

Hereditaire Hemochromatose

samenvatting nieuwe “concept” richtlijn

Eva Rombout

UTG Journal Club 19 Maart 2018

Indeling oorzaken van ijzerstapeling I

Hereditaire hemochromatose (primaire ijzerstapeling)	HFE gerelateerde hemochromatose (Type 1)	C282Y homozygotie C282Y/H63D samengestelde type
	Non HFE gerelateerde hereditaire hemochromatose	Type 2A Hemojuveline mutaties Type 2B Heparine mutaties Type 3 Transferrine receptor-2 mutaties Type 4A en 4B Ferroportine mutaties
	Overige	Hereditair Hyperferritinemie Cataract Syndroom Hemoxygenase tekort Neonatale ijzerstapeling BMP6 mutaties

Indeling oorzaken van ijzerstapeling II

Secundaire ijzerstapeling	Stoornissen in de erythrocytrijping	Ineffectieve erythropoëse: Thalassemie syndromen Sideroblastaire anemieën Myelodysplastisch syndroom Congenitale dyserythropoetische anemieën Toegenomen erythropoëse: Chronische hemolytische anemie
	Parenterale ijzertoediening inclusief meervoudige bloedtransfusie	

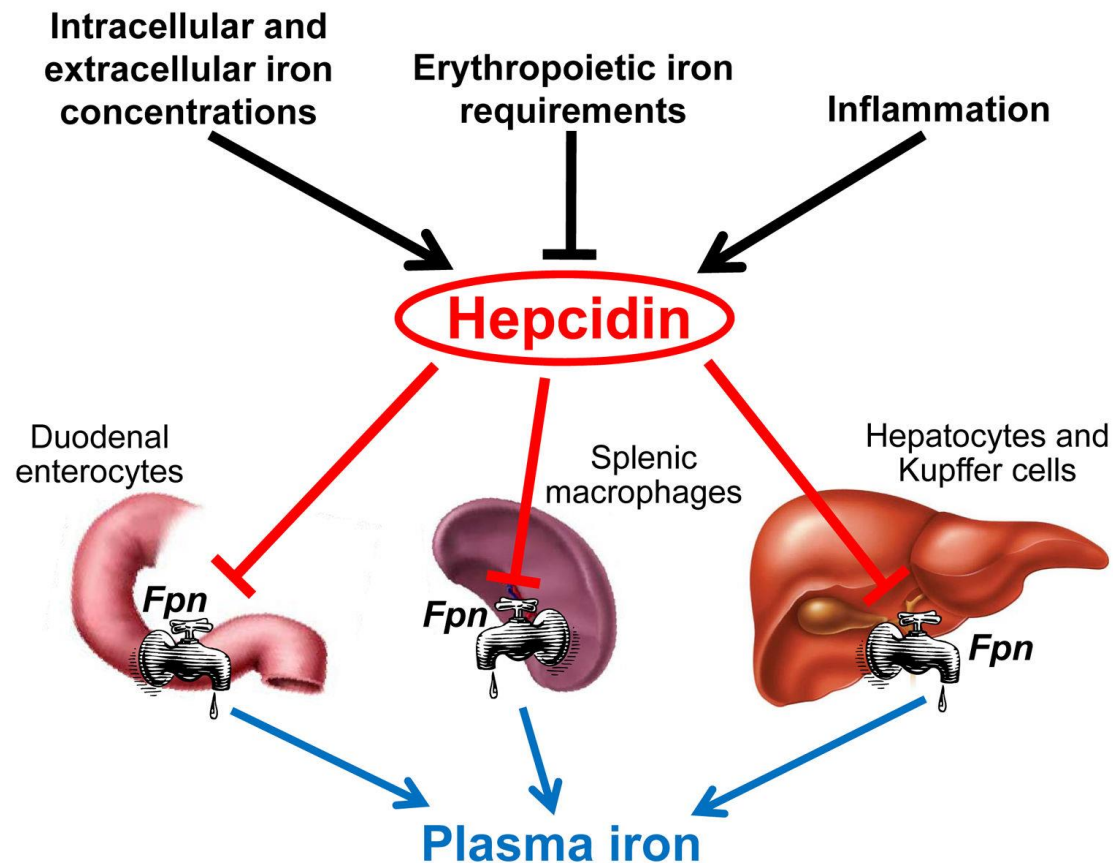
Indeling oorzaken van ijzerstapeling III

Mengbeeld	Verminderde beschikbaarheid ijzer voor erythropoëse en/of verminderde ijzeracquisitie van erythroid precursor, waardoor combinatie anemie en stapeling	Aceruloplasminemie Congenitale atranferrinemie of hypotransferrinemie Dimetal transporter 1 (DMT1) mutatie
Overige stoornissen met afwijkingen in de ijzerparameters, en soms ook (milde) ijzerstapeling	Metabool syndroom Chronische leverziekten	Obesitas Hypertensie Insuline resistentie Hepatitis Alcoholabusus Non-alcoholische steatohepatitis Porphyria cutanea tarda

