

Pregledni prispevek/Review article

VKLJUČEVANJE BOLNIKOV Z DEDNO HEMOKROMATOZO MED KRVODAJALCE

RECRUITMENT OF PATIENTS WITH HEREDITARY HAEMOCHROMATOSIS AS BLOOD DONORS

Marko Cukjati, Dragoslav Domanovič

Zavod RS za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

Prispelo 2004-02-13, sprejeto 2004-03-10; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 77-80

Ključne besede: *terapevtski odvzemi; kri; merila za krvodajalce; alogenična transfuzija; preskrba s krvjo*

Izvleček – Izhodišča. Dedna hemokromatoza je najpogostejša dedna bolezen pri belcih s prevalenco okoli 1 na 200. Terapevtski odvzemi krvi so učinkovit način zdravljenja bolezni in preprečevanja njenih zapletov. Bolniki z dedno hemokromatozo imajo poleg altruizma tudi druge motive za dajanje krvi, kot je posredna ali neposredna materialna korist in korist za lastno zdravje. Po veljavnih strokovnih normativih zato ne morejo biti krvodajalci. Okoli dve tretjini bolnikov izpolnjujeta vsa zdravstvena merila za krvodajalce in okoli dve tretjini terapevtsko odvzete krvi izpolnjujeta vse zahteve kakovosti. Z uporabo terapevtsko odvzete krvi za transfuzijo bi po ocenah lahko pokrili od 1,5 do 30% vseh potreb po krvi.

Zaključki. Število držav, ki že uvrščajo bolnike z dedno hemokromatozo med krvodajalce, se povečuje. Materialno korist dajanja krvi so izničili z uvedbo brezplačnih odvzemov krvi za vse bolnike z dedno hemokromatozo. Do sedaj ni poročil o večji pogostosti neželenih učinkov po transfuziji takšne krvi. V Sloveniji število terapevtskih odvzemov krvi pri bolnikih z dedno hemokromatozo v zadnjih letih narašča. Smiselno bi bilo proučiti možnost vključevanja teh bolnikov med krvodajalce tudi pri nas. Ob tem bi bilo potrebno ustrezno spremeniti strokovne normative in zagotoviti pogoje, v katerih bo altruizem edini motiv za dajanje krvi.

Uvod

Dedna hemokromatoza (DH) je najpogostejša monogenska bolezen pri belcih (1). Zaradi mutacije gena *HFE* se železo čezmerno vsrkava iz črevesja in kopiči v parenhimskih organih. Klinični znaki bolezni se razvijajo pozno, ko že pride do nepopravljivih okvar organov, predvsem jeter, endokrinih žlez in srca. Zgodnje odkrivanje bolezni in pravočasen pričetek zdravljenja prepreči okvare organov in omogoči bolnikom normalno kakovost življenja (2). Cilj zdravljenja je odstranitev odvečnega železa iz telesa in vzdrževanje njegovega normalnega ravnotežja. Izplavljanje železa se doseže s terapevtskimi odvzemi 450 do 500 ml krvi enkrat do dvakrat tedensko do izčrpanja njegovih zalog. Sledi vzdrževalno zdravljenje z 2 do 6 terapevtskimi odvzemi krvi na leto, s katerimi se prepreči ponovno kopičenje železa (3, 4).

Key words: *therapeutic phlebotomy; blood; donor eligibility criteria; allogeneic transfusion; blood supply*

Abstract – Background. Hereditary haemochromatosis is the most common inherited disorder in white persons with prevalence of about 1 in 200. Therapeutic phlebotomy is an effective treatment for the disease and prevents its sequelae. In addition to their altruism, patients with hereditary haemochromatosis have also medical and monetary incentives for blood donation. Current guidelines do not allow haemochromatosis patients to donate blood. About two thirds of patients are eligible as blood donors and about two thirds of therapeutically drawn blood is suitable for transfusion. Therapeutically drawn blood could increase the blood supply by 1.5 to 30%.

Conclusions. The number of states that already accept patients with hereditary haemochromatosis as blood donors is increasing. To avoid monetary incentives they offer free phlebotomies for all patients with hereditary haemochromatosis. There have been no reports about higher incidence of transfusion reactions. In Slovenia the number of therapeutic phlebotomy is increasing. We should evaluate the possibilities for recruitment of haemochromatosis patients as blood donors also in our country. It is necessary to modify regulatory restrictions and to ensure that there is no other incentives than altruism for blood donation.

