

# Erfelijke ijzerstapeling

Jean-Louis Kerkhoffs

14 maart 2026



# Inhoud met tegels

IJzer

IJzer stofwisseling

IJzer stapeling

Klinische  
verschijnselen

Behandeling

Samenvatting

# Wat is ijzer en welke functie heeft het voor de mens?

# IJzer

De aardkorst bestaat voor ongeveer 5% uit ijzer, meest voorkomend als het mineraal hematiet; ijzer(III)oxide ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ).

In de mantel van de aarde komt ijzer voor in gebonden vorm. Door de grote hoeveelheden ijzer in de korst en in de mantel is ijzer het meest voorkomende scheikundige element op aarde (gerekend als fractie van de totale massa). In de korst is het slechts het vierde element na zuurstof, silicium en aluminium.

# IJzer in voeding

## IJzergehalte per 100 gram (indicatie)

- **Sesamzaad:** 15 mg
- **Mosselen:** 4 - 14 mg
- **Lever (Kip/Rund):** 6,5 - 9 mg
- **Pompoenpitten:** 8 - 10 mg
- **Linzen/Bonen (gekookt):** 2 - 3 mg
- **Rundvlees:** 2,6 mg
- **Spinazie (rauw):** 2,7 mg
- **Volkorenbrood:** 1 - 2 mg

## IJzerbehoefte per dag (Volwassenen)

- **Vrouwen (18-50 jaar) & Zwangeren:** 16 mg
- **Mannen & Vrouwen (na overgang):** 11 mg

## Tips voor opname

- **Heemijzer** (dierlijk) wordt beter opgenomen dan non-heemijzer (plantaardig).
- **Vitamine C** (citrusfruit, paprika, broccoli) verhoogt de opname van plantaardig ijzer.
- **Koffie/thee** (tijdens de maaltijd) kan de ijzeropname remmen.

# Oxidatie van ijzer (roesten!) is de manier waarop veel organismen zuurstof transporteren.

Ijzer is gebonden aan de heem groep, die op haar beurt gevangen zit in een globine keten.

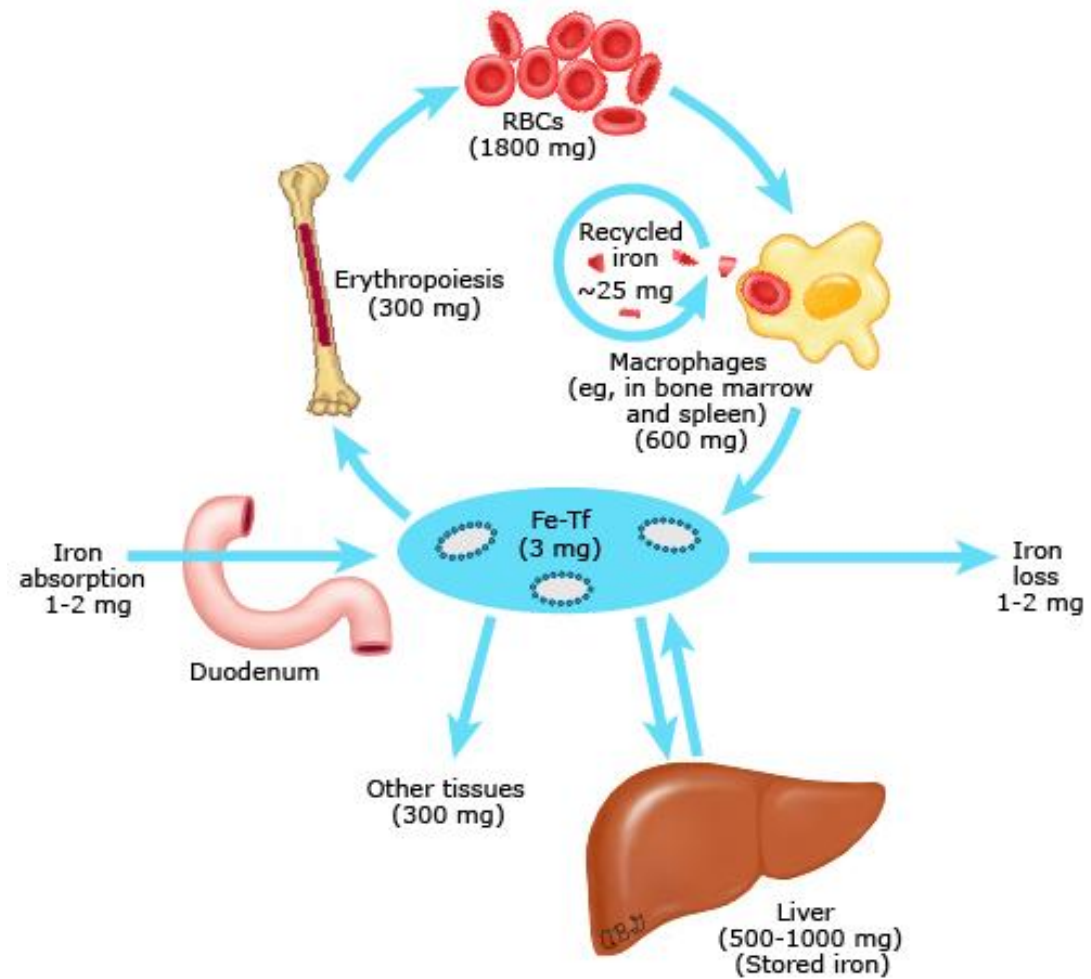
4 globine ketens vormen samen hemoglobine.