Hereditaire Hemochromatose: Een erfelijke ziekte

- Aangeboren defecten in verschillende genen: **HFE**, HJV, HAMP, TFR2, Ferroportin
- 90% van alle patiënten is homozygoot voor **C282Y** mutatie
- Genotypische prevalentie 1:200 tot 1:400
- **1-30%** van de aangedane personen ontwikkelt ook ziekteverschijnselen
- De aandoening komt doorgaans, maar niet uitsluitend, tot uiting in de vierde decade bij mannen en in de vijfde decade bij vrouwen
- Genetisch defect leidt tot afgenomen productie van **hepcidine**

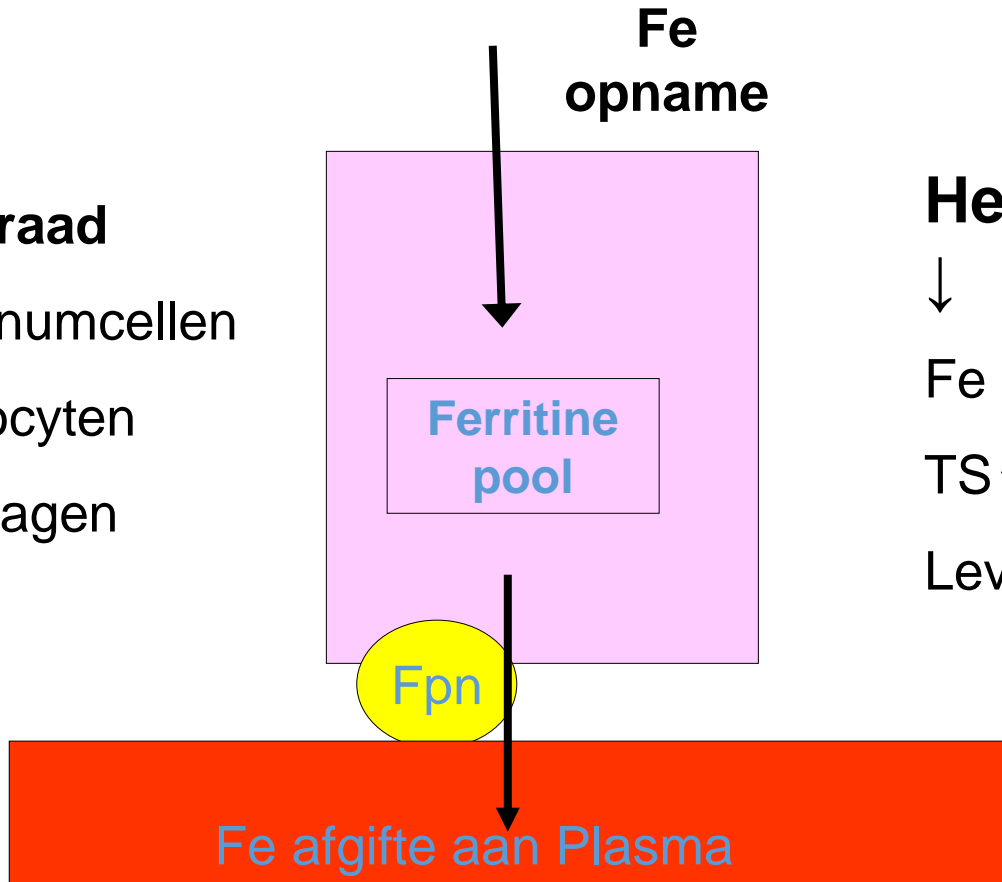
Hepcidin: Een belangrijke regulator van de ijzer metabolisme



