

## **Niet officiële vertaling!**

# **Therapeutische erythrocytapherese vergeleken met aderlaten bij de eerste behandeling van erfelijk Hemochromatose – Een proefonderzoek**

**Eva Rombout-Sestrienkova<sup>a,\*</sup>, Paulus A.H. van Noord<sup>a</sup>, Cees Th.B.M. van Deursen<sup>B</sup>, Bob J.P.H. Sybesma<sup>a</sup>, Ans E.L. Nillesen-Meertens<sup>a</sup>, Ger H. Koek<sup>c</sup>**

<sup>a</sup> Sanquin Bloedbank Regio Zuid-Oost, Geatano Martinolaan 95, 6229 GS Maastricht

<sup>B</sup> Atrium Medische Centrum Heerlen, Afdeling

<sup>c</sup> Universitair Medisch Centrum Maastricht, Afdeling Interne Geneeskunde, divisie Gastroenterologie/Hepatology

Ontvangen 10 Januari 2007; Geaccepteerd 20 Maart 2007

---

## **Samenvatting**

Erfelijke Hemochromatose (HH) is een genetische aandoening van het ijzermetabolisme, die een bovenmatige ijzerstapeling tot gevolg heeft. Momenteel, is aderlaten de standaardbehandeling die de progressie van weefselschade verhindert. Het doel van de therapie is een ferritine-niveau tussen 20 en 50  $\mu\text{g l}^{-1}$  te bereiken. Bij patiënten met een totale ijzeropslag van meer dan 30 g, wordt dit doel bereikt door een intensieve behandeling van wekelijkse aderlatingen gedurende 2–3 jaar.

Onlangs is de mechanische verwijdering van erythrocyten door therapeutische erythrocytapherese (TE) een nieuwe therapeutische mogelijkheid geworden. Door middel van TE, kunnen tot wel 1000 ml erythrocyten per zitting worden verwijderd, afhankelijk van de patiënt kenmerken worden verwijderd, in vergelijking met 250 ml erythrocyten per aderlating. Aldus, biedt TE potentieel een meer efficiënte methode om ijzerstapeling met minder procedures tijdens een kortere behandelingsperiode te verwijderen.

In een proefonderzoek tussen 2002 en 2005, werden de resultaten vergeleken tussen een groep HH patiënten behandeld met TE (N=6) en een historische controlegroep van HH patiënten (N=6) behandeld met aderlatingen. De resultaten toonden een vermindering van bijna 70% in zowel het totale aantal als de duur van behandelingen in de TE groep. Hoewel de procedurekosten op basis van een enkele

TE zitting hoger waren, waren de totale kosten voor de gehele behandeling vergelijkbaar of goedkoper met het gebruik van TE. Toekomstige prospectieve studies zijn nodig om beide therapie te vergelijken in een gecontroleerde setting.

## 1. Inleiding

HH is een veel voorkomende genetische aandoening waarbij de ijzeropname is verhoogd van de normale 1-2 mg/d tot 4mg/d. Na vele jaren kan deze toename leiden tot stapeling van excessieve hoeveelheden ijzer in de parenchymale cellen, resulterend in afwijkende orgaanfuncties, in het bijzonder de lever, pancreas, Hart, gewrichten en de hypofyse.

Het gen betrokken bij de meest voorkomende vorm van HH werd ontdekt in 1996 en wordt genoemd het HFE-gen [1]. De meest voorkomende verandering verantwoordelijk voor klinische manifestatie van de ziekte is een substitutie van cysteine met tyrosine op positie 282 (C282Y), of een substitutie van histidine met asparaginezuur bij positie 63 (H63D) [1-3]. Het voorkomen van homozygoten varieert globaal tussen 0,25% en 0,50%. Het voorkomen van heterozygoten varieert tussen 10% en 15% van de bevolking. In 1– 20% van de homozygoot dragers, ontwikkelen zich de klinische manifestaties van HH tijdens hun leven. Het voorkomen onder de heterozygote dragers is veel lager, aangezien slechts 0,13% klinische manifestaties [4-6] ontwikkelt .

