



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8672

De aanvaarding als bloedgever van dragers van *HFE*-genmutaties voor hemochromatose

Acceptance of HFE haemochromatosis gene mutation carriers as blood donors

9 januari 2013

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Er bestaat sinds lang een polemiek – waar zowel de patiënten en dragers van hemochromatose, de behandelende artsen als de bloedinstellingen bij betrokken zijn – over het al dan niet aanvaarden van personen met hemochromatose als bloedgever.

Momenteel worden personen met hemochromatose door de meeste bloedinstellingen geweigerd als donor van volledig bloed en bloedcomponenten. In België gebeurt deze uitsluiting op grond van twee bepalingen uit de Wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloederivaten van menselijke oorsprong (aangepast door het koninklijk besluit van 1 februari 2005). De afneming van bloed en bloederivaten bestemd voor transfusie mag enkel plaats vinden bij vrijwillige niet vergoede donoren. Bloedgiften door personen met hemochromatose voldoen door het beoogde therapeutisch effect ervan mogelijks niet aan dit principe van onbaatzuchtig en vrijwillig bloed geven. Dit houdt tevens het risico in dat de donor informatie achterhoudt die een beletsel zou kunnen vormen om bloed te mogen geven. De in de bijlage bij bovenvermelde wet opgenomen uitsluitingscriteria voor aspirant-donoren omvatten ook de metabole aandoeningen, waar hemochromatose kan worden toe gerekend.

In een eerder advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR, 2004) werd het fundamenteel belang van het altruïstisch karakter van het bloed geven, met name voor de veiligheid van de bloedcomponenten, benadrukt. Een afwijking van dit principe voor hemochromatosepatiënten werd toen afgewezen.

Als kritiek op dergelijk standpunt werd echter gesteld dat met de uitsluiting van personen met hemochromatose een groep van heel bereidwillige, regelmatige en trouwe bloedgevers verloren gaat. Een belangrijke bijzonderheid is dat er hoe dan ook personen die dragers zijn van een hemochromatose-gerelateerde mutatie deel uitmaken van de klassieke donorpopulatie. Inderdaad, de meeste nieuwe bloedgevers worden gerekruteerd als jongvolwassenen, op een leeftijd dat een eventuele hemochromatose nog niet klinisch apparent is. Bovendien werd de kwaliteit van het bloed van personen met hemochromatose nooit voldoende in twijfel getrokken om genetische of biologische screening in te voeren teneinde bloeddonoren met preklinische niet-gediagnosticeerde hemochromatose op te sporen.

Door de grotere alertheid en de verbeterde diagnostische mogelijkheden voor erfelijke hemochromatose bestaat het risico van een toenemend donorverlies wegens deze diagnose (Conry-Cantilena, 2001). De vraag kan dus gesteld worden of de uitsluiting van alle personen met hemochromatose in het licht van de grote inspanningen die continu moeten geleverd worden om de bloedvoorraad op peil te houden nog verdedigbaar is.

In sommige landen (Noorwegen, Zweden, Zuid-Afrika, Canada, Australië) wordt bloed van hemochromatosepatiënten gebruikt voor transfusie zonder dat hiermee nevenwerkingen bij de ontvangers konden worden geassocieerd (Jeffrey & Adams, 1999). In diverse andere landen werd recentelijk een meer soepele houding en/of genuanceerde aanpak aangenomen tegenover bloed geven door personen met hemochromatose (FDA, 2001; UKBTS, 2005; NZBS, 2006; Nicholson, 2009; Danic & Bigey, 2009). Deze aanpak gaat gepaard met een aantal voorzorgsmaatregelen die in BIJLAGE 1 samengevat worden.

Gelet op deze evolutie is een herziening van het eerdere advies van de HGR wenselijk. Om het bloed geven door hemochromatosepatiënten toe te laten, moet het bewijs worden aangevoerd dat de componenten van deze donoren even veilig en doeltreffend zijn als die welke actueel gebruikt worden voor transfusie. Welke zijn voor het overige de voorwaarden waarbinnen hemochromatosepatiënten op een veilige manier voor bloed geven kunnen worden toegelaten? Zoals hoger reeds aangehaald valt te vrezen dat een selectieve aanvaarding van donoren met hemochromatose met toepassing van de gebruikelijke selectiecriteria veiligheidsrisico's met zich zal meebrengen doordat aspirant-donoren zullen geneigd zijn informatie over mogelijke beletsels voor een bloedgift te verzwijgen.

Met voorliggend rapport wil de HGR door wetenschappelijke argumenten een *up-to-date* advies uitbrengen over de weigering/toelating als donor van personen met hemochromatose.

De volgende vragen over het gebruik van het bloed van aderlatingen bij hemochromatosepatiënten voor transfusiedoeleinden worden beantwoord:

- houdt bloed geven door een persoon met hemochromatose risico's in voor de donor zelf?
- houdt bloed geven door een persoon met hemochromatose risico's in voor de veiligheid van de bloedcomponenten?
- indien bloed geven door personen met hemochromatose geen of een aanvaardbaar risico inhoudt, is het dan ook wenselijk dat personen met hemochromatose bloed geven?
- moeten personen met hemochromatose aan bepaalde specifieke vereisten voldoen om toegelaten te worden als donor?
- moeten er bijzondere organisatorische voorwaarden worden vervuld wanneer bloed geven door personen met hemochromatose wordt toegelaten?

Het advies is ook getoetst op zijn ethische aanvaardbaarheid.

In 2009 werden er in België 39.088 therapeutische aderlatingen uitgevoerd (RIZIV, 2009): 45 % in een afdeling inwendige geneeskunde, 22 % in de gastro-enterologie en 15 % in diensten voor klinische biologie. 10 % worden bij de huisarts uitgevoerd.

Met het oog op een geactualiseerd advies werd de kwestie voorgelegd aan de werkgroep "Bloed en bloedderivaten" binnen welke de nodige deskundigheid voorhanden is.

2. ADVIES

Voor personen bij wie de genetische diagnose van een *HFE*-mutatie werd gesteld maar die geen therapeutische aderlatingen vereisen, zijn er geen bijkomende voorwaarden of beperkingen voor hun aanvaarding als bloedgever. Dit betreft in het bijzonder de heterozygote dragers van een *HFE*-genmutatie maar ook de homozygote dragers of personen met *compound* mutatie zonder ijzerstapeling (variabele penetrantie van de aandoening). Deze personen vormen slechts een reden voor bespreking in zoverre hun afwijking voor henzelf verkeerdelijk een (niet-altruïstische) reden is om bloed te geven.

Het bloed van alle personen met erfelijke hemochromatose die een ijzerstapeling vertonen of hebben vertoond (dus ook tijdens de onderhoudsfase) mag niet voor transfusiedoeleinden worden gebruikt om de volgende redenen:

- Het vrijwillige en altruïstische karakter van de bloedgift is moeilijk te waarborgen;
- Bij orgaanletsels is de contra-indicatie voor het bloed geven definitief;
- Tijdens de ontijzeringsbehandeling bestaat er:
 - o een mogelijkheid om meermaals bloed te geven tijdens eenzelfde vensterperiode voor virale infecties;
 - o een hoger risico op bacteriële contaminatie;
 - o een risico op ijzertoxiciteit;
 - o geen overeenstemming met het principe van een donor in goede gezondheid;
- Ook tijdens de onderhoudsfase werden er
 - o een hoger risico op bacteriële contaminatie;
 - o een risico op ijzertoxiciteit;
 - o verstoringen van de homeostase van andere metaalionen;beschreven;
- Er werd tot nog toe niet vastgesteld dat bloed afgenomen bij hemochromatosepatiënten een verhoogd risico op virale contaminatie inhoudt;
- De transfusiedoeltreffendheid van bloedcomponenten afkomstig van hemochromatosepatiënten werd nog niet bepaald;
- Wegens de interacties van biometalen en/of zware metalen met de macromoleculen zou hun aanwezigheid in niet te verwaarlozen hoeveelheden in het plasma van hemochromatosepatiënten de robuustheid van bepaalde biologische validatieprocessen van de bloedgift in het gedrang kunnen brengen. De kwaliteit van deze processen moet worden gewaarborgd door aangepaste operationele modaliteiten in bloedtransfusie-instellingen;
- Benevens de verstoringen van de ijzerhomeostase is het bestuderen van de impact van de ontregelingen van andere fysiologische processen maar pas van start gegaan;
- De toelating van hemochromatosepatiënten als bloedgever zal een aanzienlijk aantal praktische problemen en operationele vereisten met zich meebrengen, wat de potentiële oorzaak van fouten kan zijn.

Naar aanleiding van al deze vaststellingen is de HGR van mening¹ dat meer onderzoek nodig is ten aanzien van de infectiegevoeligheid en de geschiktheid van het bloed afkomstig van patiënten met hemochromatose zonder complicaties, zelfs bij genormaliseerd serumferritine alvorens het gebruik van hun bloed voor transfusie toe te laten.

¹ Een lid heeft een minderheidspositie bij een deel van de conclusies (zie punt 3.3).

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Gebruikte afkortingen: ALT = alanine aminotransferase; anti-HBc = antistof tegen hepatitis B core antigen; CMV = *cytomegalovirus*; DNA = desoxyribonucleïnezuur; HBsAg = *hepatitis B surface antigen*; HBV = hepatitis-B-virus; HCV = hepatitis-C-virus; HEV = hepatitis-E-virus; HGV = hepatitis-G-virus; HFE = hemochromatose type 1 gen; HH = *hereditary haemochromatosis* (erfelijke hemochromatose); HIV = *human immunodeficiency virus*; HTLV = *human T-lymphotropic virus*; LPI = *labile plasma iron*; NAT = *nucleic acid testing*; NTBI = *non-transferrin-bound iron*; PCR = *polymerase chain reaction*; TTVI = *transfusion transmissible viral infections*.

3.1 Methodologie

Het advies vormt een herziening van het eerdere HGR-advies over hemochromatose en bloed geven (HGR, 2004). De argumenten die de grondslag vormden van het eerste advies werden herbekeken in het licht van de meest recente gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, van de praktijkervaring van de bloedinstellingen en van de mening van de experts. De bevindingen werden getoetst aan de houding van buitenlandse bloedinstellingen en regelgevers.

De *review* van de literatuur werd uitgevoerd door de referentielijsten van recente relevante artikels in de belangrijkste tijdschriften voor klinische transfusie, inclusief *on-line* beschikbare artikels vóór hun publicatie door te nemen. Deze gegevens werden aangevuld door een *search* in PubMed en Embase voor de zoektermen « *hemochromatosis* », « *haemochromatosis* », « *HFE* » en « *iron overload* ».

3.2 Uitwerking

Onderhavig document en bijhorende adviezen hebben enkel betrekking op de klassieke vorm (type 1) van erfelijke hemochromatose.

Het advies van 2004

Het advies nr. 8059 van de HGR met betrekking tot hemochromatose en bloed geven (HGR, 2004) luidde als volgt: *“In de wet van 1994 werd het principe van het vrijwillig en niet vergoede karakter van het bloed geven uitdrukkelijk bevestigd. Een bloedgift dient totaal onbaatzuchtig te zijn. De altruïstische bedoelingen van donoren die vrijwillig en zonder vergoeding bloed geven zijn fundamenteel voor een veilige bloedbevoorrading in ons land. Hemochromatosepatiënten, bij wie om therapeutische redenen bloed moet worden afgenomen, zijn bijgevolg geen vrijwillige donoren en voldoen aldus niet aan de gestelde voorwaarden. Een afwijking, ook omwille van andere redenen, is dan ook niet mogelijk”*.

Naast deze algemene afwijzing gebaseerd op het principe van het vrijwillig en altruïstisch bloed geven werden ook volgende concrete tegenargumenten naar voor gebracht:

- in de eerste fase van de behandeling wordt tot tweemaal per week bloed afgenomen. Een hemochromatosepatiënt met een recente virale infectie kan aldus verschillende eenheden bloed geven tijdens de vensterperiode en bijgevolg verschillende ontvangers besmetten;
- bloed met een hoog ijzergehalte, zoals dat afgenomen tijdens de eerste fase van de behandeling, is niet geschikt om toe te dienen aan patiënten met een chronische transfusienood (risico voor secundaire ijzerstapeling);
- exclusiecriteria voor bloed geven zoals geelzucht, leveraandoening, cirrose, diabetes en hepatocellulaire kanker worden frequenter vastgesteld bij hemochromatosepatiënten;
- patiënten met hemochromatose hebben een hogere kans op een bacteriemie door siderofiele bacteriën zoals *Yersinia enterocolitica* en *Vibrio vulnificus*;
- in één studie werd een hogere prevalentie gevonden van hepatitis B merkers bij hemochromatosepatiënten dan bij de controlegroep.

Bovendien werd er geoordeeld dat er van de kant van de bloedvoorraad geen dwingende noodzaak was om de donorselectiecriteria aan te passen en het donorbestand te verruimen met hemochromatosepatiënten.

De optie om door de bloedtransfusie instellingen therapeutische aderlatingen te laten uitvoeren die niet ten laste van de patiënt vallen, werd afgewezen omdat dit zou betekenen dat vaak bloed zou worden afgenomen bij risicopersonen dat vervolgens moet worden vernietigd.

3.2.1. Erfelijke hemochromatose: genetisch polymorfisme en relatie met klinische symptomen

Erfelijke hemochromatose is één van de meest verspreide erfelijke aandoeningen bij personen van Noord-Europese oorsprong (Fix & Kowdley, 2007). Deze ziekte wordt veroorzaakt door een onaangepaste productie van het ijzerregulatieshormoon, hepcidine, met als gevolg de absorptie van abnormaal grote hoeveelheden ijzer in de darm (Andrews, 2012). Aangezien er in het lichaam geen actief excretiemechanisme voor ijzer bestaat, wordt de overmaat aan ijzer in organen en weefsels opgestapeld en kan daarin toxische concentraties bereiken die schadelijke effecten op de organen veroorzaken.

De lever, de endocriene organen, de gewrichten en het hart kunnen in het bijzonder aangetast worden met levercirrose, diabetes mellitus en cardiomyopathie als belangrijkste laatijdige complicaties. Het is een langzaam proces zodat hemochromatose klinisch lang onopgemerkt kan blijven en de symptomen gewoonlijk slechts na de leeftijd van 50 jaar vastgesteld worden. Onder de eerste symptomen die te voorschijn komen, vindt men de reumatologische symptomen terug (Carroll et al., 2011; Guggenbuhl et al., 2011).

Erfelijke hemochromatose is een autosomaal recessieve aandoening waarvan de klassieke vorm — ook aangeduid als type 1 van hemochromatose (Van Steenberghe, 2008) — wordt veroorzaakt door een mutatie van het hemochromatose gen *HFE*. De klinisch meest belangrijke mutatie is die ter hoogte van positie 282 van het *HFE*-eiwit (p.Cys282Tyr of C282Y). Een tweede klassieke hemochromatose mutatie (p.His63Asp of H63D) kan in combinatie met C282Y (*compound* heterozygotie) leiden tot verschillende graden van abnormale ijzerwaarden en soms ijzerstapeling (Jackson et al., 2001). Ongeveer 0,4 % van de Noord- en West-Europese bevolking is homozygoot voor C282Y terwijl ongeveer 2 % het samengestelde H63D/C282Y-genotype draagt (Hanson et al., 2001; EASL, 2010). Deze cijfers worden omhoog getrokken door de hoge prevalentie (0,5 – 1 %) in bepaalde landen of regio's (Ierland, Scandinavië, Denemarken, Bretagne). Daarbuiten ligt het percentage lager. Zo is in onze buurlanden Nederland, Duitsland en Frankrijk (excl. Bretagne) gemiddeld slechts 0,1 % van de bevolking homozygoot, terwijl de mutatie in Zuid-Europa nog minder frequent is. De *HFE*-genotypen komen zo goed als niet voor bij personen van niet-Europese afkomst. Het H63D-polymorfisme vertoont minder geografische variaties met 2 % van de Europese bevolking die drager zijn van het homozygote genotype (EASL, 2010).

De ziekteprevalentie in de meest getroffen bevolkingsgroepen werd geschat op 5 per 1.000 personen (Edwards et al., 1988; Tan et al., 1999). Heterozygote dragers van een mutatie van het *HFE*-gen hebben gemiddeld een licht verhoogd hemoglobinegehalte in vergelijking met personen zonder dergelijke mutatie en zijn minder gevoelig voor ijzerdeficiëntie. Ze vertonen evenwel nooit ijzerstapeling (Allen et al., 2008). Voor heterozygote dragers gelden dus geen bijzondere voorwaarden of beperkingen met betrekking tot bloed geven. De terugkoppelingslus via hepcidine is inderdaad voldoende functioneel bij alle heterozygote dragers van deze mutaties en belet de overmatige opname van ijzer via de darm. Bijgevolg kunnen enkel de C282Y-homozygoten en de personen met het samengestelde genotype klinische hemochromatose ontwikkelen (Clark et al., 2010).

80 à 85 % van de patiënten met klinisch significante ijzerstapeling is homozygoot voor C282Y (Van Vlierberghe et al., 2000; Hanson et al., 2001; EASL, 2010) terwijl ongeveer 5 % van de hemochromatosepatiënten een *compound* heterozygotie H63D/C282Y vertonen. Bevestigde ijzerstapeling in afwezigheid van C282Y-homozygotie of het samengestelde H63D/C282Y-genotype wijst op mogelijke andere (al dan niet erfelijke) vormen van hemochromatose.

Alhoewel C282Y-homozygoten dikwijls verhoogde ijzerwaarden vertonen (hoge biochemische penetrantie), ontwikkelen feitelijk maar een klein aantal van hen een ijzerstapelingsziekte (lage klinische penetrantie) (Whitlock et al., 2006; Bacon & Britton, 2008; Clark et al., 2010; EASL, 2010). Bij mannen bedraagt de klinische penetrantie ongeveer 28 % tegenover 1 % bij vrouwen (Allen et al., 2008).

Behandeling is aangewezen bij vaststelling van verhoogd serumferritine en bestaat in een eerste fase (inductiefase) uit wekelijkse of 2-wekelijkse aderlatingen van ca. 450 mL bloed tot het serumferritinegehalte tot 20 – 50 µg/L gedaald is (Adams & Barton, 2007). Deze fase van intensieve ontijzering duurt 6 tot 24 maanden, of nog langer bij ernstige ijzeroverbelasting (Poullin & Lefèvre, 2011).

Daarop volgt meestal een levenslange onderhoudsbehandeling van twee tot vier bloednamen per jaar teneinde het ferritinegehalte op minder dan 50 of 100 µg/L te houden (Bolan et al., 2001; HAS, 2005; Swinkels et al., 2009; EASL, 2010). De exacte frequentie van de flebotomies tijdens de onderhoudsbehandeling loopt sterk uiteen en is hoger bij mannen — uitzonderlijk tot 8 per jaar — dan bij vrouwen. IJzeronttrekking met desferrioxamine of orale ijzerchelatoren kan in bepaalde specifieke situaties een alternatief vormen voor de aderlatingen (Swinkels et al., 2009; Camaschella & Hoffbrand, 2011).

Het aantal dragers van *HFE*-mutaties wordt voor België geschat op ongeveer 1 miljoen of ca. 10 % van de bevolking (Van Vlierberghe et al., 1999). De precieze prevalentie van HH in de Belgische bevolking werd – tot nu toe – nog nooit bepaald (EASL, 2010), evenmin als de regionale verschillen door de relatieve dichtheid van bevolkingsgroepen niet afkomstig van Noord-West Europa, maar er kan een prevalentie van 0,1 % C282Y/C282Y-homozygoten worden verwacht.

Op basis van het aantal inwoners in België (zie Tabel 1) en rekening gehouden met de hoger vermelde prevalenties, kan worden geschat dat ongeveer 217.000 personen een H63D-homozygotie, ongeveer 48.500 personen een *compound* H63D/C282Y-heterozygotie en ongeveer 10.900 een C282Y-homozygotie vertonen.

Tabel 1. Demografische gegevens voor België (NIS, 2010) en schatting van het aantal homozygote of *compound* heterozygote dragers voor H63D of C282Y en het aantal hemochromatosepatiënten.

Geslacht	Aantal inwoners					
	Totaal	Met H63D-homozygotie	Met samengestelde H63D/C282Y-heterozygotie*	Met C282Y-homozygotie	Met H63D/C282Y en symptomatische ijzeroverbelasting	Met C282Y/C282Y en symptomatische ijzeroverbelasting
Mannen	5.312.221	106.244	23.746	5.312	24	1.487
Vrouwen	5.527.684	110.554	24.708	5.527	2 ^Δ	55

* Berekend op basis van de prevalentie van C282Y en H63D uitgaande van een populatie in Hardy-Weinberg evenwicht.