Fe homeostasis - hepcidine

Fe voorraad

- Duodenumcellen
- Hepatocyten
- Macrofagen



Hepcidine deficiëntie

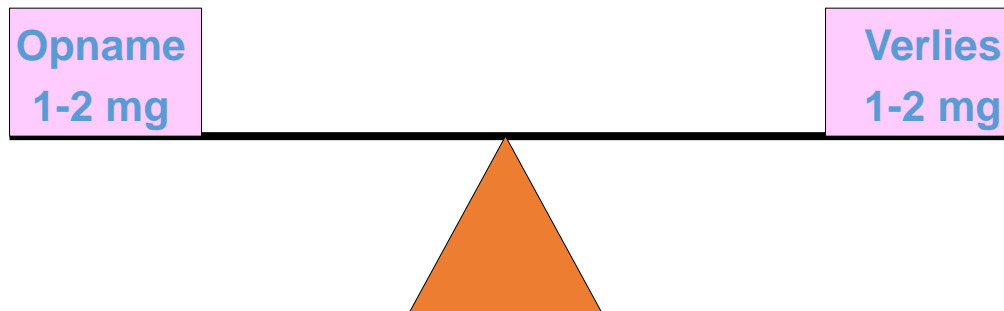


Fe opname duodenum ↑

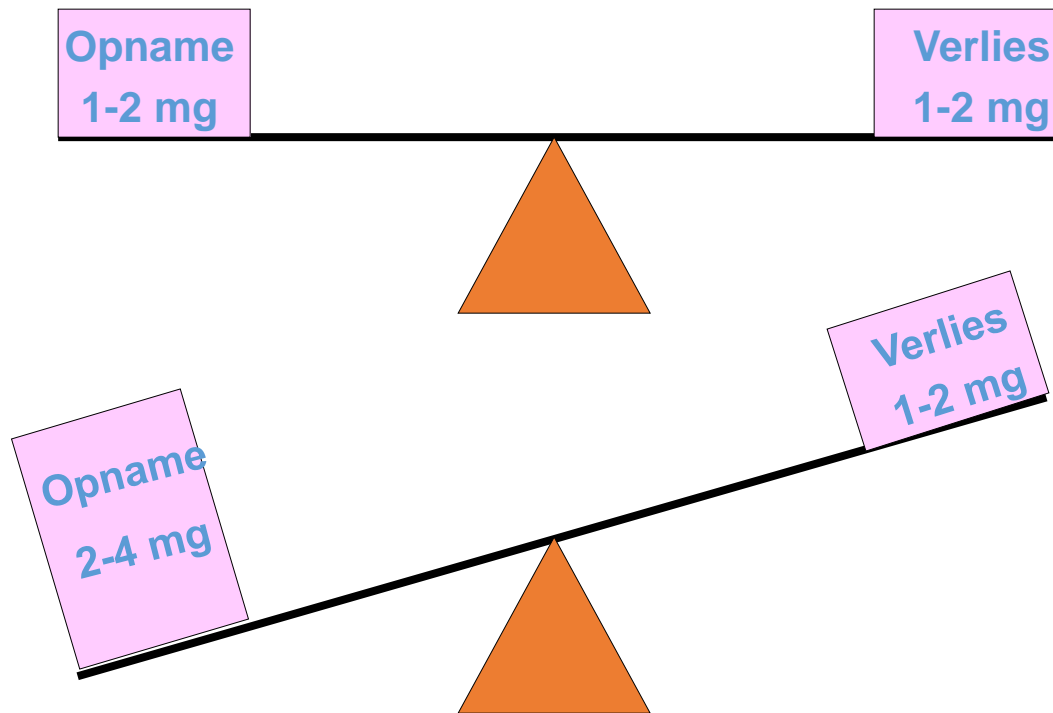
TS ↑

Lever Fe stapeling ↑

IJzermetabolisme



IJzermetabolisme



Klinisch en laboratorium beeld

Manifestatie van ziekte is zeer divers, de meeste mensen zullen geen ijzerstapeling en geen orgaanschade ontwikkelen

- Initiële symptomen: (3 A's van Brissout)
 - chronische vermoeidheid (Asthenia)
 - gewrichtsklachten (Artralgia)
 - afwijkende leverfuncties (Aminotransferase increase)
- Ontwikkelde ziekte:
 - leververgroting met leverfalen (95%)
 - hartfalen en hartritmestoornissen (15%)
 - diabetes mellitus (65%)
 - afwijkingen aan gewrichten (50%)
 - hypogonadisme
 - onvruchtbaarheid
 - impotentie
 - huidpigmentatie

