

Arvelig hemokromatose – nytten av screening

Arne Åsberg

Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs Hospital, 7006 Trondheim

Telefon: 99629819 E-post: arne.asberg@stolav.no

SAMMENDRAG

Arvelig hemokromatose fører til jernopphopning i kroppen, men gir sjelden alvorlig helseskade. Nesten alle hemokromatosepasienter i vårt land er homozygote for C282Y-mutasjonen i *HFE*-genet. Omtrent 7 per 1000 innbyggere har denne genotypen. Alvorlig syke blir bare omkring 5-15% av homozygote menn og nesten ingen kvinner. Likevel er det holdepunkter for at screening for hemokromatose blant friske, yngre menn kan være kostnadseffektivt. Det er relativt lett å påvise om en person er disponert for sykdommen, i god tid før den bryter ut, og forebyggende behandling er billig og effektiv. Imidlertid kan vi ikke forutsi hvilke screening-positive personer som ubehandlet får alvorlig sykdom. Et kontrollert forsøk med screening bør gjennomføres.

Åsberg A. **Hereditary hemochromatosis – benefits of screening.** *Nor J Epidemiol* 2006; 16 (1): 23-28.

ENGLISH SUMMARY

Hereditary hemochromatosis leads to iron accumulation in the body; however, serious illness due to hemochromatosis is rare. In Norway, almost all patients with hemochromatosis are homozygous for the C282Y-mutation in the *HFE*-gene, a genotype carried by about 7 per 1000 inhabitants. Serious complications are seen in only about 5-15% of homozygous men and in very few women. Nevertheless, screening young men for hemochromatosis may be cost-effective. Detecting predisposed men is relatively straightforward, and prophylactic treatment is cheap and effective. However, we can not predict, among screen-positive men, the few who untreated will become seriously ill. A controlled screening trial should be conducted.

HEMOKROMATOSE

Arvelig hemokromatose er en tilstand forårsaket av uhensiktsmessig høyt jernopptak fra maten, med påfølgende akkumulering av jern i lever og andre vitale organer (1). De fleste tilfeller av arvelig hemokromatose i populasjoner av nordeuropeisk opprinnelse er homozygote for C282Y-mutasjonen i *HFE*-genet (2,3). I Nordvest-Europa er 5-7 per 1000 innbyggere homozygote (3,4). Det tar sin tid før jernlagrene blir store nok til å gi problemer, slik at nesten ingen blir syke før etter 30-årsalder. Ikke alle homozygote blir syke heller, men de som blir det, er plaget av leddsmerter, trøtthet og svakhet. Dette er vanlige plager hos alle mennesker, men enda mer vanlige er de hos pasienter med hemokromatose. Dessuten kan menn med hemokromatose få potensproblemer, og både kvinner og menn kan få stor lever, magesmerter og økt hudpigmentering. Noen få utvikler skrumplever. Sukkersyke forekommer, likeså hjertesvikt, men dette er sjelden.

Pasienter med klinisk hemokromatose behandles med årelating, som effektivt reduserer jernlagrene. Hvis en person med arveanlegg for hemokromatose kommer i gang med behandlingen før symptomer har utviklet seg, er det rimelig å tro at sykdommen aldri blir klinisk manifest. Skal det lykkes, må personen finnes i presymptomatisk fase ved en eller annen form for screening.

SCREENING

UK National Screening Committee bruker følgende definisjon av screening: “*Screening is a public health*

service in which members of a defined population, who do not necessarily perceive they are at risk of, or are already affected by a disease or its complications, are asked a question or offered a test, to identify those individuals who are more likely to be helped than harmed by further tests or treatment to reduce the risk of a disease or its complications” (5).

Denne definisjonen innebærer at deltakerne har større sannsynlighet for å bli hjulpet enn skadet av et screeningtiltak. La oss nå undersøke om det å lete etter personer med arvelig hemokromatose i presymptomatisk fase kan kalles screening i denne gode betydning av uttrykket.

Sackett et al. har laget kriterier for å avgjøre om et screeningtiltak gjør mer nytte enn skade (6):

1. Har effekten av tiltaket blitt vist i et randomisert forsøk?
- Hvis ikke:
2. Finnes det effektiv behandling for tilstanden og/eller effektive profylaktiske tiltak for å unngå seinfølger?
3. Tilsier graden av sykkelighet at screeningtiltak bør finne sted?
4. Finnes det en god screeningstest?
5. Vil screeningtiltaket nå de som kan ha nytte av det?
6. Kan helsevesenet klare å håndtere screeningtiltaket?
7. Vil personer med positiv screeningstest følge opp råd og tilbud om videre tiltak?