Δ Van de 49 patiënten met samengestelde heterozygotie die door D. Walkden (*pers. comm.*) werden opgevolgd, moesten slechts 4 vrouwen (8,2 %) aan therapeutische aderlatingen worden onderworpen.

Op basis van een klinische penetrantie van 28 %, zouden 1.487 mannelijke patiënten aan symptomatische ijzeroverbelasting met C282Y-homozygotie van het *HFE*-gen lijden terwijl bij de vrouwen 55 (1 %) een ijzerstapeling zouden vertonen. De klinische penetrantie is zeer laag voor H63D/C282Y *compound* heterozygoten (ongeveer 0,1 % volgens Allen et al., 2008). Zo worden in België ongeveer 1.500 HH-patiënten momenteel aan therapeutische aderlatingen onderworpen.

Recente waarnemingen (Allen et al., 2010) ondersteunen de prevalentie van geassocieerde symptomen wanneer de ferritineconcentraties in het serum zowel normaal als matig hoog blijven (< 1.000 µg/L) op een leeftijd waarop de ziekte zich normaal gezien ontwikkeld heeft. Bij concentraties < 1.000 µg/L is de prevalentie van geassocieerde symptomen niet hoger bij homozygoten voor C282Y van het *HFE*-gen dan bij personen die niet dragers zijn van mutaties. In deze studie vertoonden 36 % van de mannen en 5 % van de vrouwen met C282Y-homozygotie een hoog ferritinegehalte. We kunnen bijgevolg schatten dat in de nabije toekomst 425 mannen en 221 vrouwen in België ook een behandeling zouden kunnen nodig hebben met als doelstelling niet alleen de lever maar ook de extra-hepatische organen minder rijk aan ijzer te maken om de risico's van hemochromatose zoveel mogelijk te verlagen.

In deze herziening van het advies komen de dragers van *HFE*-mutaties die geen pathologische ijzerstapeling vertonen slechts ter sprake voor zover hun afwijking voor henzelf ten onrechte een (niet-altruïstische) reden is om bloed te geven: zodra zij van oordeel zijn dat het goed is voor hun gezondheid om bloed te geven is er een risico op onbetrouwbare anamnese. Daarom is het belangrijk dat zowel huisartsen als afnameartsen de juiste informatie verstrekken.

Potentieel te behandelen personen met erfelijke hemochromatose zijn homozygoot voor C282Y of *compound* heterozygoot voor H63D/C282Y, die ferritineconcentraties in het serum > 1.000 µg/L vertonen. Voor personen bij wie de genetische diagnose van een *HFE*-mutatie werd gesteld maar die geen therapeutische aderlatingen vereisen, zijn er geen bijzondere voorwaarden voor hun aanvaarding als bloedgever.

3.2.2. Hoe betrouwbaar zijn hemochromatosepatiënten als donor?

Hemochromatosepatiënten hebben zelf baat bij hun bloedgift. Die maakt immers deel uit van de behandeling van hun ziekte. In een Amerikaanse studie gaven 46 % van de donoren met hemochromatose aan dat dit hun belangrijkste motivatie was om bloed te geven (Sanchez et al., 2001). Indien aderlatingen niet onder vorm van een bloedgift kunnen gebeuren in een bloedinstelling zullen ze moeten worden uitgevoerd in een ziekenhuis, wat zowel sociaal als financieel minder aantrekkelijk is. De impact van het financiële voordeel blijkt bv. uit de vaststelling dat het aandeel van Amerikaanse HH-patiënten die hun aderlatingen lieten uitvoeren in een bloedtransfusiecentrum significant groter was in de groep van de patiënten zonder ziekteverzekering (McDonnell et al., 1999).

In een enquête bij hemochromatosepatiënten bekenden 0,5 % van de ondervraagden dat ze bij hun onderhoudsbehandeling bloedgever waren zonder hun ziekte mee te delen (McDonnell et al., 1999). Het puur altruïstisch motief om bloed te geven — dat een belangrijk element is van de veiligheid van het bloed afkomstig van vrijwillige onbaatzuchtige donoren (MacPherson, 1998) — kan bijgevolg verdrongen worden door minder nobele motieven, waarbij het eigenbelang van de donor voorrang neemt op de veiligheid van de ontvanger.

De mogelijkheid van een gratis therapeutische aderlating kan voor HH-patiënten een reden zijn om hun aandoening te verzwijgen en risicofactoren die een beletsel zouden vormen om bloed te geven niet te melden tijdens de donor anamnese (HGR, 2004). Dit laatste gevaar blijft bestaan bij een beleid waarbij HH-patiënten worden aanvaard op basis van de gebruikelijke selectiecriteria voor bloedgevers. De praktijkervaringen die dit theoretisch risico bevestigen zijn voornamelijk anekdotisch en gepubliceerde data hierover zijn schaars.

Eén enkel rapport over 130 donoren die vrije toegang kregen tot aderlating, ongeacht eventuele ongeschiktheid voor allogene bloedgift, vermeldt dat 4 van hen (3 %) daarbij risicogedrag meldden dat ze eerder verzwegen hadden toen aanvaarding voor aderlating bepaald werd door de selectiecriteria voor bloed geven (Leitman et al., 2003).

In een uitgebreide anonieme schriftelijke bevraging bij bloedgevers vonden Sanchez et al. (2001) anderzijds dat niet gemelde risicofactoren voor TTVI (*transfusion transmissible viral infections*) niet frequenter voorkwamen bij de HH-patiënten dan bij niet-gezondheid-gerelateerde donoren (respectievelijk 2,0 % en 3,1 %). Opmerkelijk hierbij evenwel is dat de HH-donoren veelal hun ziekte zelf hadden verzwegen om bloed te kunnen geven!

HH-patiënten genieten mogelijk nog op een andere manier van financiële voordelen wanneer ze als bloedgevers worden aanvaard. Bloed wordt principieel bij gezonde donoren afgenomen. Patiënten die vrezden geen werkgelegenheid te vinden, geen levensverzekering (Delatycki et al., 2002) en andere verzekeringen (CHS, 2012) of lening te kunnen aangaan omdat hun ziekte gediagnosticeerd werd, zouden eventuele contra-indicaties voor het bloed geven kunnen verzwijgen om het statuut van donor te verkrijgen.

De betrouwbaarheid van hemochromatosepatiënten als bloedgevers kan nadelig beïnvloed worden door de mogelijkheid van een therapeutische aderlating die niet ten laste van de patiënt valt. Dit kan een reden zijn om risicofactoren te verzwijgen die een beletsel zouden vormen om bloed te geven.

3.2.3. Ethische aspecten van het bloed geven door hemochromatosepatiënten

Hemochromatosepatiënten worden zelfs aangezet hun diagnose niet te melden wegens discriminatie of stigmatisering bij verzekeringen, tewerkstelling, adoptie, opleidingsmogelijkheden of familierelaties (Barash, 2000). Bovendien betekent de uitsluiting van HH-patiënten als donor het hen ontzeggen van de mogelijkheid om altruïstisch te helpen. Dit is des te harder te aanvaarden als het HH-patiënten betreft die reeds donor waren vóór de diagnose gesteld werd. De 'verspilling' van hun bloed kan een bijkomende ergernis vormen, en mogelijk een voldoende reden zijn om hun aandoening te verzwijgen (Brissot et al., 2011).

Alhoewel bloed geven door hemochromatosepatiënten wegens het gezondheidsvoordeel niet als volledig altruïstisch (HGR, 2004) en daardoor als moreel minder ontvankelijk ten opzichte van een puur onbaatzuchtige donatie kan worden gezien (SANQUIN, 2005), mag het volgens Pennings (2005) toch ethisch en sociaal aanvaardbaar worden geacht.

Deze auteur stelt dat het altruïstisch karakter van de bloeddonatie door de HH-patiënt kan worden gevrijwaard door de eliminatie van de voordelen ervan:

1. het financieel voordeel: door bv. elke therapeutische aderlating niet ten laste van de patiënt te leggen (Grindon, 1993);
2. het gezondheidsvoordeel: door scheiding van aderlating (niet altruïstisch) en bloedgift (altruïstisch).

Na de aderlating kan de patiënt vrij beslissen of zijn bloed mag gebruikt worden voor transfusie; dit maakt hem een vrijwillige altruïstische donor. Volgens dezelfde auteur (Pennings, 2005) zou de bloeddonatie door hemochromatosepatiënten ook niet als demotiverend worden ervaren door andere vrijwillige donoren.

Een andere ethische kwestie heeft betrekking op ongelijke toegang tot zorg en/of ongelijkheid in de zorg voor patiënten. Eigenlijk, als de aanvaarding van hemochromatose patiënten als bloeddonor afhankelijk van de rechtsgebieden verschillend is, kan zich een fenomeen van "medisch toerisme" ontwikkelen (CHS, 2012b). Het is evenwel wenselijk dat de verschillende bloedinstellingen van het land eenzelfde houding aannemen t.o.v. de hemochromatosepatiënten.

Het altruïstisch karakter van de bloeddonatie door de hemochromatosepatiënt kan worden gevrijwaard door de scheiding van therapeutische aderlating en bloedgift alsook door de eliminatie van financiële voordelen. Het harmoniseren van de toegang tot de zorgen en de aanpak van de zieken moet ook in acht worden genomen.

3.2.4. Houdt bloed geven door een persoon met hemochromatose risico's in voor de donor zelf?

De uitsluitingscriteria in de bijlage bij de Wet van 5 juli 1994 betreffende bloed en bloedderivaten van menselijke oorsprong (aangepast door het koninklijk besluit van 1 februari 2005) die van toepassing zijn op hemochromatose — metabole aandoeningen, chronische ziekten — zijn bedoeld als donorbescherming. We stellen hier de vraag of onverwikkelde HH zonder orgaanaantasting een reëel donorrisico vormt.

Door de aard zelf van hun aandoening hebben personen met HH als bloedgever minder kans om ijzerdeficiëntie te ontwikkelen dan een doorsnee donor (Barton et al., 2001; Røsvik et al., 2010). De hogere ijzerabsorptie zorgt er bij een normale donatiefrequentie voor dat de ijzervoorraden telkens weer worden aangevuld tot het pre-donatiniveau.

In een recente studie (Mast et al., 2011) werd evenwel aangetoond dat het beschermend effect van *HFE*-mutaties tegen de ontwikkeling van anemie bij frequent bloed geven voornamelijk te maken heeft met de hogere initiële waarden van hemoglobine en ijzer status. Bij herhaald bloed geven vertonen de meetwaarden van hemoglobine en ijzer een parallelle evolutie bij personen met en zonder *HFE*-mutaties. In tegenstelling tot wat kan verwacht worden, mocht hemochromatose een volledige bescherming bieden tegen ijzerdeficiëntie als gevolg van bloed geven, dan was het zich voordoen van *HFE*-mutaties in de studiepopulatie van langdurige en frequente donoren in het algemeen niet hoger dan bij nieuwe donoren. In de zelfde optiek rapporteren Adams & Barton (2010) gevallen van symptomatisch ijzertekort met anemie bij HH-patiënten nadat ze bloed voor transfusie gegeven hadden. De patiënten in kwestie hadden hun diagnose van hemochromatose niet gemeld, noch het serumferritine laten controleren door hun huisarts.

Anderzijds hebben Adams & Barton (2010) ook bij HH-patiënten die aan zelfbehandeling doen door occasioneel bloed te geven zonder hun diagnose te rapporteren — bijvoorbeeld uit vrees geweigerd te worden — ongecontroleerde ijzerstapeling zien optreden. Na elke aderlating gaat inderdaad de daaropvolgende ijzervermindering het lage onderliggende hepcidinegehalte versterken en daarmee de te hoge ijzerabsorptie door de darm verder in de hand werken (Piperno et al., 2007; van Dijk et al., 2008).

Aderlatingen bij HH-patiënten die niet voldoen aan de donorveiligheidscriteria voor bloedgevers — wegens orgaanaandoeningen of medische problemen die al dan niet het gevolg kunnen zijn van ijzerstapeling — vormen per definitie wel een risico en vereisen een kader dat in geval van problemen de gepaste zorgen kan bieden.

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat patiënten met hemochromatose die voldoen aan de gebruikelijke selectiecriteria voor bloedgevers bij een bloedgift een groter risico zouden lopen dan een gewone bloedgever.

Wel is het van belang dat de evolutie van hun ijzerstapeling klinisch en biologisch opgevolgd wordt. Om te voorkomen dat de patiënt niet meer doelmatig word opgevolgd, moet men een uitgebreid verzorgingsplan implementeren.

3.2.5. Houdt bloed geven door een persoon met hemochromatose risico's in voor de microbiologische veiligheid van de afgenomen bloedcomponenten?

De ijzeroverbelasting die voorkomt bij hemochromatose heeft verscheidene gevolgen voor de gevoeligheid voor infecties.

De hemochromatose type 1 impliceert inderdaad een ijzerstapeling bij voorkeur ter hoogte van de parenchymcellen maar ook een ijzerverlies in het reticulo-endotheel (Cairo et al., 1997; Knutson & Wessling-Resnick, 2003; Jacolot et al., 2010). Dit ijzertekort in de macrofagen blijkt een belemmering te vormen voor de groei van talrijke intracellulaire organismen (Paradkar et al., 2008). Onder die organismen vindt men de bacteriën waarvan bekend is dat ze via transfusie overdraagbaar zijn, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis* (Moalem et al., 2004).

De aanwezigheid van een ijzerstapeling op zich brengt daarentegen het vermogen van fagocyten om micro-organismen te vernietigen in gevaar en talrijke pathogene micro-organismen hebben ook strategieën voor ijzerstapeling ontwikkeld die hun virulentie verhogen (Bullen et al., 1999). De ijzercaptatie vanaf glycoproteïnen in het plasma die een hoge affiniteit voor ijzer vertonen, werd waargenomen bij vele protozoa, schimmels, bacteriën en virussen (Khan et al., 2007; Johnson & Wessling-Resnick, 2012).

De associatie tussen hemochromatose en bepaalde infecties werd goed beschreven. Zo hadden Khan et al. (2007) 16 pathogene micro-organismen geïnterpreteerd die virale, bacteriële of schimmelinfecties veroorzaken met dodelijke afloop voor de helft van de gevallen. Nieuwe associaties met andere micro-organismen worden trouwens verder gerapporteerd (Vetter et al., 2010; CDC, 2011; Church et al., 2011; Galan et al., 2011; Greaves et al., 2012; Siegel et al., 2012).

3.2.5.1. Virale infecties

De gegevens over virale infecties zijn tegenstrijdig. In een Franse studie (Deugnier et al., 1991) werd een significant hogere prevalentie gevonden van hepatitis B merkers (voornamelijk van anti-HBc) bij 272 hemochromatosepatiënten dan in de algemene donorpopulatie. Dit is in overeenstemming met eerdere studies die een verband tussen ijzerstapeling in hepatocyten en vatbaarheid voor HBV infectie suggereerden (Lustbader et al., 1983; Senba et al., 1985; Zhou et al., 1987). De verklaring kan niet gevonden worden in voorafgaande ziekenhuisopnamen met serologische tests, noch in seksueel gedrag, noch in drugverslaving, noch in een verblijf in endemische landen (met uitzondering van anti-HBc). In een andere Franse studie (Jouanolle et al., 1991) werd een 6 maal hogere prevalentie van hepatitis C merkers (anti-HCV) gevonden bij 137 hemochromatosepatiënten dan bij een gelijkaardige populatie. Al deze gevallen konden echter verklaard worden door een orthopedisch chirurgisch antecedent met bloedtransfusie.

Anderzijds werd in een grote observationele studie bij 52.650 Amerikaanse bloedgevers vastgesteld dat de seroprevalentie van door transfusie overdraagbare infecties (HBsAg, anti-HBc, HCV, HTLV, syfilis) en de prevalentie van gestoorde ALT-waarden niet hoger waren bij 197 donoren met hemochromatose dan bij 50.079 donoren zonder hemochromatose (Sanchez et al., 2001). Het vergelijken van de prevalenties is immers vertekend omdat bloeddonoren meestal jonger dan hemochromatosepatiënten zijn en dat het aandeel van mannen aanzienlijk hoger ligt bij deze laatste. De auteurs slagen er ook niet in de bij de beoordeling van de vragenlijst waargenomen selectiebias uit te sluiten.

Leitman et al. (2003) vonden geen seroconversies voor door transfusie overdraagbare infecties bij 130 personen met hemochromatose — waarvan 76 % homozygoot voor C282Y — die 1.402 maal bloed gaven over een periode van 27 maanden. In het licht van de zeer lage basisfrequentie van seroconversie is deze waarneming echter niet afdoend.

Een duidelijke risicofactor voor TTVI is de hoge frequentie van de bloedafnamen — tot tweemaal per week — in de fase van intensieve ontijzering (d.w.z. de depletiefase).

Aldus kan een hemochromatosepatiënt verschillende eenheden bloed geven in de vensterperiode van een recent verworven virale infectie en bijgevolg niet één, maar verschillende ontvangers besmetten (HGR, 2004). Greaves et al. (2012) opperen dat er een rechtstreeks verband bestaat tussen ijzeroverbelasting en virale belasting van HIV bij personen die besmet zijn met HIV. Het werd inderdaad aangetoond dat CMV en HIV de expressie van het *HFE*-eiwit omlaag reguleren om toegang tot de intracellulaire ijzervoorraad te krijgen (Vahdati-Ben Arie et al., 2003; Drakesmith et al., 2005).

Anderzijds zou het feit dat HH-donoren regelmatige donoren zijn, kunnen bijdragen tot de veiligheid van hun bloedgiften (AABB, 2002).

Op te merken valt dat de onderzoeken bij bloeddonoren geen betrekking hadden op de andere door Khan et al. (2007) en meer recent door Vetter et al. (2010) en Siegel et al. (2012) geïnterpreteerde virussen: CMV, parvovirus B19, HEV, HGV, HPV. Het merendeel van de gemelde klinische gevallen werd bij patiënten in een gevorderd stadium van de ziekte waargenomen.

Grotere zekerheid over de virale veiligheid van transfusiebloed van HH-personen kan enkel verkregen worden door prospectieve studies die gezien de zeer lage incidentie van TTVI zeer uitgebreid en derhalve moeilijk uitvoerbaar zullen zijn.

3.2.5.2. Bacteriële infecties

Hemochromatose met ijzerstapeling gaat gepaard met een verhoogde vatbaarheid voor bepaalde bacteriële infecties, deels door toename van de virulentie van siderofiele bacteriën (HGR, 2004), deels door onderdrukking van de immuun afweer (Moura et al., 1998; Walker & Walker, 2000; Ashrafian, 2003). Het ijzerregelinghormoon hepcidin speelt hierbij een centrale rol (Ashrafian, 2003; Ganz, 2011).

Er zijn ettelijke case-reports van hemochromatosepatiënten met een septicemie met siderofiele bacteriën zoals *Escherichia coli* (Christopher, 1985; Corke et al., 1995), *Vibrio cholerae* non-O1 (Fernandez et al., 2000), *Vibrio vulnificus* (Blake et al., 1979; Murphy, 1987; Klontz et al., 1988; Tefany et al., 1990; Gerhard et al., 2001; Barton & Acton, 2009) en *Yersinia enterocolitica* (Abbott et al., 1986; Cauchie et al., 1987; Nouel et al., 1991; Crosbie et al., 2005). Er bestaat ook een duidelijke associatie tussen hemochromatose en de ontwikkeling van leverabcessen met *Yersinia enterocolitica*: 64 % van de 45 gerapporteerde gevallen werden opgetekend bij HH-patiënten (Bergmann et al., 2001). Torp-Pedersen et al. (2012) hebben bij een hemochromatosepatiënte een infectie met *Vibrio cholerae* non-O1 beschreven naar aanleiding van een contact met het Oostzeewater tijdens de zomer met een hersenabces als gevolg. Al deze rapporten bevestigen de ernst van deze infecties bij patiënten met ijzerstapeling maar niet het percentage bacteriële infecties bij hemochromatosepatiënten.

Wegens de grotere vatbaarheid voor infecties met *V. vulnificus* wordt de consumptie van rauwe schaaldieren door HH-patiënten afgeraden (Bacon et al., 2011). Er zijn echter geen rapporten van transfusie incidenten met *V. vulnificus*.

Yersinia enterocolitica daarentegen is gekend als een door transfusie overdraagbare kiem die met name na transfusie van besmette erythrocytenconcentraten fatale post-transfusie sepsis kan veroorzaken (CDC, 1997).