Prevalenca bolezni pri belcih je ocenjena na 0,5% in je največja pri potomcih Keltov (5). Heterozigotnih prenašalcev, pri katerih se lahko razvije blažja oblika bolezni, je okoli 10% (6). V Sloveniji bi glede na pogostnost mutacij gena *HFE* pričakovali 10.000 bolnikov in 200.000 nosilcev mutiranega gena (7).

DH izpolnjuje večino meril Svetovne zdravstvene organizacije za njeno diagnostiko s presejalnim testiranjem (8), kljub temu pa mnenja stroke glede pristopa k presejalnemu testiranju in njegovega obsega niso enotna (2, 9-11). Nejasna je predvsem penetranca mutacije in odstotek bolnikov, ki potrebujejo zdravljenje s terapevtskimi odvzemi krvi (12, 13). Obseg presejalnega testiranja se v zadnjih letih širi iz najbolj ogroženih skupin, kot so bolniki s kronično boleznijo jeter, bolniki s kliničnimi znaki bolezni in bolniki s pozitivno družinsko anamnezo na ostalo populacijo, npr. krvodajalce. Tako se večja odsto-

tek bolnikov z ugotovljeno boleznijo in skupno število terapevtskih odvzemov. Veča pa se tudi število tistih krvodajalcev, ki zaradi na novo postavljene diagnoze ne izpolnjujejo več strokovnih meril za krvodajalce.

Sorazmerno pomanjkanje krvi, s katerim se soočajo v večini zahodnih držav (14), in pobude s strani dobro organiziranih združenj bolnikov z DH so spodbudile strokovne razprave o možnosti vključevanja bolnikov z DH med krvodajalce in o uporabi terapevtsko odvzete krvi za alogenično transfuzijo (4, 14, 16-18).

Zakonski predpisi in strokovna priporočila

Bolniki z DH po veljavnih strokovnih normativih ne morejo biti krvodajalci, ker ne izpolnjujejo osnovnih načel prostovoljnega in neplačanega krvodajalstva. Ta načela krvodajalstva, ki temelji na altruizmu, so uzakonjena v Zakonu o preskrbi s krvjo (15). V skladu s Priporočili Sveta Evrope krvodajalec za dajanje krvi ne sme prejeti nobene posredne ali neposredne materialne koristi (20). Razlog za takšno stališče so ugotovitve, da vsak motiv za dajanje krvi, drugačen, kot je altruizem, zmanjša stopnjo varnosti krvi. Med plačanimi krvodajalci so v primerjavi z neplačanimi dvakrat pogostejši pozitivni testi na prisotnost virusov hepatitisa B, HIV in HTLV in do 20-krat pogostejši pozitivni testi na prisotnost virusa hepatitisa C (21). Poleg altruističnih imajo bolniki z DH lahko tudi druge motive za dajanje krvi, predvsem izboljšanje lastnega zdravja in posredno ali neposredno materialno korist. Slednja je predvsem posledica tega, da so venepunkcije edini uspešni način zdravljenja in preprečevanja napredovanja bolezni. Skoraj polovica bolnikov z DH, ki ve za svojo bolezen in kljub temu daje kri, kot glavni motiv za dajanje krvi navaja izboljšanje lastnega zdravja (22).

V ZDA je uporaba terapevtsko odvzete krvi za transfuzijo sicer dovoljena, vendar je potrebno na vrečki krvi označiti dajalčevo bolezen, s katero mora biti seznanjen tako lečeči zdravnik, ki predpiše transfuzijo, kot tudi prejemnik transfuzije (23). Število bolnikov, ki pristanejo na transfuzijo tako označene krvi, je majhno, zato se v praksi takšna kri le redko uporablja.

Merila za krvodajalce

Uvrstitev bolnikov z DH med krvodajalce in uporaba terapevtsko odvzete krvi za alogenično transfuzijo je varna, če so izpolnjeni isti normativi varnosti in kakovosti, ki veljajo za krvodajalce. To pomeni, da morajo bolniki z DH zadostiti enakim zdravstvenim merilom kot ostali krvodajalci in da mora odvzeta kri izpolnjevati vse zahteve kakovosti.