Randomiserte forsøk for å belyse nytte og skade av å lete etter personer med arvelig hemokromatose i presymptomatisk fase har aldri vært utført. Følgelig prøver vi å svare på de andre spørsmålene.

FINNES DET EFFEKTIV BEHANDLING FOR TILSTANDEN OG/ELLER EFFEKTIVE PROFYLAKTISKE TILTAK FOR Å UNNGÅ SEINFØLGER?

Ja, det gjør det. Behandling av pasienter med arvelig hemokromatose sikrer disse pasientene normal livslengde hvis behandlingen settes i gang før skrumplever og/eller sukkersyke har utviklet seg (7,8). Det er også rimelig å anta at hvis forebyggende årelating settes i gang før pasientene har fått kliniske manifestasjoner, vil de forbli asymptomatiske (9,10).

På den annen side vet vi at visse kliniske manifestasjoner som leddmerter, forstyrrelser i glukosestoffskiftet, bindevevsøkning i lever og impotens responderer dårlig på behandling (11,12). Hvis kliniske manifestasjoner gjør at tilstanden blir oppdaget og behandlet tidnok til å forhindre utvikling av skrumplever og dermed sikre normal livslengde, vil normal livskvalitet likevel ikke være sikret.

Vi har tid nok til å oppdage personer med arvelig hemokromatose i den presymptomatiske fasen. Vanligvis får pasientene sine første kliniske manifestasjoner i 30-50-årsalderen (13).

TILSIER GRADEN AV SYKELIGHET AT SCREENINGTILTAK BØR FINNE STED?

Grad av sykelighet er en funksjon av antall syke og hvor syk hver enkelt pasient er. Befolkningsundersøkelser i Norge har vist at 5-7 per 1000 er homozygote for C282Y-mutasjonen i *HFE*-genet (3,4). Men hvor mange av disse blir syke og hvor syke blir de? Dette er det springende punkt i dagens debatt om screening for arvelig hemokromatose. Ofte ser vi det formulert som et spørsmål om den *kliniske penetrans* av C282Y-mutasjonen. Alt etter hva vi mener med "syke" har dette penetrans-spørsmålet ulike svar.

To store befolkningsundersøkelser i Nord-Amerika viste at 76-88% av homozygote menn og 54-57% av homozygote kvinner har høy konsentrasjon av ferritin i serum, tydende på unormalt store jernlagre (14,15). Slik sett er den "biokjemiske penetrans" temmelig høy, men i det mye siterte arbeidet til Beutler et al. (14) var de fleste hemokromatose-relaterte symptomer og tegn ikke mer vanlige hos homozygote enn hos kontrollpersoner. Unntaket var "liver problems" eller økt aktivitet i serum av enzymet aspartat aminotransferase (ASAT), som var 2 ganger så hyppig hos homozygote som hos kontrollpersoner, men forekom hos mindre enn 10% i begge grupper. Bare 1 av de 152 screeningoppdagede homozygote var så syk at forfatterne vil klassifisere tilfellet som "fully manifest clinically haemochromatosis". Leverbiopsier, som kunne vist alvorlig sykdom (skrumplever), ble imidlertid ikke utført. Den andre nordamerikanske studien (15) viste økt relativ hyppighet av "liver disease" i sykehistorien til homozygote, men forfatterne oppgir ikke den absolute hyppigheten.

På den annen side – i en australsk studie ble det påvist skrumplever hos 1 av 7 (14,2%) screeningoppdagede, homozygote menn (16). Liknende tall finnes i en

amerikansk undersøkelse, der skrumplever ble funnet hos 14 av 78 (17,9%) sannsynlig homozygote menn som ble oppdaget ved familiescreening (17). Imidlertid er det mulig at homozygote oppdaget ved familiescreening ikke er representative for hele populasjonen av homozygote (10).