Een recent gedetailleerd literatuuronderzoek van de 55 gepubliceerde gevallen van door transfusie overgedragen *Y. enterocolitica* infectie (Guinet et al., 2011) laat echter niet toe te bepalen of er al dan niet verband met hemochromatose bij de donor bestaat. In feite hebben de auteurs, bij het bestuderen van de beschrijving van de gevallen, geen duidelijke vermelding gevonden over de ijzerstatus van de donoren of de ontvangers (F. Guinet, *pers. comm.*). In één enkel geval wordt er gepreciseerd dat er geen familiale voorgeschiedenis van hemochromatose bij de donor was. Een bijkomend geval werd door Boyer et al. (2012) gepubliceerd.

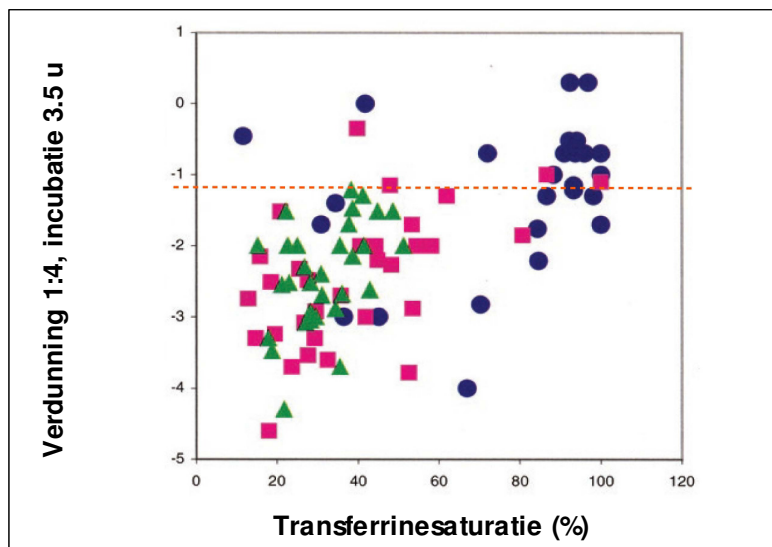
Het verband tussen hemochromatose en de vatbaarheid voor bacteriële infecties was ook het onderwerp van enkele vergelijkende studies. *Vibrio vulnificus* overleefde niet in bloed van gezonde bloedgevers maar vermenigvuldigde in bloed afkomstig van HH-patiënten met ijzerstapeling (Bullen et al., 1991). Jolivet-Gougeon et al. (2007) hadden bij 236 HH-patiënten geen hogere seroprevalentie van *Yersinia*-infectie vastgesteld dan bij 306 gezonde bloedgevers.

Dezelfde auteurs (Jolivet-Gougeon et al., 2008) hebben een verlaagde antibacteriële activiteit tegen *Salmonella enterica* Typhimurium LT2 aangetoond in serum van patiënten met ijzerstapeling. Ze beschouwen verder dat de antibacteriële activiteit met de graad van transferrinesaturatie gecorreleerd is (zie Figuur 1).

Bij 14 van de 26 HH-patiënten in de inductiefase van de ontijzering (53,8 %) was de antibacteriële activiteit in het serum lager ten opzichte van die van gezonde controles. Bij 32 patiënten in onderhoudsbehandeling² vertonen er vier (12,5 %; 95% CI: 4 – 29 %³) nog steeds een antibacteriële activiteit die net zo laag is als die van de patiënten in de inductiefase van de ontijzering.

Figuur 1. Relatie tussen het antibacteriële activiteitsniveau van serum en de transferrinesaturatiegraad bij hemochromatosepatiënten overeenkomstig Jolivet-Gougeon et al. (2008).

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 104(7):1624-30 copyright 2009.



- hemochromatosepatiënten in de inductiefase van de ontijzering
- hemochromatosepatiënten in onderhoudsbehandeling
- ▲ gezonde personen

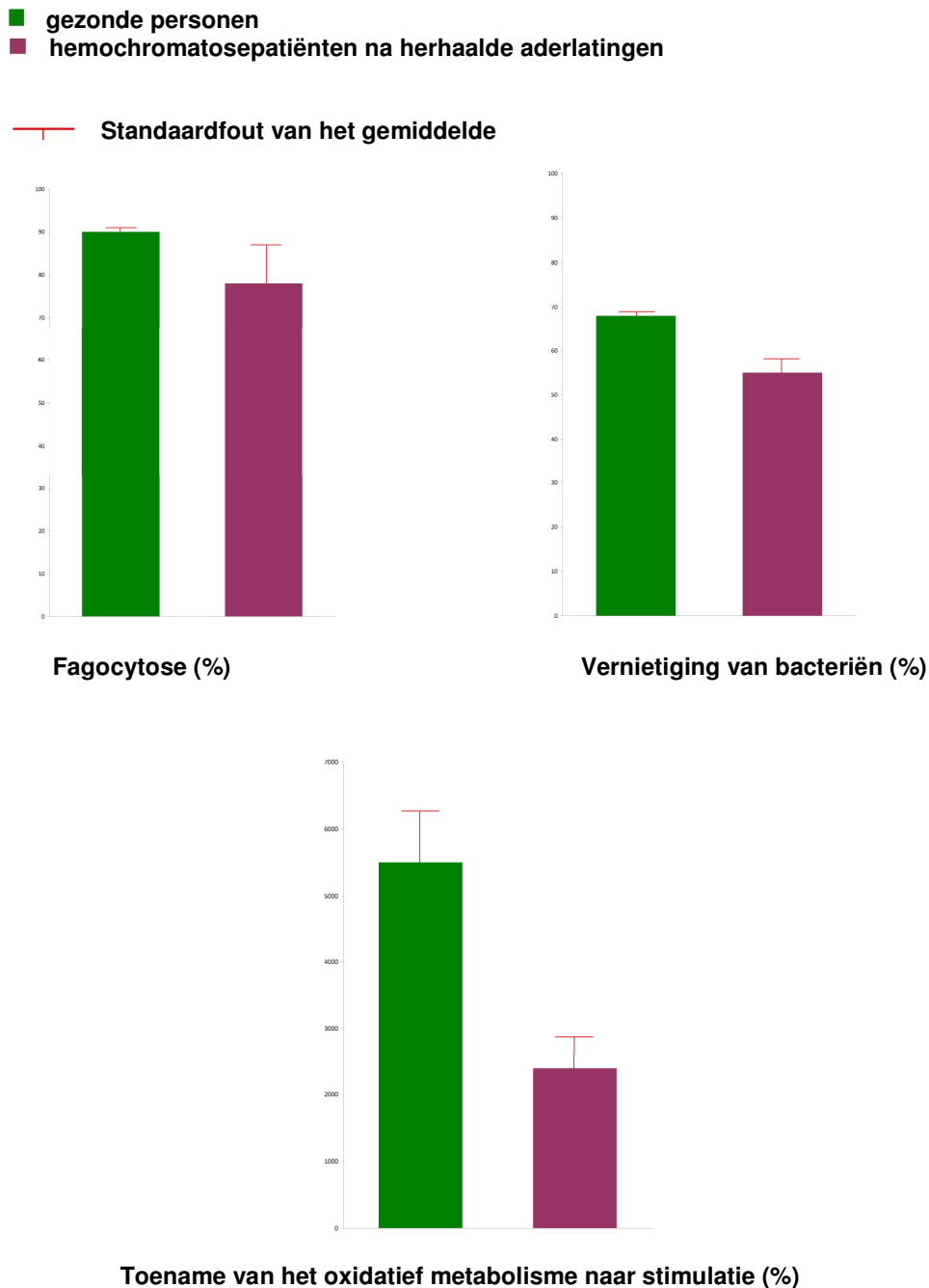
Om dit in *in vitro*-onderzoek uit te voeren hebben de auteurs patiënten met complicaties zoals diabetes mellitus of cardiomyopathie uitgesloten. Weinig patiënten waren boven de 55 jaar; de oudste was er 61.

Voorheen stelden Patruta et al. (1998) de remming van antibacteriële activiteit tegen *Escherichia coli* vast bij hemochromatosepatiënten in hun vergelijkend onderzoek van het vermogen van polymorfonucleaire leukocyten om extracellulaire bacteriën te vernietigen (z. Figuur 2). Deze auteurs hebben *in vitro* een significante verlaging van 13 % van de vernietiging van bacteriën in de fagocyten, een significant sterke remming (56 %) van het oxidatief metabolisme van deze cellen en verlaagde maar niet-significante fagocytair activiteit met 11 % waargenomen.

² Met ferritineconcentraties in het serum van $21,29 \mu\text{g/L} \pm 11,85 \mu\text{g/L}$. Beamish et al. (1974), Van Der Weyden et al. (1983), Edwards et al. (1989), Patruta et al. (1998) en Bolan et al. (2001) tonen aan dat deze patiënten gewoonlijk een transferrinesaturatie vertonen die hoger is dan bij gezonde personen.

³ Volgens de aangepaste Ward-methode (Agesti & Coull, 1998). Omdat 3 punten niet op de grafiek zichtbaar zijn, kan de bovenste waarde van het betrouwbaarheidsinterval van 27 tot 36 % schommelen.

Figuur 2. Inschatting van het vermogen van polymorfonucleaire leukocyten om extracellulaire bacteriën te vernietigen bij hemochromatosepatiënten (aangepast volgens Patruta et al., 1998).



Het is belangrijk op te merken dat de remming van de antibacteriële activiteit bij HH-patiënten tijdens hun overgang naar de onderhoudsbehandeling⁴ gemeten werd. De meeste van deze patiënten waren boven 55 jaar; de oudste was er 85. Hun meest recente aderlating dateerde van ten minste 4 weken.

⁴ Met concentraties van serumferritine van 200,4 µg/L ± 101,6 µg/L en een transferrinesaturatiegraad van 47,6 % ± 10,2 %.

Er dient opgemerkt te worden dat de onderzoeken bij bloeddonoren geen betrekking hebben op de andere bacteriën⁵ geïnterpreteerd door Khan et al. (2007), Church et al. (2011), Galan et al. (2011) en Torp-Pedersen et al. (2012): *Gemella haemolysans*, *Listeria monocytogenes*, *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio cholerae non-01*, *Negativicoccus succinicivorans*.

Het merendeel van de vermelde klinische gevallen werd hier ook waargenomen bij patiënten bij wie de ziekte in een gevorderd stadium was. Een geval dat de grotere gevoeligheid van patiënten met erfelijke hemochromatose voor bepaalde zelfs geattenueerde infecties aantoont, werd ook gerapporteerd door Ritger et al. (2011) en Frank et al. (2011): het gaat om een dodelijke infectie door een geattenueerde stam van *Yersinia pestis*. Pletschette et al. (1992) en Weinberg (1999) waarschuwen ook voor een grotere vatbaarheid voor infecties met *Capnocytophaga canimorsus* bij personen met ijzeroverbelasting na hondebijt. Er zijn echter geen case-reports specifiek voor hemochromatosepatiënten.

Conry-Cantilena (2001) is van oordeel dat *Yersinia*-infecties bij personen met ijzerstapeling mogelijk door hun ernst een bloedgift uitsluiten.

3.2.5.3. Schimmelinfecties

De grotere vatbaarheid voor schimmelinfecties van personen met ijzerstapeling situeert zich voornamelijk in de specifieke context van post-transplantatie patiënten (Maertens et al., 1999; Alexander et al., 2006) en is niet relevant voor de problematiek van infecties die door transfusie kunnen worden overgedragen. Twee dodelijke klinische gevallen van mucormycosis werden beschreven buiten de transplantatiecontext (Khan et al., 2007).

Pathogene schimmels vereisen 10^{-7} tot 10^{-6} M ijzer voor hun groei; het serum, de andere biologische vloeistoffen en de weefsels, die $< 10^{-15}$ en zo laag als 10^{-24} M ijzer bevatten, zijn bijgevolg normaliter fungistatisch voor alle species (Symeonidis & Marangos, 2012). Dit suggereert dat bloed afgenomen bij HH-patiënten geen hoger risico inhoudt van overdracht van een eventuele schimmelinfectie ten opzichte van bloed afgenomen bij gewone donoren.

De bovenvermelde studies lijken er op te wijzen dat bloed afgenomen bij HH-patiënten zowel tijdens de depletiefase als tijdens de onderhoudsbehandeling een verhoogd bacteriologisch risico kan inhouden.

Een grotere kans op virale of bacteriële contaminatie kan evenwel bestaan voor bloed wegens de hoge frequentie van de afnamen tijdens de inductiefase van ontijzering.

Anderzijds hebben deze studies nog niet kunnen bepalen dat bloed afgenomen bij HH-patiënten een verhoogd risico op virale contaminatie inhoudt.

Bloed afgenomen bij HH-patiënten zou geen hoger risico inhouden van overdracht van een eventuele schimmelinfectie ten opzichte van bloed afgenomen bij gewone donoren.

⁵ Nairz et al. (2009) toonden aan dat de onderliggende oorzaken van de HFE-mutatie in hemochromatose een ijzerverlies van macrofagen veroorzaken, maar dat zij beter met intracellulaire pathogenen zoals *Salmonella* of mycobacteriën omgaan kunnen. Hoe de macrofagen met verschillende extracellulaire bacteriën omgaan, wordt momenteel ook onderzocht (G. Weiss, *pers. comm.*).

3.2.6. Houdt bloed geven door een persoon met hemochromatose risico's in voor de kwaliteit van de afgenomen bloedcomponenten?

Erfelijke hemochromatose kan niet worden overgedragen door bloedtransfusie. Er bestaat echter een debat over het gebruik voor de transfusie van bloed afgenomen bij patiënten die therapeutische aderlatingen ondergaan. De schijnbare verspilling van kostbare bloedeenheden wordt afgewogen tegen de mogelijkheid dat deze onbekende en misschien ongewenste componenten kunnen bevatten. Het is ook belangrijk rekening te houden met de mechanismen die door een ijzerstapeling celdisfunctie induceren, in het bijzonder de schade aan de werking van erythrocyten en bloedplaatjes of ook de interacties met plasma-eiwitten.

IJzer en de andere biometalen zoals koper, zink, mangaan, kobalt of nikkel zijn voorbeelden van metalen die essentieel zijn voor het normaal functioneren van het organisme. Een groot aantal van de eigenschappen die de biometalen toelaten essentiële biochemische activiteiten en structurele motieven te verwezenlijken in tal van eiwitten met inbegrip van enzymen en in andere celbestanddelen leiden ook tot een mogelijke cytotoxiciteit.

3.2.6.1. IJzerstapeling en kankerrisico

Op enkele uitzonderingen na gebruiken bijna alle cellen ijzer als fundamentele cofactor voor de biochemische activiteit, zoals zuurstoftransport, energiemetabolisme, DNA-synthese en detoxificatie van vrije radicalen. In aërobe omstandigheden katalyseert ijzer de voortplanting van ROS (*reactive oxygen species*) en het voortbrengen van zeer reactieve radicalen. Aangezien ijzer gemakkelijk van de gereduceerde (Fe^{++}) naar de geoxydeerde vorm (Fe^{+++}) kan gaan en omgekeerd vereist de verstoring van het redox celevenwicht slechts katalytische hoeveelheden van het metaal (Wang & Pantopoulos, 2011). De « oxidatieve stress » die daaruit voortvloeit, zorgt voor schade aan celmacromoleculen, weefselsels die tot klinische ziekte tekens leiden. DNA-schade veroorzaakt genominstabiliteit door mutaties, hypermethylering of reductie van de telomerenlengte (Prá et al., 2012).

Hemochromatosepatiënten met levercirrose hebben een hoger risico voor hepatocellulair carcinoom (Elmberg et al., 2003). In een recente meta-analyse door Ellervik et al. (2012) werd ook een verband aangetoond tussen een hoge transferrinesaturatie en een toename van het risico op kanker. Dit uit zich onder meer als een positieve correlatie tussen het C282Y/C282Y-genotype en het voorkomen van kanker bij mannen in een prospectieve bevolkingsstudie door dezelfde onderzoekers.

Het exacte mechanisme van de grotere vatbaarheid van hemochromatosepatiënten voor kanker, voornamelijk van de lever, is niet gekend maar de ijzerstapeling en ijzergeïnduceerde « oxidatieve stress » kunnen niet uitgesloten worden als mogelijke oorzaak. Gannon et al. (2011) overwegen ook de mogelijke invloed van antigeen presentatie door het *HFE*-eiwit of de reactie op cel accumulatie van verkeerd gevouwen eiwitten.

Omdat sommigen het als zeer onwaarschijnlijk beschouwen dat het hogere kankerrisico — of eventueel het risico op pre-cancereuze toestand — van een donor een risico inhoudt voor de eventuele ontvanger van zijn/haar bloed (Edgren et al., 2007; Yang et al., 2010), kan deze bevinding naar HH-donoren worden geëxtrapoleerd. Het risico van kankeroverdracht door bloedcomponenten afgenomen bij HH-patiënten zal slechts met een grotere zekerheid kunnen worden aangetoond dankzij studies bij die bijzondere subgroep.

3.2.6.2. Ijzerstapeling bij de ontvanger

De zoogdieren hebben geen specifieke wijze om ijzer uit te scheiden; de absorptie ervan vanuit de voeding wordt derhalve streng gecontroleerd worden. Daarom ontstaat saturatie van het transferrine na transfusie van 10 tot 15 erythrocytenconcentraten met een ijzergehalte van 200 à 250 mg⁶, afkomstig van normale donoren. Een secundaire hemochromatose (hemosiderose na transfusie) kan worden geïnduceerd door frequente transfusies die verantwoordelijk zijn voor een ijzerstapeling waarbij een ferritinegehalte in het serum van minstens 1.000 µg/L wordt waargenomen, met of zonder orgaanbeschadigingen (AFSAPPS, 2011; CBO, 2011). Ijzerstapeling is ook gecorreleerd met de intensiteit van de behandeling die nodig is in de pediatrie oncologie (Gurram et al., 2012; Ruccione et al., 2012) of met de prognose voor patiënten die niet reageren op de behandeling in geval van chronische infectie met HCV-virus (Franchini et al., 2008).

65 % van het ijzer in het menselijk lichaam wordt gebonden aan hemoglobine moleculen in de erythrocyten en erythroïde cellen, ongeveer 8 % aan myoglobine moleculen en ongeveer 30 % van het ijzer in het lichaam wordt opgeslagen als ferritine of hemosiderine in de milt, het beenmerg en de lever. Ijzer uit de circulatie wordt in de regel gebonden aan transferrine, plasmaheem of serumferritine. Serumijzer is het gehalte vrij circulerend ijzer in het bloedplasma; zijn normale gehalte kan 1,8 mg/L bereiken.

Bij hemochromatosepatiënten:

- zijn de productie- en vernietigingsnelheden van erythrocyten alsook de biochemische analyses van hemoglobine meestal normaal;
- zijn er een groter aantal erythrocyten die een hoger hemoglobinegehalte van ongeveer 1 g per 100 mL bevatten (Barton et al., 2000; Bolan et al., 2001);
- blijven, na de inductiefase van ontijzering, het gemiddelde celvolume van de erythrocyten en het gemiddelde celhemoglobine alsook de gemiddelde celhemoglobineconcentratie ruim boven de normale waarden (Barton et al., 2000);
- bevatten de erythrocyten een 15 tot 60 maal hoger ferritinegehalte dan die van gezonde personen (Cazzola et al., 1983; Novembrino et al., 2005);
- de intracellulaire ferritineconcentratie is 1.000 x hoger in lymfocyten dan in erythrocyten maar, voor zover ons bekend, werd er geen studie gepubliceerd over de toename van ferritinen in de lymfocyten bij hemochromatosepatiënten. In feite werd er een verlaging van het aantal lymfocyten gerapporteerd (Macedo et al., 2012);
- tijdens de inductiefase van de ontijzering en bij sommige asymptomatische HH-patiënten kunnen de ferritinegehalten in het serum ver boven de grens van 1.000 µg/L liggen. Tijdens de onderhoudsfase worden de therapeutische aderlatingen toegepast op een moment waarop serumferritine ongeveer 100 – 150 µg/L bedraagt, m.a.w. lager is dan het gemeten gehalte bij gezonde personen;
- kan de transferrinesaturatie⁷ tot 100 % oplopen terwijl deze bij gezonde mensen rond de 35 % draait. Na de inductiefase van de ijzerdepletie zijn de gemiddelde waarden van transferrinesaturatie lager maar stuiten snel terug naar hoge waarden (Beamish et al., 1974; Edwards et al., 1989; Bolan et al., 2001);
- is het serumijzer gehalte meer dan twee maal hoger dan dat van gezonde personen. Na de inductiefase van de ijzerdepletie zijn de gemiddelde waarden lager maar de waarden in de onderhoudsfase gaan waarschijnlijk terugstuiten omdat bij patiënten met HH het ijzer continu door de macrofagen verwijderd wordt.

⁶ Berekend op basis van de hemoglobineconcentratie in het bloed met als waarde voor de ijzersaturatie 0,34 %.

