



Secundaire ijzerstapeling bij patiënten met acute myeloïde leukemie

Auteurs: mw. E.G. van Zwienen¹, dr. P.A.W. te Boekhorst², mw. M.R. van Bohemen-Onnes³, dr. M.Y. Bilgin⁴

Trefwoorden: acute myeloïde leukemie, AML, bloedtransfusie, hemosiderose, ijzerstapeling

(Tijdschr Bloedtransfusie 2014;7:40-1)

Samenvatting

Patiënten met acute myeloïde leukemie kunnen gedurende de intensieve behandeling veel transfusies met erythrocytenconcentraten ontvangen wat secundaire ijzerstapeling tot gevolg kan hebben. Dit kan optreden vanaf het ontvangen van ongeveer twintig bloedtransfusies en kan na jaren resulteren in orgaanschade. Een ferritineconcentratie van $>1000 \mu\text{g/L}$, in afwezigheid van een infectie, kan duiden op ijzerstapeling en dient derhalve behandeld te worden middels ontijzerings therapie. Ondanks de in opzet curatieve behandeling van acute myeloïde leukemie is weinig bekend over transfusiegerelateerde ijzerstapeling bij acute myeloïde leukemie. Middels retrospectief onderzoek werd geëvalueerd of diagnostisch onderzoek werd verricht naar de aanwezigheid van secundaire ijzerstapeling dan wel het optreden van eindorgaanschade bij patiënten met acute myeloïde leukemie ($n=250$). De uitgangsdatabank bevatte patiënten met acute myeloïde leukemie die waren behandeld in het Erasmus Medisch Centrum volgens het protocol van HOVON42. Aan de hand van het elektronisch patiëntendossier werden gegevens verzameld. Bij 42,6% van de patiënten die cumulatief meer dan twintig erythrocytenconcentraten ontvingen werd het ferritine niet bepaald na de twintigste erythrocytentransfusie. Bij 49,2% van de patiënten met een verhoogd ferritine – zonder tekenen van een infectie of recidief – werd secundaire ijzerstapeling gerapporteerd in het medisch patiëntendossier. Diagnostiek naar het optreden van eindorgaanschade ten gevolge van ijzerstapeling werd bij slechts een klein aantal patiënten ingezet.

¹student-onderzoeker, ²internist-hematoloog/transfusiespecialist, ³hemovigilantieconsulent, ⁴internist-hematoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan:
dhr. dr. M.Y. Bilgin, Erasmus Medisch Centrum,
afdeling Hematologie, Postbus 2040, 3000 CA
Rotterdam, tel.: 010-7041367, fax: 010-7041004,
e-mailadres: m.y.bilgin@erasmusmc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.
Ontvangen 09 augustus 2013, geaccepteerd 18 juni 2014.

Voor een uitgebreidere versie van dit artikel
inclusief de referenties, verwijzen wij u naar:
www.aries.nl/search/articles.

Inleiding

Ijzer is een onmisbaar element voor de normale celfysiologie, benodigd voor verschillende metabole processen waaronder zuurstoftransport. Middels transporteiwitten wordt ijzer uit de voeding opgenomen in het duodenum en afgegeven aan het plasma. Daar circuleert het ijzer gebonden aan transferrine. Na opname in de lever wordt het ijzer gebruikt als bouwsteen voor hemo- of myoglobine. Opslag van ijzer vindt plaats in hepatocyten of in de macrofagen van het reticulo-endotheliale systeem in de vorm van ferritine, wat in kleine hoeveelheden in het bloed aangetroffen wordt en de ijzeropslag in het lichaam reflecteert.¹ Ijzeroverschot kan potentieel nadelig zijn voor de gezondheid, omdat er geen fysiologisch mechanisme is om ijzer actief te elimineren. Bij ijzerstapeling wordt de ijzerbindingscapaciteit van transferrine overschreden en ontstaat er zogenaamd 'non-transferrin-bound iron'



Tabel 1. Onderzoek ten aanzien van orgaanschade door ijzerstapeling.