- Transferineverzadigingsfractie

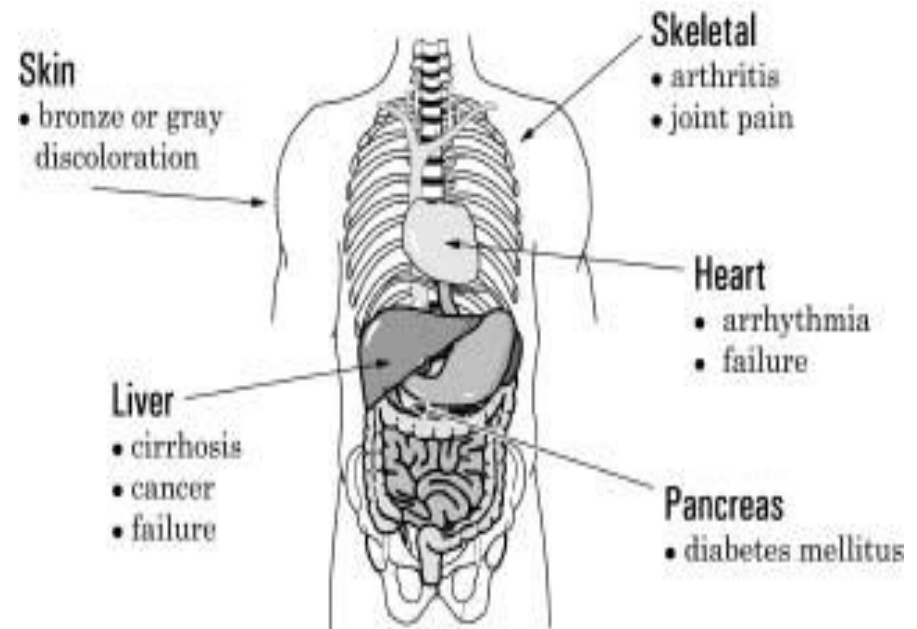
- > 45%

- Serumferritinegehalte

- > 200 µg/L bij vrouwen

- > 300 µg/L bij mannen

- Een normaal hemoglobinegehalte



IJzerparameters I

- **Serumijzer:**

- verhoogd bij primaire en secundaire ijzerstapeling, hemolyse en weefselbeschadiging
- grote biologische (30%) en binnen dag variatie ('s ochtends hoger)

- **Serumtransferrine:**

- transporter van ijzer in niet-toxische form,
- verlaagd bij primaire en secundaire ijzerstapeling, bij ontstekingen en maligniteiten, chronische leverziektes en ondervoeding

Ijzerparameters II

- **Transferrine saturatie (TS):**
(transferrineverzadiging, ijzerverzadigingfractie)
geeft aan welke percentage van transferrine is verzadigt met ijzer, normaal rond 30%, maar varieert met serumijzer spiegel,
- is verhoogd bij ijzerstapeling, hepatitis, alcoholgebruik, inname van ijzertabletten
- bij TS boven 70%, kan ijzer vrij komen in de circulatie en bijdragen aan orgaanschade

Ijzerparameters III

- **Serumferritine:**

- een oplosbaar eiwit met een holle kern die ijzer kan opslaan in de cellen oxydeert F^{2+} tot F^{3+} en slaat deze in een niet-toxische form op
- ferritine kan 4500 ijzeratomen in de kern bevatten
- de synthese wordt gestimuleerd door ijzer
- referentie waarden verschillen per laboratorium
- Normale waardes:
 - Voor mannen : tot +/- 400 microgram/L
 - Voor vrouwen : tot +/- 200 microgram/L

Diagnostiek

- De meest gevoelige laboratoriumparameter voor de identificatie van aanleg voor ijzerstapeling is Transferrine saturatie (TS)
- Serum ferritine wordt gezien als maat voor de ijzervoorraad in het lichaam
- Een TS van $>45\%$ en ferritine waarde boven referentiewaardes zijn redenen voor verdere diagnostiek naar hereditaire hemochromatose

Genetisch onderzoek I

- In 1996 geïsoleerd een met hemochromatose geassocieerd gen: HFE gen
- Mutaties in het HFE gen:
- **C282Y** mutatie (bij 52-100% patiënten komt voor)
- Homozygotie voor C282Y mutatie van het HFE gen is bewijzend voor de aanleg voor de HH, maar geeft geen indicatie of er ijzerstapeling zal optreden en kan de ernst van ijzerstapeling en weefselschade niet voorspellen

Genetisch onderzoek II

- H63D mutatie (in combinatie met C282Y-compound heterozygoot)
- meer als risicofactor voor ijzerstapeling dan genetisch aanleg gezien
- meestal in combinatie met metabool syndroom en alcohol gebruik lijdt tot klinische ijzerstapeling

Genetisch onderzoek III

- Mutaties in andere dan HFE gen (de non-HFE vormen van hemochromatose)
- Betreft eiwitten die rol spelen als ijzertransporter of ijzersensor:
- Transferrinereceptor-2 (TfR2)
- Hemojuveline (HJV)
- Hepcidine (HAMP)
- Ferroportine (FPN)
- BMP6

IJzer in de lever: leverbiopsie

- De leverbiopsie is zelden nodig om een diagnose HH te bevestigen en wordt niet hiervoor aanbevolen
- De leverbiopsie is geschikt om de mate van leverschade vast te stellen (stadiering)
- De kans op ernstige leverschade door ijzerstapeling is minder dan 1% bij een serum ferritine lager dan 1000 ug/L
- Leverbiopsie kan een plaats hebben voor beoordeling van de mate van leverschade (fibrose, cirrose) indien de serum ferritine concentratie >1000ug/L bedraagt

IJzer in de lever: MRI

- MRI is een geschikte methode om het ijzergehalte van de lever op een non-invasieve manier te bepalen
- Toepassing kan overwogen worden bij patiënten met biochemische ijzerstapeling, die bij DNA onderzoek geen HFE gerelateerde HH hebben en geen alternatieve verklaring hebben voor een verhoogde ferritine (alcohol, steatose)
- De meest gestandaardiseerde methode is de methode van Rennes.