De klinische manifestaties zijn divers en niet altijd specifiek voor HH. De meest voorkomende aanvankelijke symptomen zijn vermoeidheid (46%), gewrichtsklachten (44%) verhoging van leverfunctiewaarden (45%) [7]. In een gevorderd stadium van de ziekte, de klinische manifestaties zijn o.a. diverse graden van hepatomegaly (95%), cirrose, hepato-cellulair carcinoom, congestieve hartfalen (15%), diabetes mellitus(30–65%), invaliderende gewrichtsklachten (25–50%), hypogonadotrophic hypogonadisme, impotentie, hartritmestoornissen en bovenmatige huidpigmentatie [8].

Één van de vroegste manifestaties van gestoord ijzermetabolisme is een verhoging van de concentratie van het plasma ijzer met een bijkomende verhoging van de transferrine saturatie (TS).

## 2. Behandeling

Zodra HH wordt gediagnosticeerd, is de therapie eenvoudig, ongecompliceerd en effectief aangezien het wordt gebaseerd op de verwijdering van de overmaat van lichaamsijzer door bloed te verwijderen. Het effect van de therapie wordt gecontroleerd door de ijzer saturatie en ferritine niveaus. De aanvankelijke therapie begint door te proberen de serum ferritine concentratie te normaliseren tot  $\leq 50 \text{ ug l}^{-1}$  en/of de transferrine saturatie tot 50% of minder. Na het bereiken van deze doelniveaus, wordt de aanvankelijke behandeling gevolgd door een levenslange

behandeling om deze doelniveaus van de ijzerconcentratie te bewaren, zoals hierboven vermeld [9].

Tot nu toe is de standaard behandeling om dit resultaat te bereiken het aderlaten, een eenvoudige en effectieve, maar tijdrovende therapie. De frequentie van aderlaten, die tot eens of twee keer per week kan worden uitgevoerd, wordt bepaald door het hematocriet, de hemoglobine concentratie, de graad van ijzerstapeling, de aanwezigheid van orgaanschade, en de beperkingen die door andere voorwaarden zoals coronaire hartziekte [10] worden opgelegd. In ernstige gevallen (ferritine hoger dan 1000 ug/l) begint de patiënt aderlatingen eens of twee keer per week, waardoor gewoonlijk 500 ml bloed wordt verwijderd. Dit komt overeen met ongeveer 250 mg ijzer. Wekelijkse aderlatingen voor een periode van 1–2 jaar (een totaal van 50–100 aderlatingen) kunnen nodig zijn. Nadat de serum ferritine concentratie en de transferrine saturatie worden genormaliseerd, wordt de onderhoudstherapie voortgezet met aderlatingen om de 2–6 maanden gedurende het resterende leven van de patiënt. Ondanks alle veiligheidscriteria, komen vele ongunstige gebeurtenissen tijdens deze behandeling voor zoals vasovagale reacties, hematomen, moeheid en verwondingen van de aderen. Na een bloeddonatie van 500 ml, ontwikkelt een derde van de gezonde bloeddonoren één of meerdere ongunstige gebeurtenissen, zoals kneuzingen (23%), pijnlijk arm (10%), vermoeidheid (8%) en vasovagale reacties (7%) [11]. Wanneer begonnen wordt met de behandeling met aderlatingen, hebben patiënten HH vaak reeds bijkomende ziekten die hen op een groter risico van complicaties geven vergeleken met regelmatige bloedgevers. Tot vandaag zijn er minstens twee gepubliceerde gevallen van fatale complicaties na aderlaten behandeling in patiënten HH [12,13].

Aderlaten kan niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige hartziekte, bloedarmoede, of hypoproteinemia worden gebruikt. Voor deze patiënten is chelatietherapie de enige manier om het ijzer effectief te verwijderen. Op dit ogenblik is enige commercieel beschikbare ijzerchelator deferoxamine. Nochtans, is deze therapie gekend voor zijn potentieel ernstigere lokale en systemische bijwerkingen [10].

