

Genetisk HFE-hæmokromatose

Nils T. Milman¹, Frank V. Schiødt¹, Anders E. Junker², Karin Magnussen³, Torben Nathan⁴ & Thomas Damgaard Sandahl⁵

STATUSARTIKEL

- 1) Gastromedicinsk Afsnit, Abdominalcenter K, Bispebjerg Hospital
 2) Gastroenheden, Medicinsk Sektion, Hvidovre Hospital
 3) Afdeling Blodbank og Medicinsk Biokjemi, Sykehuset Innlandet, Lillehammer
 4) Medicinsk Afdeling, Gastroenterologisk Sektion, Sygehus Lillebælt, Vejle
 5) Afdeling for Lever-, Mave- og Tarm-sygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
 2018;180:V09180619

Genetisk hæmokromatose er betegnelsen for hæmokromatose forårsaget af genvarianter (mutationer), der disponerer til øget jernoptagelse og jernophobning i kroppen. Der findes et stort antal gener, som regulerer jernoptagelsen, men langt størstedelen af sygdomstilfældene skyldes mutationer i *HFE* på kromosom 6 (*HFE*-hæmokromatose). Mutationerne nedarves autosomt recessivt [1, 2]. De fleste patienter er homozygote for *HFE*-C282Y-mutationen, mens *HFE*-H63D og *HFE*-S65C ses hos mange.

FOREKOMST

HFE-hæmokromatose defineres ved homozygoti eller *compound*-heterozygoti for *HFE*-mutationer. Blandt danskere er 0,36% (ca. 20.000 personer) C282Y-homozygote, og 11% er C282Y-heterozygote, C282Y/H63D- eller C282Y/S65C-*compound*-heterozygote. Blandt patienter med hæmokromatose er 97% C282Y-homozygote. Det er den hyppigste genetiske disposition til sygdom, idet mere end 500.000 etniske danskere er bærere af C282Y-mutationen.

PATOGENESE

Hepcidin er *master regulator* af jernhomøostasen og inaktiverer ferroportin, som styrer jerntransporten ud af cellen i enterocytter, hepatocytter og makrofager. *HFE*-komplekser på hepatocytterne stimulerer produktionen af hepcidin, som hæmmer den intestinale jernoptagelse. Ved defekt *HFE*-kompleks er hepcidinproduktionen nedsat, hvilket øger jernoptagelsen og medfører høj plasmakoncentration af jern og høj plasmatransferrinmætning [1]. Ved transferrinmætning på > 60% cir-

kulerer ikketransferrinbundet jern i blodet og optages i vævene. Intracellulært jern danner frie hydroxylradikaler og udløser oksidativt stress samt cellulær nekrose og fibrose.

JERNSTATUS

Plasmaferritin er biomarkør for kroppens jernindhold, 1 µg/l svarer til 7-7,5 mg jern. Et ferritinniveau på 1.000 µg/l svarer til et jernoverskud på 7-7,5 g.

Transferrinmætningen er markør for jernforsyningen til vævene. En fastetransferrinmætning > 45% er første indikator for *HFE*-hæmokromatose, mens ferritinniveauet stiger senere. En transferrinmætning > 45% bør udløse en kontrolmåling og måling af ferritinniveau. Er mætningen ved to målinger > 45%, skal der undersøges for *HFE*-mutationer (C282Y og H63D).

PENETRANS

Penetransen afhænger af køn, alder og samspillet mellem *HFE*-mutationerne og andre non-*HFE*-gener, som styrer jernhomøostasen. Eksterne faktorer, f.eks. kostens jernindhold og sammensætning, alkoholforbrug, jerntilskud og bloddonation [3] påvirker penetransen. Blodtab ved menstruationer og fødsler nedsætter penetransen [4]. Man skelner mellem en præklinisk fase og en klinisk fase med symptomer og organpåvirkning.

