitative analysis of iron overload in liver biopsies. A comparison with histological and biochemical methods. *Pathol Res*
2531 *Pract*. 2005;201(10):673-7.
- 2532 146. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P. Noninvasive prediction of cirrhosis in
2533 C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology*. 2002;36(3):673-8.
- 2534 147. George DK, Ramm GA, Walker NI, Powell LW, Crawford DH. Elevated serum type IV collagen: a sensitive indi-
2535 cator of the presence of cirrhosis in haemochromatosis. *J Hepatol*. 1999;31(1):47-52.
- 2536 148. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, et al. Noninvasive prediction of fibrosis
2537 in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1998;115(4):929-36.
- 2538 149. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, et al. Serum ferritin level predicts
2539 advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med*. 2003;138(8):627-33.
- 2540 150. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500.

- 2541 151. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK, et al. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.[Erratum appears in Ann Intern Med. 2006 Mar
2542 7;144(5):380], [Summary for patients in Ann Intern Med. 2005 Oct 4;143(7):446; PMID: 16204158]. Ann Intern Med.
2543 2005;143(7):517-21.
- 2544 152. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis
2545 and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Disea-
2546 ses. Hepatology. 2011;54(1):328-43.
- 2547 153. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. Lancet. 2016;388(10045):706-16.
- 2548 154. Alustiza Echeverria JM, Castiella A, Emparanza JI. Quantification of iron concentration in the liver by MRI. Insights
2549 Imaging. 2012;3(2):173-80.
- 2550 155. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebillé V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores
2551 by MRI. Lancet. 2004;363(9406):357-62.
- 2552 156. Juchems MS, Cario H, Schmid M, Wunderlich AP. Liver iron content determined by MRI: spin-echo vs. gradient-
2553 echo. Rofo. 2012;184(5):427-31.
- 2554 157. Castiella A, Alustiza JM, Emparanza JI, Zapata EM, Costero B, Diez MI. Liver iron concentration quantification by
2555 MRI: are recommended protocols accurate enough for clinical practice? Eur Radiol. 2011;21(1):137-41.
- 2556 158. Alustiza JM, Artetxe J, Castiella A, Agirre C, Emparanza JI, Otazua P, et al. MR quantification of hepatic iron
2557 concentration. Radiology. 2004;230(2):479-84.
- 2558 159. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, Reda MI, Yaouanq J, Buhe T, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantifi-
2559 cation of liver iron with gradient-echo MR imaging. Radiology. 1994;193(2):533-8.
- 2560 160. Brugere JF, Gobron S, Baud E, Cailloux F. Design and validation of a colorimetric test for the genetic diagnosis of
2561 hemochromatosis using alpha-phosphorothioate nucleotides. Biochem Genet. 2013;51(7-8):635-43.
- 2562 161. Bryant J, Cooper K, Picot J, Clegg A, Roderick P, Rosenberg W, et al. A systematic review of the clinical validity
2563 and clinical utility of DNA testing for hereditary haemochromatosis type 1 in at-risk populations. J Med Genet.
2564 2008;45(8):513-8.
- 2565 162. Bryant J, Cooper K, Picot J, Clegg A, Roderick P, Rosenberg W, et al. Diagnostic strategies using DNA testing for
2566 hereditary haemochromatosis in at-risk populations: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess.
2567 2009;13(23):iii, ix-xi, 1-126.
- 2568 163. Churfane CE, Hollenbeck RD, Go J, Brown KE. Hereditary hemochromatosis: missed diagnosis or misdiagnosis? Am
2569 J Med. 2013;126(11):1010-5.
- 2570 164. Cooper K, Bryant J, Picot J, Clegg A, Roderick PR, Rosenberg WM, et al. A decision analysis model for diagnostic
2571 strategies using DNA testing for hereditary haemochromatosis in at risk populations. Qjm. 2008;101(8):631-41.