In de laatste 15 jaar, werd geautomatiseerde therapeutische erythrocytapherese (TE) beschikbaar, wat aan een goed alternatief biedt voor de behandeling van HH [14-24]. Gedurende een enkele TE procedure kan tot wel 1000ml aan rode bloedcellen worden verwijderd, gelijk aan 800 mg ijzer, afhankelijk van het geschatte circulerende bloedvolume. Aldus kan, bijna tot vier keer meer ijzer per behandeling worden verwijderd, in vergelijking met conventionele behandeling met aderlaten. De TE procedure bewaart de waardevolle bloedcomponenten van de patiënt, zoals plasmaproteïnen, plaatjes, de bloedklonterfactoren en leukocyten, Hierdoor is deze benadering ook een haalbare optie voor patiënten met hypoproteinemia of thrombocytopenia. Tijdens een TE procedure ontvangt de patiënt compensatie voor het verwijderde volume door een zout of eiwit oplossing, wat deze benadering bijzonder geschikt maakt voor HH patiënten met een ernstige hartziekte.

Als het bloedvolume  $70 \text{ ml kg}^{-1}$  wordt verondersteld te zijn, wordt de volgende formule gebruikt om het volume van rode cellen te schatten dat tijdens de apherese procedure (VR) [25] wordt verwijderd .

VR= daadwerkelijke hematocriet – gewenste hematocriet  
gedeeld door  
79

x  $70 \text{ ml kg}^{-1}$  x lichaamsgewicht (kg)

Om de voordelen te onderzoeken van TE vergeleken met aderlaten, werd een proefonderzoek uitgevoerd onder onlangs gediagnosticeerde patiënten met C282Y homozygoot HH.

### **3. Het proefonderzoek**

#### *3.1. Onderwerpen en methodes*

Tussen januari 2002 en oktober 2005 werden zes patiënten HH, homozygoot voor C282Y, die werden doorverwezen naar onze bloedbank, behandeld met geautomatiseerde TE. De opnemingscriteria waren: leeftijd 18–80, transferrine saturatie  $> 50\%$ , serum ferritine  $> 700 \text{ ug l}^{-1}$  en hemoglobine concentratie  $\geq 120 \text{ g l}^{-1}$  voor vrouwen en  $\geq 128 \text{ g l}^{-1}$  voor mannen of een hematocriet van  $\geq 34\%$ .

De groep bestond uit vier mannen en twee vrouwen tussen de leeftijd van 39 and 77 jaar ([Tabel 1](#)). Voor alle zes patiënten was TE hun eerste therapie. Alle zes patiënten leidden aan verhoogde aminotransferasen,

Tabel 1  
Kenmerken van beide groepen

Therapie	Patiënt no.	Sexe	Leeftijd (jaren)	Initiële Ferritiewaarde (ug l <sup>-1</sup> )
TE	1	M	58	1951
TE	2	F	56	2541
TE	3	F	63	833
TE	4	M	52	908
TE	5	M	39	798
TE	6	M	77	1400
Gemiddeld			58	1419
Aderlaten	7	M	49	541
Aderlaten	8	F	58	3743
Aderlaten	9	F	60	703
Aderlaten	10	M	44	2121
Aderlaten	11	F	51	378
Aderlaten	12	M	57	592
Gemiddeld			53	1346
<i>P</i> waarde			0.46	0.91

gewrichtsklachten en moeheid. Patiënt Nr. 6 leidde aan hartfalen en patiënt Nr. 2 leidde aan levercirrose. Niemand van de patiënten leidde aan diabetes mellitus of huidpigmentatie.