1x/jaar	Lever	Hart	Endocrien
Laboratorium	leverenzymen α-foetoproteïne (bij cirrose)		FSH, LH, testosteron, oestradiol, prolactine, TSH, cortisol, PTH, calcium, glucose nuchter, HbA1c
Overig onderzoek	echo abdomen (bij cirrose) leverbiopt MRI T2*	ECG echocardiografie MRI T2*	botdensitometrie (1x/2 jaar)

MRI = magnetic resonance imaging; FSH = follikelstimulerend hormoon; LH = luteïniserend hormoon; TSH = thyreoïdstimulerend hormoon; PTH = parathyreoïdhormoon.

(NTBI). Accumulatie van ijzer als NTBI draagt bij aan de vorming van zuurstofradicalen en geeft aanleiding tot toxiciteit van met name lever en hart, resulterend in levercirrose en cardiomyopathie. Tevens kan schade optreden in de endocriene organen en gewrichten.²

Primaire ijzerstapeling wordt veroorzaakt door een genetische afwijking van het ijzermetabolisme, zoals bij hereditaire hemochromatose.² Daarentegen is chronische of frequente bloedtransfusie de belangrijkste oorzaak van secundaire ijzerstapeling (hemosiderose). Normaliter wordt er één tot twee mg ijzer per dag uit de voeding opgenomen. Een eenheid erythrocyten bevat echter 200 tot 250 mg ijzer. Vanaf ongeveer twintig toegediende erythrocytenconcentraten (EC) kan ijzerstapeling optreden, wat na jaren aanleiding kan geven tot eindorgaanschade.³

Bepaling van het serumferritine is de eerste stap in de diagnostiek van ijzerstapeling. Aangezien ferritine een acute-fase-eiwit is, wordt een bepaling van het C-reactieve peptide (CRP) aanbevolen om ook andere maligniteiten en infecties uit te sluiten.² Wanneer het ferritinegehalte >1000 µg/L en de levensverwachting meer dan één jaar is, dient ontijzeringstherapie (ijzerchelatie-therapie) overwogen te worden om orgaanschade op lange termijn te voorkomen.⁴ Indien mogelijk, is aderalating (flebotomie) de eerste keus als ontijzeringstherapie; anders kan medicamenteuze ontijzering in de vorm van deferoxamine (Desferal®), deferipron (Ferriprox®) en deferasirox (Exjade®) worden toegepast.⁵ Het middel van eerste keus is deferoxamine, waarbij de korte halfwaardetijd en toedieningsvorm (subcutaan) echter een nadeel zijn.²

De huidige kennis over transfusiegerelateerde ijzerstapeling is veelal gebaseerd op observaties bij patiënten met hemoglobinopathie en myelodysplastisch synd-

room (MDS).^{6,7} Uit onderzoek blijkt dat een verhoogd serumferritine een negatieve prognostische waarde kan hebben ten aanzien van de overleving van MDS-patiënten.⁸ Ijzerstapeling ten gevolge van veelvuldige transfusies is echter nauwelijks onderzocht bij andere hematologische aandoeningen, zoals acute leukemie. Olcay et al. documenteerden bij 75% van de kinderen met acute myeloïde en lymfatische leukemie ijzerstapeling.⁹ Tevens zijn er aanwijzingen dat ijzerstapeling negatieve effecten heeft op de uitkomst van allogene stamceltransplantatie.¹⁰

Behandeling van acute myeloïde leukemie (AML) bestaat uit het toedienen van chemotherapie en ‘supportive care’, waarbij soms veel bloedproducten toegediend worden. Als gevolg hiervan kunnen patiënten uit deze categorie secundaire ijzerstapeling ontwikkelen. De effecten van frequente bloedtransfusies zullen niet wezenlijk verschillen van de gerapporteerde effecten bij MDS-patiënten.⁸ In tegenstelling tot MDS is de behandeling van AML in principe echter curatief, waardoor na curatie op de lange termijn mogelijk nadelige effecten in de vorm van orgaanschade kan ontstaan. In 2011 zijn er door Sanquin 544.324 EC geleverd aan ziekenhuizen, waarbij er slechts twee meldingen van secundaire ijzerstapeling als transfusiereactie zijn gedaan aan de Stichting Transfusie en Transplantatie Reacties in Patiënten (TRIP).^{12,13} Dit suggereert dat secundaire ijzerstapeling óf weinig voorkomt, óf niet wordt herkend en/óf onvoldoende wordt gemeld aan de bloedtransfusielaboratoria en TRIP.