- 2572 165. Gallego CJ, Burt A, Sundaresan AS, Ye Z, Shaw C, Crosslin DR, et al. Penetrance of Hemochromatosis in HFE Ge-
2573 notypes Resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE Network. Am J Hum Genet.
2574 2015;97(4):512-20.
- 2575 166. Gianesin B, Zefiro D, Musso M, Rosa A, Bruzzone C, Balocco M, et al. Measurement of liver iron overload: nonin-
2576 vasive calibration of MRI-R2 by magnetic iron detector susceptometer. Magn Reson Med. 2012;67(6):1782-6.
- 2577 167. Kingston J, Bowen D, Sweeney M, Lawless S, Jackson H, Worwood M. Heteroduplex analysis for the three com-
2578 mon HFE variants: methodology, reliability and analysis of over 5000 requests for testing. J Clin Pathol.
2579 2007;60(11):1244-8.
- 2580 168. Kreeftenberg HG, Jr., Mooyaart EL, Huizenga JR, Sluiter WJ. Quantification of liver iron concentration with mag-
2581 netic resonance imaging by combining T1-, T2-weighted spin echo sequences and a gradient echo sequence. Neth J Med.
2582 2000;56(4):133-7.
- 2583 169. McGrath JS, Deugnier Y, Moirand R, Jouanolle AM, Chakrabarti S, Adams PC. A nomogram to predict C282Y
2584 hemochromatosis. J Lab Clin Med. 2002;140(1):6-8.
- 2585 170. Przygodzki RM, Goodman ZD, Rabin L, Centeno JA, Liu Y, Hubbs AE, et al. Hemochromatosis (HFE) gene sequence
2586 analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded liver biopsy specimens. Mol Diagn. 2001;6(4):227-32.
- 2587 171. Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, Paschos P, Athanasiadou E, Montori VM, et al. Accuracy of magnetic reso-
2588 nance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol.
2589 2015;13(1):55-63.e5.
- 2590 172. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and
2591 imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood. 2005;105(2):855-61.
- 2592 173. Tziomalos K, Perifanis V. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. World J Gastroenterol.
2593 2010;16(13):1587-97.
- 2594 174. Runge JH, Akkerman EM, Troelstra MA, Nederveen AJ, Beuers U, Stoker J. Comparison of clinical MRI liver iron
2595 content measurements using signal intensity ratios, R 2 and R 2. Abdom Radiol (NY). 2016;41(11):2123-31.
- 2596 175. Beaton MD, Adams PC. Treatment of hyperferritinemia. Ann Hepatol. 2012;11(3):294-300.
- 2597 176. Tiniakos G, Williams R. Cirrhotic process, liver cell carcinoma and extrahepatic malignant tumors in idiopathic
2598 haemochromatosis. Study of 71 patients treated with venesection therapy. Appl Pathol. 1988;6(2):128-38.
- 2599 177. Muting D, Kalk JF, Fischer R, Wiewel D. Spontaneous regression of oesophageal varices after long-term conser-
2600 vative treatment. Retrospective study in 20 patients with alcoholic liver cirrhosis, posthepatic cirrhosis and haemochroma-
2601 tosis with cirrhosis. J Hepatol. 1990;10(2):158-62.
- 2602

- 2603 178. Milman N, Pedersen P, a Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in
2604 Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients.
2605 Ann Hematol. 2001;80(12):737-44.
- 2606 179. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with
2607 hereditary hemochromatosis. Gastroenterology. 1996;110(4):1107-19.
- 2608 180. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in
2609 cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. N Engl J Med. 1985;313(20):1256-62.
- 2610 181. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, et al. Serum ferritin level predicts
2611 hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis.[Erratum appears in Ann Intern Med.
2612 2003 Aug 5;139(3):235], [Summary for patients in Ann Intern Med. 2003 Apr 15;138(8):11; PMID: 12693917]. Ann In-
2613 tern Med. 2003;138(8):627-33.