Het heem ijzer bindt zuurstof en staat het weer af in de weefsels.

De rode bloedcel is zo ingericht dat het lange tijd instaat is dit chemische proces te faciliteren.

Het lichaam probeert vrij ijzer te voorkomen. Vrij ijzer oxideert, hetgeen een warmte producerende reactie is, welke schade en ontsteking veroorzaakt.

Hoe wordt de hoeveelheid  
ijzer in ons lichaam  
geregeld?



Bij ijzertekort wordt **hepcidine** onderdrukt waardoor de poorten voor het ijzertransport worden opengezet. Als er veel ijzer is gebeurt het tegenovergestelde.

# Hoe ontstaat ijzerstapeling?

# Ijzer metabolisme is als een spaarrekening

- Ijzerstapeling ontstaat al er gedurende langere tijd meer ijzer in het lichaam komt dan er ijzer verloren wordt
- We onderscheiden erfelijke/primaire ijzerstapeling waarbij er een genetisch bepaalde verstoring plaatsvindt in de opname van ijzer
- En secundaire ijzerstapeling waarbij er door een andere aandoening (erfelijke bloedarmoede, myelodysplasie) teveel ijzer wordt opgenomen in de darm, dan wel er dat er teveel ijzer wordt toegediend (chronische bloedtransfusies)

# Even zomaar een rekenvoorbeeld

Normaal:

In = uit = ongeveer 2 mg

Bij HH kan er zomaar 8 mg

Per dag worden opgenomen

Dus **+ 6 mg**

Dat is per 10 jaar: **21,9 gram**

In perspectief komt dat overeen met

**110 eenheden!** rode bloedcellen van de bloedbank

# Het HFE (High Ferro) eiwit

- Het HFE gen ligt op chromosoom 6 en maakt het HFE eiwit wat een membraan eiwit is;
- Het HFE eiwit wordt m.n. in de lever gemaakt;
- Als er meer membraan gebonden HFE is wordt de aanmaak van hepcidine gestimuleerd en wordt er minder ijzer opgenomen;
- De C282Y mutatie zorgt ervoor dat het HFE eiwit niet goed vastgemaakt kan worden aan de celmembraan van de levercel, hierdoor wordt het hepcidine peil verlaagd en gaan de poorten voor ijzer openstaan en kan zich ijzerstapeling ontwikkelen.

Hoe vaak komt het voor en welke klinische uiting heeft ijzerstapeling?

