

Hemoglobinopathieën in Nederland

De rol van de huisarts bij dragersdiagnostiek en preventie

P.C. GIORDANO
C.L. HARTEVELD

**Giordano PC, Hartevelde CL. Hemoglobino-
pathieën in Nederland. De rol van de huisarts bij
dragersdiagnostiek en preventie. Huisarts
Wet 1998;41(6):290-5.**

In Nederland wonen circa 140.000 gezonde hemoglobinoopathiedragers; 100.000 van hen behoren tot de groep van recente immigranten, die 10 procent van de Nederlandse populatie uitmaakt. Door endogame partnerkeuze en hogere geboortecijfers is de kans op ernstige vormen van hemoglobinoopathie binnen deze populatie relatief hoog. Preventie van deze aandoeningen is essentieel en er bestaat in Nederland een infrastructuur voor de praktische implementatie. Toch wordt preventie slechts sporadisch toegepast. De voornaamste oorzaak is de onvoldoende aandacht voor dragersdiagnostiek, voor erfelijkheidsinformatie en familie/partneronderzoek. De rol van de huisarts bij de preventie van de hemoglobinoopathieën is fundamenteel. Het is doorgaans de huisarts die als eerste de afwijkende hematologische parameters van de gezonde drager kan waarnemen en de preventieprocedure op individuele basis kan starten door verwijzing naar hematoloog of gespecialiseerd laboratorium.

Hemoglobinoopathieën Laboratorium, Medische
Faculteit der Rijksuniversiteit Leiden (LUMC),
Sectie Anthropogenetica/Klinisch Genetisch
Centrum Leiden, Wassenaarseweg 72,
2333 AL Leiden.

P.C. Giordano, hoofd, biochemisch geneticus;
C.L. Hartevelde, moleculair geneticus.
Correspondentie: P.C. Giordano.

Inleiding

Hemoglobinoopathieën behoren tot de meest voorkomende monogene aandoeningen bij de mens. De Wereldgezondheidsorganisatie heeft becijferd dat minstens 5 procent van de wereldbevolking drager is van een vorm van hemoglobinoopathie (Hb-pathie) en dat wereldwijd per jaar 300.000 kinderen met een ernstige Hb-pathie (zoals thalassemie major en sikkelcelziekte) worden geboren. Doordat hemoglobinoopathieën autosomaal recessieve aandoeningen zijn, vertonen dragers (heterozygoten) doorgaans geen of geringe klinische verschijnselen en zijn zij slechts te herkennen aan een in meerdere of mindere mate kenmerkend microcytair hypochroom bloedbeeld met of zonder anemie.¹

Zoals elk genetisch defect komen ook de diverse vormen van Hb-pathie met verschillende frequenties voor in de verschillende populaties. Bepaalde vormen zijn in sommige populaties in hoge mate aanwezig (positieve selectie) als gevolg van de bescherming die deze aandoeningen bieden tegen malaria tropica (*figuur, kader op pag. 291*).²⁻⁴

Nederland telt minstens 1,5 miljoen inwoners die recent afkomstig zijn uit landen waar hemoglobinoopathieën relatief veel voorkomen. De endogame partnerkeuze en het naar verhouding grote aantal kinderen in deze bevolkingsgroepen zorgen voor een relatief hoog aantal geboorten van homozygoten en voor de vorming van een grote groep patiënten met ernstige vormen van Hb-pathie in alle leeftijdscategorieën.

In de afgelopen jaren zijn diverse strategieën ontwikkeld voor dragersdiagnostiek en preventie.⁵ In Nederland kan Hb-pathiedragerschap in gespecialiseerde laboratoria routinematig worden vastgesteld aan de hand van 10cc EDTA-bloed, en desgewenst kan prenatale diagnostiek worden verricht. Desondanks wordt in ons land slechts sporadisch gedacht aan dragerschapsonderzoek. Bovendien wordt bij een incidentele vaststelling van dragerschap vaak onvoldoende informatie aan de patiënt verstrekt en blijft partner- of fami-