- 2614 182. Barton JC, Barton JC, Acton RT, So J, Chan S, Adams PC. Increased risk of death from iron overload among 422
2615 treated probands with HFE hemochromatosis and serum levels of ferritin greater than 1000 mug/L at diagnosis. Clin
2616 Gastroenterol Hepatol. 2012;10(4):412-6.
- 2617 183. Bardou-Jacquet E, Laine F, Guggenbuhl P, Morcet J, Jezequel C, Guyader D, et al. Worse Outcomes of Patients
2618 With HFE Hemochromatosis With Persistent Increases in Transferrin Saturation During Maintenance Therapy. Clin Gastroen-
2619 terol Hepatol. 2017.
- 2620 184. Bolan CD, Conry-Cantilena C, Mason G, Rouault TA, Leitman SF. MCV as a guide to phlebotomy therapy for he-
2621 mochromatosis. Transfusion. 2001;41(6):819-27.
- 2622 185. Ong SY, Dolling L, Dixon JL, Nicoll AJ, Gurrin LC, Wolthuisen M, et al. Should HFE p.C282Y homozygotes with
2623 moderately elevated serum ferritin be treated? A randomised controlled trial comparing iron reduction with sham treat-
2624 ment (Mi-iron). BMJ Open. 2015;5(8):e008938.
- 2625 186. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Laine F, Perrin M, Jouanolle AM, et al. Decreased cardiovascular and ex-
2626 trahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2015;62(3):682-9.
- 2627 187. Delatycki MB, Gurrin LC, Ong SY, Ramm GA, Anderson GJ, Olynyk JK, et al. Reduced mortality due to phle-
2628 botomy in moderately iron-loaded HFE haemochromatosis? The need for clinical trials. J Hepatol. 2015;63(1):282-3.
- 2629 188. van Dijk BA, Laarakkers CM, Klaver SM, Jacobs EM, van Tits LJ, Janssen MC, et al. Serum hepcidin levels are in-
2630 nately low in HFE-related haemochromatosis but differ between C282Y-homozygotes with elevated and normal ferritin
2631 levels. Br J Haematol. 2008;142(6):979-85.
- 2632 189. Girelli D, Trombini P, Busti F, Campostrini N, Sandri M, Pelucchi S, et al. A time course of hepcidin response to iron
2633 challenge in patients with HFE and TFR2 hemochromatosis. Haematologica. 2011;96(4):500-6.
- 2634 190. Adams PC. Is there a threshold of hepatic iron concentration that leads to cirrhosis in C282Y hemochromatosis?
2635 Am J Gastroenterol. 2001;96(2):567-9.
- 2636 191. Casanova-Esteban P, Guiral N, Andres E, Gonzalvo C, Mateo-Gallego R, Giraldo P, et al. Effect of phlebotomy
2637 on lipid metabolism in subjects with hereditary hemochromatosis. Metabolism. 2011;60(6):830-4.
- 2638 192. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hepcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review. Medi-
2639 cine (Baltimore). 2016;95(14):e3150.
- 2640 193. Verhaegh PL, Moris W, Koek GH, van Deursen CT. The modified iron avidity index: a promising phenotypic pre-
2641 dictor in HFE-related haemochromatosis. Liver Int. 2016;36(10):1535-9.
- 2642 194. Le Lan C, Loreal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Laine F, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y
2643 hemochromatosis. Blood. 2005;105(11):4527-31.
- 2644 195. Danjou F, Cabantchik ZI, Origa R, Moi P, Marcias M, Barella S, et al. A decisional algorithm to start iron chelation
2645 in patients with beta thalassemia. Haematologica. 2014;99(3):e38-40.
- 2646 196. Pieroni L, Mekhloufi F, Thiolieres JM, Hainque B, Herson S, Jardel C. Soluble transferrin receptor in hemochroma-
2647 tosis patients during phlebotomy therapy. Clin Chim Acta. 2005;353(1-2):61-6.