Odstotek bolnikov z DH, ki izpolnjujejo zdravstvena merila za krvodajalce, je 67% do 76% (17, 24). V študiji iz leta 1999 zaradi napredovale bolezni meril ni izpolnjevalo le 7,6% bolnikov. 10,9% bolnikov ni bilo primernih za krvodajalce, ker ni bil možen odvzem standardne enote krvi oziroma so imeli vstavljen venski kateter (17).

Varnost krvi

V strokovni presoji varnosti krvi bolnikov z DH se odpira vprašanje verjetnosti prenosa nalezljivih bolezni s krvjo in možnosti za prenos DH na prejemnika takšne krvi.

Dokazano je, da lahko enojedrne celice po alogenični transfuziji preživijo daljši čas in se v prejemniku celo delijo (25). Med njimi so tudi matične celice, ki so sposobne diferenciacije v različne celične vrste, med drugim tudi v hepatocite (26). Kakšen je pomen prenosa okvarjenega gena za hemokromatozo s transfuzijo krvi, ni znano. Glede na avtosomno recesiven način dedovanja hemokromatoze pa so teoretične možnosti, da bi

se v prejemniku mutirani gen dovolj namnožil in izrazil v obliki bolezni, zelo majhne.

Manjša stopnja varnosti krvi zaradi materialnih in zdravstvenih koristi, ki jih imajo bolniki z dajanjem krvi, ni dokazana. Pogostnost okužb s povzročitelji bolezni, ki se prenašajo s krvjo med bolniki z DH, ni večja kot v populaciji krvodajalcev (24, 27). Velika multicentrična študija v ZDA iz leta 2001, ki je vključevala prek 50.000 krvodajalcev in bolnikov z DH, je pokazala, da je kri bolnikov z DH enako varna kot kri krvodajalcev (22). Odstotek prikritih zdravstvenih podatkov glede dejavnikov tveganja za nalezljive bolezni pri bolnikih z DH je bil enak kot pri krvodajalcih, prav tako ni bilo statistično značilne razlike v odstotku pozitivnih testov na sledi okužb, ki se prenašajo s krvjo.

Kakovost krvi

Prekomerno kopičenje železa pri bolnikih z DH se zrcali tudi s spremembami v krvi. Zaradi pogostih venepunkcij in posledične večje aktivnosti kostnega mozga je v začetni fazi zdravljenja v krvi bolnikov z DH večji odstotek retikulocitov. Ti so za prejemnika transfuzije celo zaželeni, saj je njihovo preživetje po transfuziji daljše. Pri bolnikih z DH so pogostejše bakteriemije s siderofilnimi organizmi, kot sta *Yersinia enterocolitica* in *Vibrio vulnificus* (28, 29), vendar v literaturi ni zaslediti podatka o večji pogostosti septičnih zapletov po transfuziji takšne krvi.

Zaradi prisotnosti prostega železa v plazmi in krvnih celicah se spremeni celična membrana, vendar ne obstajajo podatki o pomenu takšnih sprememb (30). Prav tako ni natančno opredeljen vpliv večje plazemske koncentracije železa na prejemnika, saj je malo verjetno, da bi isti bolnik dobil hkrati več enot krvi od dajalcev z večjo plazemsko koncentracijo železa (31).

Odstotek odvzemov pri bolnikih z DH, primernih za transfuzijo, je 64,6% v začetni fazi zdravljenja in 87,6% med vzdrževalnim zdravljenjem (17). Manjši odstotek primernih odvzemov pri bolnikih v začetni fazi zdravljenja je predvsem posledica večjega števila enot s prenizko koncentracijo hemoglobina zaradi pogostih venepunkcij.