⁷ Er is een lichte vermindering van de transferrinemie bij deze patiënten.

De erythrocytenconcentraten afkomstig van donoren met HH vormen een gering risico op ijzeroverbelasting bij de ontvanger, te meer daar de kans onbeduidend is dat een patiënt meerdere bloedeenheden van een HH-donor zal ontvangen:

- de beperkte hoeveelheid plasma van een erythrocytenconcentraat betekent echter slechts een minimale toename van de hoeveelheid ijzer die bij een bloedtransfusie wordt toegediend;
- lymfocyten zijn slecht uitgerust om ijzerovermaat te ontgiften door stimulatie van ferritine synthese (Walker & Walker, 2000);
- elke molecule van erythrocytaire ferritine kan tot 4.500 ijzeratomen stockeren (56 % verzadiging). Op basis van de door Novembrino et al. (2005) aangetoonde verhoging van 3.200 µg/L neemt het ijzergehalte van een concentraat afkomstig van een hemochromatosepatiënt met ongeveer 0,9 mg toe ten opzichte van een concentraat afkomstig van een gezonde bloedgever;
- op basis van een verhoging van 5 g per concentraat neemt het ijzergehalte met ongeveer 17 mg (d.w.z. ongeveer 7 %) toe ten opzichte van een concentraat afkomstig van een gezonde bloedgever. Na transfusie zal deze hoeveelheid niettemin duidelijk verdund worden.

Het plasma en, in mindere mate, de bloedplaatjesconcentraten bekomen door pooling van *buffy coats* afkomstig van donoren met HH vormen ook een gering risico op ijzeroverbelasting bij de ontvanger:

- omdat het serumferritine slechts een kleine hoeveelheid ijzer bevat (12,4 % verzadiging), gaat de verhoging ervan gepaard met een minimale hoeveelheid circulerend ijzer (Brissot et al., 2012);
- elke transferrinemolecule kan tot 2 ijzeratomen opslaan (0,15 % verzadiging). Uitgaande van het verschil in saturatie (d.w.z. 100 % tegenover 35 %) en in dosering (d.w.z. 2 g/L tegenover 3 g/L) neemt het ijzergehalte van een concentraat afkomstig van hemochromatosepatiënt met ongeveer 0,75 mg toe ten opzichte van een concentraat afkomstig van een gezonde bloedgever;
- het overmaat serumijzer kan ongeveer 1 mg bereiken (Nielsen et al., 1995) vergeleken met een concentraat afkomstig van een gezonde donor. Na transfusie zal deze hoeveelheid echter duidelijk verdund worden.

Het verschijnen van grote hoeveelheden toxische vormen van ijzer werd bij pathologische toestanden van ijzerstapeling aangetoond (Batey et al., 1980). Het verband tussen de behandelingsfasen van hemochromatose en de aanwezigheid van toxische vormen van ijzer heeft ook het voorwerp uitgemaakt van vergelijkende studies (Aruoma et al., 1988; Loréal et al., 2000; Le Lan et al., 2005). Bij patiënten tijdens de inductiefase van de depletie neemt het ijzergehalte in bloed in de vorm van *non-transferrin-bound iron* (NTBI) en van *labile plasma iron* (LPI) aanzienlijk toe; het kan 5 µmol/L bereiken (Brissot et al., 2012). Maar tijdens de onderhoudsbehandeling daalt het intracellulaire LPI tot gelijkaardige waarden als die van gezonde personen, hoewel voor het serum NTBI vaak twee maal hogere concentraties teruggevonden worden. Prus en Fibach (2012) hebben aangetoond dat erythrocyten gemakkelijk NTBI absorberen dat zich opstapelt in de vorm van labiel ijzer en *reactive oxygen species* genereerd. Daardoor kunnen de eigenschappen van de erythrocyten *in vivo* beïnvloed worden (Ghoti et al., 2007).

Chitambar en Wereley (2001) voerden een *in vitro*-studie uit over ijzeropname in een B-lymfoïde cellijn afkomstig van een hemochromatosepatiënt homozygoot voor C282Y. De transferrine-onafhankelijke ijzeropname was significant groter alsook de gevoeligheid van de cellen voor ijzergeïnduceerde « oxidatieve stress ».

3.2.6.3. Verstoring van de homeostase van metaalionen

Een verstoring van de ijzeropname beïnvloedt ook de intestinale absorptie en de opslag van andere biometalen of zware metalen ter hoogte van de organen. Sargent et al. (1979), Barton et al. (1998) en Onalaja & Claudio (2000) hebben meerdere analyses geïnventariseerd over de chroom-, zink-, mangaan-, kobalt-, nikkel- of loodhomeostase bij HH-patiënten.

Andere studies rapporteren een cadmium- (Åkesson et al., 2000) of loodopstapeling (Wright et al., 2004; Hopkins et al., 2008) in het bloed van deze patiënten of bevestigen de verlaging van de mangaanconcentratie in het bloed (Henn et al., 2011). Becket & Ball (2012) tonen aan dat *HFE*-mutaties of een ijzerstapeling geen significant effect lijken te hebben op de concentratie aan seleen, koper of zink in het bloed.

De meeste studies maken geen onderscheid tussen patiënten tijdens de inductiefase van de ijzerdepletie en die tijdens de onderhoudsfase. Ze houden ook geen rekening met de invloed van de duur van de flebotomiebehandeling op het bloedgehalte aan deze metalen (Åkesson et al., 2000).

De opname van cadmium neemt toe bij HH-persoonen in onderhoudsbehandeling, vermoedelijk door de stimulatie van DMT1, een mucosale transportmolecule van divalente kationen (Åkesson et al., 2000). Voorvermelde auteurs vonden dat het cadmiumgehalte in het bloed — dat ook de lichaamsbelasting met cadmium weerspiegelt — evenredig was met de duur van de flebotomiebehandeling.

Een gelijkaardige vaststelling werd gedaan voor de loodconcentraties in het bloed van HH-patiënten (Åkesson et al., 2000). Andere auteurs rapporteerden ook verhoogde loodconcentraties in het bloed en de organen van patiënten met hemochromatose (Barton et al., 1994; Hopkins et al., 2008).

Het belang van deze bevindingen voor de veiligheid van transfusiebloed afkomstig van HH-donoren is moeilijk in te schatten. Redox-inactieve metalen zoals cadmium en lood vertonen toxische effecten via een verbinding aan sulfhydrylgroepen van eiwitten en door het opraken van glutathion (Jomova & Valko, 2011).

Uit bevolkingsonderzoek is gebleken dat zelfs een lage graad van omgevings- of diëtaire blootstelling aan cadmium skelet demineralisatie in de hand kan werken, met een verhoogde breekbaarheid van de beenderen als gevolg (Staessen et al., 1999; Åkesson et al., 2000; Thomas et al., 2011). Verhoogde cadmium blootstelling heeft ook nog diverse andere nadelige gezondheidseffecten (Nawrot et al., 2010).

De erythrocyten zorgen voor het transport van een groot deel van lood en cadmium in het circulerende bloed (Foulkes, 2000). Voor het overige zullen de metalen die in het bloed van HH-patiënten aanwezig zijn door plasmatransfusie overgedragen worden en, in mindere mate, via de bloedplaatjes bekomen door pooling van *buffy coats*. Anderzijds is de hoeveelheid extra cadmium en/of lood die via transfusie van erythrocytenconcentraten afkomstig van HH-donoren bij een patiënt terecht komt uiterst beperkt.

Het cytotoxisch vermogen van deze metalen moet echter als ernstiger worden beschouwd als het gaat om blootstellingen aan meerdere metalen en/of om jonge ontvangers (kinderen en pasgeborenen).

3.2.6.4. Kenmerken van bloedcomponenten van personen met erfelijke hemochromatose

Bloed van HH-patiënten in de ontijzeringsfase zou door de hogere frequentie van de aderlatingen meer jonge rode bloedcellen kunnen bevatten en zelfs beter geschikt zijn voor transfusie. Dit theoretisch voordeel is echter nooit bevestigd (Tan et al., 1999). Anderzijds werd ook niet aangetoond dat de hogere reticulocyten telling leidt tot een kwaliteitsvermindering tijdens bewaring of tot een kortere post-transfusie overleving (AABB, 2002). Er werd echter nog geen systematische analyse van erythroïde parameters in hemochromatose uitgevoerd (Barton et al., 2000; Li & Ginzburg, 2010).

In een Nederlandse observationele studie (Luten et al., 2008) werden erythrocytenconcentraten van HH-patiënten met ijzerstapeling vergeleken met die van regelmatige gewone donoren. Er waren geen significante verschillen voor de geteste parameters over een bewaarperiode van 50 dagen en de erythrocytenconcentraten van de HH-patiënten voldeden aan de *in vitro* vereisten voor transfusie. Voor zover ons bekend werden er echter geen studies gepubliceerd die de functionele gelijkwaardigheid *in vivo* bevestigen (cf. de Korte & Verhoeven, 2004; Barshtein et al., 2011; Hess, 2012) van deze erythrocyten bestemd voor transfusie.

De « oxidatieve stress » die voortvloeit uit een ijzerstapeling is verantwoordelijk voor het ontstaan van schade aan de celmacromoleculen, met inbegrip van de depolymerisatie van polysacchariden en de DNA-oxidatie (Broedbaek et al., 2009; Weinberg, 2010). Ghashghaieina et al. (2012) hebben werkelijk gegevens bekomen die aantonen dat de « oxidatieve stress » de gevoeligheid van de circulerende erythrocyten aantast. Volgens Broedbaek et al. (2009) ondergaan de hemochromatosepatiënten een ernstige « oxidatieve stress » maar wat de oxidatie van nucleïnezuren betreft, komen de merkers na de ontijzeringsfase terug naar de controlewaarden.

Voor zover ons bekend werd er geen enkele studie gepubliceerd die op de afwezigheid van eventuele onomkeerbare schade aan de nucleïnezuren van progenitorcellen van erythrocyten afgenomen bij HH-patiënten wijst. Toch wijzen Akoev et al. (1992) en Akoev et al. (1997) op veranderingen in de oppervlaktemoleculen van erythrocyten afgenomen bij deze patiënten. Trouwens hebben Prus en Fibach (2011) aangetoond dat de rijpe erythrocyten maar ook de erythroïde cellen in alle stadia van ontwikkeling gemakkelijk NTBI absorberen dat zich opstapelt in de vorm van label ijzer en *reactive oxygen species* genereerd.

Bovendien moeten deze erythrocyten bestendig zijn tegen bestraling (Knight et al., 1992) omdat de erythrocytenconcentraten momenteel bestraald worden vooraleer ze aan bepaalde ontvangers toegediend worden — foetussen, pasgeborenen, bepaalde kanker- of transplantatiepatiënten alsook bij intrafamiliale transfusies (HGR, 2010). De transfusie doeltreffendheid van zo behandelde erythrocyten afkomstig van hemochromatosepatiënten moet bijgevolg bestudeerd worden.

Op te merken valt dat naast de « oxidatieve stress » er onlangs een biochemische interactie werd omschreven voor een bloedcomponent afgenomen bij HH-patiënten als gevolg van de rechtstreekse verbinding van ijzer met enzymen. Een recente studie heeft inderdaad aangetoond dat het verhoogde serumijzer gehalte bij hemochromatosepatiënten de aggregatie van trombocyten kan belemmeren (Lynch & Soslau, 2012). De doeltreffendheid van getransfundeerde bloedplaatjes in de bloedsomloop van verschillende ontvangers moet bijgevolg worden nagegaan.

Er werd bewezen dat de intraveneuze toediening van ijzer tijdens de hemodialysebehandeling tot een *in vivo* oxidatie van de plasma-eiwitten leidt, voornamelijk fibrinogeen en albumine (Oettl & Stauber, 2007). NTBI ijzer en/of andere metalen kunnen de eiwitten van bloed afgenomen bij HH-patiënten benadelen. Pankow et al. (2008) hebben nog gemeld dat bij C282Y-homozygoten de gemiddelde fibrinogeenspiegels significant lager waren in vergelijking met gezonde personen. Voor zover ons bekend werden er geen functionele studies gepubliceerd die de functionele gelijkwaardigheid *in vivo* van het unitaire plasma afgenomen bij HH-patiënten en bestemd voor transfusie aantonen.

Er werd tot nog toe niet vastgesteld dat de hogere kans op kanker bij hemochromatosepatiënten een gevaar inhoudt voor de veiligheid van bepaalde ontvangers.

Erythrocytenconcentraten afkomstig van donoren met hemochromatose schijnen geen bijzonder risico op ijzerstapeling bij de ontvanger te vormen maar een risico op ijzertoxiciteit werd geïdentificeerd.

Een overmaat aan cadmium en/of lood dat in het bloed van de patiënt aanwezig kan zijn, wordt vooral door erythrocytenconcentraten getransfundeerd. Een teveel aan andere metalen wordt vooral door plasma getransfundeerd en, in mindere mate, via bloedplaatjesconcentraten bekomen door pooling van *buffy coats*.

De transfusie doeltreffendheid van de bloedcomponenten afkomstig van hemochromatosepatiënten werd nog niet bepaald.

3.2.7. Procesveiligheid en biologische validatie van de gift

Alhoewel hier geen concrete gegevens schijnen over te bestaan, moeten we er ons van bewust zijn dat de meerderheid van de bijzondere operationele vereisten die voortvloeien uit de aanvaarding van personen met HH als bloedgever (cf. 3.2.8.; zie BIJLAGE 1) tot een grotere kans op fouten in de processen van het bloedtransfusiecentrum, van afname tot distributie kunnen leiden (Tan et al., 1999).

Heemijzer is een wel gekende inhibitor van de amplificatiereacties van de nucleïnezuren die bij de genomopsparing in transfusie worden gebruikt (Neumaier et al., 1998). Wegens de interacties van de biometalen met de macromoleculen zou hun aanwezigheid in niet te verwaarlozen hoeveelheden in het plasma van bloed afkomstig van HH-patiënten de robuustheid van de opsporing door genomamplificatietests (NAT) in het gedrang kunnen brengen.

Wanneer die overbelasting aan biometalen onopgemerkt blijft, kan de inhibitie van de kwantitatieve PCR de nauwkeurigheid en de gevoeligheid van de behaalde resultaten sterk benadelen (Bar et al., 2012).

In België worden er op plasma of bloedplaatjes een aantal methodes geïmplementeerd voor de virale inactivatie of de pathogeenreductie die afhangen van een chemische reactie met nucleïnezuren (HGR, 2007; HGR, 2011). Voor zover ons bekend werden er geen studies gepubliceerd die de doeltreffendheid van deze technieken bevestigen in het bijzonder geval van bloed afgenomen bij hemochromatosepatiënten.

De bikationen aanwezig in het serum kunnen de conformatie van het antigeen of de antigeen-antistof-complexvorming veranderen (Tate & Ward, 2004). Immunoassays worden echter in het algemeen niet beïnvloed door hemolyse van het monster.

Wegens de interacties van de biometalen en/of zware metalen met de macromoleculen zou hun aanwezigheid in niet te verwaarlozen hoeveelheden in het plasma van bloed afkomstig van HH-patiënten de robuustheid van bepaalde processen voor biologische validatie van het bloed geven in het gedrang kunnen brengen.

De kwaliteit van deze processen moet door aangepaste operationele modaliteiten in bloedinstellingen worden gewaarborgd.

3.2.8. Randvoorwaarden en operationele vereisten bij aanvaarding van hemochromatosepatiënten als bloedgevers

De aanvaarding van HH-patiënten als bloedgever heeft een aantal consequenties voor de praktische werking van de bloedinstellingen, de curatieve diensten en voor de regelgeving met betrekking tot bloed geven (zie BIJLAGE 1).

1. Om het altruïstische en vrijwillige karakter van de bloeddonatie te behouden, is het primordiaal het gezondheidsvoordeel en de eventuele financiële voordelen van een bloedafname onder vorm van een bloeddonatie te elimineren:
 - therapeutische aderlatingen moeten *vóór* de anamnese met het oog op het bloed geven door een bloedinstelling uitgevoerd worden;
 - het verkrijgen van het statuut van bloeddonor kan geen voordeel bij de verzekeringsmaatschappijen betekenen voor een patiënt/donor ten opzichte van een niet-donor patiënt;
 - therapeutische aderlatingen door een bloedinstelling moeten voldoen aan eenzelfde factureringsbeleid wat betreft de kosten voor de patiënt/donor met HH ook indien deze niet geschikt zijn voor een allogene donatie.
2. De verrichting van afnamen in een context waarbij de wettelijke selectiecriteria niet strikt zouden worden toegepast door een bloedinstelling brengt specifieke problemen met zich mee. Hiervoor dienen oplossingen te worden uitgewerkt die door de Belgische bloedinstellingen onder vorm van uniforme procedures moeten worden toegepast:
 - voor de veiligheid van de donor moet een gepaste medische omkadering worden voorzien bestemd om de specifieke kenmerken van de ziekte op te volgen en de bevindingen moeten in het medisch dossier vermeld worden;
 - om te vermijden dat de kwaliteit van de donorselectie in het gedrang komt, moet er een scheiding van gewone en therapeutische aderlatingen worden voorzien;
 - alles moet in het werk gesteld worden om te vermijden dat het gewone bloedcircuit en het circuit van therapeutische aderlatingen elkaar zouden kruisen;
 - een volledig gescheiden circuit van het bloed dat niet geschikt⁸ is voor transfusie moet worden verzekerd, vanaf de afname tot de vernietiging.
3. Er moet een regeling worden voorzien voor HH-donoren bij *definitieve* ongeschiktheid als bloedgever. Een specifiek geval binnen deze problematiek vormen de HH-donoren die de leeftijdsgrens voor bloed geven hebben bereikt.

Er zijn twee mogelijkheden:

- verdere aderlatingen door de bloedinstelling: dit kan een langdurige en nutteloze en eventueel zelfs risicovolle belasting voor de bloedtransfusiedienst betekenen;
- opnieuw verwijzen naar het therapeutische circuit: om te vermijden dat deze optie zou leiden tot het achterhouden van belangrijke informatie door de patiënt/donor mag dit voor hem/haar geen financieel nadeel betekenen (cf. supra).

⁸ Bij voorbeeld na terugkeer van een patiënt uit een land waar malaria endemisch is (de gift wordt met 4 maanden uitgesteld).

4. Een goede samenwerking en duidelijke afspraken met de behandelende artsen van de HH-donoren zijn noodzakelijk: behalve voor het voorschrift en voor de bepaling van de frequentie van de bloedgiften moeten zij ook instaan voor de klinische en biologische opvolging. De rol van de behandelende arts bij de planning en de opvolging van de onderhoudsbehandeling van de hemochromatose door bloedgiften moet ook met de donor worden doorgesproken;
5. Communicatie aan het artsencorps is belangrijk zodat patiënten met hemochromatose (incl. asymptomatische dragers van het C282Y-gen zonder ijzerstapeling) correct geadviseerd worden over de wenselijkheid/mogelijkheid om bloed te geven (Sanchez et al., 2001);
6. Door gepaste informatie aan het publiek moeten HH-patiënten kunnen weten dat ze in aanmerking komen om bloed te geven (Levstik & Adams, 1998);
7. Om alle bloedgiften bij patiënten die meer dan 4 aderlatingen per jaar nodig hebben te kunnen afnemen, dient de wet van 5 juli 1994 te worden aangepast. Hier moet de uitzondering op de beperking van het aantal bloedgiften tot maximum 4 per jaar worden uitgebreid met HH-donoren en moet voor deze donoren ook de beperking van de jaarlijks afgenomen hoeveelheid tot 32 mL per kg lichaamsgewicht worden opgeheven.

De aanvaarding van hemochromatosepatiënten als bloedgever brengt een aanzienlijk aantal operationele vereisten en regulatieve problemen met zich mee. Vanuit een ethisch oogpunt is het primordiaal dat de therapeutische aderlatingen vóór de anamnese met het oog op het bloed geven door de bloedinstellingen worden uitgevoerd. Eventuele financiële voordelen van een afname onder vorm van een bloedgift-aderlating moeten ook geëlimineerd worden. Door operationele vereisten wordt het ook noodzakelijk om de therapeutische aderlating van de gewone afnamen te scheiden.