Biokemisk penetrans

Biokemisk penetrans defineres ved transferrinmætning > 45% samt ferritinniveau > 200 µg/l hos kvinder og > 300 µg/l hos mænd. Penetransen blandt C282Y-homozygote danske mænd er høj: 94% har ferritinniveau > 300 µg/l, og 44% har > 800 µg/l [2]. Blandt C282Y/H63D-*compound*-heterozygote er penetransen 1-2% [2]. Blandt H63D-homozygote har 16% høj transferrinmætning, og 29% har højt ferritinniveau [5, 6].

Klinisk penetrans

Klinisk penetrans er biokemisk penetrans plus symptomer eller organpåvirkning. Penetransen er høj hos mænd og lavere hos kvinder. Blandt 40-69-årige, C282Y-homozygote nordeuropæere havde 28,4% af mændene og 1,2% af kvinderne jernophobningssygdom [7]. Blandt C282Y/H63D-*compound*-heterozygote havde 1,2% af mændene og ingen af kvinderne jernophobningssygdom [8]. Blandt H63D-homozygote havde 6,7% jernophobningssygdom [6].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Hæmokromatose har i mange år været en overset genetisk sygdom, hvor diagnosen blev stillet sent i det kliniske stadium, hvilket medførte betydelig morbiditet og overdødelighed.
- ▶ Mindst 20.000 danskere er homozygote for, og mindst 500.000 er bærere af *HFE*-mutationerne. Diagnosen stilles ved analyse af ferritinniveau, transferrinmætning og gentest for

HFE-mutationer. Tidlig diagnostik og behandling (venesection) forebygger organskader, bedrer livskvalitet og medfører normal overlevelse.

- ▶ Ferritinniveau og transferrinmætning bør indgå som rutineanalyser i generel diagnostisk udredning. Personer med hæmokromatose i præklinisk og tidlig klinisk fase bør accepteres som bloddonorer. Screening for hæmokromatose bør overvejes.

SYMPTOMER OG ORGANMANIFESTATIONER

Det kliniske billede afhænger af, hvor tidligt diagnosen stilles. Med tiltagende jernophobning får patienterne symptomer og organpåvirkning [9].

Symptomer ses typisk hos mænd over 30 år og hos kvinder efter menopausen i form af træthed, ledsmerter, mavesmerter og nedsat libido samt erektil dysfunktion hos mænd [10, 11] (**Tabel 1**). Blandt danske patienter var de første symptomer træthed (80%), ledsmerter (65%) og nedsat libido (40%) [10]. Træthed er også et symptom på jernmangel, og en del patienter tager derfor jerntilskud på eget initiativ eller på lægens opfordring, uden at få undersøgt jernstatus [11, 12].

Organer, der påvirkes af jernophobningen

Lever

Jern ophobes i hepatocytterne. Første tegn på leverpåvirkning er forhøjede leverenzymmer. Ved ferritinniveau $> 700 \mu\text{g/l}$ ses der begyndende leverfibrose [9, 12], der kan udvikle sig til cirrose og kompliceres med hepatocellulært karcinom (HCC) og leverinsufficiens [10, 13]. Næsten alle patienter med cirrose har ferritinniveau $> 1.000 \mu\text{g/l}$.

Uselekerede patienter med cirrose har ti gange højere forekomst af C282Y-homozygoti end baggrundspopulationen og bør screenes for hæmokromatose [14].

HFE-cirrose adskiller sig ikke klinisk fra cirrose af andre årsager [15], og risikoen for udvikling af HCC er 20 gange højere hos patienter med cirrose end hos baggrundspopulationen. Hos uselekerede patienter med HCC er frekvensen af C282Y-homozygoti 6-10%, og de bør screenes for hæmokromatose.

Hos C282Y-homozygote viste et svensk studie ingen øget forekomst af ekstrahepatisk cancer [16], mens danske patienter med transferrinmætning $> 60\%$ har øget hyppighed af alle cancerformer [17]. Der er fundet øget risiko for mammacancer hos kvinder og kolorektal cancer hos begge køn [18].

Hjerte

Der ses forskellige former for arytmier, senere kardiomyopati og hjerteinsufficiens, som tidligere var en hyppig dødsårsag hos disse patienter [19].

Led og knogler

Jernaflejring i synovialis medfører osteoarthritis med ledsmerter oftest i metakarpofalangealleddene [7], store led kan også afficeres [10]. Osteopeni ses hos 41% og osteoporose hos 25%.