- 2648 197. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem
2649 iron in hereditary haemochromatosis. Gut. 2007;56(9):1291-5.
- 2650 198. Poullin P, Lefevre PA. [Effectiveness of therapeutic erythrocytapheresis to achieve iron depletion in hereditary
2651 type 1 hemochromatosis: report of 30 cases]. Transfus Clin Biol. 2011;18(5-6):553-8.
- 2652 199. Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA, van Noord PA, Janssen MC, van Deursen CT, et al. Erythrocy-
2653 tapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial.
2654 Transfusion. 2012;52(3):470-7.
- 2655 200. Sundic T, Hervig T, Hannisdal S, Assmus J, Ulvik RJ, Olausson RW, et al. Erythrocytapheresis compared with whole
2656 blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. Blood Transfus. 2014;12 Suppl 1:s84-9.
- 2657 201. van Aerts RM, van Deursen CT, Koek GH. Proton Pump Inhibitors Reduce the Frequency of Phlebotomy in Patients
2658 With Hereditary Hemochromatosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(1):147-52.
- 2659 202. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Interventions for hereditary haemo-
2660 chromatosis: an attempted network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3:CD011647.
- 2661 203. Rombout-Sestrienkova E, De Jonge N, Martinakova K, Klopping C, van Galen KP, Vink A, et al. End-stage cardio-
2662 myopathy because of hereditary hemochromatosis successfully treated with erythrocytapheresis in combination with left
2663 ventricular assist device support. Circ Heart Fail. 2014;7(3):541-3.
- 2664 204. Moretti D, van Doorn GM, Swinkels DW, Melse-Boonstra A. Relevance of dietary iron intake and bioavailability
2665 in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2013;98(2):468-79.

- 2666 205. Doorn GMv, Gosselink IMG. Voedingsadvies bij HFE-hemochromatose. Wageningen: Wetenschapswinkel, Wageningen UR; 2011.
- 2667 206. Walters GO, Jacobs A, Worwood M, Trevett D, Thomson W. Iron absorption in normal subjects and patients with idiopathic haemochromatosis: relationship with serum ferritin concentration. *Gut*. 1975;16(3):188-92.
- 2668 207. Olsson KS, Vaisanen M, Konar J, Bruce A. The effect of withdrawal of food iron fortification in Sweden as studied with phlebotomy in subjects with genetic hemochromatosis. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(11):782-6.
- 2669 208. Bezwoda WR, Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, Torrance JD, Derman D, et al. Patterns of food iron absorption in iron-deficient white and indian subjects and in venesected haemochromatotic patients. *Br J Haematol*. 1976;33(3):425-36.
- 2670 209. Lynch SR, Skikne BS, Cook JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood*. 1989;74(6):2187-93.
- 2671 210. Mainous AG, 3rd, Wells B, Carek PJ, Gill JM, Geesey ME. The mortality risk of elevated serum transferrin saturation and consumption of dietary iron. *Ann Fam Med*. 2004;2(2):139-44.
- 2672 211. Cade JE, Moreton JA, O'Hara B, Greenwood DC, Moor J, Burley VJ, et al. Diet and genetic factors associated with iron status in middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):813-20.
- 2673 212. Milward EA, Baines SK, Knuffman MW, Bartholomew HC, Divitini ML, Ravine DG, et al. Noncitrus fruits as novel dietary environmental modifiers of iron stores in people with or without HFE gene mutations. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):543-9.
- 2674 213. Hutchinson C, Conway RE, Bomford A, Hider RC, Powell JJ, Geissler CA. Post-prandial iron absorption in humans: comparison between HFE genotypes and iron deficiency anaemia. *Clin Nutr*. 2008;27(2):258-63.
- 2675 214. Kaltwasser JP, Werner E, Schalk K, Hansen C, Gottschalk R, Seidl C. Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic haemochromatosis. *Gut*. 1998;43(5):699-704.