# De keltische vloek

Vermoedelijk heeft het vele voorkomen van hemochromatose mutaties in NW Europa te maken met het lang geleden voorkomen van ijzergebrek in deze contreien, waardoor dragers een voordeel hadden.

# Populatie studies

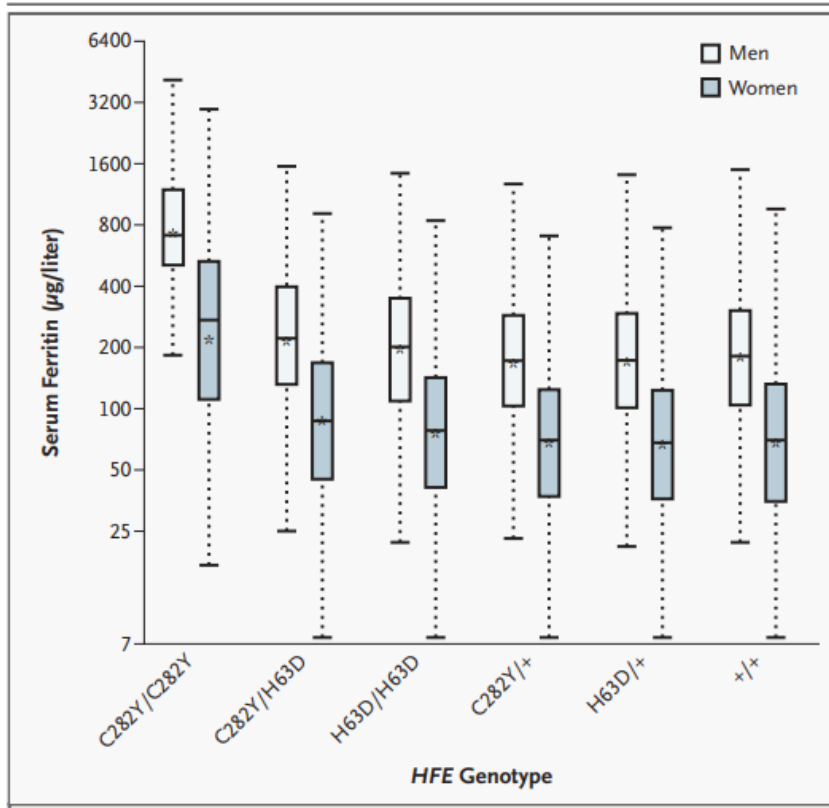
**Table 1.** Prevalence of *HFE* C282Y and H63D Genotypes According to Race or Ethnic Group.\*

Race or Ethnic Group	Total No. of Participants	C282Y/C282Y		C282Y/H63D		H63D/H63D	
		No.	Prevalence (95% CI) %	No.	Prevalence (95% CI) %	No.	Prevalence (95% CI) %
White	44,082	281	0.44 (0.42–0.47)	908	2.0 (2.0–2.1)	1029	2.4 (2.3–2.4)
Native American	648	1	0.11 (0.061–0.20)	7	0.77 (0.56–1.1)	7	1.3 (0.98–1.8)
Hispanic	12,459	7	0.027 (0.022–0.032)	48	0.33 (0.30–0.37)	154	1.1 (0.98–1.1)
Black	27,124	4	0.014 (0.012–0.017)	35	0.071 (0.065–0.078)	30	0.089 (0.081–0.097)
Pacific Islander	698	0	0.012 (0.0043–0.032)	0	0.096 (0.055–0.17)	0	0.20 (0.12–0.32)
Asian	12,772	0	0.000039 (0.000015–0.00010)	0	0.0055 (0.0029–0.0093)	29	0.20 (0.17–0.22)
Multiple/unknown	1928	6	—	19	—	21	—
All	99,711	299	—	1017	—	1270	—