Skrumplever er ingen triviell tilstand. Levetidsutsiktene er forringet hos hemokromatosepasienter med skrumplever (7,8,18,19), blant annet på grunn av økt fare for levercellekreft, som utviklet seg hos 18 av 142 tilfeller med skrumplever i en tysk undersøkelse (8). I England er risikoen for at homozygote menn vil utvikle levercellekreft beregnet til 1,3-2,1% (20).

Sykeligheten blant homozygote, sammenliknet med en relevant kontrollgruppe, er også undersøkt i Norge (3,21). Denne undersøkelsen var et ledd i den såkalte HUNT-studien, der alle personer over 20 år, bosatt i Nord-Trøndelag i 1995-1997 ble invitert til å delta i en stor helseundersøkelse, omfattende minst 70 delprosjekter. Ved bruk av transferrinmetning i serum ble 30509 menn og 34729 kvinner screenet for hemokromatose. Transferrin er transportprotein for jern i blodplasma, og transferrinmetning er et uttrykk for hvor mange prosent av transferrinets bindingssteder som er belagt med jern. Det er en relativt billig undersøkelse, som krever konsentrasjonsmåling av jern og transferrin i serum. Hvis transferrinmetning var over 55% hos menn og 50% hos kvinner, ble undersøkelsen gjentatt i blodprøve tatt fastende. Bekreftet høy transferrinmetning ble funnet hos 300 menn og 322 kvinner, hvorav henholdsvis 6 og 3 viste seg å ha kjent hemokromatose. Av de resterende 294 menn og 319 kvinner ble det påvist fenotypisk hemokromatose hos henholdsvis 177 og 92. Fenotypisk hemokromatose var definert som ferritinkonsentrasjon i serum over referansegrensen hos person med bekreftet høy transferrinmetning, der man etter grundig klinisk undersøkelse ikke fant noen annen forklaring på fenomenet. De 294 menn og 319 kvinner som hadde høy transferrinmetning ble også tilbudt *HFE*-gentest, hvorav 266 menn og 293 kvinner takket ja. Homozygoti for C282Y-mutasjonen ble påvist hos 171 menn og 126 kvinner, noe som gir et minimumsestimert for C282Y-homozygoti på 0,68% i Nord-Trøndelag. Selvrappert sykelighet hos homozygote var generelt lav og omtrent på samme nivå som i befolkningen ellers (21). Imidlertid fant vi 4 tilfeller av skrumplever blant 107 (3,7%) homozygote menn som ble undersøkt med leverbiopsi. Her må vi huske at de homozygote ble funnet etter en forutgående fenotypisk screening, og derfor kan de være sykere enn homozygote flest. På den annen side *utelukket vi alle med kjent hemokromatose*, og dermed trolig de sykeste, dvs. de som allerede var oppdaget klinisk. Dette viser at vi skal være meget varsomme med å vurdere sykeligheten på grunnlag av screeningundersøkelser.

Nylig har to longitudinelle studier om progresjonsraten hos homozygote blitt publisert. I en dansk undersøkelse (22) analyserte forfatterne tidligere nedfrosne serumprøver fra 23 screeningoppdagede tilfeller, og

viste at ferritinkonsentrasjonen økte bare litt i løpet av en 25-årsperiode. Ingen utviklet klinisk manifest hemokromatose. Leverbiopsi ble ikke utført. En australsk undersøkelse (23) rapporterte data om 4 ubehandlede menn og 6 kvinner over en periode på 17 år. Ferritinkonsentrasjonen økte hos 2 kvinner og 2 menn, var relativt uendret hos 4 kvinner og falt hos 2 menn. Økt bindevev i leveren ble påvist hos 3 menn, hvorav 1 hadde skrumplever.

Kan vi dermed svare på spørsmålet om graden av sykkelighet er så stor at screening bør finne sted? Tja, si det. Dagens kunnskap blir vektlagt ulikt hos ulike fagpersoner. I et beslutningsteoretisk arbeid viste vi at fenotypisk screening med hjelp av transferrinmetning og videre oppfølging med måling av ferritinkonsentrasjon, klinisk undersøkelse og *HFE*-gentest, kan være kostnadseffektivt hos yngre menn (24). Vesentlig basert på funn i HUNT-undersøkelsen estimerte vi at screening av en kohort på 1000 menn som er 30 år gamle kan spare 8 kvalitetsjusterte leveår sammenliknet med ikke-screening. Gevinsten var basert på den antakelsen at screening helt ville forhindre utvikling av skrumplever hos de som screenet positivt, og dermed sikre disse personene en normal livslengde. I de basale forutsetningene opererte vi med 1,00 som livskvalitet (dvs. ikke redusert livskvalitet) i alle helsetilstander unntatt hemokromatose med skrumplever, der livskvaliteten var satt til 0,95, så vi var svært konservative i vårt nytteestimat av screening. Artikkelen ble nylig omtalt i et systematisk review (25), og kritisert fordi vi trodde at screening ville forhindre utvikling av skrumplever, og fordi vi ikke hadde tatt hensyn til negative effekter som psykologiske og økonomiske ulemper for pasientene.