- 2676 215. Adams PC, Agnew S. Alcoholism in hereditary hemochromatosis revisited: prevalence and clinical consequences among homozygous siblings. *Hepatology*. 1996;23(4):724-7.
- 2677 216. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1991;101(2):368-72.
- 2678 217. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 1985;313(20):1256-62.
- 2679 218. Scotet V, Merour MC, Mercier AY, Chanu B, Le Faou T, Raguene O, et al. Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol*. 2003;158(2):129-34.
- 2680 219. Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, Cassiman D, Koek G. Proton Pump Inhibitors Decrease Phlebotomy Need in HFE Hemochromatosis: Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2017;153(3):678-80 e2.
- 2681 220. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. 2017;7(6):e015735.
- 2682 221. van Aerts RM, van Deursen CT, Koek GH. Proton Pump Inhibitors Reduce the Frequency of Phlebotomy in Patients With Hereditary Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):147-52.
- 2683 222. De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compennolle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol*. 2012;57(5):1126-34.
- 2684 223. Winters AC, Tremblay D, Arinsburg S, Mascarenhas J, Schiano TD. Reassessing the Safety Concerns of Utilizing Blood Donations from Patients with Hemochromatosis. *Hepatology*. 2017.
- 2685 224. Aleman S, Endalib S, Stal P, Loof L, Lindgren S, Sandberg-Gertzen H, et al. Health check-ups and family screening allow detection of hereditary hemochromatosis with less advanced liver fibrosis and survival comparable with the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(9):1118-26.
- 2686 225. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LM, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1529-35.
- 2687 226. El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(4):261-9.
- 2688 227. Gleeson F, Ryan E, Barrett S, Crowe J. Clinical expression of haemochromatosis in Irish C282Y homozygotes identified through family screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(9):859-63.
- 2689 228. Jacobs EM, Hendriks JC, Marx JJ, van Deursen CT, Kreeftenberg HG, de Vries RA, et al. Morbidity and mortality in first-degree relatives of C282Y homozygous probands with clinically detected haemochromatosis compared with the general population: the HEMochromatosis FAMILy Study (HEFAS). *Neth J Med*. 2007;65(11):425-33.
- 2690 229. Jacobs EM, Hendriks JC, van Deursen CT, Kreeftenberg HG, de Vries RA, Marx JJ, et al. Severity of iron overload of proband determines serum ferritin levels in families with HFE-related hemochromatosis: the HEMochromatosis FAMILy Study. *J Hepatol*. 2009;50(1):174-83.
- 2691 230. Jin F, Qu LS, Shen XZ. Association between C282Y and H63D mutations of the HFE gene with hepatocellular carcinoma in European populations: a meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:18.
- 2692 231. McCune CA, Ravine D, Carter K, Jackson HA, Hutton D, Hedderich J, et al. Iron loading and morbidity among relatives of HFE C282Y homozygotes identified either by population genetic testing or presenting as patients. *Gut*. 2006;55(4):554-62.
- 2693 232. Nelson RL, Persky V, Davis F, Becker E. Risk of disease in siblings of patients with hereditary hemochromatosis. *Digestion*. 2001;64(2):120-4.

- 2729 233. Rasmussen ML, Folsom AR, Catellier DJ, Tsai MY, Garg U, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart
2730 disease and the hemochromatosis gene (HFE) C282Y mutation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Athero-*
2731 *sclerosis*. 2001;154(3):739-46.
- 2732 234. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. Screening for hemochromatosis in
2733 asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):294-301.
- 2734 235. Hanot VC, Chauffard AME. Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Rev Med (Paris)*.
2735 1882;2(385).
- 2736 236. Recklinghausen FDv. *Über Haemochromatose*. *Bern Klin Wochenschr*. 1880;26:925.