3.2.9. Bespreking

Ondanks het aantal publicaties over hemochromatose zijn er in de literatuur onvoldoende bewijzen van de veiligheid of de risico's van het gebruik van bloed van patiënten met erfelijke hemochromatose om conclusies en aanbevelingen met een hoge *evidence-based* graad te onderbouwen (Conry-Cantilena & Klein, 2000; Whitlock et al., 2005; Swinkels et al., 2009). Deze bevinding is niet verbazend aangezien het belangrijkste hulpmiddel voor het beheer van patiënten — het bewijs uit gerandomiseerde gecontroleerde studies — op de selectie van donoren niet toegepast kan worden. Daarnaast is het aantal klinische of epidemiologische studies nog steeds zeer beperkt wegens de geringe geografische spreiding van de C282Y mutatie, maar ook wegens het kleine aantal landen, dat afwijkt van het principe dat alleen een gezonde persoon bloed mag geven. Bovendien werden vele moleculaire implicaties van mutaties van het *HFE*-gen vrij recent ontdekt (Rohrlich et al., 2005; Åkesson et al., 2006; Andrews, 2008; Jolivet-Gougeon et al., 2008; Ganz, 2011; Ellervik et al., 2012; Lynch & Soslau, 2012).

Toch heeft de HGR in dit rapport een aantal elementen kunnen bijeen brengen die toelaten een nieuw advies te formuleren over bloed geven door hemochromatosepatiënten.

Het uitgangspunt bij elke beoordeling van de donorgeschiktheid van een bepaalde persoon is dat er geen toegenomen risico voor de veiligheid van zowel de donor zelf als van de ontvanger van diens bloedcomponenten mag bestaan. Het algemene principe dat enkel een persoon in goede gezondheid mag bloed geven hangt hiermee samen.

Voor deze herziening van het HGR-advies (HGR, 2004) wordt onderscheid gemaakt tussen dragers van mutaties van het *HFE*-gen van hemochromatose bij wie de genetische diagnose werd gesteld maar die geen therapeutische aderlatingen vereisen en personen die een klinische hemochromatose vertonen en geprogrammeerde aderlatingen nodig hebben voor het behouden van hun gezondheid.

De HGR stelt vast dat de aangetaste personen die regelmatige aderlatingen nodig hebben te vinden zijn bij de homozygoten voor C282Y of de H63D/C282Y-*compound* heterozygoten met hoge ferritineconcentraties in het serum en klachten als gevolg van een ijzerstapeling (zie Tabel 1). Alle andere dragers van mutaties in het *HFE*-gen vereisen meestal geen geprogrammeerde therapeutische aderlatingen in verband met de genetische diagnose (Swinkels et al., 2006).

De actuele beoordeling heeft geholpen om te benadrukken dat deze dragers geen ijzerstapelingsziekte vertonen. Vergeleken met de gezonde donoren kunnen homozygote dragers zonder substantiële ijzerstapeling beschermd zijn tegen infecties veroorzaakt door intracellulaire pathogenen omwille van het ijzertekort in de macrofagen (zie 3.2.5). De HGR is daarom van mening dat al deze asymptomatische dragers⁹ verder bloed kunnen blijven geven onder de gebruikelijke voorwaarden voor de aanvaarding als bloeddonor.

Een steeds terugkerend argument in discussies over bloed geven door personen met erfelijke hemochromatose is de niet-altruïstische motivatie van HH-donoren die kan leiden tot een niet betrouwbare anamnese bij de donorselectie en bijgevolg tot minder veilige donaties. De belangrijke motiverende rol van de mogelijkheid om kosteloos een therapeutische aderlating onder vorm van een bloedgift te ondergaan, wordt door de literatuur vermeld (McDonnell et al., 1999; Sanchez et al., 2001). De bewijzen dat dit een veilige donorselectie in het gedrang brengt zijn evenwel beperkt.

Anderzijds is geweten dat ook de zogenaamd vrijwillige bloedgevers niet steeds altruïstische motieven vertonen om bloed te geven. Andere — al dan niet vermeende — voordelen van bloed geven zoals gratis bloedtesten, een dag vrijaf, positieve gezondheidsaspecten, enz. kunnen een rol spelen.

Het probleem van de niet-altruïstische motivatie en het mogelijk veiligheidsprobleem van de bloeddonatie dat er mee samen gaat moet worden verholpen door elk financieel voordeel van een bloedgift ten opzichte van een louter therapeutische aderlating te elimineren. Concreet kan dit gebeuren door voor therapeutische aderlatingen, hetzij door een bloedinstelling hetzij in een ziekenhuis of thuis, eenzelfde factureringsbeleid na te leven wat betreft de kosten voor de HH-donor/patiënt. Het bereiken van een statuut van bloeddonor mag evenzeer geen voordeel bij verzekeringsmaatschappijen betekenen voor een patiënt/donor ten opzichte van een niet-donor patiënt.

Hiermee wordt ook tegemoet gekomen aan de ethische bezwaren tegen het mogelijk niet-altruïstisch karakter van de bloedgift van een HH-donor. Vanuit ethisch oogpunt wordt ook aanbevolen om het niet altruïstisch element (de aderlating) en het altruïstisch element (de bloedgift) van mekaar te scheiden (Pennings, 2005). Een verdere uitdieping van de ethische aspecten viel niet binnen de scope van dit rapport.

Het uitgevoerde literatuuronderzoek had in de eerste plaats betrekking op de bovenvermelde veiligheidsaspecten en in dit advies wordt een bijkomend onderscheid gemaakt tussen HH-patiënten in de intensieve depletiefase van de ontijzering en die in onderhoudsbehandeling.

⁹ inclusief de 217.000 homozygoten voor H63D, ongeveer 48.500 samengestelde heterozygoten voor H63D/C282Y en ongeveer 9.300 homozygoten voor C282Y zonder symptomatische ijzeroverbelasting (zie Tabel 1).

We kunnen in dit verband de volgende zaken besluiten:

- Er zijn geen redenen om te stellen dat patiënten met hemochromatose die voldoen aan de gebruikelijke selectiecriteria voor bloedgevers bij een bloedgift een groter risico zouden lopen dan een gewone bloedgever. Wel is het van belang dat de evolutie van hun ijzerstapeling klinisch en biologisch opgevolgd wordt.

Aderlatingen bij HH-patiënten die niet voldoen aan de donorveiligheidscriteria voor bloedgevers vormen per definitie wel een risico en vereisen een kader dat in geval van problemen de gepaste zorgen kan bieden.

- Bloed afgenomen bij HH-patiënten zou geen hoger risico inhouden van overdracht van een eventuele schimmelinfectie ten opzichte van bloed afgenomen bij gewone donoren.

- Doorheen de intensieve fase van de behandeling is er mobilisatie van het ijzer uit weefselafzettingen. Door het grote aantal aderlatingen bestaat een verhoogde kans om tijdens eenzelfde vensterperiode voor virale infecties meermaals bloed af te nemen. Bij deze patiënten kan het afgenomen bloed een verhoogd risico op bacteriële besmetting inhouden — vastgesteld bij een *in vitro* studie (Jolivet-Gougeon et al., 2008) — en er kan ook een hoger risico bestaan door de hoge frequentie van de afnamen. Gedurende deze fase van ijzermobilisatie lijden weefsels en cellen van deze patiënten nog steeds aan een ernstige « oxidatieve stress » en de concentratie van het redox-reactieve ijzer in het bloed is aanzienlijk vergroot.

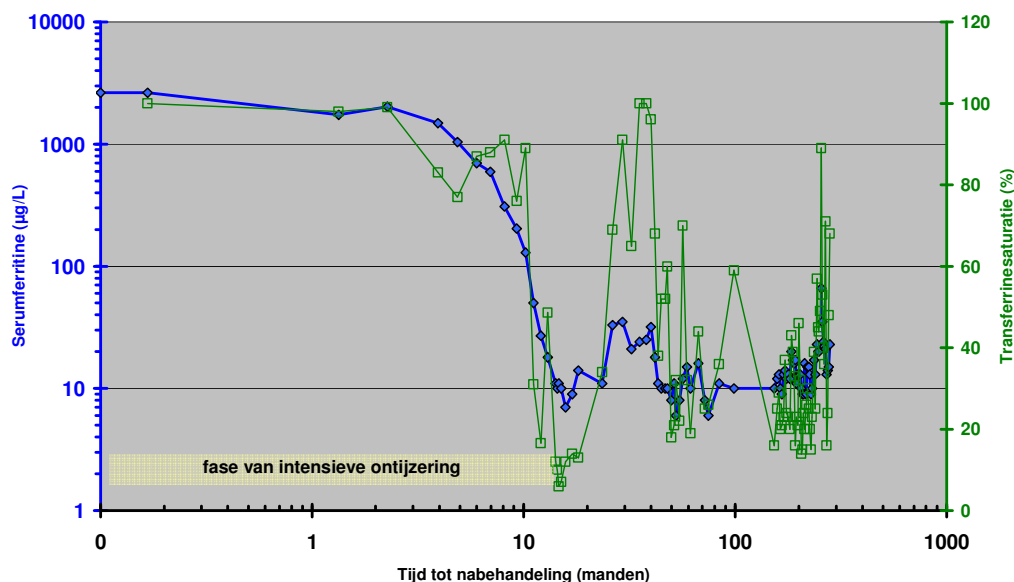
In het licht van deze observaties is bloed geven voor deze patiënten in strijd met het principe van een gezonde donor. Daarom dienen patiënten met HH tijdens de inductiefase duidelijk niet aanvaard te worden als bloedgever. Recentelijk kwamen Jolivet-Gougeon et al. (2008) evenals De Buck et al. (2012) op basis van een systematisch literatuuronderzoek tot dezelfde conclusie omwille de verhoogde kans op bacteriële besmetting.

Tal van gegevens tonen aan dat de ijzerbeschikbaarheid een cruciale rol in vele verschillende klinische infecties kan spelen en speelt (Patruta & Hörl, 1999; Weinberg, 1999; Bullen et al., 2006; Nairz & Weiss, 2006; Vento et al., 2006).

- Wegens het cytotoxische vermogen van ijzer en/of andere metalen, beveelt de HGR voorzichtigheidshalve aan geen transfusie uit te voeren met vers bevroren plasma en bloedplaatjesconcentraten bereid uit *buffy coat* van bloed van HH-patiënten.

- Tijdens de onderhoudsbehandeling worden af en toe aderlatingen uitgevoerd om de gezondheid van patiënten te behouden; er is geen gestage mobilisatie van ijzer uit weefselafzettingen meer. Het is belangrijk op te merken dat patiënten in onderhoudsbehandeling gewoonlijk een transferrinesaturatie vertonen die hoger is dan bij gezonde personen en dat deze saturatie een niveau kan bereiken dat even hoog is als dat van patiënten bij het begin van de intensieve ontijzeringsbehandeling (zie Figuur 3). Anderzijds blijft de concentratie van het redox-reactieve ijzer in het bloed hoger liggen en werden verstoringen van de homeostase van andere metaalionen beschreven. Onderzoek heeft nog niet kunnen bepalen dat bloed afgenomen bij HH-patiënten in onderhoudsbehandeling een verhoogd risico op virale contaminatie kan inhouden maar een verhoogd risico op bacteriële besmetting werd geïdentificeerd (Patruta et al., 1998; Jolivet-Gougeon et al., 2008; zie Figuren 1 & 2). Jolivet-Gougeon et al. (2008) tonen immers aan dat de anti-bacteriële activiteit evenredig met de toename van de transferrinesaturatie afneemt (Figuur 1). Het risico van overdracht van een overmaat aan cadmium is evenredig met het aantal gemaakte aderlatingen; de opname ervan neemt toe tijdens de onderhoudsbehandeling (Åkesson et al., 2000).

Figuur 3. Evolutie van het serumferritine en van de transferrinesaturatie bij hemochromatosepatiënten (met dank aan P. Nielsen en R. Fischer).



Erythrocytenconcentraten van HH-patiënten in onderhoudsbehandeling voldoen *in se* aan de *in vitro* kwaliteitsvereisten voor transfusie. Gezien de doeltreffendheid van dergelijke aderlatingen minder goed is voor bv. gewrichtsschade, diabetes en andere parameters (Norris et al., 2010; Richette et al., 2010), moet de impact van de ernstige « oxidatieve stress » op erythroïde cellen vastgesteld worden.

- De transfusiedoeltreffendheid van de bloedcomponenten afkomstig van hemochromatosepatiënten werd nog niet bepaald.

- De meta-analyse van Ellervik et al. (2012) toont een associatie tussen verhoogde transferrinesaturatie en een verhoogd risico op kanker bij zowel vrouwen als mannen. Hun bevinding wordt gesteund door de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde studie over het effect van ijzerreductie (Zacharski et al., 2008) en van een cohort van regelmatige bloeddonoren (Edgren et al., 2008) die suggereren dat dit risico afneemt wanneer het ijzer verminderd wordt. Het is niet volledig uit te sluiten dat transfusie van bloed afgenomen bij hemochromatosepatiënten een verhoogd risico op kanker betekent voor ontvangers met reeds een onderliggende ijzeroverlast (bv. thalassemie- en myelodysplastisch syndroom-patiënten zonder ijzeronttrekking met chelatoren, alle types hemochromatosepatiënten, ...).

- Tot op heden hadden de studies over de hemochromatose-gerelateerde mutaties van het *HFE*-eiwit vooral betrekking op het terminaal gevolg van deze stoornis — ijzerstapeling. Toch is het door het *HFE*-gen gecodeerde eiwit vergelijkbaar met eiwitten van het *major histocompatibility complex* klasse I en het mutant C282Y-eiwit blijkt ook tussen te komen in immunologische afwijkingen (Arosa et al., 1997; de Almeida & de Sousa, 2008). De HGR merkt op dat naast de verstoringen van de ijzerhomeostase, de studie van de impact van de ontregeling van andere fysiologische processen nog in de kinderschoenen staat (Rohrlich et al., 2005; Adams et al., 2008; Gray et al., 2009; Norris et al., 2010; Richette et al., 2010; Martins et al., 2011; Mitchell et al., 2011; Ravasi et al., 2012).

Naar aanleiding van deze vaststellingen is de HGR van mening dat meer onderzoek nodig is ten aanzien van de infectiegevoeligheid en de geschiktheid van het bloed afkomstig van patiënten met hemochromatose zonder complicaties zelfs met genormaliseerd serumferritine alvorens het gebruik van hun bloed voor transfusie toe te laten.

Los van de ethische en de veiligheidsaspecten van het bloed geven door HH-patiënten is ook de meeropbrengst aan bruikbare bloedcomponenten een steeds terugkerend argument in dit debat (z. BIJLAGE 2). Het is moeilijk om hier een accurate raming van te maken. Op basis van Amerikaanse schattingen, van Europese data over de prevalentie en de klinische penetrantie van HH-homozygotie en van het actueel aantal therapeutische aderlatingen in België kunnen we verwachten dat de aanvaarding als donor van HH-patiënten tijdens de onderhoudsfase van hun behandeling jaarlijks maximaal 0,4 % van de Belgische transfusiebloedproductie aan bijkomende bruikbare bloedgiften zou opleveren.

De toelating van hemochromatosepatiënten als bloedgever brengt een aanzienlijk aantal praktische problemen en operationele vereisten met zich mee waarvan de belasting en de haalbaarheid zullen moeten worden afgewogen tegen de vermoedelijk vrij beperkte meeropbrengst aan bruikbare bloedgiften. De behandelende arts zal enkel bloeddonaties voorschrijven bij patiënten die op basis van de donorselectiecriteria in aanmerking komen voor aderlatingen onder vorm van een bloedgift in een bloedinstelling. De uiteindelijke beslissing van het al dan niet aanvaarden van de patiënt als donor gebeurt uitsluitend door de arts van de bloedinstelling.

3.3 Conclusie

Met deze beoordeling kon worden naar voor gebracht dat alleen een minderheid van de dragers van een *HFE*-genmutatie van erfelijke hemochromatose een pathologische ijzerstapeling vertoont. De HGR is van oordeel dat de **asymptomatische** dragers bloed kunnen blijven geven volgens de gebruikelijke voorwaarden voor aanvaarding bij bloedgift. Dit betreft in het bijzonder de heterozygote dragers van een *HFE*-genmutatie maar ook de homozygote dragers of personen met *compound* mutatie zonder ijzerstapeling. Bovendien hangt de aanvaarding van personen met hemochromatose als regelmatige bloedgevers nu af van de identificatie van homozygoten voor C282Y bij jonge volwassenen, m.a.w. vóór het voorkomen van aanzienlijke ijzergelateerde orgaanschade.

Volgens het advies van de HGR kan het voorzorgsprincipe worden ingeroepen als men het toepassen van een nieuw procedé overweegt waarvan men de eventuele negatieve bijwerkingen niet kent of wanneer men die bijwerkingen vaststelt zonder met zekerheid een oorzakelijk verband met een vermoede factor te kunnen stellen. De transfusie van bloedcomponenten afgenomen bij **patiënten** met hemochromatose die regelmatig aderlatingen hebben ondergaan om hun gezondheid in stand te houden is overdenking waard. Deze praktijk werpt inderdaad duidelijke ethische beschouwingen op en de epidemiologische vaststellingen zijn gedeeltelijk en betwistbaar. Niet alleen de epidemiologische of klinische relevante onderzoeken zijn weinig talrijk, gedeeltelijk of afwezig maar het niet-implementeren van het gebruik van deze bloeddonaties zal ook geen probleem veroorzaken voor de bevoorrading aan bloedcomponenten in België. De HGR is bijgevolg van oordeel dat het voorzorgsprincipe in het kader van de gestelde vraag moet worden toegepast.

Bloed geven door een persoon met hemochromatose houdt geen bijzonder veiligheidsrisico in voor de donor zelf maar mogelijks wel voor de ontvanger van de bloedcomponenten.

De aanvaarding als bloeddonor geldt niet voor therapeutische aderlatingen om de volgende redenen:

- meerdere giften mogelijk tijdens eenzelfde vensterperiode voor virale infecties;
- grotere kans op bacteriële contaminatie;
- risico op ijzertoxiciteit;
- niet in overeenstemming met het principe van een donor in goede gezondheid.

De HGR wijst erop dat het essentieel is, vooral het gebruik van bloedcomponenten afgenomen bij hemochromatosepatiënten voor bloedtransfusie toe te laten, de **altruïstische motivatie** van de bloeddonatie evenals de **betrouwbaarheid van de anamnese** te waarborgen. Anderzijds zal het aanvaarden van hemochromatosepatiënten als bloedgevers een groot aantal praktische problemen en operationele vereisten met zich meebrengen.

Minderheidspositie: Eén lid van de werkgroep, J. Coene, gaat niet akkoord met de conclusie inzake het gebruik voor transfusie van erythrocyten afgenomen bij patiënten met erfelijke hemochromatose in onderhoudsbehandeling. Hij baseert zich op een verschillende analyse van de beschikbare gegevens en interpreteert eveneens het voorzorgsprincipe op uiteenlopende wijze. J. Coene gaat wel akkoord met de andere aanbevelingen van het advies.

Keywords	MeSH terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
haemochromatosis; hemochromatosis	hemochromatosis	hemochromatose	hémochromatose	Hämochromatose
iron overload	iron overload	ijzeroverbelasting	surcharge en fer	Eisenüberladung
blood donation	blood donation	bloed geven	don de sang	Blutspende

* MeSH (Medical Subject Headings): controlled vocabulary thesaurus for indexing articles for PubMed.