Disse ulempene er tillagt stor vekt i debatten, men de er lite utforsket. Interessant er derfor en undersøkelse fra Australia (26), der 11841 personer som møtte til "screening sessions" fikk tilbud om gentest med utgangspunkt i celler på en børsteprøve fra innsiden av kinnet. Blant de som møtte opp, var det 11307 personer (96%) som takket ja til å bli testet. Homozygoti for C282Y-mutasjonen ble påvist hos 51 personer, hvorav 4 viste seg å ha kjent hemokromatose, slik at tilstanden ble nydiagnostisert hos 47. To av disse hadde betydelig bindevevsøkning i leveren. Ved spesielle undersøkelser ble det *ikke* funnet at tiltaket forårsaket økt angstnivå hos deltakerne. Påvisning av homozygoti for C282Y-mutasjonen hos asymptomatiske personer hadde *ingen negative følger for tegning av livsforsikring* (26), fordi en avtale med forsikringsindustrien var inngått før tiltaket startet opp (27).

Hva kostnader angår, fant vi en screeningkostnad på knapt 2000 kroner per kvalitetsjustert leveår som ble vunnet (24). Behandlingskostnader kunne vi ikke vurdere. Tre teoretiske arbeider har vurdert også det aspektet. Buffone & Beck (28) fant et kostnad-nytte-ratio på US\$605 per kvalitetsjustert leveår, mens Phatak et al. (29) og Adams et al. (30) fant at den totale kostnad til screening og oppfølging var lavere enn kostnaden av å avvente symptomatisk sykdom.

Før vi går videre i rekken av spørsmål, må vi ta stilling til hvilke screeningiltak som er aktuelle. Selv har vi bare analysert nytten av å screene menn (24), fordi vi ikke fant alvorlig sykdom hos screenede kvinner (3,21). Dermed er det ikke sagt at screening av kvinner er nytteløst, bare at vi manglet data for å kunne analysere problemstillingen formelt.

La oss gjøre den forenkling at vi heretter kun ser på screening av menn. Skal tiltaket ha noen hensikt, må det være utført og forebyggende behandling startet før sykdommen har gitt alvorlige følger, og helst før kliniske symptomer har utviklet seg. Screening bør derfor utføres før mennene fyller 30 år.

FINNES DET EN GOD SCREENINGTEST?

To tester eller testopplegg er aktuelle: Fenotypisk og genotypisk screening.

Fenotypisk screening er mest kjent og velprøvd. Basis i et slikt opplegg er måling av transferrinmetning i serum. Ofte blir denne testen utført som dobbeltest, dvs. eventuelle høye verdier blir søkt bekreftet i en ny prøve som tas fastende (31). Personer med bekreftet høy transferrinmetning får vanligvis tilbud om å måle ferritinkonsentrasjonen i serum. Er denne også høy, går personen videre til klinisk undersøkelse.

Diagnostisk sensitivitet og spesifisitet for transferrinmetning hos 30 år gamle menn er ukjent, av to grunner. For det første er vi interessert i å finne menn som ubehandlet *kommer til å utvikle* klinisk betydningsfull hemokromatose, mens fenotypisk screening basert på transferrinmetning er testet i undersøkelser der fasit har vært om personene allerede *har* hemokromatose etter ulike kriterier (3,32,33). For det andre er verken sensitivitet eller spesifisitet kjent fra slike undersøkelser. Men vi kan finne en matematisk sammenheng mellom sensitivitet og spesifisitet, gitt prevalens og prediktiv verdi av positivt resultat (34):

$$\text{sensitivitet} = \frac{\{(1-p) \cdot \text{PVP}\}}{[p \cdot (1-\text{PVP})]} \cdot (1 - \text{spesifisitet})$$

der p er prevalens og PVP er prediktiv verdi av positivt resultat.