- 2737 237. Sheldon JH. *Haemochromatosis*. Oxford University Press, London. 1935.
- 2738 238. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemo-
2739 chromatosis. *Gut*. 1976;17(5):332-4.
- 2740 239. Adams LA, Angulo P, Abraham SC, Torgerson H, Brandhagen D. The effect of the metabolic syndrome, hepatic
2741 steatosis and steatohepatitis on liver fibrosis in hereditary hemochromatosis. *Liver Int*. 2006;26(3):298-304.
- 2742 240. Asberg A, Hveem K, Kruger O, Bjerve KS. Persons with screening-detected haemochromatosis: as healthy as the
2743 general population? *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(6):719-24.
- 2744 241. Camacho A, Funck-Brentano T, Simao M, Cancela L, Ottaviani S, Cohen-Solal M, et al. Effect of C282Y genotype
2745 on self-reported musculoskeletal complications in hereditary hemochromatosis. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122817.
- 2746 242. Cruz E, Melo G, Lacerda R, Almeida S, Porto G. The CD8+ T-lymphocyte profile as a modifier of iron overload in
2747 HFE hemochromatosis: an update of clinical and immunological data from 70 C282Y homozygous subjects. *Blood Cells Mol*
2748 *Dis*. 2006;37(1):33-9.
- 2749 243. Donnelly SC, Joshi NG, Thorburn D, Cooke A, Reid G, Neilson M, et al. Prevalence of genetic haemochromatosis
2750 and iron overload in patients attending rheumatology and joint replacement clinics. *Scott Med J*. 2010;55(1):14-6.
- 2751 244. Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Sillesen H, Boysen G, Nordestgaard BG. Hereditary hemochroma-
2752 tosis genotypes and risk of ischemic stroke. *Neurology*. 2007;68(13):1025-31.
- 2753 245. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A, Braga M, D'Alba R, Ronchi G, et al. Prognostic factors for hepatocellular
2754 carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology*. 1994;20(6):1426-31.
- 2755 246. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DH. Excess alcohol greatly increases the prevalence of
2756 cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 2002;122(2):281-9.
- 2757 247. Manet G, Bardou-Jacquet E, Perrin M, Morcet J, Sinteff JP, Laine F, et al. The iron reabsorption index: a new
2758 phenotypic and pathophysiological descriptor in HFE hemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(11):1321-9.
- 2759 248. Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in de-
2760 velopment of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1187-91.
- 2761 249. Paris I, Hermans M, Buyschaert M. [Endocrine complications of genetic hemochromatosis]. *Acta Clin Belg*.
2762 1999;54(6):334-45.
- 2763 250. Rong Y, Bao W, Rong S, Fang M, Wang D, Yao P, et al. Hemochromatosis gene (HFE) polymorphisms and risk of
2764 type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):461-72.
- 2765 251. Ross JM, Kowalchuk RM, Shaulinsky J, Ross L, Ryan D, Phatak PD. Association of heterozygous hemochromatosis
2766 C282Y gene mutation with hand osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):121-5.
- 2767 252. Shizukuda Y, Bolan CD, Tripodi DJ, Yau YY, Nguyen TT, Botello G, et al. Significance of left atrial contractile
2768 function in asymptomatic subjects with hereditary hemochromatosis. *Am J Cardiol*. 2006;98(7):954-9.
- 2769 253. Shizukuda Y, Bolan CD, Tripodi DJ, Yau YY, Smith KP, Sachdev V, et al. Left ventricular systolic function during
2770 stress echocardiography exercise in subjects with asymptomatic hereditary hemochromatosis. *Am J Cardiol*.
2771 2006;98(5):694-8.
- 2772 254. Shizukuda Y, Tripodi DJ, Zalos G, Bolan CD, Yau YY, Leitman SF, et al. Incidence of cardiac arrhythmias in
2773 asymptomatic hereditary hemochromatosis subjects with C282Y homozygosity. *Am J Cardiol*. 2012;109(6):856-60.