Differentiaal diagnose verhoogd ferritine bij normale TS (I)

- Serumferritine tussen 300-1000ug/L
- Metabool syndroom/non-alcoholische fatty liver disease
- Ontstekingsreactie
- Maligniteit
- Porfyrie
- M.Gaucher

Differentiaal diagnose verhoogd ferritine bij normale TS (II)

- Serumferritine tussen 1000-5000 ug/L
- Alcoholisch leverlijden
- Virale hepatitis
- Secundaire ijzerstapeling
- Multipiele bloedtransfusies
- Ineffectieve erythropoese
- Ferroportin type 4A HH (zeldzaam)
- Aceruloplasminemie (uiterst zeldzaam)
- Erfelijke hyperferritinemie cataract syndroom

Differentiaal diagnose verhoogd ferritine bij normale TS (III)

- Serumferritine > 5000 ug/L
- Adult-onset M. Still
- Histiocytose
- Fulminant leverlijden

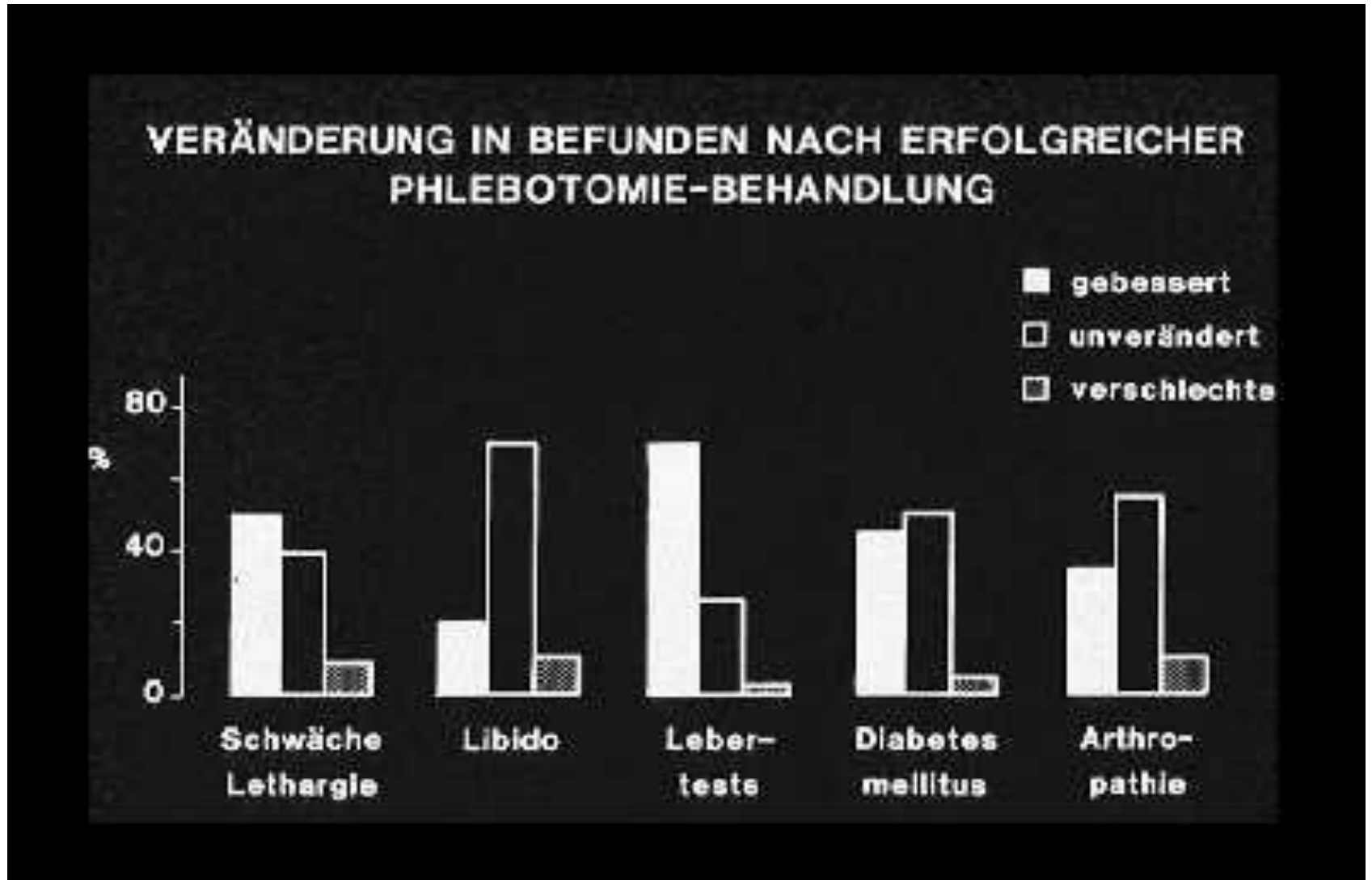
Doel van de behandeling

- Het verwijderen van teveel aan lichaamsijzer
- Het voorkomen van orgaanschade

Nut van behandeling:

- Afname leverschade, cardiomyopathie, hypogonadotroop hypogonadisme, glucose intolerantie, gewrichtsklachten