For eksempel fant vi i HUNT-undersøkelsen at 70,4% av menn med bekreftet høy transferrinmetning også hadde høy ferritinkonsentrasjon, og av disse igjen var det 91,7% som fikk diagnosen hemokromatose (3). Dette gir en prediktiv verdi av positivt resultat på $0,704 \cdot 0,917 = 0,65$, som ikke er så ulikt 0,43 og 0,60 i to amerikanske screeningstudier, der diagnosen ble satt på grunnlag av funn i leverbiopsi (32,33). Hvis vi antar at prediktiv verdi av positivt resultat for *hemokromatose* er 0,5, og at bare 10% av menn med hemokromatose får alvorlige komplikasjoner i løpet av livet (24), kan vi tillate oss å sette prediktiv verdi av positivt resultat for *framtidig alvorlig hemokromatose* til 0,05 (PVP i ovennevnte ligning). Hvis vi videre antar at prevalens av hemokromatose er 0,007, og dermed at prevalens av disposisjon for *alvorlig hemokromatose* er 0,0007 (p i ovennevnte ligning), kan vi regne ut samhörige verdier av sensitivitet og spesifisitet. I dette tilfellet blir sensitivitet = $75 \cdot (1 - \text{spesifisitet})$. Setter

vi sensitivitet til beskjedne 0,70, blir spesifisitet 0,99, en meget høy verdi. Så indirekte er det grunn til å tro at den diagnostiske nøyaktighet av fenotypisk screening med transferrinmetning er meget god.

Genotypisk screening utføres i praksis med *HFE*-gentest, der positivt testresultat er homozygoti for C282Y-mutasjonen (35). Basert på studier der leverbiopsi ble utført på flertallet av deltakende menn (3,16,17), kan vi grovt anslå at prediktiv verdi av positivt resultat, dvs. hyppighet av *alvorlig* hemokromatose (skrumplever) blant homozygote menn, er i størrelsesorden 0,05-0,15. Med andre ord: Den diagnostiske nøyaktighet av genotypisk screening er i samme størrelsesorden som den diagnostiske nøyaktighet av fenotypisk screening. De fleste vi finner ville aldri ha blitt alvorlig syke uansett, men noen få vil profitere mye på å bli funnet. Genotypisk screening vil ikke fange opp de som er disponert for alvorlig hemokromatose og som ikke er homozygote for C282Y-mutasjonen, men i vår populasjon er det meget få (3). Valget mellom genotypisk og fenotypisk screening blir derfor vesentlig bestemt av kostnadene, og i dag er fenotypisk screening billigere.

VIL SCREENINGILTAKET NÅ DE SOM KAN HA NYTTE AV DET?

Erfaring med hemokromatose screening av yngre menn er mildt sagt begrenset. Etablering av et eget screeningapparat er uansett meget dyrt, så hvis tiltaket skal finne sted, må det baseres på at yngre menn nås via helsetjenesten i forsvaret, utdanningsinstitusjoner eller bedrifter.

Deltakerprosenten ved tilbud om screening av ansatte i bedrifter har vært noe varierende. I en amerikansk undersøkelse der 6000 ansatte (hvorav 20% var menn) fikk skriftlig invitasjon til deltakelse i hemokromatose screening, var det bare 28% som takket ja, prosentvis like mange menn som kvinner (36). Bedre gikk det i en tysk undersøkelse, der 3012 ansatte (hvorav 83% var menn) ble bedt av bedriftshelsetjenesten om å delta i screening for hemokromatose i forbindelse med oppmøte til helseundersøkelse, og mer enn 99% ville være med (37).

Aldersfordeling av ansatte og deltakerprosent for yngre menn er ikke spesifisert i disse undersøkelsene, men hvis den tyske bedriften hadde yngre menn i sine rekker, må deltakerprosenten ha vært meget høy for denne gruppen også.