4. REFERENTIES

- AABB. Blood donors and hemochromatosis: questions and answers. Association Bulletin 2002; #02-7.
- Abbott M, Galloway A, Cunningham JL. Haemochromatosis presenting with a double Yersinia infection. *J Infect* 1986;13:143-5.
- Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *The Lancet* 2007;370:1855-60.
- Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood* 2010;116:317-25.
- Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Rate of iron reaccumulation following iron depletion in hereditary hemochromatosis. Implications for venesection therapy. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:207-10.
- Adams PC, Passmore L, Chakrabarti S, Reboussin DM, Acton RT, Barton JC, et al. Liver diseases in the hemochromatosis and iron overload screening study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:918-23.
- Adams PC, McAlister V, Chakrabarti S, Levstik M, Marotta P. Is serum hepcidin causative in hemochromatosis? Novel analysis from a liver transplant with hemochromatosis. *Can J Gastroenterol* 2008;22:851-3.
- Adams PC, Speechley M, Barton JC, McLaren CE, McLaren GD, Eckfeldt JH. Probability of C282Y homozygosity decreases as liver transaminase activities increase in participants with hyperferritinemia in the hemochromatosis and iron overload screening study. *Hepatology* 2012;55:1722-6.
- AFSSAPS. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Fiche Technique Hémosidérose. Saint-Denis: AFSSAPS; 2011. [accessed 2012 March 28]. Available from: <http://www.ansm.sante.fr/content/download/34141/447026/version/1/file/FicheTechniqueHemosidrose.pdf>
- Agresti A, Coull BA. Approximate is better than "Exact" for interval estimation of binomial proportions. *The American Statistician* 1998;52:119-26.
- Åkesson A, Stål P, Vahter M. Phlebotomy increases cadmium uptake in hemochromatosis. *Environ Health Perspect* 2000;108:289-91.
- Akoev VR, Shcherbinina SP, Shnyrov VL. [Microcalorimetric assay of erythrocyte ghosts in hereditary hemochromatosis]. *Gematol Transfuziol* 1992;37:34-6.
- Akoev VR, Shcherbinina SP, Matveev AV, Tarakhovskii IuS, Deev AA, Shnyrov VL. [Study of structural transitions in erythrocyte membranes during hereditary hemochromatosis]. *Biull Eksp Biol Med* 1997;123:279-84.
- Alexander J, Limaye AP, Ko CW, Bronner MP, Kowdley KV. Association of hepatic iron overload with invasive fungal infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1799-804.
- Allen K. Hereditary haemochromatosis: Diagnosis and management. *Austr Fam Physician* 2010;39:938-41.
- Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221-30.
- Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, Constantine CC, Delatycki MB, Nisselle AE, et al. HFE Cys282Tyr homozygotes with serum ferritin concentrations below 1000 µg/L are at low risk of hemochromatosis. *Hepatology* 2010;52:925-33.
- Andrews N. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008;112:219-30.
- Andrews N. Closing the iron gate. *NEJM* 2012;366:376-7.
- Arosa FA, Oliveira L, Porto G, da Silva BM, Kruijer W, Veltman J, et al. Anomalies of the CD8+ T cell pool in haemochromatosis: HLA-A3-linked expansions of CD8+CD28- T cells. *Clin Exp Immunol* 1997;107:548-54.
- Aruoma OI, Bomford A, Polson R, Halliwell B. Non-transferrin-bound-iron in plasma from hemochromatosis patients: effect of phlebotomy therapy. *Blood* 1988;72:1416-9.
- Ashrafian H. Hepcidin: the missing link between hemochromatosis and infections. *Infect Immun* 2003;71:6693-700.
- Bacon BR, Britton RS. Clinical penetrance of hereditary hemochromatosis. *NEJM* 2008;358:291-2.

- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guidelines by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2011;54:328-43.
- Bar T, Kubista M, Tichopad A. Validation of kinetics similarity in qPCR. *Nucleic Acids Res* 2012;40:1395-406.
- Barash CI. Genetic discrimination and screening for hemochromatosis: then and now. *Genet Test* 2000;4:213-8.
- Barton JC, Bottomley SS. Iron deficiency due to excessive therapeutic phlebotomy in hemochromatosis. *Am J Hematol* 2000;65:223-6.
- Barton JC, Acton RT. Hemochromatosis and *Vibrio vulnificus* wound infections. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:890-3.
- Barton JC, Patton MA, Edwards CQ, Griffen LM, Kushner JP, Meeks RG, et al. Blood lead concentrations in hereditary hemochromatosis. *J Lab Clin Med* 1994;124:193-8.
- Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129:932-9.
- Barton JC, Grindon AJ, Barton NH, Bertoli LF. Hemochromatosis probands as blood donors. *Transfusion* 1999;39:578-85.
- Barton JC, Bertoli LF, Rothenberg BE. Peripheral blood erythrocyte parameters in hemochromatosis: evidence for increased erythrocyte hemoglobin content. *Lab Clin Med* 2000;135:96-104.
- Barton JC, Preston BL, McDonnell SM, Rothenberg BE. Severity of iron overload in haemochromatosis: effect of volunteer blood donation before diagnosis. *Transfusion* 2001;41:123-9.
- Barton JC, Edwards CQ, Phatak PD, Britton RS, Bacon BR. *Handbook of Iron Overload Disorders*. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2010.
- Barton JC, Barton JC, Acton RT, So J, Chan S, Adams PC. Increased risk of death from iron overload among 422 treated probands with HFE hemochromatosis and serum levels of ferritin greater than 1000 µg/L at diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:412-6.
- Barshtein G, Manny N, Yedgar S. Circulatory risk in the transfusion of red blood cells with impaired flow properties induced by storage. *Transfus Med Rev* 2011;25:24-35.
- Batey RG, Lai Chung Fong P, Shamir S, Sherlock S. A non-transferrin-bound serum iron in idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1980;25:340-6.
- Beamish MR, Walker R, Miller F, Worwood M, Jacobs A, Williams R, et al. Transferrin Iron, Chelatable Iron and Ferritin in Idiopathic Haemochromatosis. *Br J Haematol* 1974;27:219-28.
- Beckett JM, Ball MJ. Effect of hereditary haemochromatosis genotypes and iron overload on other trace elements. *Eur J Nutr* 2012;51: *in press*.
- Bergmann TK, Vinding K, Hey H. Multiple hepatic abscesses due to *Yersinia enterocolitica* infection secondary to primary haemochromatosis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:891-5.
- Blacklock HA, Dewse M, Bolard C, Hudson P, Barnhill D, Jackson S, et al. Blood donation by healthy individuals with haemochromatosis. *NZ Med J* 2000;113:77-8.
- Blake PA, Merson MH, Weaver RE, Hollis DG, Heublein PC. Disease caused by a marine *Vibrio*. Clinical characteristics and epidemiology. *NEJM* 1979;300:1-5.
- Bolan CD, Conry-Cantilena C, Mason G, Rouault TA, Leitman SF. MCV as a guide to phlebotomy therapy for hemochromatosis. *Transfusion* 2001;41:819-27.
- Boyer F, David C, Lemarié C, Lefort C, Coat C, Poirier-Caruso D, et al. Sepsis à *Yersinia* lors d'une transfusion: de la pratique à la théorie. *Transfus Clin Biol* 2012;19:298.
- Brissot P, Ball S, Rofail D, Cannon H, Jin VW. Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment. *Transfusion* 2011;51:1331-8.
- Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:403-10.
- Brittenham GM, Klein HG, Kushner JP, Ajioka RS. Preserving the national blood supply. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:422-32.
- Broedbaek K, Poulsen HE, Weimann A, Kom GD, Schwedhelm E, Nielsen P, et al. Urinary excretion of biomarkers of oxidatively damaged DNA and RNA in hereditary hemochromatosis. *Free Radic Biol Med* 2009;47:1230-3.

- Bryant J, Cooper K, Picot J, Clegg A, Roderick P, Rosenberg W, et al. A systematic review of the clinical validity and clinical utility of DNA testing for hereditary haemochromatosis type 1 in at-risk populations. *J Med Genet* 2008;45:513-8.
- Bullen JJ, Spalding PB, Ward CG, Gutteridge JM. Hemochromatosis, iron and septicemia caused by *Vibrio vulnificus*. *Arch Intern Med* 1991;151:1606-9.
- Bullen JJ, Griffiths E, Edmiston CE. *Iron and Infection: Molecular, Physiological, and Clinical Aspects*. 2nd edition. Chichester; New York: John Wiley & Sons; 1999.
- Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG. Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. *J Med Microbiol* 2006;55:251-8.
- Byrne SL, Krishnamurthy D, Wessling-Resnick M. Pharmacology of Iron Transport. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52: *in press*.
- Cairo G, Recalcati S, Montosi G, Castrusini E, Conte D, Pietrangelo A. Inappropriately high iron regulatory protein activity in monocytes of patients with genetic hemochromatosis. *Blood* 1997;89:2546-53.
- Camaschella C, Hoffbrand AV. Iron Overload. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EG, Green AR, eds. *Postgraduate haematology*. 6th edition. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2010. p. 47-60.
- Carroll GJ, Bredahl WH, Bulsara MK, Olynyk JK. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum* 2011;63:286-94.
- Cauchie P, Vincken W, Peeters O, Charels K. Hemochromatosis and *Yersinia enterocolitica* septicemia. *Dig Dis Sci* 1987;32:1438.
- Cazzola M, Dezza L, Bergamaschi G, Barosi G, Bellotti V, Caldera D, et al. Biologic and clinical significance of red cell ferritin. *Blood* 1983;62:1078-87.
- CBO. Centraal BegeleidingsOrgaan. Richtlijn Bloedtransfusie. Utrecht: CBO; 2011.
- CBS. Canadian Blood Services. New Partnership with the Canadian Hemochromatosis Society. Ottawa: CBS; 2001. [accessed 2011 December 5]. Available from: [http://www.blood.ca/CentreApps/Internet/UW_V502_MainEngine.nsf/resources/2001/\\$file/2001-05-25-Partnership-with-hemochromatosis-society_eng.pdf](http://www.blood.ca/CentreApps/Internet/UW_V502_MainEngine.nsf/resources/2001/$file/2001-05-25-Partnership-with-hemochromatosis-society_eng.pdf)
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Red blood cell transfusions contaminated with *Yersinia enterocolitica* - United States, 1991-1996, and initiation of a national study to detect bacteria-associated transfusion reactions. *MMWR* 1997;46:553-5.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal laboratory-acquired infection with an attenuated *Yersinia pestis* Strain--Chicago, Illinois, 2009. *MMWR* 2011;60:201-5.
- Chitambar CR, Wereley JP. Iron transport in a lymphoid cell line with the hemochromatosis C282Y mutation. *Blood* 2001;97:2734-40.
- Christopher GW. *Escherichia coli* bacteremia, meningitis, and hemochromatosis. *Arch Intern Med* 1985;145:1908.
- CHS. Société canadienne de l'hémochromatose. Iron Filings Printemps 2012. Questions d'assurance. Richmond: CHS; 2012. [accessed 2012 August 10]. Available from: http://www.toomuchiron.ca/newsletter/2012_spring_fr.pdf
- CHS. Société canadienne de l'hémochromatose. Iron Filings Printemps 2012. En route pour les Etats-Unis? Richmond: CHS; 2012b. [accessed 2012 August 10]. Available from: http://www.toomuchiron.ca/newsletter/2012_spring_fr.pdf
- Church DL, Simmon KE, Sporina J, Lloyd T, Gregson DB. Identification by 16S rRNA gene sequencing of *Negativicoccus succinivorans* recovered from the blood of a patient with hemochromatosis and pancreatitis. *J Clin Microbiol* 2011;49:3082-4.
- Clark P, Britton LJ, Powell LW. The diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Clin Biochem Rev* 2010;31:3-8.
- Conry-Cantilena C. Phlebotomy, blood donation, and hereditary hemochromatosis. *Transfus Med Rev* 2001;15:136-43.
- Conry-Cantilena C, Klein HG. Hemochromatosis patients as blood and tissue donors. In: Barton JC, Edwards CQ, eds. *Hemochromatosis: Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment*. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2000. p. 564-73.

- Corke PJ, McLean AS, Stewart D, Adams S. Overwhelming gram negative septic shock in haemochromatosis. *Anaesth Intensive Care* 1995;23:346-9.
- Courtois F, Danic B. Hémochromatose génétique et don de sang. Synthèse d'un groupe de travail multidisciplinaire (janvier 2001). *Rev Med Interne* 2001;22:1165-7.
- Crosbie J, Varma J, Mansfield J. *Yersinia enterocolitica* infection in a patient with hemochromatosis masquerading as proximal colon cancer with liver metastases: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2005;48:390-2.
- Cruickshank MK, Ninness J, Curtis A, Barr RM, Flanagan PR, Ghent CN, et al. Usefulness of erythrocyte ferritin analysis in hereditary hemochromatosis. *CMAJ* 1987;136:1259-64.
- Danic B, Bigey F. Les contre-indications au don de sang. Impact de l'arrêté du 12 janvier 2009. *Transfus Clin Biol* 2009;16:209-13.
- de Almeida SF, de Sousa M. The unfolded protein response in hereditary haemochromatosis. *J Cell Mol Med* 2008;12:421-34.
- 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;57:1126-34.
- de Korte D, Verhoeven AJ. Quality determinants of erythrocyte destined for transfusion. *Cell Mol Biol* 2004;50:187-95.
- Delatycki M, Allen K, Williamson R. Insurance agreement to facilitate genetic testing. *Lancet* 2002;359:1433.
- Del Castillo A, Gordo S, Aldámiz T, De la Calle F, Álvarez-Sala LA. Infectious diseases in diagnosed patients of genetic hemochromatosis. *Am J Hematol* 2009;84:E366.
- Deugnier Y, Battistelli D, Jouanolle H, Guyader D, Gueguen M, Loréal O, et al. Hepatitis B virus infection markers in genetic haemochromatosis. A study of 272 patients. *J Hepatol* 1991;13:286-90.
- Drakesmith H, Chen N, Ledermann H, Screatton G, Townsend A, Xu XN. HIV-1 Nef down-regulates the hemochromatosis protein HFE, manipulating cellular iron homeostasis. *PNAS* 2005;102:11017-22.
- EASL. European Association For The Study Of The Liver. Clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.
- Edgren G, Hjalgrim H, Reilly M, Tran TN, Rostgaard K, Shanwell A, et al. Risk of cancer after blood transfusion from donors with subclinical cancer: a retrospective cohort study. *Lancet* 2007;369:1724-30.
- Edgren G, Reilly M, Hjalgrim H, Tran TN, Rostgaard K, Adami J, et al. Donation frequency, iron loss, and risk of cancer among blood donors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:572-9.
- Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Eng J Med* 1988;318:1355-62.
- Edwards CQ, Griffen LM, Kaplan J, Kushner JP. Twenty-four hour variation of transferrin saturation in treated and untreated haemochromatosis homozygotes. *J Intern Med* 1989;226:373-9.
- EFS. Etablissement Français du Sang. Rapport d'activité 2010. Paris: EFS; 2011. [accessed 2011 December 2]. Available from: <http://www.donusang.net/rewrite/heading/1/758/l-efs.htm?idRubrique=758>
- Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Risk of cancer by transferrin saturation levels and haemochromatosis genotype: population-based study and meta-analysis. *J Intern Med* 2012;271:51-63.
- ElMBERG M, Hultcrantz R, EkBOM A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125:1733-41.
- EUROSTAT. Eurostat - European Commission Statistics Database. Population on 1 January by age and sex. Brussels: EUROSTAT; 2010. [accessed 2011 October 26]. Available from: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/statistics/search_database
- FAGG. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Overzicht van de activiteiten van de bloedinstellingen. Statistieken 2006-2010. Brussel: FAGG; 2011. [accessed

- 2011 October 31]. Available from: http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/Bloed%202006%20-%202010_tcm290-73802.pdf
- Fernández JM, Serrano M, De Arriba JJ, Sánchez MV, Escribano E, Ferreras P. Bacteremic cellulitis caused by non-01, non-0139 *Vibrio cholerae*: report of a case in a patient with hemochromatosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:77-80.
 - Fix OK, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis. *Minerva Medica* 2007;99:605-17.
 - Foulkes EC. Transport of toxic heavy metals across cell membranes. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:234-40.
 - Franchini M, Targher G, Capra F, Montagnana M, Lippi G. The effect of iron depletion on chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2008;2:335-40.
 - Frank KM, Schneewind O, Shieh WJ. Investigation of a researcher's death due to septicemic plague. *NEJM* 2011;364:2563-4.
 - Galan SR, Kann PH, Gress TM, Michl P. Spontan-bakterielle Peritonitis durch *Listeria monocytogenes* nach Genuss von kontaminiertem Käse bei einer Patientin mit Hämochromatose. *Z Gastroenterol* 2011;49:832-5.
 - Gannon PO, Medelci S, Le Page C, Beaulieu M, Provencher DM, Mes-Masson AM, et al. Impact of hemochromatosis gene (HFE) mutations on epithelial ovarian cancer risk and prognosis. *Int J Cancer* 2011;128:2326-34.
 - Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117:4425-33.
 - Gerhard GS, Levin KA, Price Goldstein J, Wojnar MM, Chorney MJ, Belchis DA. *Vibrio vulnificus* septicemia in a patient with the hemochromatosis HFE C28Y mutation. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1107-9.
 - Ghoshghaie M, Cluitmans JC, Akel A, Dreischer P, Toulany M, Köberle M, et al. The impact of erythrocyte age on eryptosis. *Br J Haematol* 2012;157:606-14.
 - Ghoti H, Amer J, Winder A, Rachmilewitz E, Fibach E. Oxidative stress in red blood cells, platelets and polymorphonuclear leukocytes from patients with myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol* 2007;79:463-7.
 - Gray SG, Crowe J, Lawless MW. Hemochromatosis: as a conformational disorder. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41:2094-7.
 - Greaves DE, Griffiths WJ, Lever AM. Does venesection reduce HIV viral load in patients with hereditary haemochromatosis? *Antivir Ther* 2012;17:in press.
 - Grindon AJ. Blood donation by patients with hemochromatosis [Reply]. *JAMA* 1993;270:2929.
 - Guggenbuhl P, Brissot P, Loréal O. Haemochromatosis: The bone and the joint. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:649-64.
 - Guinet F, Carniel E, Leclercq A. Transfusion-transmitted *Yersinia enterocolitica* sepsis. *Clin Inf Dis* 2011;53:583-91.
 - Gurram MK, Newman W, Kobrinsky N. Prevalence of iron overload in pediatric oncology patients after blood transfusion. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:363-5.
 - Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2001;154:193-206.
 - HAS. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005. [accessed 2012 August 7]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_450900/hemochromatose-recommandations
 - Henn BC, Kim J, Wessling-Resnick M, Téllez-Rojo MM, Jayawardene I, Ettinger AS, et al. Associations of iron metabolism genes with blood manganese levels: a population-based study with validation data from animal models. *Environ Health* 2011;10:97.
 - Héroult B, Assari S, Colombat P, Binet C, Courtois F, Roubinet F. Les structures de soins dans les établissements de transfusion sanguine, pourquoi faire? *Transfus Clin Biol* 2007;14:127-31.
 - Hess JR. Scientific problems in the regulation of red blood cell products. *Transfusion* 2012;52:1827-35.
 - HGR. Hoge Gezondheidsraad. Advies betreffende een aanvraag in verband met hemochromatose. Advies nr. 8059. Brussel: HGR; 2004.
 - HGR. Hoge Gezondheidsraad. Virusinactivatie van vers bevroren plasma. Advies nr. 8339. Brussel: HGR; 2007.

- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Goede transfusiepraktijken in ziekenhuizen. Advies nr. 8381. Brussel: HGR; 2010.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. De klinische doeltreffendheid van pathogeenreductie met het oog op implementatie voor bloedplaatjesconcentraten. Advies nr. 8700. Brussel: HGR; 2011.
- HHS. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry: variances for blood collection from individuals with hereditary hemochromatosis. Rockville (MD): Center for Biologics Evaluation and Research; 2001. [accessed 2011 October 19]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm080393.pdf>
- Hopkins MR, Ettinger AS, Hernández-Avila M, Schwartz J, Téllez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, et al. Variants in iron metabolism genes predict higher blood lead levels in young children. *Environ Health Perspect* 2008;116:1261-6.
- Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton RD, et al. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10,500 blood donors. *Br J Haematol* 2001;114:474-84.
- Jacolot S, Yang Y, Païtry P, Férec C, Mura C. Iron metabolism in macrophages from HFE hemochromatosis patients. *Mol Genet Metab* 2010;101:258-67.
- Janssen MCH, Swinkels DW. Hereditary haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:171-83.
- Jeffrey G, Adams PC. Blood from patients with hereditary hemochromatosis - a wasted resource? *Transfusion* 1999;39:549-50.
- Johnson EE, Wessling-Resnick M. Iron metabolism and the innate immune response to infection. *Microbes Infect* 2012;14:207-16.
- Jolivet-Gougeon A, Ingels A, Danic B, Aussant-Bertel F, Férec C, Loreal O, et al. No increased seroprevalence of anti-Yersinia antibodies in patients with type 1 (C282Y/C282Y) hemochromatosis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1388-9.
- Jolivet-Gougeon A, Loreal O, Ingels A, Danic B, Ropert M, Bardou-Jacquet E, et al. Serum transferrin saturation increase is associated with decrease of antibacterial activity of serum in patients with HFE-related genetic hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2502-8.
- Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011;283:65-87.
- Jouanolle H, Boucher E, Ruffault A, Andre P, Gubguen M, Guyader D, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibody in homozygous genetic hemochromatosis: a study of 137 patients [poster abstract]. Third International Conference on Haemochromatosis. Düsseldorf, 25-26 July 1991.
- Khan FA, Fisher MA, Khakoo RA. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Inf Dis* 2007;11:482-7.
- Klontz KC, Lieb S, Schreiber M, Janowski H, Baldy L, Gunn RA. Syndromes of *Vibrio vulnificus* infections. Clinical and epidemiologic features in Florida cases, 1981-1987. *Ann Intern Med* 1988;109:318-23.
- Knight JA, Searles DA, Blaylock RC. The effect of metal chelators on lipid peroxidation in irradiated erythrocytes. *Ann Clin Lab Sci* 1992;22:417-22.
- Knutson M, Wessling-Resnick M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2003;38:61-88.
- Leitman SF, Browning JN, Yau YY, Mason G, Klein HG, Conry-Cantilena C, et al. Hemochromatosis subjects as allogeneic blood donors: a prospective study. *Transfusion* 2003;43:1538-44.
- Le Lan C, Loréal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Lainé F, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood* 2005;105:4527-31.
- Levstik M, Adams PC. Eligibility and exclusion of hemochromatosis patients as voluntary blood donors. *Can J Gastroenterol* 1998;12:61-3.
- Li H, Ginzburg YZ. Crosstalk between iron metabolism and erythropoiesis. *Adv Hematol* 2010;2010:605435.
- Loréal O, Gosriwatana I, Guyader D, Porter J, Brissot P, Hider RC. Determination of non-transferrin-bound iron in genetic hemochromatosis using a new HPLC-based method. *J Hepatol* 2000;32:727-33.