Beïnvloeding van klachten door behandeling



De behandeling

- **Aderlating**
- **Erythrocytaferese**
- **IJzerbindende chelatoren**

- Initiële (ontijzerings) fase
- Onderhoudsfase



Aderlating: Een klassieke behandelmethode

- **Wekelijkse** aderlating is op dit moment de meest gebruikte initiële behandeling
- Per procedure wordt **450-500 ml volbloed** afgenomen
- Afhankelijk van de hoeveelheid ijzerstapeling duurt de behandeling 6-24 maanden (**25-100 aderlatingen**)
- Daarna volgt de onderhoudsbehandeling met een frequentie van **2-6 aderlatingen/jaar**



Aderlating - start met behandeling

- Er is geen goed bewijs over ideale drempel voor het starten met aderlaten
- Het wordt aanbevolen te starten met aderlaten bij patiënten met een serum ferritine waarde boven de bovengrens van de referentiewaarden van het lokale laboratorium
- Voor mannen: > 400 ug/L
- Voor vrouwen:> 200 ug/L

Aderlating – streefwaarde ferritine in depletie fase

- Internationale richtlijn adviseert Ferritine waarde tussen **50-100 ug/L**
- Nederlandse richtlijn :
- **Ferritine 50-100 ug/L en TS > 70 %**: doorgaan met aderlating tot **ferritine < 50 ug/L**
- **Ferritine 50-100 ug/L en TS < 70 % en klachten +**: doorgaan met aderlating tot **ferritine < 50 ug/L**
- **Ferritine 50-100 ug/L en TS < 70 % en klachten -, cirrose of andere complicaties +** : doorgaan met aderlating tot **ferritine < 50 ug/L**
- **Ferritine 50-100 ug/L en TS < 70 % en klachten -, cirrose of andere complicaties -** : naar onderhoudsfase
- **Ferritine < 50 ug/L** : naar onderhoudsfase

Aderlating – streefwaarde ferritine in onderhoudsfase fase

- Internationale richtlijn adviseert: **Ferritine waarde tussen 50-100 ug/L**
- Nederlandse richtlijn adviseert: Ferritine laten oplopen **tot de bovengrens van normale waardes**, maar:
- Bij klachten, TS >70 % , cirrose of andere complicaties: **Ferritine waarde tussen 50-100 ug/L**

Erythrocytaferese: Een moderne behandelmethode

- Een **selectieve machinale afname** van alleen rode bloed cellen (RBC)
- Verwijdering van **300-1000 ml RBC** per procedure (individueel bepaald en afhankelijk van het totale bloed volume en de hematocriet waarde)
- Procedure **eens in de 2-3 weken** (afhankelijk van het herstel van de hemoglobine waarde)
- **Teruggave** van plasma, bloedplaatjes en witte bloedcellen
- Mogelijkheid tot **compensatie** van het afgenomen volume met fysiologische zout of eiwitoplossingen (patiënten met hartfalen)



Voordelen Erythrocytaferese bij initiële fase

- Significant lager aantal behandelingen (1/3)
- Significant kortere behandelingsduur (2/3)
- Socio-economisch: een kosten besparende behandeling

- Gelijke kwaliteit van leven
- Gelijke aantal bijwerkingen

Voordelen Erythrocytaferese bij onderhoudsbehandeling

- Significante vermindering van het aantal behandelingen per jaar (1.9 versus 3.3)
- Significante verlenging van het interval tussen twee behandelingen (± 274 versus ± 115 dagen)
- Duidelijke voorkeur van Patiënten (81%)
- Gelijke kwaliteit van leven en het aantal bijwerkingen

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue

Joseph Schwartz,¹ Anand Padmanabhan,² Nicole Aquil,³ Rasheed A. Balogun,⁴
Laura Connelly-Smith,⁵ Meghan Delaney,⁶ Nancy M. Dunbar,⁷ Volker Witt,⁸
Yanyun Wu,⁹ and Beth H. Shaz^{1,10,11*}

¹Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University Medical Center, New York, New York

²Blood Center of Wisconsin, Department of Pathology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

³Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

⁴Division of Nephrology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia

⁵Department of Medicine, Seattle Cancer Care Alliance and University of Washington, Seattle, Washington

⁶Bloodworks Northwest, Department of Laboratory Medicine, University of Washington, Seattle, Washington

⁷Department of Pathology and Laboratory Medicine, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire

⁸Department for Pediatrics, St. Anna Kinderspital, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁹Bloodworks Northwest, Department of Laboratory Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