Alle procedures werden uitgevoerd in donorcentra van de Sanquin Bloedbanken door aferese onderzoekverpleegsters gebruik makend van MCS<sup>+</sup> materiaal (Haemonetics, Braintree, Massachusetts, V.S.). Vóór elke procedure werd een fysiek onderzoek uitgevoerd door één van de artsen van de bloedbank. Het bloed werd verzameld in een ACD-A oplossing bij een verhouding van 12:1 door een antecubitale ader aan te prikken. Ongeveer 1/3–1/2 van het geschatte verwijderde erytrociëtvolume werd vervangen met 0.9 gdl<sup>-1</sup> NaCl. Het gemiddelde aanvankelijke hematocriet vóór elke procedure was 42% (34–45%). Een minimale hematocrietwaarde van 34% werd vereist om TE te beginnen. De minimale richtwaarde voor het hematocriet na de procedure was 30%. Het gemiddelde hematocriet na TE was 32%. Slechts één vrouwelijke patiënt (Nr. 2) werd behandeld tot een hematocriet van 26% zonder ongunstige bijwerkingen. De rode celindices en het serum ferritine werden gemeten onmiddellijk vóór en na elke TE.

De aanvankelijke behandeling werd beëindigd bij een normale ferritine waarde (50 ug l<sup>-1</sup>). Het verwijderde volume van erythrocyten per behandeling werd individueel bepaald en gebaseerd op het totale geschatte bloedvolume van elke patiënt en het hemoglobineniveau. Het behandelingsinterval tussen twee procedures werd op dezelfde manier bepaald. In de praktijk varieerde de gemiddelde hoeveelheid van de verwijderde erythrocyten in elke procedure tussen de 450 en 724 ml per individuele patiënt, wat gelijk was aan 360 – 579 g verwijderd ijzer (hematocriet van verwijderde erythrocyten was 0,80%). De meeste patiënten tolereerden het best een intervalperiode van veertien dagen (Tabel 2).

Tabel 2  
Kenmerken van behandelingen in beide groepen

Patiënt nr.	Uiteindelijk Ferritine (ug l <sup>-1</sup> )	Aantal behandelingen	Behandelings-duur	Geschatte verwijdering van ijzer per procedure (mg)	Geschatte totale hoeveelheid verwijderd ijzer (mg)
<i>Therapeutische Erythrocytaferese (TE) groep</i>					
1	71	16	9	498	7974
2	47	18	6	360	6480
3	45	8	4	413	3303
4	32	5	2.7	579	2896
5	90	6	2	493	2957
6	39	6	5.3	448	2688
Gem.	54	9,8	4,8	465,2	4383
<i>Aderlaten groep</i>					
7	52	40	10	230	9200
8	66	22	11	205	4510
9	29	26	13	205	5330
10	26	27	13	230	6210
11	32	48	24	205	9840
12	57	29	22	230	6670
Gem.	43,7	32	15,5	217,5	6960
<i>P waarde</i>	0,38	0,001	0,005	0,16	0,07

De resultaten van deze groep werden vergeleken bij de resultaten van een historische controlegroep van zes patiënten HH, die ook homozygoot voor C282Y, waren en met standaard aderlaten waren behandeld in het regionale ziekenhuis tussen 1998 en 2001. De demografische eigenschappen van de aderlaten groep was vergelijkbaar met die van de groep TE (Tabel 1). De aderlaten Group bestond uit drie mannen en drie vrouwen tussen de 44 en 60 jaar. Alle patiënten leidden ook aan verhoogde aminotransferasen, gewrichtsklachten en moeheid. Geen van hen had symptomen van diabetes mellitus of hartfalen. De aanvankelijke waarden van ferritine varieerden tussen 378 en 3743 ug l<sup>-1</sup>, met een gemiddelde waarde van 1346

ugl<sup>-1</sup>. De aderlatingen werden uitgevoerd om de één tot drie weken door ziekenhuisverpleegsters op de dagbehandeling van het ziekenhuis. In elke procedure werd 500 ml bloed genomen. Om de absolute hoeveelheden ijzer die in deze groep werden verwijderd te schatten pasten wij de volgende formule toe: Aderlaten mannen: 500 ml x 0,46 (Htc range 0,41– 0.51) x aantal procedures; Aderlaten vrouwen: 500 ml x 0,41 (Ht range 0,36-0,47) x aantal procedures.