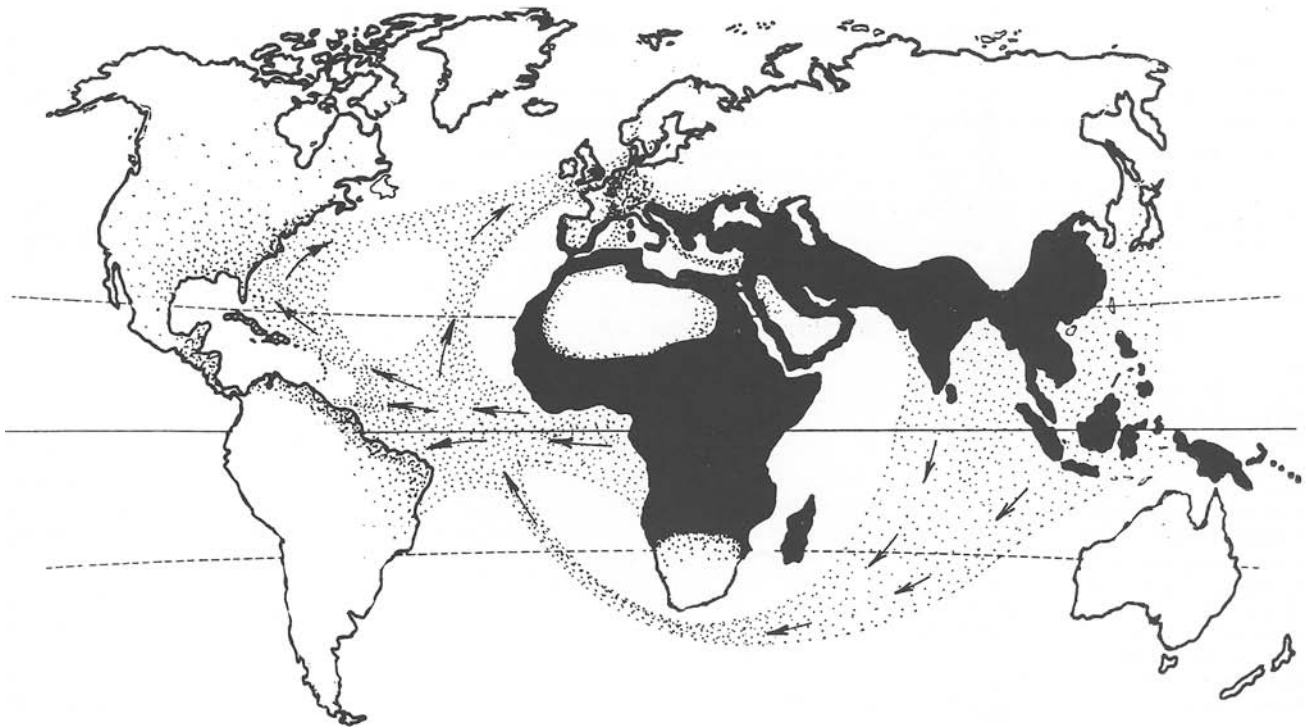
lie-onderzoek meestal achterwege. Informatieverstrekking en partner/familie-onderzoek zijn echter essentieel voor een effectieve preventie van de ernstige vormen van hemoglobinoopathie.

In dit artikel bespreken wij in het kort het klinische beeld en het voorkomen van hemoglobinoopathieën in Nederland. Vervolgens komen de mogelijkheden tot preventie van deze aandoeningen aan de orde, en de rol die de huisarts daarbij zou kunnen spelen.

Ziektebeeld

Het ziektebeeld van β -thalassemie homozygoten (thalassemie major) manifesteert zich rond de zesde levensmaand met een anemie die – zonder behandeling – steeds ernstiger vormen aanneemt. De anemie gaat gepaard met hemolyse, icterus en hepatosplenomegalie. Later treden, als gevolg van hypertrofie van het beenmerg, skeletale afwijkingen op en ontstaat een karakteristiek uiterlijk (facies thalassaemica); tussen het derde en de zesde levensjaar ontstaat meestal een fatale cardiopathie. Bij intensieve transfusie en chelatietherapie is de overlevingsprognose gunstiger (20-30 jaar). Wel ontstaan dan allerlei complicaties, waaronder ijzerstapeling, botontkalking, pathologieën van hart, milt en lever, en verstoringen van de hormonale balans.¹