Middels retrospectief onderzoek werd geëvalueerd of diagnostisch onderzoek werd verricht naar de aanwezigheid van secundaire ijzerstapeling dan wel het optreden van eindorgaanschade bij patiënten die intensief chemotherapie kregen in verband met AML.

Daarnaast werd nagegaan of er in het geval van secundaire ijzerstapeling adequate ontijzeringsstherapie werd gestart. Verder werd geanalyseerd of ijzerstapeling invloed had op de overleving van patiënten die een allogene stamceltransplantatie ondergingen.

Methoden

Patiëntenselectie

De uitgangsdatabank bevatte alle AML-patiënten die waren behandeld volgens het protocol van HOVON42 en HOVON43. Exclusiecriteria waren leeftijd >65 jaar, primaire behandeling buiten het Erasmus Medisch Centrum en diagnose AML minder dan vier jaar geleden. De patiëntenpopulatie van HOVON43 bestond uit patiënten met een leeftijd vanaf 61 jaar. De databank van HOVON43 bestond uit slechts 36 patiënten na het excluderen van 76 patiënten ouder dan 65 jaar en behandeld buiten het Erasmus Medisch Centrum. Ten tijde van het onderzoek waren er nog zes patiënten in leven. Vanwege het kleine aantal overgebleven patiënten is besloten HOVON43-patiënten buiten dit onderzoek te houden.

Na exclusie van twee patiënten in verband met behandeling elders, bevatte de databank 250 patiënten (52% man, 48% vrouw). De diagnose AML werd tussen januari 2001 en oktober 2008 gesteld. De patiëntenpopulatie van HOVON42 bestond uit patiënten in de leeftijdscategorie van 18 tot en met 60 jaar. De gemiddelde leeftijd van de geanalyseerde patiënten ten tijde van de diagnose AML betrof 46,7 jaar. Ten tijde van het onderzoek waren er nog 103 (41,2%) patiënten in leven.

Methoden

Met behulp van het elektronisch patiëntendossier werden de gegevens verzameld vanaf tijdstip diagnose AML tot en met juni 2013.

De datum van de eerste, twintigste en laatste getransfundeerde EC werd opgezocht om de transfusiegeschiedenis te bepalen. Een AML-gerelateerde transfusieperiode werd gedefinieerd als ≥ 20 EC in <12 maanden vanaf de diagnose AML. Patiënten met MDS voorafgaand aan AML werden gemarkeerd, gezien een eventuele transfusiegeschiedenis. Er werd gekeken of de ferritineconcentratie in het serum was bepaald na transfusie van twintig EC. Diagnostiek naar ijzerstapeling werd gedefinieerd als bepaling van het serumferritine, CRP-waarde en eventuele ijzerkleuring van het beenmergaspiraats. Alle laboratoriumwaarden waren routine-bepalingen en werden verricht door de afdeling

Algemene Klinische Chemie van het Erasmus Medisch Centrum. De ijzerkleuring van het beenmergaspiraats werd gecategoriseerd van 0+ (weefselijzer afwezig) t/m 4+ (weefselijzer toegenomen). Bij meerdere beenmergaspiraten binnen een onderzocht tijdsinterval werd de hoogste classificatie aangehouden.