Pancreas

Destruktion af insulinproducerende celler fører til diabetes, som initialt ikke er insulinkrævende. Hyppigheden af diabetes afhænger af, hvor tidligt diagnosen stilles [10]. Den eksokrine pancreasfunktion påvirkes ikke.

TABEL 1

Patienter med disse symptomer skal have tjekket jernstatus: plasmaferritinniveau og transferrinmætning.

Vedvarende, uforklarlig træthed
Ledsmerter
Forhøjede leverenzymniveauer, leversygdom
Diabetes
Hypogonadisme/erektil dysfunktion
Hjertesygdom
Udtalt hudpigmentering

Hypofyse

Jern kan ophobes i alle hypofysens celler [20]. Gonadotrope celler påvirkes først med nedsat produktion af luteiniserende hormon og follikelstimulerende hormon samt sekundær hypogonadisme. Kvinder får nedsat libido, og præmenopausale kvinder får amenoré. Mænd får nedsat testosteronproduktion, nedsat libido og erektil dysfunktion. Hypogonadisme per se giver øget risiko for osteoporose.

Thyroidea

Jernophobning ses ofte i thyroidea. Hyppigheden af klinisk og subklinisk hypothyroidisme hos patienterne synes ikke at være øget i forhold til hos baggrundspopulationen.

Hud

Kombinationen af jernaflejring og øget melaninproduktion kan medføre øget pigmentering af huden («bronzediabetes») [10].

DIAGNOSTISK UDREDNING

Den diagnostiske udredning er vist i flowdiagrammet i **Figur 1**. Patienter med de i Tabel 1 nævnte symptomer og kliniske fund bør altid have tjekket deres jernstatus. De indledende undersøgelser (blodprøver) kan udføres af alle læger, og de øvrige undersøgelser skal udføres på specialafdelinger.