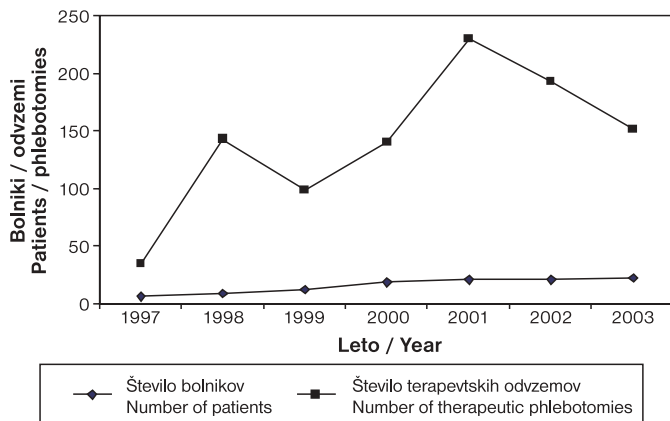
Prispevek k preskrbi s krvjo

Zaradi visoke prevale bolezni v populaciji (0,5%) je število potencialnih krvodajalcev med bolniki veliko. V ZDA bi ob uvedbi presejalnega testiranja za hemokromatozo in doslednem zdravljenju vseh obolelih zbrali letno 200.000 do 3 milijone enot krvi, ki bi bile primerne za alogenično transfuzijo, kar pomeni 1,5 do 21% vseh potreb po krvi (16, 17, 24). Po ocenah iz drugih držav naj bi bil ta odstotek celo do 30% (32). V Sloveniji bi glede na pogostnost mutacij gena HFE pričakovali okoli 10.000 bolnikov z DH. Samo med vzdrževalnim zdravljenjem s tremi terapevtskimi odvzemi letno bi ob predpostavki, da je okoli 60% od skupno zbranih enot ustreznih za transfuzijo, zbrali okoli 18.000 enot, kar predstavlja 18% vse potrebne količine krvi.

Če upoštevamo trenutno stanje, so številke precej manjše. Na Zavodu RS za transfuzijsko medicino smo v letu 2002 opravili 172 terapevtskih odvzemov pri 21 bolnikih, kar pomeni povprečno 8,1 odvzema na bolnika letno. Povprečna incidenca je 5 bolnikov na leto (33). Če okoli 60% enot ustreza kriterijem kakovosti, to pomeni 100 odvzemov na leto, na celotnem področju Slovenije pa dvakrat več.

Izkušnje v tujini

Bolnike z DH že uvrščajo med krvodajalce v Kanadi, na Norveškem, Švedskem, v Južnoafriški republiki, Avstraliji, ZDA, Veliki Britaniji in Avstriji (16, 34, 35).



Sl. 1. Število bolnikov z DH in število terapevtskih odvzemov krvi na Zavodu RS za transfuzijsko medicino v letih 1997 do 2003.

Figure 1. Number of patients with hereditary haemochromatosis and number of therapeutic phlebotomies at Blood Transfusion Centre of Slovenia from 1997 to 2003.

Največ izkušenj so si pridobili v Kanadi, kjer terapevtsko odvzeto kri uporabljajo za alogenično transfuzijo že od leta 1991. Časovni presledek med dajanji krvi mora biti enak kot pri krvodajalcih, to je na najmanj 56 dni. Kljub temu pa v teh letih ni prišlo do bistveno povečane preskrbe s krvjo. To pojasnjujejo s pomanjkljivim ozaveščanjem ljudi ter s političnimi in organizacijskimi težavami, s katerimi se je soočal kanadski transfuzijski sistem v preteklih letih (16). Med bolniki z DH jih je več kot polovica poskušala dati kri, vendar je to uspelo le 7%. Večina ostalih je bila odklonjenih kljub temu, da so izpolnjevali vsa merila za krvodajalce (36).

V ZDA od leta 1999 Agencija za prehrano in zdravila podeljuje posebno dovoljenje posameznim krvnim bankam za vključevanje bolnikov z DH med krvodajalce (37). Na podlagi tega dovoljenja posebna oznaka z boleznijo dajalca na vrečki krvi ni več potrebna. Dovoljeni pa so tudi odvzemi, pogostejši kot na 8 tednov, brez zdravniškega pregleda, če ima bolnik naročilnico leččega zdravnika z navodili o pogostnosti odvzemov in mejni vrednosti hemoglobina oziroma hematokrita (34). Pogoj za pridobitev dovoljenja je, da krvna banka izvaja terapevtske odvzeme pri vseh bolnikih z DH brezplačno, ne glede na to, ali je odvzeta kri primerna za alogenično transfuzijo ali ne. S tem menijo, da so izničili morebitno materialno korist bolnika, ki da kri kot krvodajalec, kar so potrdile tudi študije (24). Ker stroške vseh terapevtskih odvzemov tako prevzamejo krvne banke, so le redke pridobile omenjeno dovoljenje. Krvne banke, ki bolnike z DH že uvrščajo med krvodajalce, zberejo na tak način do 14% vse potrebne količine krvi (24).