¹⁰New York Blood Center, Department of Pathology

¹¹Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

The American Society for Apheresis (ASFA) Journal of Clinical Apheresis (JCA) Special Issue Writing Committee is charged with reviewing, updating, and categorizing indications for the evidence-based use of therapeutic apheresis in human disease. Since the 2007 JCA Special Issue (Fourth Edition), the Committee has incorporated systematic review and evidence-based approaches in the grading and categorization of apheresis indications. This Seventh Edition of the JCA Special Issue continues to maintain this methodology and rigor to make recommendations on the use of apheresis in a wide variety of diseases/conditions. The JCA Seventh Edition, like its predecessor, has consistently applied the category and grading system definitions in the fact sheets. The general layout and concept of a fact sheet that was used since the fourth edition has largely been maintained in this edition. Each fact sheet succinctly summarizes the evidence for the use of therapeutic apheresis in a specific disease entity. The Seventh Edition discusses 87 fact sheets (14 new fact sheets since the Sixth Edition) for therapeutic apheresis diseases and medical conditions, with 179 indications, which are separately graded and categorized within the listed fact sheets. Several diseases that are Category IV which have been described in detail in previous editions and do not have significant new evidence since the last publication are summarized in a separate table. The Seventh Edition of the JCA Special Issue serves as a key resource that

Disclaimer: This document contains information prepared by the Am may require the use of therapeutic apheresis for their patients. Although representation or warranty, express or implied that it is free from errors or but not limited to, warranties as to the information's quality or fitness plant the clinical judgment of qualified medical professionals. ASFA: no liability for any loss, cost, expense, injury, or damages, whether dire of the information contained in this document for patient care or any circumstances after the time of publication. ASFA accepts no responsi *Correspondence to: Beth H. Shaz, New York Blood Center, New Yc

Received 0 Month 2016; Accepted 0 Month 2016

Published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com).

DOI: 10.1002/jca.21470

© 2016 Wiley Periodicals, Inc.

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS

Incidence: 1:4100,000/yr	Procedure	Recommendation	Category
	Erythrocytapheresis	Grade 1B	I
# of reported patients: >300	RCT 2(100)	CS 13(122)	CR 1(1)

Description of the disease

Hereditary hemochromatosis (HH) includes a number of inherited disorders that result in iron deposition in the liver, heart, pancreas, and other organs. The genetic mutation, accounting for >90% of cases (and almost all cases in Caucasians of Northern European and other ancestry), is homozygous for a single missense mutation in *HFE* on chromosome 6p21 that results in substitution of cysteine for tyrosine at amino acid 282 (C282Y), known as Type 1 HH. The prevalence of Type 1 HH is ~1:200 among Caucasians. Abnormalities of *HFE* result in abnormal iron sensing in the deep crypt cells of gut epithelium and thus inappropriate iron uptake despite abundant iron stores in the body. Other genetic mutations coding for hemojuvelin (*HFE2*, type IIA), hepcidin (*HAMP*, type IIB), transferrin receptors (*TFR2*, type III), or ferroportin (*SLC40A1*, type IV), have been described in rare families with non-*HFE* HH. In HH, iron accumulation can ultimately result in liver failure (cirrhosis, hepatocellular carcinoma), diabetes, hypogonadism, hypopituitarism, arthropathy, cardiomyopathy, and skin pigmentation. Diagnosis is suggested by a persistent serum transferrin saturation of ≥45% and/or unexplained serum ferritin of ≥300 ng/mL in men or ≥200 ng/mL in premenopausal women. The clinical penetrance of disease is variable, with 70% of homozygotes developing clinical manifestations of disease, 10% any end-organ complications, and 0.04% full-blown complications.

Current management/treatment

Because HH is a disease of iron overload, iron removal by therapeutic phlebotomy has been the mainstay of treatment both to remove iron and to increase erythropoiesis to mobilize stored iron. Phlebotomy is recommended when serum ferritin is elevated even in the absence of symptoms or signs of end-organ damage. Typically, one whole blood unit is removed weekly or biweekly until the serum ferritin is <50 ng/mL without resultant anemia. Patients with tissue complications of hemochromatosis usually have a ferritin >1000 ng/mL and present with upward of 20 g of excess iron. Thus, with 250 mg of iron removed per phlebotomy, two years may be needed to achieve therapeutic iron depletion. Thereafter 2–4 phlebotomies per year are usually adequate to maintain the ferritin ≤50 ng/mL. Malaise, weakness, fatigability, and liver transaminase elevations often improve during the first several weeks of treatment, but joint symptoms may initially worsen before eventually improving (if at all). Cardiomyopathy and cardiac arrhythmias may resolve with phlebotomy, but insulin-dependent diabetes generally will not. The risk of hepatocellular carcinoma correlates strongly with cirrhosis and persists despite iron depletion. In situations where therapeutic phlebotomy is contraindicated, iron chelation can be used as an alternative treatment, although it is costly and has side effects.