0,3 %

1,0 %

1,3 %



**Table 3. Association between HFE Genotypes and Medical Conditions Related to Iron Overload.<sup>a</sup>**

Self-Diagnosis and Genotype	Men (N=36,474)		Women (N=62,055)	
	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value
<b>Arthritis</b>		<0.001		<0.001
C282Y/C282Y	0.99 (0.59–1.66)		1.10 (0.75–1.62)	
C282Y/H63D	0.83 (0.64–1.08)		0.86 (0.71–1.03)	
H63D/H63D	1.28 (1.03–1.59)†		1.02 (0.86–1.21)	
C282Y/+	1.07 (0.96–1.20)		1.01 (0.93–1.10)	
H63D/+	1.02 (0.95–1.10)		1.01 (0.96–1.07)	
No C282Y or H63D mutation	1.00		1.00	
<b>Diabetes</b>		0.003		<0.001
C282Y/C282Y	1.06 (0.57–1.99)		0.80 (0.43–1.50)	
C282Y/H63D	0.91 (0.67–1.25)		0.79 (0.59–1.06)	
H63D/H63D	0.89 (0.68–1.17)		1.13 (0.90–1.42)	
C282Y/+	0.81(0.71–0.94)†		1.05 (0.93–1.17)	
H63D/+	0.98 (0.90–1.07)		0.97 (0.91–1.05)	
No C282Y or H63D mutation	1.00		1.00	
<b>Liver disease‡</b>		0.14		0.41
C282Y/C282Y	3.28 (1.49–7.22)†		0.60 (0.15–2.44)	
C282Y/H63D	1.65 (1.00–2.73)†		0.82 (0.45–1.49)	
H63D/H63D	0.71 (0.39–1.31)		1.13 (0.72–1.78)	
C282Y/+	1.12 (0.86–1.45)		1.23 (0.98–1.54)	
H63D/+	1.06 (0.90–1.25)		0.92 (0.79–1.07)	
No C282Y or H63D mutation	1.00		1.00	
<b>Heart disease</b>		0.74		0.02
C282Y/C282Y	0.62 (0.23–1.73)		0.26 (0.04–1.87)	
C282Y/H63D	1.08 (0.74–1.58)		0.90 (0.55–1.47)	
H63D/H63D	1.00 (0.71–1.41)		1.47 (1.04–2.07)†	
C282Y/+	0.88 (0.74–1.06)		1.10 (0.91–1.33)	
H63D/+	0.89 (0.79–1.01)		0.96 (0.85–1.09)	
No C282Y or H63D mutation	1.00		1.00	
<b>Impotence or infertility</b>		0.005		0.04
C282Y/C282Y	1.42 (0.69–2.91)		1.09 (0.53–2.24)	
C282Y/H63D	1.00 (0.68–1.48)		0.85 (0.57–1.26)	
H63D/H63D	1.13 (0.81–1.57)		0.99 (0.70–1.41)	
C282Y/+	0.85 (0.71–1.02)		0.93 (0.78–1.11)	
H63D/+	0.96 (0.86–1.08)		0.95 (0.85–1.07)	
No C282Y or H63D mutation	1.00		1.00	