V Veliki Britaniji uporabljajo terapevtsko odvzeto kri za transfuzijo zadnji dve leti. Bolniki morajo izpolnjevati vsa merila za krvodajalce. Bolnikom, ki ta merila ne izpolnjujejo, mora biti v okviru zdravstvenega sistema zagotovljena možnost terapevtskega odvzema (35). Do sedaj še ni poročil o učinkih tako spremenjene doktrine na preskrbo s krvjo.

Razpravljanje

Vprašanje vključevanja bolnikov z DH med krvodajalce je potrebno presojati z vidikov bolnika in preskrbe s krvjo. Strokovni pomisleki glede varnosti uporabe terapevtsko odvzete krvi bolnikov z DH izhajajo iz preteklih izkušenj o bistveno večji pogostnosti pozitivnih izsledkov na sledi okužb, ki se prenašajo s krvjo, med tistimi krvodajalci, ki so imeli za dajanje krvi materialni motiv. Vseh motivov, ki jih poleg altruizma lahko ima

bolnik z DH, ni mogoče povsem izključiti. Vendar izsledki več raziskav kažejo, da varnost odvzete krvi bolnikov z DH ni manjša kot pri krvodajalcih (22, 24). To potrjujejo tudi dosedanje izkušnje uporabe terapevtsko odvzete krvi za transfuzijo.

Med odkritimi bolniki z DH je 33 do 46% takšnih, ki so v preteklosti že bili krvodajalci (22, 38). Za njih torej dajanje krvi ni nova izkušnja in imajo do krvodajalstva verjetno pozitiven odnos. Z vidika bolnika bi možnost, da se njegova odvzeta kri uporabi za transfuzijo, nedvomno prispevala k pozitivnejšemu odnosu do bolezni in zdravljenja. Bolniki z DH se zavestno ali nezavedno že sedaj vključujejo med krvodajalce. Kar 11% bolnikov z DH kljub odkriti bolezni še vedno daje kri (24) in po nekaterih ocenah prispevajo 0,8% k preskrbi s krvjo (22).

Odstotek bolnikov z DH, ki ne izpolnjuje zdravstvenih meril za krvodajalce zaradi napredovane bolezni, je relativno nizek. V populaciji bolnikov z DH s povprečno starostjo 50 let je bilo le 7,6% takšnih, ki zaradi posledic bolezni ne bi mogli biti krvodajalci (17). Z zgodnejšim odkrivanjem bolezni se večja števila mlajših bolnikov, pri katerih se še niso razvili kronični zapleti bolezni, kar pomeni, da je med njimi odstotek možnih krvodajalcev velik.

Drugi vidik vključevanja bolnikov z DH med krvodajalce je preskrba s krvjo. Število terapevtskih odvzemov, potrebnih za odstranitev prekomernih količin železa iz telesa, je odvisno od tega, kdaj se bolezen odkrije. Z zgodnejšim odkrivanjem bolezni se bo to število verjetno zmanjševalo. Glede na ocenjeno prevalenco bolezni v populaciji je število terapevtskih odvzemov, ki bi jih morali izvesti, če bi večino bolnikov z DH ustrezno zdravili, veliko. Teoretični izračuni kažejo, da bi s terapevtskimi odvzemi zbrali od 1,5 do 30% celokupne količine krvi, ki je potrebna za zadostno preskrbo s krvjo. V času, ko je v večini zdravstvenih sistemov preskrba s krvjo relativno nezadostna, so strokovne razprave glede možnosti vključevanja bolnikov z DH med krvodajalce upravičene.

Uporaba terapevtsko odvzete krvi bi imela pomembnejši učinek na preskrbo s krvjo, če bi v populaciji odkrili večino bolnikov z DH in jih tudi ustrezno zdravili. Presejalnega testiranja cele populacije kljub temu, da bolezen izpolnjuje večino meril Svetovne zdravstvene organizacije za presejalno testiranje, še ne svetujejo. Še vedno namreč ni dovolj podatkov o penetranci bolezni in odstotku bolnikov, ki potrebujejo zdravljenje s terapevtskimi odvzemi krvi. Ponekod svetujejo zdravim osebam, ki so homozigoti za mutacijo *HFE*, pa nimajo čezmernih količin železa v telesu, redno dajanje krvi, da bi ohranili svoje zdravje (22). Ker je minimalni časovni presledek med dvema dajanjema krvi določen glede na hitrost obnavljanja zaloga železa pri zdravih posameznikih, na takšen način ni mogoče preprečevati bolezni. To potrjujejo tudi raziskave, v katerih je odstotek homozigotov, pri katerih se razvije bolezen, enak tako med krvodajalci kot tistimi, ki pred ugotovitvijo bolezni niso nikoli dajali krvi (38, 39).