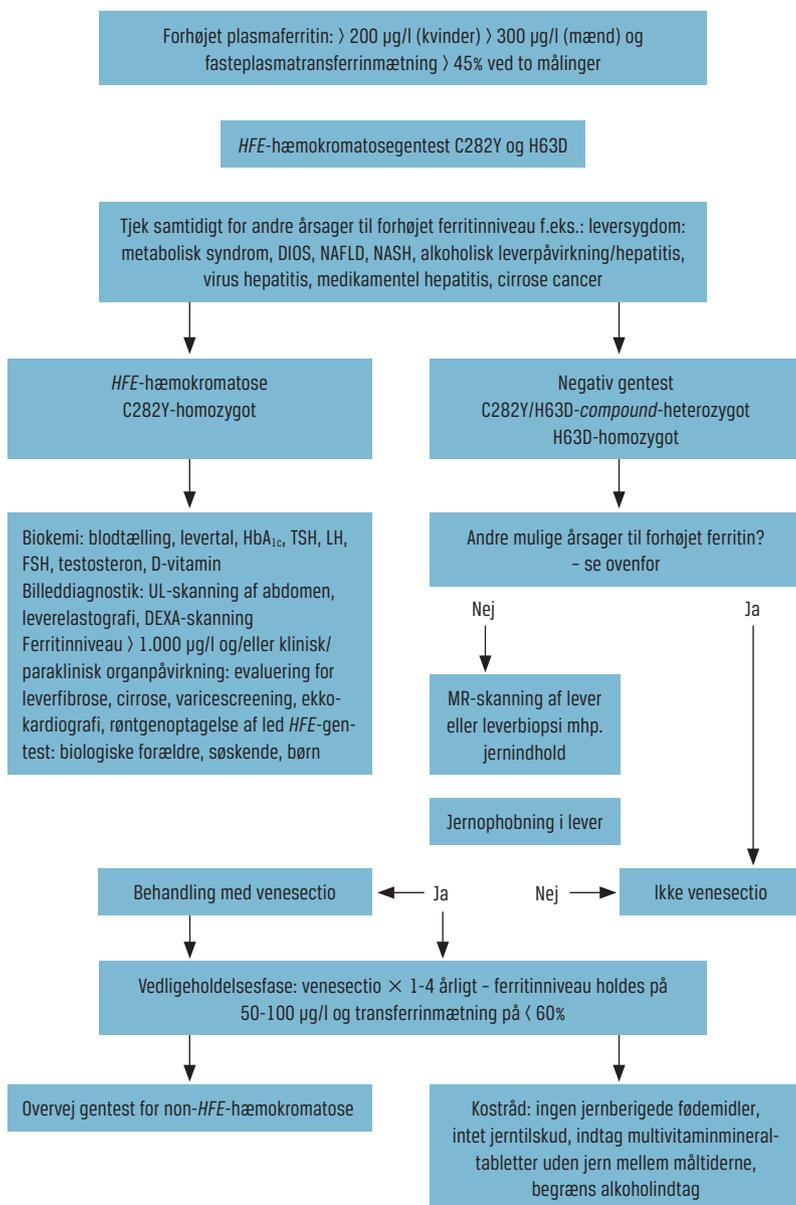
Parakliniske undersøgelser

Ultralydskanning af leveren udføres ved forhøjede niveauer af leverenzym og til diagnostik af cirrose og HCC.

Leverbiopsi med bestemmelse af jernindholdet var tidligere standard ved diagnostik af hæmokromatose. Nu anvendes leverbiopsi ved tvivl om diagnosen, som f.eks. kan være non-HFE-hæmokromatose, metabolisk syndrom, *dysmetabolic iron overload syndrome*, nonalkoholisk fedtleversygdom [21], alkoholiske leversyg-

FIGUR 1

Flowdiagram for diagnostik og behandling af HFE-hæmokromatose (efter Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi. <https://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/HFE-Haemokromatose.pdf>).



DEXA = Dual-energy X-ray absorptiometry; DIOS = dysmetabolic iron overload syndrome; FSH = follikelstimulerende hormon; HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin; LH = luteiniserende hormon; NAFLD = nonalkoholisk fedtleversygdom; NASH = nonalkoholisk steatohepatitis; TSH = thyroideastimulerende hormon.

domme med højt ferritinniveau og moderat jernoverskud, samt til vurdering af fibrose/cirrose og HCC.

MR-skanning af leveren er velegnet til måling af jernindholdet [22]. Ved MR-skanning af hjertet eller myokardiebiopsi vurderes jernindholdet i myokardiet.

Ekkokardiografi bør altid udføres ved mistanke om hjertesygdom.

Røntgenoptagelse af leddene bruges til vurdering af arthritis. Der findes et radiologibaseret reumatologisk

FIGUR 2

Ved venesectio (tapping af blod) fjernes kroppens jernoverskud.



scoringssystem for patienter med HFE-lidelse [23].

Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA-skanning) anvendes til diagnostik af osteopeni og osteoporose.

BEHANDLING

Kroppens jernoverskud fjernes ved tappinger af fuld-blod (venesectio) [24] (Figur 2 og Figur 3); 450 ml blod indeholder 220-300 mg jern afhængig af hæmoglobinniveauet. Behandlingen er enkel, effektiv, billig og uden væsentlige bivirkninger. Erythropoiesen fungerer normalt, og de fleste patienters hæmoglobinniveau stiger hurtigt efter tapping.

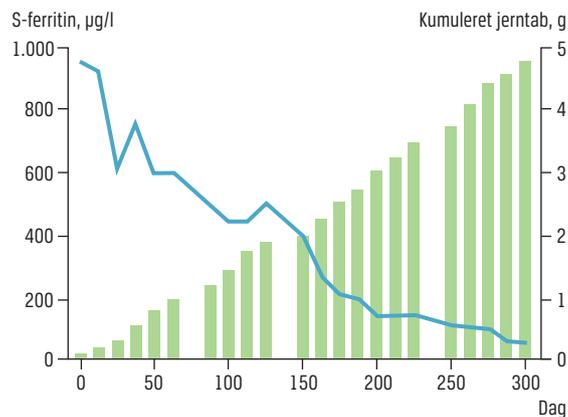
Man starter med induktionsbehandling, venesectio 400-500 ml med 1-2 ugers interval til ferritinniveauet er < 100 µg/l (Tabel 2). Hæmoglobinniveauet måles efter hver venesectio, og ferritinniveauet måles efter hver fjerde venesectio. Hos ældre patienter med komorbiditeter modificeres tapperegimet, så der tappes mindre end 400 ml, og/eller tappeintervallerne forlænges. Plasmafolat- og plasmacobalaminniveauet tjekkes, evt. gives der tilskud af folinsyre og B₁₂-vitamin.