I Australia har en forskergruppe undersøkt holdningen til genetisk screening for hemokromatose hos skoleelever i alderen 15-18 år, samt deres foreldre og lærere (38). Etter en 45-minutters orientering om tilstanden og hensikten med screening, var 68% av elevene generelt positive til slik screening i skolesituasjonen, mens foreldre og lærere var litt mer skeptiske, med henholdsvis 61% og 62% positive. I Norge er screening for hemokromatose ikke aktuelt for personer under 16 år (39). Samme australske forskermiljø har også undersøkt holdningen til genetisk screening blant ansatte i bedrifter (35). Tiltaket ble annonsert for

99866 personer på ulike arbeidsplasser, men bare knappe 6% takket ja til en nærmere orientering om saken, i form av et undervisningsmøte av ca. 20 minutters varighet. Foreløpige data tyder på at 76% av mulige deltakere ikke møtte av "praktiske" grunner (var ikke oppmerksom på tiltaket, hadde ikke tid eller anledning). Blant de som kom til undervisningsmøtene, deltok 98% i screeningen. Av disse var 41% menn, og 32% av alle deltakere var i alderen 18-30 år (35).

Basert på slike erfaringer kan vi ikke vite i hvilken grad et screeningtiltak for hemokromatose vil nå yngre menn i Norge. Trolig vil responsen på en generell henvendelse være meget lav, men vi kan anta at de fleste vil takke ja til screening hvis de ble invitert i forbindelse med oppmøte til annen helsekontroll.

KAN HELSEVESENET KLARE Å HÅNDTERE SCREENINGILTAKET?

Publiserte erfaringer fra flere land gir ingen indikasjon på at helsevesenet hadde vanskeligheter med å håndtere screeningprogrammet (4,16,33,36,37,40-47). Likevel er det lett å se mulige problemer, ikke minst kan det være vanskelig å ta seg av det store antall personer med lav transferrinmetning som en fenotypisk basert screening vil avdekke (48). I screeningundersøkelsen til Baer et al. (44) ble det gitt beskjed til deltakernes primærlege hvis transferrinmetning var under 15%, tydende på jernmangel. Intet er anført om primærlegenes ekstra arbeidsbyrde av den grunn, men forfatterne opplyser at 11% av de totale screeningutgiftene skyldtes utredning for jernmangel. Niederau et al. (37) screenet for både jernoverskudd og jernmangel, og nevner ikke kapasitetsproblemer. I HUNT-undersøkelsen klarte helsevesenet i Nord-Trøndelag å absorbere den økte arbeidsmengden hemokromatose screeningen medførte over en 3-årsperiode (uten å få tilført ekstra stillingshjemler), både i spesialist- og primærhelsetjenesten (34). Spesialisthelsetjenesten hadde mest arbeid med oppfølging av personer med bekreftet høy transferrinmetning, mens primærlegene hadde mest arbeid med utredning av mulig jernmangel. Primærlegen ble varslet hvis transferrinmetning var 10% eller lavere. Dette gjaldt 6,9% av kvinnene og 1,9% av mennene. Et screeningtiltak som er begrenset til yngre menn, må antas å medføre langt mindre etterarbeid enn en slik befolkningsundersøkelse som hemokromatose screeningen i HUNT.

VIL PERSONER MED POSITIV SCREENINGTEST FØLGE OPP RÅD OG TILBUD OM VIDERE TILTAK?

Igjen mangler vi eksakt kunnskap og må basere oss på antakelser. De aller fleste av de mennene som screener positivt, vil være fullstendig friske, ellers er jo screeningen mer eller mindre mislykket. Jernlager, bedømt ut fra konsentrasjonen av ferritin i serum, vil sannsynligvis være normalt hos flertallet, og igangsetting av årelating vil være aktuelt bare for et lite mindretall. De fleste vil derfor få tilbud om kontroll av ferritinkonsentrasjonen, årlig eller annethvert år, kanskje enda sjeld-

ner. Vi kjenner ikke til noen undersøkelser om hvor stor andel av yngre menn som vil følge et slikt kontrollopplegg. Det som er kjent fra to amerikanske undersøkelser, er hvor stor andel av hemokromatosepasientene som trofast fulgte et *behandlingsopplegg* med årelating i løpet av ett år, og det var henholdsvis 70% og 84% (48). Norske erfaringer er vesentlig bedre. En spesialist i indremedisin som har fulgt mer enn 100 hemokromatosepasienter i mer enn 3 år, har ikke opplevd at noen pasient har falt ut av behandlingsopplegget (Kristian Hveem, personlig meddelelse). Det kan likevel være grunn til å tro at ikke alle friske menn vil overholde et rent kontrollopplegg.