## 4. Resultaten

### 4.1. TE groep

Aan het eind van de aanvankelijke behandeling in de groep TE varieerden de serum ferritine niveaus tussen 32 en 90 ug l<sup>-1</sup>, met een gemiddelde waarde van 54 ug l<sup>-1</sup> (Tabel 2).

Het totale aantal behandelingen nodig in TE groep varieerde tussen de 5 en 18 met een gemiddelde waarde van 9.8. De gemiddelde totale behandelingsduur was 4,8 maanden, die zich tussen 2 en 9 maanden uitstrekken. De geschatte gemiddelde waarden van verwijderd totaal ijzer per patiënt varieerde tussen 2688 en 7974 mg, met een gemiddelde waarde van 4383 mg (Fig.2).

### 4.2. Aderlaten groep

Aan het eind van aanvankelijke behandeling in de aderlaten Group (Tabel 2) varieerden de serum ferritine niveaus tussen 26 en 66 ugl<sup>-1</sup>, met een gemiddelde waarde van 43,7 ug l<sup>-1</sup>. Het totale aantal behandelingen lag tussen de 22 en 48, met een gemiddelde waarde van 32. De totale duur van de aanvankelijke behandeling varieerde tussen 10 en 24 maanden met een gemiddelde waarde van 15,5 maanden. De geschatte gemiddelde totale hoeveelheid verwijderd ijzer per patiënt varieerde tussen 4510 en 9840 mg, met een gemiddelde waarde van 6960 mg (Fig. 2).

### 4.3. Vergelijking tussen aderlaten en TE groep

De patiënten groepen, samengevat in Tabel 1, waren vergelijkbaar met betrekking tot leeftijd, klinische presentatie en laboratoriumwaarden. De behandelde groepen verschilden hoofdzakelijk in het aantal behandelingen en duur van therapie. De vermindering van het totale aantal behandelingen in de groep TE was 69,4%, met een vermindering van de behandelingsduur van 69% (Tabel 2, Fig. 1).

### 4.4. Ongunstige gebeurtenissen

In verband met de beoordeling van ongunstige gebeurtenissen werd een strikt protocol gevolgd tijdens de TE procedures. Alle geregistreerde ongunstige

gebeurtenissen in de TE groep waren mild tot zeer mild. Bij in totaal 59 procedures, werden acht (13,6%) zeer milde gevallen van citraat reactie en drie (5.1%) milde gevallen van duizeligheid werden gezien. Gezien de aderlaten groep een historische controlegroep was, waren de ongunstige gebeurtenissen niet gedocumenteerd en werden jammer genoeg retrospectief niet gevonden en waren zo niet beschikbaar voor vergelijking.

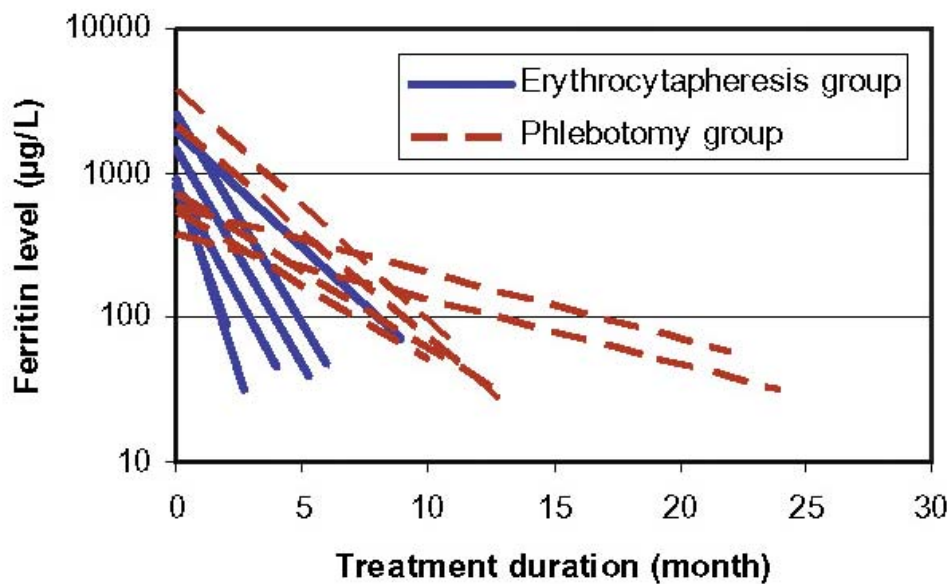


Fig. 1. Treatment duration and decrease of ferritin level in both groups.