Herefter går man over til vedligeholdelsesbehandling med tapping 1-4 gange årligt, hvor ferritinniveauet holdes på 50-100 µg/l og transferrinmætningen på < 60%. Hæmoglobin-, ferritin- og transferrinmætning måles før hver venesectio. Blodprøver tages hver 3.-4. måned, og ud fra disse tages der stilling til fornyet tapping. Patienterne følges med livslang kontrol.

Patienter i den prækliniske fase og patienter med lette symptomer uden organpåvirkning indgår i mange lande i bloddonororpset [25]. I Danmark er der ikke konsensus om dette, hvilket er påkrævet, da mange bloddonorer har hæmokromatose uden at vide det – og patienterne føler frustration over, at blodet bliver kasseret og ikke anvendt. Mange blodbanker måler ferritinniveauet hos bloddonorer for at tjekke jernstatus – herved kan man også finde donorer med hæmokromatose. Med det nuværende antal bloddonorer på 215.000 skønnes der at være ca. 750 C282Y-

 **FIGUR 3**

Effekt af gentagen venesection på S-ferritinniveau (—) og den fjernede mængde overskudsjern (■) [12].



homozygote donorer, og kun et fåtal af disse er blevet identificeret.

Patienter, der ikke tåler venesection, tilbydes jernkulerende behandling med parenteral deferoxaminmesilat, peroral deferipron eller deferasirox. Behandlingen er mindre effektiv end venesection og har bivirkninger.

Der er udviklet hepcidinagonister, som, når de bliver godkendt til klinisk brug, vil være et stort fremskridt i behandlingen af hæmokromatose [26].

PROGNOSE

Patienter, der var i den prækliniske- og den kliniske fase og ikke havde permanent organskade, havde efter behandlingen samme overlevelse som baggrundspopulationen [27]. Danske patienter, der ikke blev behandlet eller fik insufficient behandling, havde kortere overlevelse end patienter, der fik korrekt behandling [28]. C282Y-homozygote mænd med ferritinniveau > 1.000 µg/l havde højere forekomst af kronisk træthed, arthritis og leversygdom end mænd uden HFE-mutationer [7]. Patienter med ferritinniveau < 1.000 µg/l på diagnose-tidspunktet havde lavere mortalitet end patienter med ferritinniveau > 2.000 µg/l [27].

Patienter, der havde HFE-hæmokromatose, ferritinniveau på 300-1.000 µg/l og blev behandlet med erythrocytaferese, havde større bedring i trætheds- og kognitivscore end patienter, der blev behandlet med plasmaferese [29].

Patienter med organskader skal også behandles med venesection, som hos de fleste medfører bedring i organfunktionerne. Hos patienter med leverpåvirkning inklusive cirrose [15] bedres de biokemiske leverparametre. Patienter med diabetes kan ofte nedtrappes i perorale antidiabetika eller insulin efter venesection, og hos patienter med kardiomyopati bedres hjertefunktionen, når jernoverskuddet er fjernet. Derimod persisterer

leder smerter og sekundær hypogonadisme ofte trods behandling.

Syreproduktionen i ventriklen fremmer jernoptagelsen, derfor kan behandling med protonpump hæmmere hos patienter, der er i vedligeholdelsesfasen, forlænge tapningsintervallerne.

Patienter med cirrose og leverinsufficiens kan behandles med levertransplantation, og patienter med kardiomyopati kan behandles med hjertetransplantation.