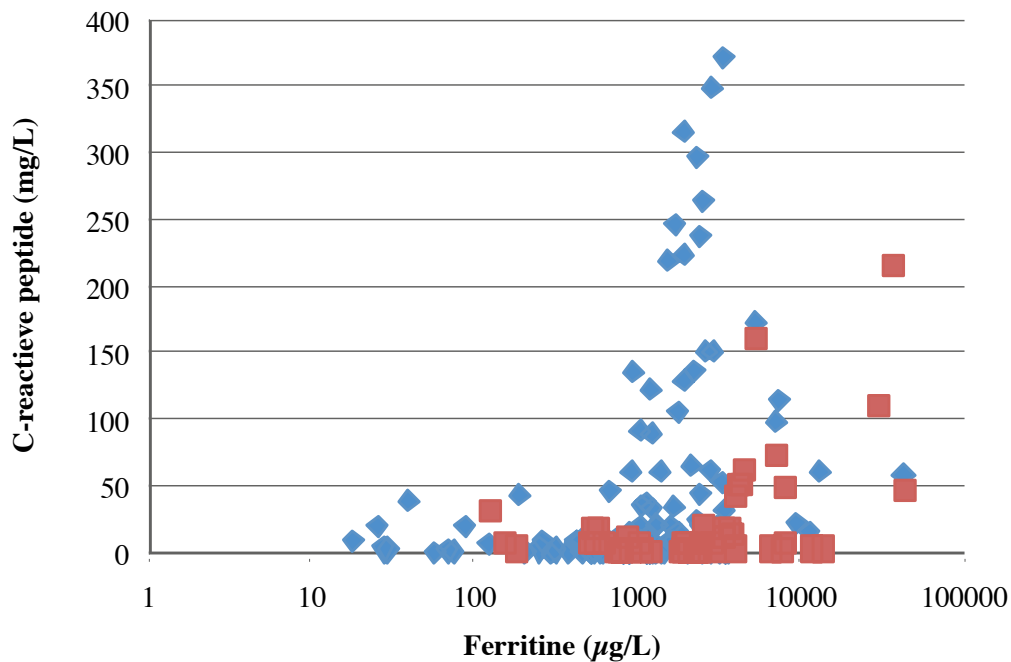
Onderzocht werd bij welke patiënten sprake was van een ferritine >1000 $\mu\text{g/L}$ na de behandeling van de primaire AML. Ferritinebepalingen waarbij er aanwijzingen waren voor een infectie (CRP ≥ 10 mg/L) of recidief, werden gemarkeerd. Tevens werd onderzocht hoe vaak secundaire ijzerstapeling door de behandelend arts werd gerapporteerd in het patiëntendossier en in hoeverre deze werd behandeld en gemeld bij TRIP.

Tabel 1 laat de aanbevolen diagnostiek zien ten aanzien van orgaanschade ten gevolge van ijzerstapeling.⁵ Deze parameters – met uitzondering van echo abdomen en ECG – werden verzameld om diagnostiek naar orgaanschade gedurende de follow-up periode vast te stellen.⁵ Bij patiënten met een allogene stamceltransplantatie werd gekeken naar de waarde van het serumferritine na de inductiechemotherapie en voor de allogene stamceltransplantatie, het totaal aantal ontvangen EC en de overlijdensdatum.

Resultaten

Transfusiegeschiedenis en diagnostiek naar ijzerstapeling

De mediaan van het totaal aantal getransfundeerde EC was 33 (spreiding 6-364). Bij 194 patiënten (77,6%) was er sprake van een AML-gerelateerde transfusieperiode. Vier patiënten hadden voor de AML-gerelateerde transfusieperiode reeds ≥ 20 EC ontvangen vanwege MDS voorafgaand aan AML. Van de 250 patiënten ontvingen 202 patiënten (80,8%) cumulatief minimaal twintig EC. Hiervan werd bij 86 patiënten (42,6%) het ferritine niet bepaald na de twintigste erythrocytentransfusie. Bij 20 van de 116 patiënten met een ferritinebepaling na twintig EC (17,2%) was er sprake van een eenmalige ferritinebepaling. De mediaan van het totale aantal ferritinebepalingen van de overige 96 patiënten was drie ferritinebepalingen (spreiding 2-68 ferritinebepalingen). In totaal werd het ferritine 740 keer bepaald bij totaal 216 patiënten. Bij 155 van de 740 ferritinebepalingen (20,9%) werd tegelijkertijd het CRP bepaald. Bij 142 van deze 155 ferritinebepalingen was het ferritine verhoogd. Bij 73 van de 142 verhoogde ferritinewaarden (51,4%) was ook het CRP verhoogd (mediaan CRP 47 mg/L; spreiding 10-372 mg/L) (zie *Figuur 1*, pagina 41b).



Figuur 1. Alle ferritinebepalingen van HOVON42-patiënten, waarbij tegelijkertijd het CRP werd bepaald (n=155).