Vse več je podatkov, ki kažejo, da je penetranca bolezni bistveno nižja od dosedanjih ocen, ki se gibljejo od 25 do 50%, in da klinične znake bolezni razvije manj kot 1% homozigotov (19, 40). V teku so študije, ki naj bi razkrile poleg genetskih še druge dejavnike, ki vplivajo na razvoj bolezni. Če bo na podlagi teh ugotovitev mogoče med vsemi bolniki z DH izbrati in zdraviti le tiste, pri katerih se bolezen tudi dejansko klinično izrazi, potem so dosedanje ocene o prispevku terapevtsko odvzete krvi k preskrbi s krvjo prevelike.

V zadnjih letih se povečuje število držav, ki že vključujejo bolnike z DH med krvodajalce. O negativnih posledicah z vidika varnosti krvi ne poročajo. Prispevek k preskrbi s krvjo se giblje od manj kot 1% do 14%. Takšne razlike si lahko po eni strani razlagamo s strokovnimi, organizacijskimi in finančnimi spremembami, ki so za to potrebne, po drugi strani pa so med posameznimi državami velike razlike v obsegu presejalnega testiranja oziroma odstotku odkritih bolnikov z DH. Kakšna oblika presejalnega testiranja za DH se bo v prihodnosti uve-

ljavila in kakšen del bolnikov bo dejansko potreboval zdravljenje s terapevtskimi odvzemi krvi, je danes težko predvideti. Verjetno je, da so današnje ocene o prispevku k preskrbi s krvjo prevelike. Vendar pa je že obravnava z vidika bolnika, zadosten razlog za strokovno presojo možnosti njihovega vključevanja med krvodajalce.

Zaključki

Terapevtski odvzemi krvi so še vedno najuspešnejši način zdravljenja DH. Tako kot drugod po svetu, lahko tudi pri nas pričakujemo, da se bo število bolnikov in s tem število terapevtskih odvzemov v prihodnjih letih povečevalo. Veča se število držav, ki bolnike z DH že uvrščajo med krvodajalce. Njihove izkušnje potrjujejo, da se s tem ne zmanjša varnost krvi in da dajanje krvi ne predstavlja večjega tveganja za bolnike z DH. Smiselna bi bila strokovna presoja možnosti vključevanja bolnikov z DH med krvodajalce tudi pri nas. S strokovnega, organizacijskega, finančnega in etičnega vidika bi bilo potrebno preveriti ali je uvrstitev bolnikov z DH med krvodajalce v našem okolju možna. Če bi se za to odločili, bi bilo potrebno spremeniti strokovne normative in transfuzijske standarde. Izvajanje terapevtskih odvzemov bi morali poenotiti in zagotoviti enako obravnavo vseh bolnikov ne glede na to, ali se njihova kri uporabi za transfuzijo ali ne. Spremembe bi bilo smiselno uskladiti s strokovno doktrino presejalnega testiranja za DH v Sloveniji in izvesti ustrezno ozaveščanje in izobraževanje tako bolnikov kot zdravstvenih delavcev.