KOST OG VITAMINTILSKUD

Kosten bør følge kostrådene fra Fødevarestyrelsen, jernindholdet bør være så lavt som muligt, og jernberigede fødevarer skal undgås. Kostændringer kan have betydning for tappeintervallerne. Te indtaget til måltiderne hæmmer jernoptagelsen og forlænger tappeintervallerne [30]. Det må være op til den enkelte patient, om denne ønsker at omlægge kosten for at forlænge tappeintervallerne.

C-vitamintilskud indtaget til måltiderne fremmer jernoptagelsen, og C-vitamintilskud skal derfor indtages mellem måltiderne. Alkohol indtaget til måltiderne øger jernoptagelsen; indtaget bør derfor begrænses og ikke overstige Sundhedsstyrelsens anbefalinger. Under induktionsbehandling kan det være nødvendigt med vitamintilskud specielt af folinsyre og B₁₂-vitamin.

FAMILIEUDREDNING

Ved HFE-hæmokromatose bør probandens nærmeste genetiske slægtninge, forældre, søskende og børn udredes for bærerstilstand af mutationen.

KONKLUSION

HFE-hæmokromatose er den hyppigste genetiske disposition til sygdom hos etniske danskere, da mere end 500.000 er bærere af C282Y-mutationen. I den prækliniske fase ses der gradvis jernophobning i kroppen, og

 **TABEL 2**

Behandling af hæmokromatose.

Induktion

Venesection 300-500 ml med 1-2 ugers interval indtil ferritinniveau < 100 µg/l

Kontrol af hæmoglobinniveau efter hver venesection og ferritinniveau efter hver 4. venesection

Vedligeholdelse

Venesection 1-4 gange årligt for at holde ferritinniveau på 50-100 µg/l og transferrinmætning på < 60%

Kontrol af hæmoglobinniveau, ferritinniveau, transferrinmætning før venesection og 3-4 mdr. efter venesection

ca. 30% af mændene udvikler klinisk sygdom, mens penetransen er lavere hos kvinderne. Debutssymptomer er træthed, ledsmerter, nedsat libido/erektile dysfunktion, diabetes og tegn til hjertesygdom. Senere indtræder organskader med cirrose, kardiomyopati, pancreasfibrose og osteoporose. Behandlingen består af blodtapninger, der, hvis de påbegyndes i den prækliniske eller tidlige kliniske fase, medfører normal overlevelse.

Mange patienter møder i sygdomsforløbet forskellige læger fra flere specialer, før diagnosen stilles. Læger i de involverede specialer (alment praktiserende læger, reumatologer, endokrinologer, hepatologer og kardiologer) bør derfor have kendskab til sygdommen.

Screening for hæmokromatose er omkostningseffektiv og bør derfor overvejes.

Dansk Hæmokromatoseforening blev stiftet i 2012 (<https://www.haemokromatose.dk/>). Udredning og behandling af hæmokromatose sker nu i regi af det gastroenterologiske-hepatologiske speciale.

SUMMARY

Nils T. Milman, Frank V. Schiødt, Anders E. Junker, Karin Magnussen, Torben Nathan & Thomas Damgaard Sandahl: Genetic HFE-haemochromatosis
Ugeskr Læger 2018;180:V09180619

HFE-haemochromatosis is the most frequent genetic disposition for iron overload in ethnic Danes: 20,000 persons are homozygous for the C282Y mutation. The disorder has a long preclinical phase with increasing body iron overload, and 30% of males will develop clinically overt disease, presenting with symptoms of fatigue, arthralgias, reduced libido, erectile dysfunction, cardiac disease, diabetes and liver disease, later progressing into cirrhosis, cardiomyopathy, pancreatic fibrosis and osteoporosis. Treatment consists of phlebotomies, which in the preclinical and early clinical phases ensure normal survival.