KONKLUSJON

Basert på tilgjengelig kunnskap mener jeg at screening

av yngre, norske menn for arvelig hemokromatose sannsynligvis er meget nyttig for noen relativt få deltakere. Postulerte skadevirkninger av slik screening er vanskelige å dokumentere. Kostnadene kan være beskjedne, og det er mulig at screening er kostnads-sparende for samfunnet. Men vi mangler kunnskap på flere områder innen dette feltet. Derfor synes jeg at et *kontrollert forsøk* med fenotypisk (eventuelt også genotypisk) screening for hemokromatose av yngre menn nå bør gjennomføres. Det vil øke vår innsikt i hvordan denne del av befolkningen vil motta et screeningtilbud, om deltakerne merker noen negative konsekvenser, om de screeningpositive vil følge opp eventuelle kontroller, og selve essensen: Om de inviterte etter 10-30 år har bedre helse enn en tilsvarende kohort som ikke fikk tilbudet. Det er etisk mer forsvarlig å utføre et slikt forsøk enn ikke å utføre det.

REFERANSER

1. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004; **350** (23): 2383-97.
2. Cardoso EM, Stal P, Hagen K, et al. HFE mutations in patients with hereditary haemochromatosis in Sweden. *J Intern Med* 1998; **243** (3): 203-8.
3. Åsberg A, Hveem K, Thorstensen K, et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001; **36** (10): 1108-15.
4. Distant S, Berg JP, Lande K, Haug E, Bell H. High prevalence of the hemochromatosis-associated Cys282Tyr HFE gene mutation in a healthy Norwegian population in the city of Oslo, and its phenotypic expression. *Scand J Gastroenterol* 1999; **34** (5): 529-34.
5. What is screening? UK National Screening Committee. (Accessed 29. november, 2005, at http://www.nsc.nhs.uk/whatscreening/whatscreen_ind.htm.)
6. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine*. Boston: Little, Brown and Company, 1985.
7. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991; **101** (2): 368-72.
8. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; **110** (4): 1107-19.
9. Haddow JE, Ledue TB. Preventing manifestations of hereditary haemochromatosis through population based screening. *J Med Screen* 1994; **1** (1): 16-21.
10. Cogswell ME, McDonnell SM, Khoury MJ, Franks AL, Burke W, Brittenham G. Iron overload, public health, and genetics: evaluating the evidence for hemochromatosis screening. *Ann Intern Med* 1998; **129** (11): 971-9.
11. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med* 1998; **129** (11): 932-9.
12. Brissot P, Guyader D, Loreal O, et al. Clinical aspects of hemochromatosis. *Transfus Sci* 2000; **23** (3): 193-200.
13. Powell LW, George DK, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; **129** (11): 925-31.
14. 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** (9302): 211-8.
15. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005; **352** (17): 1769-78.
16. 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** (10): 718-24.
17. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000; **343** (21): 1529-35.
18. Fargion S, Mandelli C, Piperno A, et al. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1992; **15** (4): 655-9.
19. Wojcik JP, Speechley MR, Kertesz AE, Chakrabarti S, Adams PC. Natural history of C282Y homozygotes for hemochromatosis. *Can J Gastroenterol* 2002; **16** (5): 297-302.
20. Willis G, Bardsley V, Fellows IW, Lonsdale R, Wimperis JZ, Jennings BA. Hepatocellular carcinoma and the penetrance of HFE C282Y mutations: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2005; **5** (1): 17.