# Wanneer dan screenen?

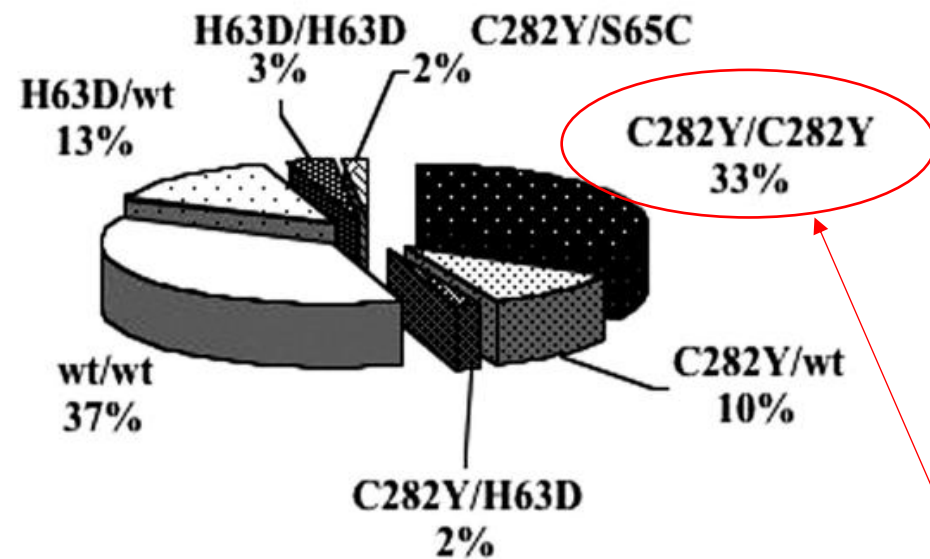


Figure 1. The distribution of *HFE* genotypes among the 59 subjects with serum ferritin levels exceeding 1000 µg/L. Twenty-four of these subjects were found to have homozygous or compound heterozygous *HFE* mutations that could account for the high ferritin levels.

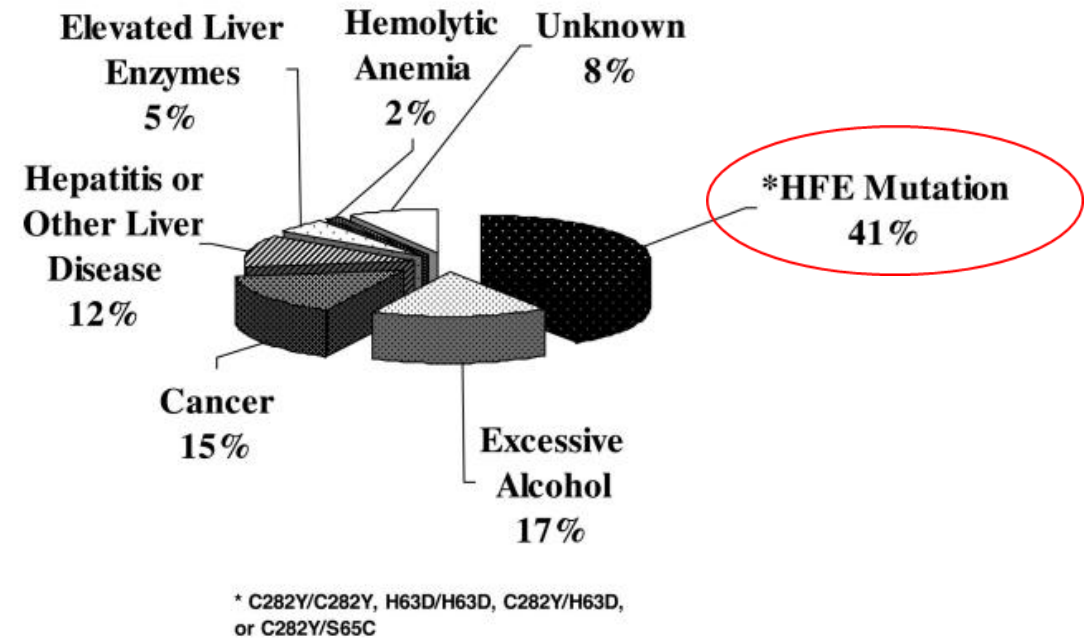


Figure 2. Distribution of clinical findings that could account for ferritin levels elevated to more than 1000 µg/L in the 59 patients. The largest single group is the 41% with homozygous or compound heterozygous *HFE* mutations.

Van de 20 homozygote C282Y personen had er slechts 1 cirrose, deze persoon bleek ook alcoholist

# Het begrip Penetrantie

In een genetische context verwijst penetrantie naar de waarschijnlijkheid dat een individu met een bepaalde genetische mutatie de fenotypische kenmerken of symptomen van de ziekte vertoont die geassocieerd wordt met die mutatie.

Het voorkomen (prevalentie) en de penetrantie bepalen in hoge mate of in richtlijnen screening wel of niet wordt aanbevolen.