KORRESPONDANCE: Nils T. Milman. E-mail: nils.milman@outlook.com

ANTAGET: 30. oktober 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. december 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Milman NT. Diagnostik og behandling af genetisk hæmokromatose. Ugeskr Læger 2013;175:1109-12.
- Pedersen P, Milman N. Genetic screening for HFE hemochromatosis in 6,020 Danish men: penetrance of C282Y, H63D, and S65C variants. Ann Hematol 2009;88:775-84.
- Milman N, Kirchoff M. Influence of blood donation on iron stores assessed by serum ferritin and haemoglobin in a population survey of 1433 Danish males. Eur J Haematol 1991;47:134-9.
- Milman N, Kirchoff M, Jørgensen T. Iron status markers, serum ferritin and hemoglobin in 1359 Danish women in relation to menstruation, hormonal contraception, parity, and postmenopausal hormone treatment. Ann Hematol 1992;65:96-102.
- Kelley M, Nikhil Joshi N, Xie Y et al. Iron overload is rare in patients homozygous for the H63D mutation. Can J Gastroenterol Hepatol 2014;28:198-202.
- Gallego CJ, Burt A, Sundaresan AS et al. Penetrance of hemochromatosis in HFE genotypes resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE network. Am J Hum Genet 2015;97:512-20.
- Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. N Engl J Med 2008;358:221-30.
- Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW et al. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. Hepatology 2009;50:94-101.
- Bassett ML, Halliday JW, Ferris RA et al. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: predictive accuracy of biochemical screening tests. Gastroenterology 1984;87:628-33.
- Milman N. Hereditary haemochromatosis in Denmark 1950-1985. Clinical, biochemical and histological features in 179 patients and 13 preclinical cases. Dan Med Bull 1991;38:385-93.
- Bell H, Berg JP, Undlien DE et al. The clinical expression of hemochromatosis in Oslo, Norway. Scand J Gastroenterol 2000;35:1301-7.
- Grønbaek KE, Milman N, Skødt V. Præklinisk hereditær hæmokromatose. Ugeskr Læger 1995;157:4249-50.
- Sanchez-Luna SA, Brown KE. Clinical burden of liver disease from hemochromatosis at an academic medical center. Hepatol Commun 2017;1:453-9.
- Poullis A, Moodie SJ, Ang L et al. Routine transferrin saturation measurement in liver clinic patients increases detection of hereditary haemochromatosis. Ann Clin Biochem 2003;40:521-7.
- Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. Hepatology 2001;33:647-51.
- Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbohm A et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. Gastroenterology 2003;125:1733-41.
- Ellervik C, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Risk of cancer by transferrin saturation levels and haemochromatosis genotype: population-based study and meta-analysis. J Intern Med 2011;271:51-63.
- Osborne NJ, Gurrin LC, Allen KJ et al. HFE C282Y homozygotes are at increased risk of breast and colorectal cancer. Hepatology 2010;51:1311-8.
- Skinner C, Kenmure AC. Haemochromatosis presenting as congestive cardiomyopathy and responding to venesection. Br Heart J 1973;35:466-8.
- Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW et al. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. Ann Intern Med 1984;101:629-32.
- Heebøl S, Vilstrup H, Grønbaek H. Behandling af nonalkoholisk fedtleversygdom. Ugeskr Læger 2017;180:V12170933.
- Assis RA, Kay FU, Conti FM et al. The role of magnetic resonance imaging-T2* in the evaluation of iron overload early in hereditary hemochromatosis. Am J Hematol 2015;90:E220-E221.
- Dallos T, Sahinbegovic E, Aigner E et al. Validation of a radiographic scoring system for haemochromatosis arthropathy. Ann Rheum Dis 2010;69:2145-51.
- Adams P, Altes A, Brissot P et al. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. Hepatology Int 2018;12:83-6.
- Winters AC, Tremblay D, Arinsburg S et al. Reassessing the safety concerns of utilizing blood donations from patients with hemochromatosis. Hepatology 2018;67:1150-7.
- Casu C, Nemeth E, Rivella S. Hepcidin agonists as therapeutic tools. Blood 2018;131:1790-4.
- Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. J Hepatol 2015;62:682-9.
- Milman N, Pedersen P, Steig T et al. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. Ann Hematol 2001;80:737-44.
- Ong SY, Gurrin LC, Dolling L et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multi-center, participant-blinded, randomized controlled trial. Lancet Haematol 2017;4:e607-e614.
- Kaltwasser JP, Werner E, Schalk K et al. Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic haemochromatosis. Gut 1998;43:699-704.