21. Åsberg A, Hveem K, Kruger O, Bjerve KS. Persons with screening-detected haemochromatosis: as healthy as the general population? *Scand J Gastroenterol* 2002; **37** (6): 719-24.
22. Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Birgens H, Nordestgaard BG. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood* 2004; **103** (8): 2914-9.
23. Olynyk JK, Hagan SE, Cullen DJ, Beilby J, Whittall DE. Evolution of untreated hereditary hemochromatosis in the Busselton population: a 17-year study. *Mayo Clin Proc* 2004; **79** (3): 309-13.
24. Åsberg A, Tretli S, Hveem K, Bjerve KS. Benefit of population-based screening for phenotypic hemochromatosis in young men. *Scand J Gastroenterol* 2002; **37** (10): 1212-9.
25. Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005; **143** (7): 522-36.
26. Delatycki MB, Allen KJ, Nisselle AE, et al. Use of community genetic screening to prevent HFE-associated hereditary haemochromatosis. *Lancet* 2005; **366** (9482): 314-6.
27. Delatycki M, Allen K, Williamson R. Insurance agreement to facilitate genetic testing. *Lancet* 2002; **359** (9315): 1433.
28. Buffone GJ, Beck JR. Cost-effectiveness analysis for evaluation of screening programs: hereditary hemochromatosis. *Clin Chem* 1994; **40** (8): 1631-6.
29. Phatak PD, Guzman G, Woll JE, Robeson A, Phelps CE. Cost-effectiveness of screening for hereditary hemochromatosis. *Arch Intern Med* 1994; **154** (7): 769-76.
30. Adams PC, Gregor JC, Kertesz AE, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30-year database. *Gastroenterology* 1995; **109** (1): 177-88.
31. Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, Fairbanks VF, Mitros FA. Practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta* 1996; **245** (2): 139-200.
32. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; **318** (21): 1355-62.
33. Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF, et al. Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16031 primary care patients. *Ann Intern Med* 1998; **129** (11): 954-61.
34. Åsberg A. Epidemiological studies in hereditary hemochromatosis. Trondheim: Norwegian University of Science and Technology, 2002.
35. Nisselle AE, Delatycki MB, Collins V, et al. Implementation of HaemScreen, a workplace-based genetic screening program for hemochromatosis. *Clin Genet* 2004; **65** (5): 358-67.
36. McDonnell SM, Hover A, Gloe D, Ou CY, Cogswell ME, Grummer-Strawn L. Population-based screening for hemochromatosis using phenotypic and DNA testing among employees of health maintenance organizations in Springfield, Missouri. *Am J Med* 1999; **107** (1): 30-7.
37. Niederau C, Niederau CM, Lange S, et al. Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in Western Germany. *Ann Intern Med* 1998; **128** (5): 337-45.
38. Gason AA, Aitken MA, Metcalfe SA, Allen KJ, Delatycki MB. Genetic susceptibility screening in schools: attitudes of the school community towards hereditary haemochromatosis. *Clin Genet* 2005; **67** (2): 166-74.
39. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). *Lovdata*, 2004. (Accessed 17. november, 2005, at <http://www.lovdata.no/cgi-wift/wiftldles?doc=/usr/www/lovdata/all/nl-20031205-100.html&dep=alle&kort+,+titt=bioteknologi&>).
40. Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE, Barr R, Bamford A, Chakrabarti S. Population screening for hemochromatosis: a comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary blood donors. *Hepatology* 2000; **31** (5): 1160-4.
41. Distant S, Berg JP, Lande K, Haug E, Bell H. HFE gene mutation (C282Y) and phenotypic expression among a hospitalised population in a high prevalence area of haemochromatosis. *Gut* 2000; **47** (4): 575-9.
42. Wiggers P, Dalhoj J, Kiaer H, et al. Screening for haemochromatosis: prevalence among Danish blood donors. *J Intern Med* 1991; **230** (3): 265-70.
43. Bell H, Thordal C, Raknerud N, et al. Prevalence of hemochromatosis among first-time and repeat blood donors in Norway. *J Hepatol* 1997; **26** (2): 272-9.
44. Baer DM, Simons JL, Staples RL, Rumore GJ, Morton CJ. Hemochromatosis screening in asymptomatic ambulatory men 30 years of age and older. *Am J Med* 1995; **98** (5): 464-8.
45. Balan V, Baldus W, Fairbanks V, Michels V, Burritt M, Klee G. Screening for hemochromatosis: a cost-effectiveness study based on 12,258 patients. *Gastroenterology* 1994; **107** (2): 453-9.
46. Hallberg L, Bjorn-Rasmussen E, Jungner I. Prevalence of hereditary haemochromatosis in two Swedish urban areas. *J Intern Med* 1989; **225** (4): 249-55.
47. Hickman PE, Hourigan LF, Powell LW, et al. Automated measurement of unsaturated iron binding capacity is an effective screening strategy for C282Y homozygous haemochromatosis. *Gut* 2000; **46** (3): 405-9.
48. McDonnell SM, Phatak PD, Felitti V, Hover A, McLaren GD. Screening for hemochromatosis in primary care settings. *Ann Intern Med* 1998; **129** (11): 962-70.