Patiënten waarbij secundaire ijzerstapeling werd gerapporteerd in het patiëntendossier zijn als rode vierkantjes weergegeven. Bij 51,4% van de verhoogde ferritinewaarden was ook het CRP verhoogd.

Bij 163 patiënten werd ten tijde van diagnose – voor de AML-gerelateerde transfusieperiode – een beenmergaspiraats verricht, waarbij de mediaan van de ijzerkleuring 3+ was. Een beenmergaspiraats werd 1-4 jaar en >4 jaar na diagnose bij respectievelijk 41 en 20 patiënten verricht; de mediaan van de ijzerkleuring was in beide tijdsintervallen 4+.

Ontijzeringstherapie

Na behandeling van de primaire AML was bij 61 patiënten sprake van een ferritine >1000 µg/L zonder aanwijzingen voor een infectie of recidief AML (spreiding getransfundeerde EC: 19-364 eenheden). Bij 30 van deze 61 patiënten (49,2%) werd in het patiëntendossier de aanwezigheid van secundaire ijzerstapeling gerapporteerd. Daarnaast werd bij twee patiënten secundaire ijzerstapeling vastgesteld tijdens de behandeling van de primaire AML en werd hiervoor reeds ontijzeringstherapie gestart.

In totaal werd bij 32 patiënten secundaire ijzerstapeling gerapporteerd in het patiëntendossier, waarvan 29

patiënten werden behandeld met ontijzeringstherapie bij een serumferritine >1000 µg/L. Van één patiënt met gerapporteerde ijzerstapeling is het onduidelijk of gestart is met ontijzeringstherapie vanwege follow-up op de Antillen. Eenmalig werd secundaire ijzerstapeling gerapporteerd bij het ontvangen van <20 EC. Slechts van één patiënt werd melding gedaan van secundaire ijzerstapeling als transfusiereactie bij TRIP. Bij drie patiënten zonder aangetoonde ijzerstapeling werd gedurende de follow-up ontijzeringstherapie gestart bij een ferritinewaarde <1000 µg/L. De redenen om bij deze patiënten te starten met ijzerchelatie waren profylactisch (n=1), artrose mogelijk veroorzaakt door ijzerstapeling (n=1) en onbekend (n=1).

In de meeste gevallen (n=22) werd flebotomie als ontijzeringstherapie toegepast. Hierbij werd er in totaal per patiënt gemiddeld 4000 ml bloed (= ± 1600 mg ijzer) afgenomen.⁵ De mediane waarde van het ferritine bij aanvang van flebotomie en na het beëindigen van flebotomie waren respectievelijk 1489 en 684 µg/L.

Diagnostiek naar eindorgaanschade

Leverschade

Gedurende de follow-up periode werd bij alle patiënten de leverenzymen bepaald. Het α -foetoproteïne werd bij slechts vijf patiënten bepaald. Bij 21 van de 25 patiënten waarbij een leverbiopt verricht werd, vermeldde het pathologieverslag dat er (veel) ijzer aantoonbaar was in hepatocyten en kupffercellen. Uiteindelijk werd bij 7 van deze 21 patiënten secundaire ijzerstapeling gerapporteerd in het patiëntendossier. Bij geen enkele patiënt werd een magnetic imaging resonance (MRI) scan T2* van de lever verricht.

Cardiale schade

De linkerventrieklejectiefractie (LVEF) werd bij veel patiënten bepaald (n=247). De echocardiografie werd bij het merendeel van de patiënten (91,5%) maar voor de start van de behandeling verricht. Tevens werd de LVEF na vier jaar slechts bij 19 patiënten onderzocht, waarbij dit bij 68% van de patiënten werd gedaan vanwege het optreden van een recidief AML. Bij geen enkele patiënt werd een MRI-scan T2* van het hart verricht.

Endocriene schade

Endocrinologisch laboratoriumdiagnostiek - met uitzondering van TSH (n=149), calcium (n=250) en nuchter glucose (n=244) - werd bij minder dan een kwart van de patiënten verricht (spreiding 9-54 patiënten). Bij dertien patiënten is een botdensitometrie gedaan, waarbij 'orgaanschade door ijzerstapeling' geen enkele keer tot de vraagstelling behoorde.