# Hereditaire ijzerstapeling

Genotype (n)	Prevalentie (richtlijntekst)	% Iron overload related disease	Ref.
C282Y/C282Y (306)	0.5 – 1.5%	18.3	Lim et al (2020)
C282Y/H63D (247)	1 – 3%	5.3	Mahmudul et al (2022)
H63D/H63D		1.7	Kelley et al (2014)

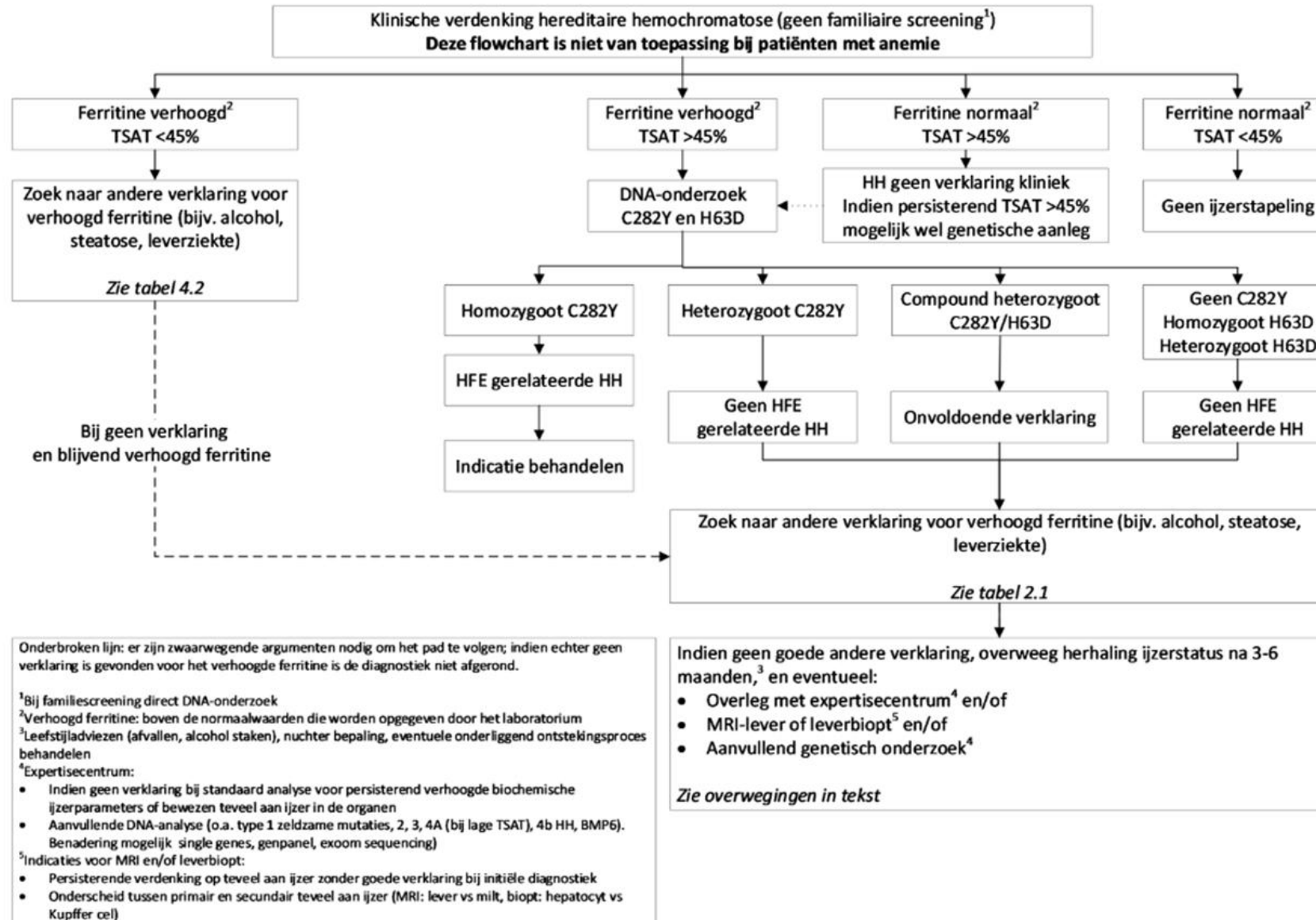
**Table 2. Risk of cirrhosis in homozygotes for hemochromatosis with serum ferritin levels of higher and lower than 1000 µg/L**

Study	SF less than 1000 µg/L, No. with cirrhosis/total	SF more than 1000 µg/L, No. with cirrhosis/total (males with cirrhosis: females with cirrhosis)
Fletcher et al <sup>18</sup>	0/98*	34/108 (11:1)
Beaton et al <sup>15</sup> ; Guyader et al <sup>16</sup>	0/118†	51/92 (25:2)
Morrison et al <sup>17</sup>	1/93	39/89 (NA)

NA indicates not available.