- Lustbader ED, Hann HWL, Blumberg B. Serum ferritin as a predictor of host response to hepatitis B virus infection. *Science* 1983;22:423-5.
- Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Rombout-Sestrienkova E, de Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJ. Red cell concentrates of hemochromatosis patients comply with the storage guidelines for transfusion purposes. *Transfusion* 2008;48:436-41.
- Lynch S, Soslau G. Iron levels found in hemochromatosis patients inhibit γ -thrombin induced platelet aggregation. *Platelets* 2012;23:611-6.
- Macedo MF, Porto G, Costa M, Vieira CP, Rocha B, Cruz E. Low numbers of CD8+ T lymphocytes in hereditary haemochromatosis are explained by a decrease of the most mature CD8+ effector memory T cells. *Clin Exp Immunol* 2010;159:363-71.
- MacPherson J. On volunteer donors and the pursuit of a safe blood supply. *ABC Newsletter* 1998;38:15-8.
- Maertens J, Demuynck H, Verbeken EK, Zachee P, Verhoef GE, Vandenberghe P, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: Report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:307-12.
- Martins R, Silva B, Proença D, Faustino P. Differential HFE gene expression is regulated by alternative splicing in human tissues. *PLoS One* 2011;6:e17542.
- Mast AE, Lee T-H, Schlumpf KS, Wright DJ, Johnson B, Carrick DM, et al. The impact of HFE mutations on haemoglobin and iron status in individuals experiencing repeated iron loss through blood donation. *Br J Haematol* 2012;156:388-401.
- McDonnell SM, Grindon AJ, Preston BL, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC. A survey of phlebotomy among persons with hemochromatosis. *Transfusion* 1999;39:651-6.
- Mitchell RM, Lee SY, Simmons Z, Connor JR. HFE polymorphisms affect cellular glutamate regulation. *Neurobiol Aging* 2011;32:1114-23.
- Moalem S, Weinberg ED, Percy ME. Hemochromatosis and the enigma of misplaced iron: implications for infectious disease and survival. *BioMetals* 2004;17:135-9.
- Moura E, Verheul AF, Marx JJ. A functional defect in hereditary haemochromatosis monocytes and monocyte-derived macrophages. *Eur J Clin Invest* 1998;28:164-73.
- Murphy PA. Personal Communication in OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man. MIM Number: 235200. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 1987. [accessed 2012 June 18]. Available from: <http://omim.org/>
- Nairz M, Weiss G. Molecular and clinical aspects of iron homeostasis: from anemia to hemochromatosis. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:442-62.
- Nairz M, Theurl I, Schroll A, Theurl M, Fritsche G, Lindner E, et al. Absence of functional Hfe protects mice from invasive *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection via induction of lipocalin-2. *Blood* 2009;114:3642-51.
- Nawrot TA, Staessen JA, Roels HA, Munters E, Cuypers A, Richart T, et al. Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention. *BioMetals* 2010;23:769-82.
- Neumaier M, Braun A, Wagener C. Fundamentals of quality assessment of molecular amplification methods in clinical diagnostics. *Clin Chem* 1998;44:12-26.
- Nevitt T. War-Fe-re: iron at the core of fungal virulence and host immunity. *BioMetals* 2011;24:547-58.
- Newman B. Hemochromatosis blood donor programs: marginal for the red blood cell supply but potentially good for patient care. *Transfusion* 2004;44:1535-7; author reply 1537-8.
- Nicholson A. Hereditary Haemochromatosis - Diagnosis & Management from a GP perspective. ICGP Quality in Practice Committee; 2009. [accessed 2012 June 18]. Available from: http://www.icgp.ie/library_catalogue/index.cfm/id/47329/event/catalogue.item.view.html
- Nielsen P, Fischer R, Engelhardt R, Dresow B, Gabbe EE. Umfassende, nichtinvasive Diagnostik von Eisenstoffwechselstörungen. *Hamb Ärztebl* 1995;49:347-52.
- NIS. Nationaal Instituut voor de Statistiek. Bevolking van Belgische en vreemde nationaliteit naar geslacht. Brussel: NIS; 2010. [accessed 2011 December 19]. Available from: http://statbel.fgov.be/nl/binaries/N_00.01_y-2009_AAE_tcm326-128579.xls
- Norris S, White M, Mankan AK, Lawless MW. Highly sensitivity adhesion molecules detection in hereditary haemochromatosis patients reveals altered expression. *Int J Immunogenet* 2010;37:125-33.

- Nouel O, Voisin PM, Vaucel J, Dartois-Hoguin M, Le Bris M. Association d'une septicémie à *Yersinia enterocolitica*, d'une hémochromatose idiopathique et d'un traitement par déferoxamine: un cas. *Presse Med* 1991;20:1494-6.
- Novembrino C, Porcella A, Conte D, de Vecchi AF, Buccianti G, Lonati S, et al. Erythrocyte ferritin concentration: analytical performance of the immunoenzymatic IMx-Ferritin (Abbott) assay. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:449-53.
- NZBS. New Zealand Blood Service. Haemochromatosis information. 111/02602. Epsom: NZBS; 2006.
- Oettl K, Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *Br J Pharmacol* 2007;151:580-90.
- Onalaja AO, Claudio L. Genetic susceptibility to lead poisoning. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 1):23-8.
- Pankow JS, Boerwinkle E, Adams PC, Guallar E, Leiendecker-Foster C, Rogowski J, et al. HFE C282Y homozygotes have reduced low-density lipoprotein cholesterol: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Transl Res* 2008;152:3-10.
- Paradkar PN, De Domenico I, Durchfort N, et al. Iron depletion limits intracellular bacterial growth in macrophages. *Blood* 2008;112:866-74.
- Park SK, Hu H, Wright RO, Schwartz J, Cheng Y, Sparrow D, et al. Iron metabolism genes, low-level lead exposure, and QT interval. *Environ Health Perspect* 2009;117:80-5.
- Patruta SI, Hörl WH. Iron and infection. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S125-30.
- Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:655-63.
- Pennings G. Demanding pure motives for donation: the moral acceptability of blood donations by haemochromatosis patients. *J Med Ethics* 2005;31:69-72.
- Piperno A, Girelli D, Nemeth E, Trombini P, Bozzini C, Poggiali E, et al. Blunted hepcidin response to oral iron challenge in HFE-related hemochromatosis. *Blood* 2007;110:4096-100.
- Pletschette M, Köhl J, Kuipers J, Schmidt RE. Opportunistic *Capnocytophaga canimorsus* infection. *Lancet* 1992;1;339:308.
- Poullin P, Lefèvre PA. Intérêt des érythraphères à la phase initiale du traitement des hémochromatoses génétiques de type 1: expérience à propos de 30 cas. *Transfus Clin Biol* 2011;18:553-8.
- Power TE, Adams PC. Hemochromatosis patients as voluntary blood donors. *Can J Gastroenterol* 2004;18:393-6.
- Prá D, Rech Francke SI, Henriques JA, Fenech M. Iron and genome stability: an update. *Mutat Res* 2012;733:92-9.
- Prus E, Fibach E. Uptake of non-transferrin iron by erythroid cells. *Anemia* 2011;2011:945289.
- Ravasi G, Pelucchi S, Trombini P, Mariani R, Tomosugi N, Modignani GL, et al. Hepcidin expression in iron overload diseases is variably modulated by circulating factors. *PLoS One* 2012;7:e36425.
- Richette P, Eymard C, Deberg M, Vidaud D, de Kerguenec C, Valla D, et al. Increase in type II collagen turnover after iron depletion in patients with hereditary haemochromatosis. *Rheumatology* 2010;49:760-6.
- Ritger K, Black S, Weaver K, Jones J, Gerber S, Conover C, et al. Fatal laboratory-acquired infection with an attenuated *Yersinia pestis* Strain--Chicago, Illinois, 2009. *MMWR* 2011;60:201-5.
- RIZIV. Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering. Aderlating met therapeutisch doeleinde [A. De Swaef, *pers. comm.* 7 Oktober 2011]. Brussel: RIZIV; 2011.
- Rochette J, Le Gac G, Lassoued K, C. Férec C, Robson KJH. Factors influencing disease phenotype and penetrance in HFE haemochromatosis. *Human Genetics* 2010;128:233-48.
- Rohrllich PS, Fazilleau N, Ginhoux F, Firat H, Michel F, Cochet M, et al. Direct recognition by alphabeta cytolytic T cells of Hfe, a MHC class Ib molecule without antigen-presenting function. *PNAS* 2005;102:12855-60.
- Røsvik AS, Ulvik RJ, Wentzel-Larsen T, Hervig T. Blood donors with hereditary hemochromatosis. *Transfusion* 2010;50:1787-93.

- Ruccione KS, Mudambi K, Sposto R, Fridey J, Ghazarossian S, Freyer DR. Association of projected transfusional iron burden with treatment intensity in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:697-702.
- Sanchez AM, Schreiber GB, Bethel J, McCurdy PR, Glynn SA, Williams AE, et al. Prevalence, donation practices, and risk assessment of blood donors with hemochromatosis. *JAMA* 2001;286:1475-81.
- SANQUIN. Stichting Sanquin Bloedvoorziening. Primaire hemochromatose en bloedafname. Amsterdam: SANQUIN; 2005 [accessed 2011 October 19]. Available from http://www.sanquin.nl/Sanquin-nl/sqn_donorstart_nl.nsf/All/Folders-Voor-Donoren.html?opendocument&highlight=hemochromatose
- SANQUIN. Stichting Sanquin Bloedvoorziening. IJzerstapeling en therapeutische bloedafname. Amsterdam: SANQUIN; 2011 [accessed 2012 July 9]. Available from http://www.sanquin.nl/repository/documenten/nl/product-dienst/272540/Brochure_IJzerstapeling.pdf
- Sargent T, Lim TH, Jenson RL. Reduced chromium retention in patients with hemochromatosis, a possible basis of hemochromatotic diabetes. *Metabolism* 1979;28:70-9.
- Schaub R, Dauresa J-P, Seifer D, Lapiere C, Michel H. Enquête nationale sur les saignées dans l'hémochromatose génétique (HG). *La Revue de médecine interne* 2012;33(Suppl 1):S79.
- Senba M, Nakamura T, Itakura H. Statistical analysis of relationship between iron accumulation and hepatitis B surface antigen. *Am J Clin Pathol* 1985;84:340-2.
- Siegel EM, Patel N, Lu B, Lee JH, Nyitray AG, Huang X, et al. Circulating biomarkers of iron storage and clearance of incident human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:859-65.
- Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, et al. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999;353:1140-4.
- STATBEL. Direction générale Statistique et Information économique. Mouvement de la population 1988-2007. Population - Chiffres population 1990-2010. Bruxelles: STATBEL; 2010. [accessed 2012 January 26]. Available from: <http://statbel.fgov.be/fr/statistiques/chiffres/population/mouvement/>
- Stuart BJ & Viera AJ. Polycythemia vera. *Am Fam Physician* 2004;69:2139-44.
- Swinkels DW, Janssen MCH, Bergmans J, Marx JJM. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2006;52:950-68.
- Swinkels DW, Jorna ATM, van Bokhoven MA, Castel A, van Deursen CTBM, Giltay JC, et al. Samenvatting van de richtlijn "Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose". *Ned Tijdschr Hematol* 2009;6:143-9.
- Symeonidis A, Marangos M. Iron and Microbial Growth. In: *Insight and Control of Infectious Disease in Global Scenario*. Roy PK, ed. InTech; 2012. [accessed 2012 May 29]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/insight-and-control-of-infectious-disease-in-global-scenario/>
- Tan L, Khan MK, Hawk JC 3rd, for the Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Use of blood therapeutically drawn from hemochromatosis patients. *Transfusion* 1999;39:1018-26.
- Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. *Clin Biochem Rev* 2004;25:105-20.
- Tefany FJ, Lee S, Shumack S. Oysters, iron overload and *Vibrio vulnificus* septicemia. *Australas J Dermatol* 1990;31:27-31.
- Thomas LD, Michaëlsson K, Julin B, Wolk A, Åkesson A. Dietary cadmium exposure and fracture incidence among men: A population-based prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2011;26:1601-8.
- Torp-Pedersen T, Nielsen XC, Olsen KE, Barfod TS. [Intracerebral abscess after infection with non-toxigenic *Vibrio cholerae*.][Article in Danish] *Ugeskr Laeger* 2012;174:498-9.
- UKBTS. United Kingdom Blood Transfusion Services. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom. 7th edition. London: TSO; 2005.
- Vahdati-Ben Arieh S, Laham N, Schechter C, Yewdell JW, Coligan JE, Ehrlich R. A single viral protein HCMV US2 affects antigen presentation and intracellular iron homeostasis by degradation of classical HLA class I and HFE molecules. *Blood* 2003;101:2858-64.

- Van Der Weyden MB, Fong H, Salem HH, Batey RG, Dudley FJ. Erythrocyte ferritin content in idiopathic haemochromatosis and alcoholic liver disease with iron overload. *Br Med J* 1983;286:752-4.
- van Dijk BA, Laarakkers CM, Klaver SM, Jacobs EM, van Tits LJ, Janssen MC, et al. Serum hepcidin levels are innately low in HFE-related haemochromatosis but differ between C282Y-homozygotes with elevated and normal ferritin levels. *Br J Haematol* 2008;142:979-85.
- Van Steenberghe W. Hereditaire hemochromatose: snel evoluerende inzichten in een lang gekende ziekte. *Tijdschr Geneeskd* 2008;64:551-60.
- Van Vlierberghe H, Messiaen L, Hautekeete M, Elewaut A, De Paepe A. Erfelijke hemochromatose. Van keltten en ijzeren tijdperk tot genetische diagnose. *Tijdschr Geneeskd* 1999;55:143-7.
- Van Vlierberghe H, Messiaen L, Hautekeete M, De Paepe A, Elewaut A. Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp mutation in Flemish patients with hereditary hemochromatosis. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:250-3.
- Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis* 2006;6:226-33.
- Vetter S, Hartmann D, Jakobs R, Riemann JF. Seltene akute Hepatitis bei einer Hämochromatosepatientin: eine Zoonose? *Med Klin* 2010;105:305-9.
- Walkden D, Badami K, McGonigal G. Phlebotomy patterns in haemochromatosis patients and their contribution to the blood supply. *N Z Med J* 2012;125:29-34.
- Walker EM, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:354-65.
- Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J* 2011;434:365-81.
- Weinberg ED. Iron loading and disease surveillance. *Emerg Inf Dis* 1999;5:346-52.
- Weinberg ED. The hazards of iron loading. *Metallomics* 2010;2:732-40.
- Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, Beil TL, Smith PR. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2006;145:209-23.
- Wright RO, Silverman EK, Schwartz J, Tsaih SW, Senter J, Sparrow D, et al. Association between hemochromatosis genotype and lead exposure among elderly men: the normative aging study. *Environ Health Perspect* 2004;112:746-50.
- Yang H, Lee J, Seed CR, Keller AJ. Can blood transfusion transmit cancer? A literature review. *Transfus Med Rev* 2010;24:235-43.
- Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamayeva G, Baron JA, Dalman RL, et al. Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:996-1002.
- Zhou XD, De Tolla L, Custer RP, Lonton WT. Iron, ferritin, hepatitis B surface and core antigens in the livers of Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1987;59:1430-7.

5. BIJLAGEN

BIJLAGE 1. Verscheiden afname en benutting van bloed afkomstig van patiënten met hemochromatose in andere landen.

Bloed van symptomvrije HH-persoenen wordt beschouwd als intrinsiek veilig voor transfusie. In de landen die het gebruik van bloed van hemochromatosepatiënten toelaten, wordt vaak ook de zelfde beleidslijn toegepast voor aderlatingen-giften of het bloed gebruikt zal worden of niet.

Canada (Levstik & Adams, 1998; Adams & Barton, 2010)

- HH-patiënten tijdens de inductiefase worden niet als bloeddonoren aanvaard;
- bloed van "gezonde" hemochromatosepatiënten in onderhoudsbehandeling dat aan de gebruikelijke veiligheidsvereisten voldoet mag gebruikt worden voor transfusie;
- behoud van de wettelijke regels m.b.t. donatie-interval (minimum 56 dagen) voor hemochromatosepatiënten, d.w.z. tot maximum 6 bloedgiften per jaar;
- geen louter therapeutische aderlatingen door de *Canadian Blood Services*.

Verenigde Staten van America (Brittenham et al., 2001; HHS, 2001)

- oorspronkelijke regels:
 - o bloedcomponenten afkomstig van hemochromatosepatiënten moeten als dusdanig gemerkt zijn;
 - o bij donaties met een kortere tussentijd dan 8 weken is een medisch onderzoek vereist op de dag van de donatie.

Er werd ervaren dat beide regels een belemmering vormden voor het gebruik van het bloed van HH-persoenen voor allogene transfusie, alhoewel het bloed zelf als veilig werd beschouwd.

- er kan aan bloedinstellingen een afwijking ("*variance*") op hoger vermelde regels worden toegestaan als aan volgende voorwaarden wordt voldaan:
 - o het bloed van hemochromatosepatiënten moet geschikt zijn volgens de gebruikelijke criteria voor bloed voor allogene transfusie;
 - o bloedbanken die bloed van hemochromatosepatiënten aanvaarden voor transfusie moeten aderlatingen kosteloos uitvoeren bij alle hemochromatosepatiënten die zich aanbieden, ook indien ze niet geschikt zijn voor een allogene donatie;
 - o er kan frequenter dan om de 8 weken bloed worden afgenomen mits initieel voorschrift voor therapeutische aderlatingen van de behandelende arts.
- de AABB *Standards for Blood Banks and Transfusion Services* laten het gebruik van bloed van therapeutische aderlatingen toe voor allogene transfusies (AABB, 2002);
- de bloedinstellingen beslissen zelf of ze van deze mogelijkheid gebruik maken. Talrijke bloedbanken in de Verenigde Staten hebben geen afwijkingen gevraagd en geven de voorkeur aan het bekomen van bloedeenheden uitsluitend van vrijwillige donoren (Adams & Barton, 2010);
- bij de meeste patiënten behandeld in de transfusie-instellingen moet de serumferritine worden gemeten en moet een aantal andere evaluaties in het kabinet van hun geneesheer worden verricht (Adams & Barton, 2010).

Nederland (SANQUIN, 2005; SANQUIN, 2011)

- Sanquin aanvaardt HH-patiënten voor therapeutische aderlatingen op voorschrift;
- het afgenomen bloed wordt *niet* gebruikt voor transfusie, wel voor wetenschappelijke doeleinden;
- aderlatingen kunnen niet in de bloedbank uitgevoerd worden indien er medische redenen zijn zoals een besmettelijke ziekte of hartklachten.

Verenigd Koninkrijk (UKBTS, 2005)

- HH-patiënten tijdens de inductiefase worden niet als bloeddonoren aanvaard maar de patiënten die regelmatige aderlatingen nodig hebben voor het behouden van hun gezondheid kunnen het wel;
- Vooraleer die patiënten te aanvaarden moet de geneesheer-afnemer erop toezien dat de volgende criteria nageleefd worden:
 - o het principe van de altruïstische donatie moet worden gevrijwaard;
 - o er moet aan de gebruikelijke selectiecriteria voor bloed geven worden voldaan, met uitzondering van de frequentie; als het voor de personen klinisch aangewezen is om vaker bloed te geven dan het minimum aanvaarde interval tussen donaties moet een specifieke toelating van de aangestelde medische directeur verkregen worden;
 - o continue zorg van een arts die in geval van ongeschiktheid voor bloedgift een therapeutische aderlating kan verrichten.

Nieuw-Zeeland (NZBS, 2006)

- NZBS aanvaardt HH-patiënten als donor zowel tijdens intensieve ontijzering als tijdens onderhoudsbehandeling, mits initieel geschikt als donor en met normale levertesten;
- enkel HH-patiënten in onderhoudsbehandeling kunnen bloed geven op mobiele bloedinzamelingen;
- de aanvaarding als donor gebeurt na initiële keuring en verwijzing door de behandelende arts; deze blijft ook verantwoordelijk voor de opvolging van de behandeling;
- bij tijdelijke ongeschiktheid wegens risico voor de ontvanger: voortzetting bloedafnamen door NZBS;
- bij blijvende ongeschiktheid: verdere aderlatingen door gezondheidsdiensten.