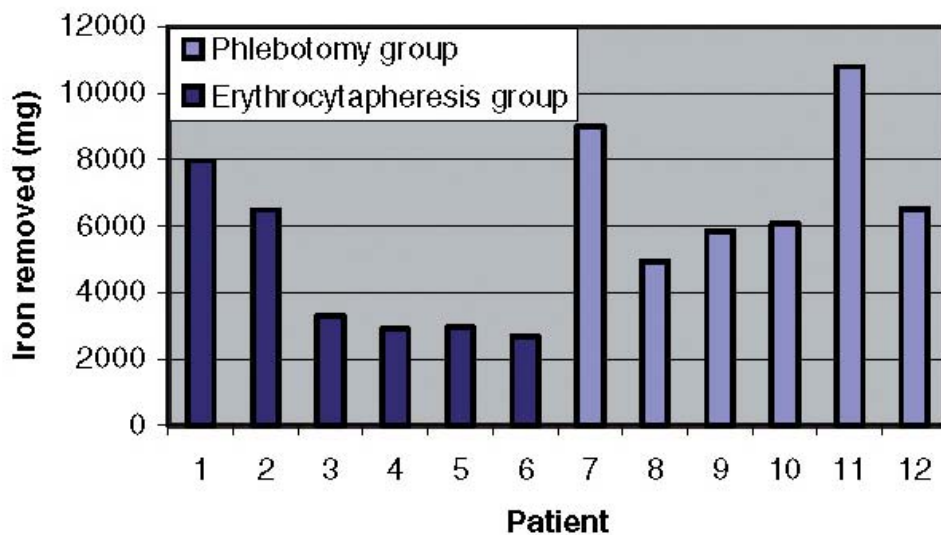


Fig. 2. Iron removed per patient.



#### *4.5. Kosten gebaseerd op de Nederlandse vergoedingen in de gezondheidszorg*

In verspreide publicaties, die sommige kostenaspecten omvatten, besluit men dat TE vermoedelijk veel duurder is dan de behandeling met aderlaten [15.17.18]. Dit kan waar zijn wanneer vergelijkt per uitgevoerde procedure. Een betere vergelijking, echter, zou op het totale aantal behandelingen moeten worden gebaseerd die worden vereist om normale ferritine niveaus te bereiken.

In een eerste poging om de afname in kosten in te schatten, vergeleken wij de kosten van dit type van therapie zoals die wordt toegepast bij de Sanquin bloedbanken.

Gebaseerd op kosten zoals die door de Sanquin Bloedbanken worden bepaald, is de vergoeding die door Sanquin voor TE wordt gerekend €600, wat ongeveer drie keer de prijs van aderlaten is, die €200 is.

Hoewel de kosten van één enkele TE procedure hoger waren, de totale kosten van de behandeling bleken hetzelfde te zijn of zelfs te minder als het werd toegepast op de TE. Bijvoorbeeld, de totale prijs die door een gemiddeld aantal van tien procedures in de groep TE werd aangerekend was €6000 en de totale prijs die door een gemiddeld aantal van 32 procedures werd aangerekend door aderlaten is €6400. De extra sociaal-economische kosten verbonden met het grotere aantal aderlatingen worden niet in acht genomen, wegens de beschikbaarheid van te weinig informatie.

### **5. Bespreking**

De resultaten van dit proefonderzoek wijzen erop dat TE vergeleken bij aderlaten in de aanvankelijke therapie van HH patiënten zowel veilige als zeer efficiënt is. Het aantal procedures evenals de duur van de therapie werden bij TE verminderd met 70% om vergelijkbare ferritine niveaus tussen 26 en 90  $\mu\text{g l}^{-1}$  te bereiken. Weinig onderzoekers bestudeerden de effectiviteit en veiligheid van TE procedures, maar vergeleken de TE therapie niet met aderlaten.