\*Also had normal liver function tests. Does not indicate if any patients with ferritin <1000 µg/L had cirrhosis.

†Stage 3 or 4 fibrosis.



# Behandeling

# Wanneer starten?

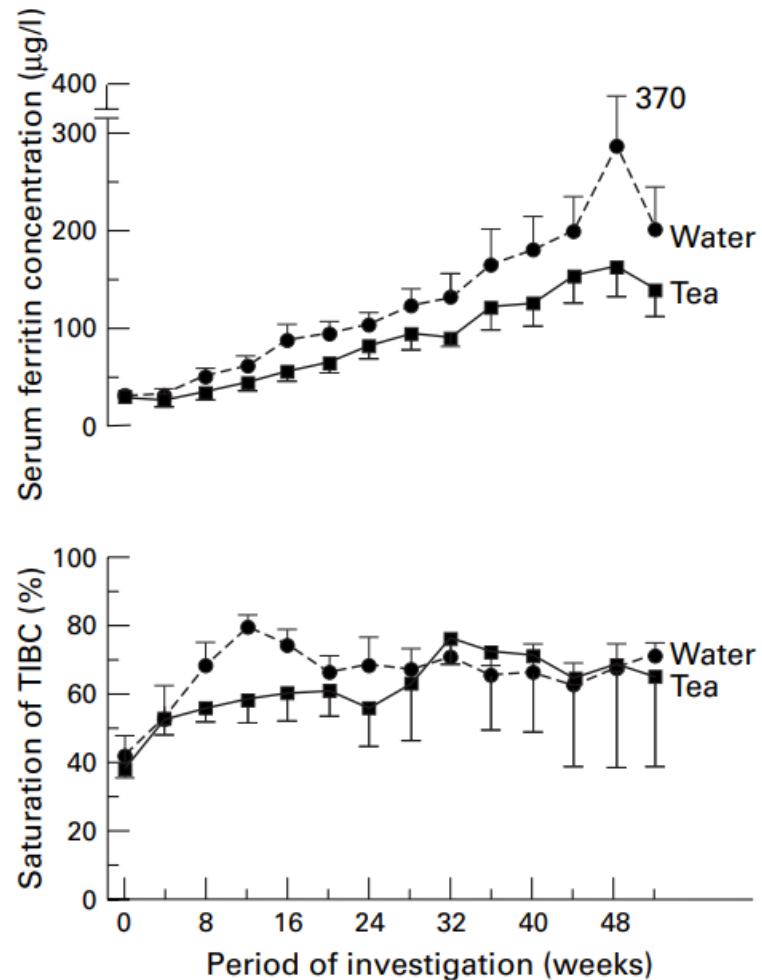
Zwak	Het wordt aanbevolen te starten met aderlaten bij patiënten met genetisch vastgestelde hereditaire hemochromatose én een serum ferritine concentratie boven de bovengrens van de referentiewaarden van het lokale laboratorium.
Zwak	Na adequate ijzerdepletie kan standaard een onderhoudsbehandeling worden gegeven, waarna behandeling alleen wordt gestart als de ferritine concentratie boven de bovengrens van normaal stijgt. Indien bij patiënten desondanks de TSAT boven de 70% blijft of wanneer bij de aan hereditaire hemochromatose toegeschreven klachten of symptomen blijven bestaan, is er ruimte voor maatwerk.