Uitkomst patiënten met een allogene stamceltransplantatie

Van het totale aantal patiënten hebben er 95 een allogene stamceltransplantatie ondergaan (zie *Figuur 2*, pagina 41d). Hiervan heeft 66% minimaal twintig bloedtransfusies ontvangen, waarbij de 1-jaarsoverleving 63,5% was. Van de patiëntencategorie met minder dan twintig bloedtransfusies was de 1-jaarsoverleving 71,9%. Slechts bij zeven patiënten van de 63 patiënten, die cumulatief meer dan 20 EC ontvingen voorafgaand aan de allogene stamceltransplantatie, werd het ferritine 40 dagen voorafgaand aan de allogene stamceltransplantatie bepaald.

Conclusie en discussie

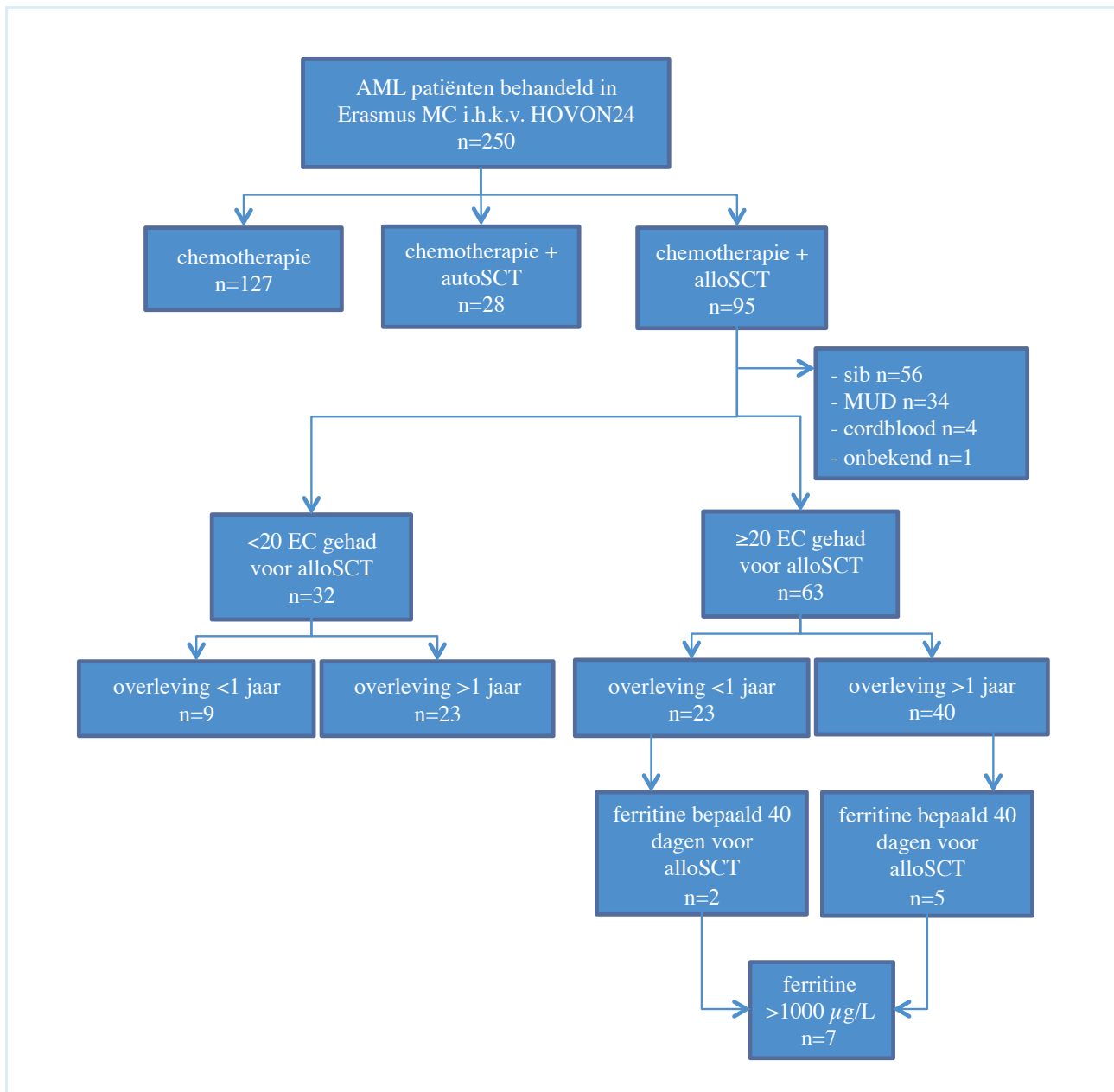
Beperkte data zijn beschikbaar over ijzerstapeling en/of eindorgaanschade daardoor na AML-behandeling. Omdat de behandeling in opzet curatief is, is het van groot belang om na te gaan in hoeverre dit kan leiden