Rationale for therapeutic apheresis

A RCT (Rombout-Smirnienkova, 2012) compared biweekly erythrocytapheresis of 350–800 mL of RBCs to a minimum post-procedure Hct of ≥30% with weekly phlebotomy of 500 mL among 38 patients with newly diagnosed *HFE* HH. The mean number of procedures and treatment duration to achieve ferritin of ≤50 ng/mL were 9 and 20 weeks for the erythrocytapheresis group versus 27 and 34 weeks ($p < 0.001$ and $p < 0.002$, respectively, for the phlebotomy group. No difference in adverse events and no significant difference in total treatment costs were observed (the higher cost of erythrocytapheresis was offset by a significant reduction in lost work productivity due to phlebotomy visits). A second RCT (Sandic, 2014) enrolled 30 patients for biweekly apheresis (400 mL) and 32 patients for weekly whole blood phlebotomy (450 mL). Time to normalization (50 ng/mL) of ferritin was equivalent; cost for apheresis was 3× higher. A CT using another apheresis platform removed 300–550 mL of RBCs in patients with Hct >37%, weight >50 kg, and age 18–65 years with mean reduction of 405 mg of iron per procedure. Thus cost and ability to rapidly lower ferritin and iron stores differ by the ability of RBC reduction per apheresis, which varies by apheresis technology, and patient's weight and height.

TABLE II. Category Definitions for Therapeutic Apheresis

Category	Description
I	Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
II	Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment.
III	Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making should be individualized.
IV	Disorders in which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful. IRB approval is desirable if apheresis treatment is undertaken in these circumstances.

ght, bodyweight, and gender. The actual volume of erythrocytes to be
me (mL/kg) × body weight (kg)

Frequency: Every 2–3 weeks, keeping the pre-procedure
Hct ≥ 30–36% and post-procedure Hct ≥ 30%

dures:
serum ferritin < 50 ng/mL. Maintenance treatment can follow with infre-

Leefstijladviezen - conclusies

- IJzer in het dieet verhoogt het lichaamsijzer bij C282Y homozygoten met als gevolg van hogere frequentie van behandelingen
- Alcohol heeft een additief toxisch effect op de lever
- 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
- Er zijn aanwijzingen dat het drinken van zwarte thee tijdens de maaltijd de ijzerabsorptie vermindert
- Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van een protonpompremmer de opname van ijzer uit de voeding vermindert en daarmee het aantal behandelingen verlaagt

Familieonderzoek

- Het wordt aanbevolen om eerstegraadsverwanten 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, kinderen (met uitzondering in geval van partner met niet Kaukasische komaf) en ouders (met uitzondering van hoge leeftijd)
- Nieuw geïdentificeerde homozygoten dienen gevolgd te worden d.m.v. controle ijzerparameters iedere 3 jaar

Bloeddonatie

- In NL mag bloed van hemochromatose patiënten gebruikt worden voor transfusiedoeleinden als aan de specifieke voorwaarden is voldaan

Bloeddonatie, absolute contra-indicaties voor reguliere bloedafname

- Absolute contra-indicaties:
 - Hart en vaatziekten: ernstige hartritmestoornissen, 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, HTLV of andere ziektekiemen

Bloeddonatie, voorwaarden die voor alle donoren gelden

- Bij aanmelding jonger dan 65 jaar, doneren tot 70 jaar
- Mannen maximaal 5 keer per jaar, vrouwen maximaal 3 keer per jaar
- Minimale gewicht van 50kg
- Geen bloedtransfusie na 1980 ontvangen
- Geen orgaan of weefseltransplantatie ondergaan
- Tussen 1.1.1980 en 31.12.1996 niet 6 maanden of langer in Verenigd Koninkrijk geweest
- Geen i.v. drugsgebruik, geen diabetes die met insuline wordt behandeld
- Bij chronische of ernstige ziekte wordt nader informatie opgevraagd

Bloeddonatie, specifieke voorwaarden voor patiënten met hemochromatose

- Aanmelding moet gedaan worden door behandelend arts
- Donatie kan plaats vinden slechts in onderhoudsfase en ferritine moet onder 100 ug/L zijn
- Jaarlijks moet door behandelaar voortzetting van behandeling bevestigd worden met actuele ferritine waarde erbij
- De behandelaar blijft verantwoordelijk voor begeleiding en controle van zijn patiënt
- Voorafgaand voor elke donatie wordt donor door een keuringsarts beoordeeld
- Donor krijgt geen oproepkaart en bewaakt zelfs frequentie van donatie

Therapeutische bloedafname- aderlating/erythrocytaferese in depletie en onderhoudsfase

- Aanmelding moet gedaan worden door behandelend arts met aanvraagformulier TG 70.002.F.SQ conform SOP TG 70.002.SOP.SQ
- UTG arts met aandachtgebied hemochromatose (R Kievit-Noord, E Rombout-Zuid):
 - beoordeelt alle aanvragen en beslist of afname kan plaatsvinden op de bloedbank en maakt daarna een medische dossier aan
 - meldt patiënt aan bij teamleider van het BAT team in regio
- Teamleider BAT team maakt afspraken met patiënt en meldt deze aan MDA aan
- Senior Donorarts keurt de patiënt en overlegt met UTG arts over af te nemen volume en compensatie en mailt verslag van procedure aan de behandelaar
- De behandelaar blijft verantwoordelijk voor begeleiding en controle van zijn patiënt