# Behandeling

- Aderlaten
- Isovolemische hemodilutie
- Medicatie
- Lifestyle maatregelen

## Managing Genetic Hemochromatosis: An Overview of Dietary Measures, Which May Reduce Intestinal Iron Absorption in Persons With Iron Overload

Nils Thorm Milman



- Vegetarisch dieet
- Vers fruit tussen de maaltijden door
- Vermijd rood vlees
- Drink thee of magere melk bij het eten
- Beperk alcohol

## Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial

- N = 38 nieuw gediagnosticeerde hemochromatose patienten (homozygoot C282Y); 1:1 gerandomiseerd flebotomie versus IVHD
- Flebotomie: verwijdering 500 ml volbloed (= ongeveer 200 ml RBC)
- IVHD: 350 – 800 ml RBC verwijderd
- Primaire eindpunt: het aantal procedures om een ferritine onder de 50 ug/L te bereiken

Rombout-Sestrienkova et al; transfusion 2012

# Resultaten samengevat

	Flebotomie	IVHD	P-value
M/F	5/14	5/14	
Leeftijd (jaar)	52 ± 12	52 ± 10	
Bloedvolume (ml)	5153	5178	
Start ferritine (ug/L)	1676	1103	P = 0.04
Eind ferritine (ug/L)	41	40	
Aantal procedures	27 (11-58)	9 (4-20)	P < 0.001
Tijdsduur (weken)	33.7	19.6	P = 0.002
Interval (dagen)	9	16	P < 0.001
Delta Fe/proc (mg)	205	427	P < 0.001

## **Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial**

- RCT, N = 53; 1:1 gerandomiseerd
- Flebotomie vs IVHD om ferritine onder de 50 ug/L te houden
- Als na 1 jaar ferritine > 50 ug/L werd geswitcht naar andere modaliteit
- Primaire uitkomst: het aantal procedures per jaar
- N = 28 startte met flebotomie en 25 met IVHD; er vielen 7 patienten uit in het 1<sup>ste</sup> studie jaar
- Er werden uiteindelijk 46 pt geanalyseerd (26 P/E en 20 E/P)

	P/E	E/P
N	26	20
Leeftijd (jaar)	55	57
Ferritine (ug/L)	40	36

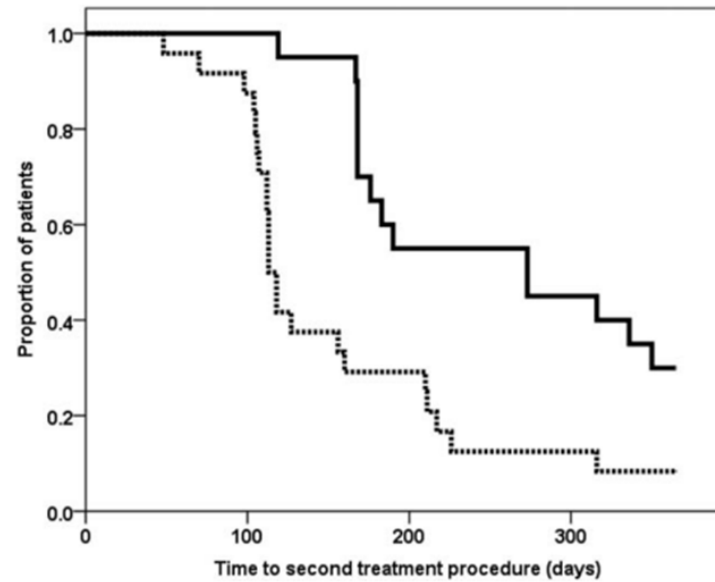


Fig. 2. Kaplan-Meier curves for Period 1 (first treatment year): (—) represents erythrocytapheresis; (- - -) phlebotomy.

# Samenvatting

1. Erfelijke ijzerstapeling komt frequent voor in Noordwest Europa
2. De klassieke symptomatologie wordt zelden gezien
3. Klachten zijn vaak aspecifiek en moeilijk te objectiveren en lijken wel te reageren op behandeling
4. De kern van de behandeling is aderlaten

Bedankt voor uw  
aandacht





**HagaZiekenhuis**