Ierland (Nicholson, 2009)

- sinds juni 2007 organiseert de bloedtransfusiedienst een dag per week een speciaal consultatiebureau in Dublin voor patiënten met HH die ook voldoen aan de criteria voor bloeddonatie; gelijkaardige klinieken werden sindsdien in vier andere centra opgericht;
- patiënten moeten door een arts doorverwezen worden;
- ferritine wordt gemeten en de aderlating wordt gestart, het medisch dossier moet door de kliniek worden bewaard om de opvolging van hemochromatose door het ziekenhuis of de behandelende arts te verzekeren; vervolgens kan het afgenomen bloed voor transfusie worden aangeboden;
- indien patiënten tijdelijk van donatie moeten worden uitgesloten, kunnen ze verder aderlatingen ondergaan, maar dit bloed kan niet voor transfusie worden gebruikt zolang de uitstelperiode van toepassing is; deze dienstverlening moest tijdelijk opgeschort worden.

Frankrijk (Danic & Bigey, 2009)

- erfelijke hemochromatose zonder fenotypische expressie werd al langer niet beschouwd als een contra-indicatie voor bloed geven (Courtois & Danic, 2001);
- therapeutische aderlatingen gebeuren in gezondheidscentra (« *Centre de soins* ») in samenwerking met een medisch team dat instaat voor de opvolging van de ziekte (Hérault et al., 2007);
- sinds april 2009 wordt erfelijke hemochromatose niet meer als een contra-indicatie beschouwd voor bloed geven;
- de bloedgift-aderlatingen moeten gebeuren in een bloedtransfusiecentrum met een gezondheidscentrum (dus nooit op een mobiele bloedinzameling) en in samenwerking met het medisch team dat instaat voor de opvolging;
- de arts van het gezondheidscentrum verkrijgt het *informed consent* van de HH-patiënt m.b.t. het gebruik van zijn/haar aderlating als bloedgift en deelt dit mede aan de afnamearts die voorafgaand aan de « bloedgift-aderlating » het medisch gesprek voor screening van contra-indicaties voor de donor en de ontvanger voert;
- sleutelrol voor de arts van het gezondheidscentrum die de opvolging van de hemochromatose verzekert: geen bloedgift toegestaan door HH-patiënten met complicaties van ijzerstapeling; in geval van een duidelijke medische contra-indicatie al dan niet in relatie met hemochromatose wordt de « bloedgift-aderlating » niet aan de patiënt voorgesteld;
- de arts van het gezondheidscentrum, die beide activiteiten van afname en zorgverlening uitoefent, kan zowel de medische opvolging van de ziekte en de geschiktheid om bloed te geven op zich nemen;
- de gebruikelijke uitsluitingscriteria blijven van toepassing, met uitzondering van het interval tussen twee giften en het aantal giften per jaar;
- bij tijdelijke of definitieve ongeschiktheid om bloed te geven, keert de patiënt terug naar het therapeutische circuit en kunnen de aderlatingen uitgevoerd worden in het gezondheidscentrum als zij niet rechtstreeks het voorwerp uitmaken van de contra-indicatie.

BIJLAGE 2. Wat is de betekenis van de aanvaarding van HH-patiënten als bloedgever voor de bloedvoorraad?

De cijfers in de literatuur over het aantal bijkomende bloedgiften voor transfusie dat zou kunnen voortvloeien uit de aanvaarding van patiënten met hemochromatose als bloedgever zijn zeer uiteenlopend.

Het effect op de bloedvoorraad wordt bepaald door drie factoren: de ziekteprevalentie in de bevolking, het aantal aderlatingen bij HH-patiënten en het percentage hiervan dat in aanmerking komt voor transfusie, op basis van donorselectie en productgeschiktheid.

1. Donorselectie, productgeschiktheid en ramingen voor de bloedvoorraad

In een retrospectieve Amerikaanse studie werden 67,3 % van 211 hemochromatose *probands*¹⁰ bij diagnose geschikt bevonden als bloedgever (Barton et al., 1999). De donorgesiktheid is beduidend lager dan bij vrijwillige donoren (93,5 %). Dit verschil had deels te maken met hun aandoening zelf en met de bereidheid om bloed te geven, deels ook met risico's voor TTVI.

De uiteindelijke bruikbaarheid van de bij HH-patiënten afgenomen producten is met gemiddeld 66,3 % lager dan bij producten afgenomen bij vrijwillige donoren (93,6 %) maar ze is relatief hoger tijdens de onderhoudsbehandeling (87,6 %) dan tijdens de fase van ontijzering (64,6 %). Door de hogere afnamefrequentie was het aantal bruikbare bloedgiften dat tijdens de fase van ontijzering bekomen werd in absolute cijfers anderzijds veel groter dan de opbrengst tijdens een jaar onderhoudsbehandeling (1.029 vs. 106). Het aantal bruikbare giften bekomen tijdens onderhoudsbehandeling is dus slechts ongeveer een tiende van het totaal aantal bruikbare donaties van HH-patiënten. Te laag donor-hemoglobine en -hematocriet en verhoogde ALT-waarden waren de belangrijkste redenen voor afkeuring van de producten.

De gebrekkige overeenkomst qua samenstelling en de verschillen in selectiemethodes toegepast op de hemochromatose *probands* en op de algemene donorpopulatie bemoeilijken een correcte vergelijking.

Combinatie van de percentages van donor- en productgeschiktheid brengt het aandeel van bruikbare bloedcomponenten bij de aderlatingen bij HH-patiënten in onderhoudsbehandeling op 59 %. Zich baserend op dit percentage en op een homozygotie prevalentie van 0,4 à 0,5 % bij de Kaukasische Amerikanen raamde AABB het potentieel aantal extra donaties voor de USA op 300.000 tot 3 miljoen (AABB, 2002). De grote onnauwkeurigheid van de raming heeft te maken met de onzekerheid over de ziekteprevalentie en over het aantal bloedgiften per jaar tijdens de onderhoudsbehandeling.

In een alternatieve analyse gebaseerd op het aantal asymptomatische HH-patiënten, maar tevens rekening houdend met donaties tijdens de fase van ontijzering, berekenden Conry-Cantilena & Klein (2000) een winst van 53.000 bloedeenheden of 0,4 % van de totale jaarproductie uit vrijwillige bloedgiften. Dit komt overeen met de toename met 0,18 tot 0,80 % van de bloedvoorraad die door Newman (2004) werd vastgesteld in een studie bij 16 bloedtransfusiecentra in de USA na toepassing van de FDA-*'variance'* (HHS, 2001) die de afname van bloed voor allogene transfusie toelaat bij HH-patiënten.

¹⁰ Proband: eerste lid van een gezin dat — op basis van ijzerstapeling — gediagnosticeerd wordt met hemochromatose.

Nog in Noord-Amerika voerden Leitman et al. (2003) een prospectieve studie uit waarbij 130 HH-patiënten vrije toegang kregen tot aderlatingen door een universitair bloedtransfusiecentrum, zowel voor ontijzering als voor onderhoudsbehandeling. 76 % van de donoren bleek geschikt voor allogene bloedgift. Bij evaluatie na 27 maanden leverden de HH-patiënten 14 % van de voorraad aan erythrocytenconcentraten van het studiecentrum. Opvallend was ook de donortrouw van de HH-patiënten. Een dergelijke grote bijdrage van HH-donoren is enkel haalbaar in de context van een transfusiedienst in een ziekenhuis. Ze vereist uitgebreide screening en actieve rekrutering — van HH-patiënten en hun familieleden —, verzorgde communicatie en nauwgezette opvolging en brengt extra administratieve kosten en laboratoriumtesten met zich mee (Newman, 2004). Zonder een goede bewustmaking van bloedinstellingen en HH-patiënten zal de winst aan bloedgiften bij aanvaarding van deze laatste als donor heel beperkt blijven, zoals is gebleken uit de Canadese ervaring (Levstik & Adams, 1998; Tan et al., 1999).

We moeten er tenslotte ook rekening mee houden dat heel wat HH-personen sowieso deel uit maken van de donorpopulatie, ook in landen waar de diagnose van hemochromatose een reden is voor uitsluiting. Deze bloedgevers zullen derhalve bij een versoepeling van de regelgeving over hemochromatose en bloed geven geen winst aan bloedgiften opleveren (AABB, 2002). In twee Amerikaanse studies bleken respectievelijk 23,2 % en 37 % van nieuw gediagnosticeerde hemochromatosepatiënten vrijwillige bloedgever geweest te zijn (Barton et al., 1999; McDonnell et al., 1999) en Sanchez et al. (2001) schatten de prevalentie van niet geïdentificeerde HH-donoren in 8 Amerikaanse transfusiecentra — waarvan de meeste gekende hemochromatosepatiënten als donor uitsloten — op 0,8 %.

Door een genetische screening van de bevolking zouden meer personen met HH kunnen gedetecteerd worden maar gezien de beperkte klinische penetrantie van de afwijking wordt dit niet aanbevolen (Newman, 2004; Whitlock et al., 2006; Bryant et al., 2008; Swinkels et al., 2009; Camaschella & Hoffbrand, 2010; EASL, 2010; Bacon et al., 2011).

Voor andere landen dan de USA zijn slechts enige artikels of rapporten over de geschiktheid van HH-donoren of -donaties beschikbaar. In een prospectief onderzoek in Nieuw-Zeeland (Blacklock et al., 2000) bleken 56 % van 53 hemochromatosepatiënten — zowel bij ontijzering als in onderhoudsbehandeling — geschikt te zijn voor allogene bloedgift bij toepassing van de lokale donorselectiecriteria. Ze waren goed voor gemiddeld 13 donaties per jaar, maar de uiteindelijke productbruikbaarheid van deze donaties wordt niet vermeld.

Het *Etablissement Français du Sang* (EFS) voert ongeveer 70.000 therapeutische aderlatingen uit per jaar. Deze aderlatingen worden in aanmerking genomen als bloedgift voor transfusie als de patiënt zich in een goede algemene gezondheidstoestand bevindt en er geen contra-indicaties voor bloed geven op hem/haar van toepassing zijn. 20 à 30 % van de therapeutische aderlatingen zouden aldus volgens de EFS kunnen gebruikt worden voor transfusiedoeleinden (EFS, 2011).

2. Ramingen voor de Belgische bloedbevoorrading

Een raming van het potentiële aantal bloedgiften door hemochromatosepatiënten kan gemaakt worden op basis van de prevalentie van C282Y homozygotie en van de klinische penetrantie van erfelijke hemochromatose (cf. Tabel 2).

Omdat de klinische penetrantie van ijzerstapeling bij vrouwen zo laag is (zie rubriek 3.2.1.) en de ijzerstapeling bij vrouwen gemiddeld 10 jaar later optreedt dan bij mannen moet bij deze schatting de bijdrage van vrouwen en van mannen afzonderlijk gemaakt worden.

Er moet ook rekening gehouden worden met de leeftijdslimieten. Doorgaans wordt ijzeroverbelasting bij mannen pas vanaf de leeftijd van 50 jaar gediagnosticeerd. Bloeddonaties zijn in België tot en met maximum 70 jaar toegestaan. Tenslotte gaan we er bij de raming van uit dat enkel HH-patiënten in onderhoudsbehandeling worden aanvaard als donor¹¹.

Tabel 2. Raming van het aantal hemochromatosepatiënten die in aanmerking komen voor bloedgift.

Geslacht	Aantal inwoners			
	Op leeftijd voor expressie van HH*	Op leeftijd voor expressie van HH* en minder dan 71 jaar	Met HFE-gerelateerde ^Δ symptomatische ijzeroverbelasting	Met symptomatische ijzeroverbelasting en minder dan 71 jaar
Mannen	1.822.925	1.305.812 (71,6 %)	1.487	1.065
Vrouwen	1.396.747	614.966 (44,0 %)	55	24

* vanaf 50 jaar bij mannen en vanaf 60 jaar bij vrouwen.

^Δ cf. Tabel 1.

Rekening houdend met de leeftijdsverdeling van de Belgische bevolking (EUROSTAT, 2010) kan gesteld worden dat van de totale populatie van mannen en vrouwen met mogelijk risico op ijzerstapeling (respectievelijk 50+ en 60+ voor mannen en vrouwen) 71,6 % van de mannen in aanmerking komt voor bloeddonatie tegenover 44,0 % van de vrouwen. Wanneer echter enkel de klinisch waarneembare gevallen van symptomatische ijzeroverbelasting beschouwd worden, dan zou dit in de praktijk neerkomen op 1.065 potentiële mannelijke bloeddonoren en slechts 24 vrouwelijke bloeddonoren.

Het aantal van deze potentiële bloedgevers dat in de inductiefase van ontijzering zit, is niet exact gekend maar kan worden geschat op 10 % aangezien de fase van intensieve behandeling doorgaans 24 maanden van het leeftijdsvenster voor bloed geven door HH-patiënten (zie hoger) in beslag neemt. Ongeveer 90 % van de 1.089 potentiële donoren bevinden zich derhalve in de onderhoudsfase van de ontijzering en komen daadwerkelijk in aanmerking als bloedgever.

Uitgaand van 3 bloedgiften per jaar, waarvan 59 % geschikt zijn voor transfusie (zie BIJLAGE 2.1.), en in de veronderstelling dat alle HH-patiënten zich als bloedgever aanbieden, zou de bijdrage van deze 980 HH-bloedgevers in onderhoudsbehandeling 1.735 bruikbare erythrocytenconcentraten per jaar bedragen of ongeveer 0,33 % van de jaarlijkse vrijgave van erythrocytenconcentraten (519.530 eenheden, cf. FAGG, 2011).

De waarde van deze berekening hangt uiteraard af van de juistheid van het gehanteerde aantal bloedgiften per jaar, de verhouding van aderlatingen die plaats vinden in de depletiefase tegenover de onderhoudsfase en van de gemiddelde leeftijd bij diagnose.

¹¹ Volgens de voorgestelde redenering en met inachtneming van 2 aderlatingen per jaar (Walkden et al., 2012) zouden ongeveer 20 bruikbare concentraten per jaar afgenomen kunnen worden bij samengestelde heterozygoten (zie Tabel 1).

Een meer directe raming van het potentieel aantal bloedgiften van HH-donoren kan worden uitgevoerd aan de hand van het gekende aantal van de therapeutische aderlatingen in België. In 2009 waren er 39.088 therapeutische aderlatingen (RIZIV, 2009). Als 1 op 11 daarvan plaats vond bij de onderhoudsbehandeling van hemochromatose (Barton et al., 1999) dan komt dit uit op 3.553 extra donaties per jaar, oftewel een toename met 0,65 % (549.266 bloeddonaties, cf. FAGG, 2011).

Bij deze raming werd bovendien geen rekening gehouden met het feit dat therapeutische aderlatingen ook voor een reeks patiënten met andere ziekten dan *HFE*-gerelateerde hemochromatose voorgeschreven worden (Stuart & Viera, 2004; Barton et al., 2010). Het gaat onder meer om patiënten met de ziekte van Vaquez, niet-*HFE*-gerelateerde en ferroportine-gerelateerde hemochromatose, secundaire ijzerstapeling, porphyria cutanea tarda, chronische hepatitis C¹², enz.

De uiteindelijke winst aan *bruikbare* bloedcomponenten is lager door de relatief grotere uitval bij de bloedgiften van HH-personen, in het bijzonder wegens leveraandoeningen en endocriene problemen (bv. diabetes) die niet verbeteren na ontijzering (Clarke et al., 2010).

De aanvaarding als bloedgever van hemochromatosepatiënten tijdens de onderhoudsfase van de behandeling van hun ijzeroverbelasting betekent een vrij beperkte meeropbrengst aan bruikbare bloedgiften van ongeveer 0,4 % van de jaarlijkse bloedvoorraad in België voor zover alle patiënten zich als bloedgever voor elke aderlating aanbieden.

3. Tekorten in de bloedbevoorrading in België

Aangezien de op elke aderlating volgende ijzerdaling de onderliggende lage hepcidinetoestand gaat versterken en de overmatige ijzerabsorptie door de darm verderzetten (zie rubriek 3.2.4.) is het belangrijk om er bewust van te zijn dat elke hemochromatosepatiënt ertoe gehouden is het interval tussen de verschillende aderlatingen te eerbiedigen (Barton & Bottomley, 2000; Bolan et al., 2001) en zich dus niet mag aanbieden op andere tijdstippen, ook niet als er een oproep is voor bloedgift in perioden van tijdelijk tekort.

Sinds september 2009 wordt de beschikbare bloedbevoorrading in de transfusie-instellingen en –centra voor aflevering aan de ziekenhuizen elke week geïventariseerd. Een overzicht wordt aan de transfusie-instellingen en –centra verstrekt en deze voorraden worden sinds één jaar ook op de website van het FAGG bekend gemaakt. Sindsdien is de totale bevoorrading aan bloedcomponenten nooit onder de kritische drempel gedaald (die overeenstemt met een bevoorrading voor een halve week). De bloedbevoorrading in België kent hierdoor dus geen structureel tekort.

Naar aanleiding van de onderzoeken van Adams et al. (1993) en Allen et al. (2010) is een minder agressief beheer van de talrijke gevallen van matige hemochromatose in het vooruitzicht. Dit beheer beoogt de normalisatie van de ijzerwaarden en geen werkelijke ijzerdepletie. Sommige deskundigen bevelen voortaan de normalisatie van de serumferritine aan op < 300 µg/L voor mannen en gemenopauzeerde vrouwen en < 200 µg/L voor niet-gemenopauzeerde vrouwen (Janssen & Swinkels, 2009; Allen, 2010). Een opvolging om een verhoging van de ferritine tot een gehalte > 1.000 µg/L vast te stellen en te voorkomen moet om de 3 – 5 jaar worden opgezet wat het aantal aderlatingen aanzienlijk verlaagd.

¹² Draggers van de *HFE*-genmutaties H63D vertonen meestal slechts een matige ijzerstapeling (Allen et al., 2008) maar enkele auteurs stelden een hoog klinisch verband vast tussen hepatitis C en deze mutatie (Adams et al., 2006; Del Castillo et al., 2009; Adams et al., 2012). Voor deze patiënten worden therapeutische aderlatingen niet wegens een *HFE*-gerelateerde hemochromatose voorgeschreven.

Er dient ook genoteerd te worden dat ongeveer 15 % van de indexgevallen met ferritinegehalten in het serum boven de 1.000 µg/L bij de diagnose vroegtijdig aan hun ijzeroverbelasting overlijden ondanks hun behandeling (Barton et al., 2012).

Een nationale enquête in Frankrijk over aderlatingen bij erfelijke hemochromatose (Schaub et al., 2012) toont aan dat 39 % van de zieken de aderlatingen bij een raadpleging in het ziekenhuis wensen te laten uitvoeren en 28 % thuis door een verpleegkundige.

Uiteindelijk is het ook best mogelijk dat een veilig en doeltreffend geneesmiddel voldoende werkzaam blijkt met als gevolg het opgeven van de aderlating (Andrews, 2008; Byrne et al., 2012).

6. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

BENOIT Yves	pediatrische hemato-oncologie	UGent
BRUSSELMANS Koen	bloed en bloedderivaten; moleculaire biologie en celbiologie	WIV
COENE José	transfusie	Dienst voor het Bloed, Rode Kruis – Vlaanderen
DENEYS Véronique*	immuno-hematologie; transfusie	Service du Sang, Croix Rouge de Belgique; UCL
DE PAEP Rudi*	intensieve zorgen	UZA
GERARD Christiane	immuno-hematologie; transfusie	CHU Sart-Tilman; ULg
LATINNE Dominique*	hematologische biologie	UCL
LAMBERMONT Micheline*	transfusie	ULB; Service du Sang, Croix Rouge de Belgique
LOIX Sébastien	anesthesiologie; intensieve zorgen	Hôpital Jolimont La Louvière
MUYLLE Ludo*	bloed, weefsels en cellen	UA; UZA; FAGG
SELLESLAG Dominik	interne geneeskunde, hematologie	AZBrugge
SZABO Bertrand	transfusie	Clinique Reine Astrid Malmédy
THOMAS Isabelle*	virologie	WIV
VAN DER LINDEN Philippe	anesthesiologie	CHU Brugman
ZACHEE Pierre	hematologie	ZNA

De werkgroep werd voorgezeten door Mevrouw Véronique DENEYS en het wetenschappelijk secretariaat werd verzekerd door Roland HÜBNER.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten, en een referentiec comité) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be), behalve wat betreft vertrouwelijke adviezen. Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (*European Science Advisory Network for Health*), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U een miltje sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be .