tot langetermijncomplicaties. Het doel van dit retrospectieve onderzoek was dan ook het in kaart brengen van het optreden van secundaire ijzerstapeling en/of het optreden van eindorgaanschade daardoor bij AML-patiënten die een in opzet curatieve behandeling kregen. Meer dan driekwart van de AML-patiënten ontving binnen een jaar meer dan twintig bloedtransfusies. Bij 42,6% van de patiënten die cumulatief meer dan twintig EC ontvingen werd het ferritine echter niet bepaald na de twintigste erythrocytentransfusie. Indien het ferritine wel werd bepaald, was er bij een zesde sprake van een eenmalige bepaling. Herhaaldelijke ferritinebepalingen zijn echter noodzakelijk om een goed beeld van de ijzerstapeling te krijgen in verband met fluctuaties van ferritine bij infecties. Toch bleken medisch specialisten bij slechts een vijfde van de ferritinebepalingen een infectie uit te sluiten middels het bepalen van een CRP-waarde. Concluderend werd er beperkt laboratoriumonderzoek aangevraagd om secundaire ijzerstapeling vanwege frequente bloedtransfusies te diagnosticeren bij AML-patiënten.

Bij 49,2% van de patiënten met een verhoogd ferritine - zonder tekenen van een infectie of recidief - werd secundaire ijzerstapeling gerapporteerd in het medisch patiëntendossier. Desondanks is van één patiënt door één arts de secundaire ijzerstapeling gemeld als transfusiële reactie waardoor deze ook gemeld werd aan TRIP. Een lage prevalentie van secundaire ijzerstapeling is dus niet de oorzaak van het lage aantal hemosiderose-meldingen bij TRIP. Mogelijk zijn medisch specialisten zich er niet van bewust dat secundaire ijzerstapeling een transfusiële reactie is en daarom moet worden gemeld bij het bloedtransfusielaboratorium en TRIP.

Het is opvallend dat bij één patiënt secundaire ijzerstapeling werd gediagnosticeerd vóór het ontvangen van twintig bloedtransfusies. Dit kan de arbitraire grens van twintig EC voor het optreden van ijzerstapeling benadrukken. Daarnaast is het mogelijk dat een genetische component - primaire hemochromatose - een rol heeft gespeeld.

Van de gerapporteerde patiënten met secundaire ijzerstapeling werd het merendeel adequaat behandeld met ontijzerings therapie, waarbij flebotomie het meest werd toegepast en een flinke daling van de ferritinespiegel gaf. Diagnostiek naar orgaanschade ten gevolge van ijzerstapeling werd bij slechts een klein aantal patiënten ingezet, met uitzondering van de leverenzymen, TSH, calcium, nuchter glucose en echocardiografie. De LVEF werd echter bij het merendeel van de patiënten bepaald vóór de start van de behandeling in verband met de



Figuur 2. Overleving van allogene transplantatiepatiënten in relatie met het aantal ontvangen erythrocytenconcentraten (EC).