Geen ongunstige bijwerkingen werden waargenomen in een studie, onder 65 patiënten die met TE [21] werden behandeld. Verscheidene studies die zich tot TE beperkten hebben ook geconcludeerd dat TE een effectief en veilige methode in het ontijzeren van HH patiënten [18,19,23,24]. In combinatie met recombinant menselijke erythropoetine (EPO) geeft TE betere resultaten, zelfs bij ingewikkelde patiënten [14.17].

Sommige extra voordelen van TE in vergelijking met aderlatingen zouden moeten worden vermeld. TE geeft de mogelijkheid om het verlies te compenseren van het circulerende volume tijdens een procedure. Een isovolemische methode van

therapie is daarom potentieel veiliger dan aderlaten met zijn verwante veroorzaakte hypovolemie, vooral met betrekking tot oudere en/of cardiovasculair onstabiele patiënten.

De precieze afstelling bij TE door van aanpassing van de cyclusduur en het doel hematocriet, staat voortzetting van geplande behandelingszittingen toe, terwijl dit niet mogelijk bij aderlatingen, waar de begonnen procedures slechts kunnen worden gestopt of opnieuw gepland. Op deze wijze staat TE ook een beter toezicht toe op bloedarmoede en aanpassingen per procedure, een andere eigenschap die niet beschikbaar is bij aderlaten.

TE bewaart ook de waardevolle bloedcomponenten van de patiënt, zoals plasmaproteïnen, bloedplaatjes, bloedstollingsfactoren en leukocyten, potentieel relevant voor patiënten met hypoproteinemia en/of thrombocytopenia.

De TE patiënten uitten spontaan hun tevredenheid met betrekking tot het verminderde aantal procedures. Dit kan een belangrijke kwestie zijn, omdat slechts een derde van de HH patiënten tolereert en zich houdt aan de wekelijkse aderlatingen. Voorts is er een constant daling in het percentage patiënten die onderhoudstherapie [26] naleven.

Een extra voordeel is dat TE uitgevoerd kan worden met een naald die één tot twee maten kleiner is dan de naalden die bij aderlaten worden gebruikt. Dit kan leiden tot verminderde voorkomen van hematomen, slagaderlijke doorboring of zenuwverwonding in geautomatiseerde afname [ 27 ].

Om deze resultaten op een betere manier te waarderen, zouden sommige beperkingen van deze studie moeten worden vermeld. De historische vergelijking van twee kleine groepen heeft beperkingen met betrekking tot de conclusies die getrokken kunnen worden. De twee groepen, echter, schenen vergelijkbaar bij het begin (Tabell1). Wij zijn daarom van mening dat een algemene conclusie over veiligheid en effectiviteit van TE stand houdt. De grote toename aan affectiviteit bij TE in de orde van een factor 3 was niet alleen statistisch significant maar is ook klinisch relevant.

## **6. Conclusies**

TE schijnt een meer effectief methode te zijn om ijzerstapeling te verwijderen wanneer vergeleken met aderlatingen bij onlangs gediagnosticeerde patiënten met HH. Het totale aantal vereiste TE procedures per gehele behandeling verminderde significant en de behandelingsduur zelf was duidelijk korter (beide bijna 70%) wanneer vergeleken met aderlatingen. Voorts schijnt TE een beter getolereerd type van behandeling te zijn, van toepassing op een bredere reeks van patiënten, met inbegrip van ingewikkeldere en oudere patiënten. Als men naar de gehele behandeling kijkt, schijnt TE minstens zo veilig te zijn als en waarschijnlijk veiliger dan aderlatingen. In Nederland kan TE bij een eerste behandeling kosteneffectief voor HH patiënten zijn.

De toekomstige studies, bij voorkeur van een willekeurig verdeeld type, zijn nodig om verschillen tussen de twee therapeutische modaliteiten meer in detail te evalueren.