Literatura

- Merryweather-Clarke A, Pointon J, Shearman J, Robson K. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Mol Genet* 1997; 34: 275-8.
- McCullen MA, Crawford DHG, Hickman PE. Screening for hemochromatosis. *Clin Chim Acta* 2002; 315: 169-86.
- Barton JC, McDonnell SM, Adams PC et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 932-9.
- 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.
- Lucotte G. Celtic origin of the C282Y mutation of hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 1998; 24: 433-8.
- Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 193-206.
- Marković S. Hemokromatoza. *Med Razgl* 2000; 39: Suppl 5: 69-73.
- Wilson JMG, Jugner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers* 1968; 34: 26-39.
- McDonnell SM, Phatak PD, Felitti V, Hover A, McLaren GD. Screening for hemochromatosis in primary care settings. *Ann Intern Med* 1998; 129: 962-70.
- Adams PC. Screening for hemochromatosis - Should we do the last test first? *BC Medical Journal* 2002; 44: 83-5.
- Allen K, Williamson R. Screening for hereditary haemochromatosis should be implemented now. *BMJ* 2000; 320: 183-4.
- Bradley LA, Haddow JE, Palomaki GE. Population screening for hemochromatosis: a unifying analysis of published intervention trials. *J Med Screen* 1996; 3: 178-84.
- Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718-24.
- Brittenham GM, Klein HG, Kushner JP, Ajioka RS. Preserving the national blood supply. *Hematology* 2001; 422-32.
- Zakon o preskrbi s krvjo. Uradni list RS, 13. 6. 2000, št. 52; 6943-8.
- Tan L, Khan MK, Hawk III JC. Use of blood therapeutically drawn from hemochromatosis patients. *Transfusion* 1999; 39: 1018-25.
- Barton JC, Grindon AJ, Barton NH, Bertoli LF. Hemochromatosis probands as blood donors. *Transfusion* 1999; 39: 578-85.
- Blacklock HA, Dewse M, Bollard C, Hudson P, Barnhill D, Jackson S. Blood donations by healthy individuals with haemochromatosis. *NZ Med J* 2000; 113: 77-8.
- Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D et al. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10,500 blood donors. *Br J Haematol* 2001; 114: 474-84.
- Anon. Priporočilo o pripravi, uporabi in zagotavljanju kakovosti komponent krvi. Prevod. Ljubljana: Zavod RS za transfuzijo krvi: Informacijsko dokumentacijski center Sveta Evrope pri Narodni in univerzitetni knjižnici, 2000.
- Aach RD, Kahn RA. Post-transfusion hepatitis: current perspectives. *Ann Intern Med* 1980; 92: 539-46.
- Sanchez AM, Schreiber GB, Bethel J et al. Prevalence, donation practices, and risk assessment of blood donors with hemochromatosis. *JAMA* 2001; 286: 1475-81.
- Vengelen-Tyler V et al. Technical manual. 13th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 1999: 563-75.
- Leitman SF, Browning JN, Ying Yau Y et al. Hemochromatosis subjects as allogeneic blood donors: a prospective study. *Transfusion* 2003; 43: 1538-44.
- Nusbacher J. Blood transfusion is mononuclear cell transplantation. *Transfusion* 1994; 34: 1002-5.
- Grompe M. The role of bone marrow stem cells in liver regeneration. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 363-72.
- Jeffrey G, Adams PC. Blood from patients with hereditary hemochromatosis - a wasted resource? *Transfusion* 1999; 39: 549-56.
- Bullen JJ, Spalding PB, Ward CG, Gutteridge JM. Hemochromatosis, iron and septicemia caused by *Vibrio vulnificus*. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1606-9.
- Vadillo M, Corbella X, Pac V, Fernandez-Viladrich P, Pujol R. Multiple liver abscesses due to *Yersinia enterocolitica* discloses primary hemochromatosis: three case reports and review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 938-41.
- Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 333-9.
- Conry-Cantilena C. Phlebotomy, blood donation, and hereditary hemochromatosis. *Transfus Med Rev* 2001; 15: 136-43.
- Wordwood M, Darke C, Trenchard P. Hereditary haemochromatosis and blood donation. *BMJ* 1991; 302: 593-3.
- Domanović D. Hemokromatoza v transfuzijski praksi. *Med Razgl* 2000; 39: Suppl 5: 75-80.
- Food and drug administration. Guidance for industry: Variances for blood collection from individuals with hereditary hemochromatosis, August 2001. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
- UKBTS. Guidelines for the blood transfusion services in the United Kingdom. 6th ed. London: TSO, 2002: 21-1.
- Levstik M, Adams PC. Eligibility and exclusion of hemochromatosis patients as voluntary blood donors. *Can J Gastroenterol* 1998; 12: 61-3.
- Center for biologics evaluation and research. Guidance for industry variances for blood collection from individuals with hereditary hemochromatosis (draft), December 2000. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/hemchrom.htm>.
- Barton JC, Preston BL, McDonnell SM, Rothenberg BE. Severity of iron overload in hemochromatosis: effect of volunteer blood donation before diagnosis. *Transfusion* 2001; 41: 123-9.
- Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D et al. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318: 1355-62.
- Beutler E. The HFE Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis. *Blood* 2003; 101: 3347-50.