- 2774 255. Stickel F, Buch S, Zoller H, Hultcrantz R, Gallati S, Osterreicher C, et al. Evaluation of genome-wide loci of iron
2775 metabolism in hereditary hemochromatosis identifies PCSK7 as a host risk factor of liver cirrhosis. *Hum Mol Genet*.
2776 2014;23(14):3883-90.
- 2777 256. Valenti L, Maggioni P, Piperno A, Rametta R, Pelucchi S, Mariani R, et al. Patatin-like phospholipase domain
2778 containing-3 gene I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in hereditary hemochromatosis. *World J Gastroenterol*.
2779 2012;18(22):2813-20.
- 2780 257. Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, Subramaniam VN, Ramm GA. Transforming growth factor-beta and toll-like re-
2781 ceptor-4 polymorphisms are not associated with fibrosis in haemochromatosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9366-
2782 76.
- 2783 258. Beaton MD, Adams PC. Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis.
2784 *Can J Gastroenterol*. 2006;20(4):257-60.
- 2785 259. Gulati V, Hari Krishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochro-
2786 matosis. *Cardiol Rev*. 2014;22(2):56-68.
- 2787 260. Crawford DH, Fletcher LM, Hubscher SG, Stuart KA, Gane E, Angus PW, et al. Patient and graft survival after
2788 liver transplantation for hereditary hemochromatosis: Implications for pathogenesis. *Hepatology*. 2004;39(6):1655-62.
- 2789 261. Robinson MR, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart and heart-liver transplantation in patients with hemochromatosis.
2790 *Int J Cardiol*. 2017;244:226-8.

- 2791 262. Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, Constantine CC, Delatycki MB, Nisselle AE, et al. HFE Cys282Tyr homozygotes
2792 with serum ferritin concentrations below 1000 microg/L are at low risk of hemochromatosis. *Hepatology*. 2010;52(3):925-
2793 33.
- 2794 263. Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease
2795 endpoints: meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls. *Hepatology*. 2007;46(4):1071-80.
- 2796 264. Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients
2797 attending a health appraisal clinic.[Erratum appears in *Ann Intern Med* 2001 Apr 17;134(8):715]. *Ann Intern Med*.
2798 2000;133(5):329-37.
- 2799 265. Carroll GJ, Breidahl WH, Bulsara MK, Olynyk JK. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically
2800 definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):286-94.
- 2801 266. Carroll GJ, Breidahl WH, Olynyk JK. Characteristics of the arthropathy described in hereditary hemochromatosis.
2802 *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(1):9-14.
- 2803 267. Dever JB, Mallory MA, Mallory JE, Wallace D, Kowdley KV. Phenotypic characteristics and diagnoses of patients
2804 referred to an iron overload clinic. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):803-7.
- 2805 268. Crooks CJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Card TR. The epidemiology of haemochromatosis: a population-based
2806 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(2):183-92.
- 2807 269. Richardson A, Prideaux A, Kiely P. Haemochromatosis: unexplained metacarpophalangeal or ankle arthropathy
2808 should prompt diagnostic tests: findings from two UK observational cohort studies. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(1):69-74.
- 2809 270. Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Turlin B, Le Lan C, et al. Non-invasive assessment of
2810 liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis. *Liver Int*. 2015;35(6):1731-8.
- 2811 271. Paparo F, Cevasco L, Zefiro D, Biscaldi E, Bacigalupo L, Balocco M, et al. Diagnostic value of real-time elasto-
2812 graphy in the assessment of hepatic fibrosis in patients with liver iron overload. *Eur J Radiol*. 2013;82(12):e755-61.
- 2813 272. Adhoute X, Foucher J, Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Castera L, et al. Diagnosis of liver fibrosis using Fi-
2814 broScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study. *Gastroenterol Clin Biol*.
2815 2008;32(2):180-7.

2816