## **Verwijzingen**

[1] Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399–408.

[2] Risch N. Haemochromatosis, HFE and genetic complexity (letter). *Nat Genet* 1997;17:375–6.

[3] Burke W, Imperatore G, McDonnell SM, Baron RC, Khoury MJ. Contribution of different HFE genotypes to iron overload disease: a pooled analysis. *Gen Med* 2000;2:271–7.

[4] Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 2000;32:48–62.

[5] Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G>A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211–8.

[6] Asberg A, Hveem K, Thorstensen K, Ellekjer E, Kannelonning K, Fjosne U, et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1108–15.

[7] Marx JJM. Prevention in organ failure in hereditary haemochromatosis. *Neth J Med* 2002;60:419–22.

[8] Powell LW. Hereditary hemochromatosis and iron overload diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S191–5.

[9] Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis management working group. *Ann Intern Med* 1998;129:932–9.

[10] Kirking H. Treatment of chronic iron overload. *Clin Pharmacy* 1991;10:775–83.

[11] Newman BH. Blood donor complications after whole-blood donation. *Curr Opin Hematol* 2004;11:339–45.

[12] Jaquet Ph, Codaccioni JL, Fabre M, Marquier A. Accident mortel apres deux saignees au cours du traitement d' une hemochromatose. *Diabete* 1967;15:70–2.

[13] Hofstetter JR. Dangers du traitement de l'hémochromatose par saignées. *Gastroenterologia* 1957;87:186–90.

[14] Kohan A, Niborski R, Daruich J, Rey J, Bastos F, Amerise G, et al. TE with recombinant human erythropoietin in hereditary hemochromatosis therapy: a new alternative. *Vox Sang* 2000;79:40–5.

[15] Valbonesi M, Bruni R. Clinical application of therapeutic TE (TEA). *Transfus Sci* 2000;22:184–94.

[16] Waalen J, Beutler E. Hereditary hemochromatosis: screening and management. *Curr Hematol Rep* 2006;5:34–40.

[17] Mariani R, Pellucchi S, Perseghin P, Corenghia Ch, Piperno

A. TE plus erythropoietin: an alternative therapy for selected patients with hemochromatosis and severe organ damage. *Haematologica* 2005;90:717–8.

[18] Kellner H, Zoller WG. Repeated isovolemic large-volume TE in the treatment of idiopathic hemochromatosis. *Z Gastroenterol* 1992;30:779–83.

[19] Conte D, Mandelli C, Cesana M, Ferrini R, Marconi M, Bianchi A. Effectiveness of TE in idiopathic hemochromatosis. Report of 14 cases. *Int J Artif Organs* 1989;12:59–62.

[20] Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases. *J Clin Apheresis* 2000;15:28–52.

[21] Zoller W, Kellner H, Spengel FA. TE: a method for rapid extracorporeal elimination of erythrocytes. Results in 65 patients. *Klin Wochenschr* 1988;88:404–9.

[22] Rombout E, van Deursen C, Nillessen A, van Noord PAH. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in hereditary hemochromatosis therapy: An ongoing study in a donor center. *Transfus Apheresis Sci* 2005;33:213.

[23] Cesana M, Mandelli C, Tiribelli C, Bianchi PA, Conte D. Concomitant primary hemochromatosis and beta-thalassemia trait: iron depletion by erythrocytapheresis and desferrioxamine. *Am J Gastroenterol* 1989;84:150–2.

[24] Fraquelli M, Mandelli C, Cesarini L, Barisani D, Bianchi PA, Conte D. Survival and development of neoplasms in 56 patients with idiopathic hemochromatosis. *Ann Ital Med Int* [26] Hicken BL, Tucker DC, Barton JC. Patient compliance with 1992;7:26–9. phlebotomy therapy for iron overload associated with

[25] Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, [27] Popovsky MA. Safety of RBC apheresis and whole blood donation in allogeneic and autologous blood donors. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 492–523.

Transfus Apher Sci 2006;34:205–11.