AutoSCT = autologe stamceltransplantatie; alloSCT = allogene stamceltransplantatie; sib = sibling (broer of zus); MUD = matched unrelated donor; cordblood = navelstrengbloed.

cardiotoxiciteit van chemotherapeutica. Daarnaast zijn de genoemde uitzonderingen routine laboratoriumbepalingen en geven dus niet goed de diagnostiek naar eindorgaanschade weer. Daarentegen werd een MRI T2*, een specifiek onderzoek om ijzerstapeling in de lever en het hart aan te tonen dan wel uit te sluiten, geen enkele keer uitgevoerd. Deze bevinding geeft aan

dat diagnostiek naar eindorgaanschade ten gevolge van secundaire ijzerstapeling te weinig wordt ingezet. Eerder onderzoek liet zien dat een hoog ferritinegehalte geassocieerd is met een slechtere overleving.¹⁰ Volgens Armand et al. kan hyperferritinemie ook gerelateerd zijn aan factoren onafhankelijk van de ijzerstapeling.¹⁴ Pre-transplantatie ferritinewaarde werd zelden bepaald.

Aanwijzingen voor de praktijk

- Patiënten met acute myeloïde leukemie ontvangen gedurende hun intensieve behandeling veel bloedtransfusies en kunnen hierdoor secundaire ijzerstapeling ontwikkelen.
- Vanwege beperkt diagnostisch onderzoek naar ijzerstapeling wordt aanbevolen om bepaling van het serumferritine en CRP na twintig bloedtransfusies op te nemen in behandelprotocollen van patiënten met acute myeloïde leukemie.
- Het lichaam kan een ijzeroverschot niet vanzelf klaren. Middels ontijzeringstherapie kan klaring van overtollig ijzer en, daaruit voortvloeiend, een daling van het ferritine worden bewerkstelligd.
- Secundaire ijzerstapeling (hemosiderose) betreft een transfusiereactie en dient daarom te worden gemeld bij de stichting Transfusie en Transplantatie Reacties in Patiënten.

Bij patiënten met ≥ 20 EC voor allogene stamceltransplantatie werd echter een lagere overleving geconstateerd dan bij de patiënten met < 20 EC. IJzerstapeling voorafgaand aan allogene stamceltransplantatie lijkt dus prognostische significantie te hebben.

Alhoewel dit retrospectieve onderzoek uiteraard zijn beperkingen heeft ten aanzien van het trekken van conclusies, geeft het wel een duidelijk beeld van de beperkte aandacht van klinici voor dit probleem. Prospectief onderzoek kan meer inzicht bieden in de problematiek van secundaire ijzerstapeling en kan ook leiden tot meer bewustwording hiervan na AML behandeling.

Referenties

1. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N. Engl J Med* 1999;341(26):1986-95.
2. Biemond BJ, Van de Loosdrecht AA. IJzerstapeling: pathofysiologie, diagnostiek en behandeling. Update 2010.
3. CBO-richtlijn Bloedtransfusie 2011.
4. Bennett JM, for the MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008;83(11):858-61.
5. Vademecum Hematologie. Erasmus MC, afdeling Hematologie.

Available from: <http://www.vademecumhematologie.nl/niet-oncologische-hematologie/ijzerstapeling>.

6. Taher A. Iron overload in thalassemia and sickle cell disease. *Semin Hematol* 2005;42(2 Suppl 1):S5-9.
7. Mahesh S, Ginzburg Y, Verma A. Iron overload in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2008;49(3):427-38.
8. Kikuchi S, Kobune M, Iyama S, et al: Prognostic significance of serum ferritin level at diagnosis in myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2012;95(5):527-34.
9. Olcay L, Hazirolan T, Yildirmak Y, et al: Biochemical, radiologic, ultrastructural, and genetic evaluation of iron overload in acute leukemia and iron-chelation therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013.
10. Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Yağci M. Iron overload: predictor of adverse outcome in hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(5):1841-8.
11. Schiffer CA, Anastasi J. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia. Updated 2013/03/20. Available from: <http://www.uptodate.com/>.
12. Jaarverslag 2011 Sanquin Bloedvoorziening.
13. TRIP Rapport 2011 Hemovigilantie en Weefselvigilantie.
14. Armand P, Sainvil MM, Kim HT, et al. Does iron overload really matter in stem cell transplantation? *Am J Hematol* 2012;87(6):569-72.

ALLE GEPUBLICEEERDE ARTIKELEN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.