De sikkelcelziekte (SCZ) (HbS-homozygoten of HbS/ β -thalassemie-combinaties) kan zich manifesteren met een hemolytische anemie vanaf de zesde levensmaand, maar kan ook een milder verloop hebben, afhankelijk van het type SCZ. Vaso-occlusieve episoden ten gevolge van het sikkelproces (polymerisatie van de hemoglobinemoleculen die de sikkelvorm van de rode cellen veroorzaakt) leiden tot hevige pijn crises en infarcten van onder andere long, hart, nier, darm, milt, hersenen, penis en ogen. Ook kunnen hierdoor gewrichtspijnen, osteonecrose en osteomyelitis optreden. Vooral in de leeftijd tussen 0 en 6 jaar is er een hoger risico voor (long)infecties en meningitis (pneumococcus). Galstenen komen frequent voor



Figuur De in zwart aangegeven gebieden op deze wereldkaart laten zien waar de ziekte *malaria tropica* en de hoge Hb-pathiefrequenties oorspronkelijk voorkwamen. Tevens zijn de migratieroutes aangegeven waarlangs de Hb-pathieën naar niet-endemische gebieden zijn verspreid.

De meest voorkomende pathologische hemoglobinen en thalassemieën

Hemoglobinen

- HbS ($\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$). Deze Hb-variant is in de homozygote vorm en in combinatie met β -thalassemie bekend als veroorzaker van sikkelcelanemie. HbS komt vaak voor bij personen van Afrikaanse origine, maar wordt ook vaak aangetroffen in populaties uit het Middellandse-Zeegebied, het Arabisch Schiereiland, het Midden-Oosten en het Indiase subcontinent. Sikkelcelanemie kan in meer of minder ernstige vorm voorkomen, al naar gelang de expressie van het foetale hemoglobine in het postnatale leven respectievelijk laag is of hoog blijft.
- HbE ($\beta 26 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$) is een typisch Zuid-oost-Aziatische mutant, die hoofdzakelijk in Thailand, Vietnam, Cambodja en Maleisië voorkomt. Rond Singapore en in het binnenland van Burma en Thailand, zijn HbE-gen-frequenties van meer dan 50 procent

geregistreerd. HbE veroorzaakt milde microcytaire anemie zowel bij heterozygoten als bij homozygoten, maar kan in combinatie met β -thalassemie een ernstige thalassemie major veroorzaken.

- HbC ($\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$) kan in het laboratorium ten onrechte worden aangezien voor HbE, en andersom. HbC is echter specifiek voor de West-Afrikaanse bevolking, waarbinnen dit defect met hoge gen-frequenties kan voorkomen. HbC is zowel in heterozygote als in homozygote vorm niet pathologisch, maar kan, in combinatie met HbS, intermediaire vormen van sikkelcelanemie veroorzaken met retinopathieën als complicatie.

Thalassemieën

Thalassemieën zijn hoofdzakelijk onderverdeeld in β - en α -thalassemie, afhankelijk

van de verminderde expressie van de respectievelijke globine genen.

- β -thalassemie komt frequent voor in de gebieden rondom de Middellandse Zee, maar ook in Afrika, West-Azië, India, China, Indochina, Indonesië en andere Aziatische landen.
- α -thalassemie komt voor in dezelfde gebieden als β -thalassemie en kan eveneens plaatselijk hoge percentages bereiken (>40 procent op het Arabisch Schiereiland). Door de aanwezigheid van vier coderende α -genen per genoom ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) vertonen de α -thalassemiemutanten pas intermediaire pathologieën als de expressie van drie α -genen ontbreekt (HbH-ziekte, $-\text{--}/-\alpha$). Bij het ontbreken van de expressie van alle vier de α -genen ontstaat Hb-Bart's hydrops foetalis ($-\text{--}/-\text{--}$), die meestal tot intra-uteriene of perinatale dood leidt.

bij jongere patiënten, en been-ulcera bij oudere.

De behandeling bij sikkelcelziekte bestaat hoofdzakelijk uit infectie-profylaxe bij kinderen, en pijnbestijding en behandeling van complicaties bij oudere patiënten. Bij ernstige anemie kan transfusie/chelatietherapie noodzakelijk zijn; evenals bij β -thalassemia major, treedt dan ook ijzerstapeling op. Alternatieve behandelwijzen zijn wisseltransfusie of de toediening van medicamenten (bijvoorbeeld Hydroxyurea) die een verhogend effect hebben op de expressie van foetaal hemoglobine en hierdoor het sikkelproces verminderen. De overlevingsprognose bij sikkelcelziekte is afhankelijk van het fenotype, maar is over het algemeen gunstiger dan bij β -thalassemie major.⁶

Zowel bij β -thalassemie major als bij de ernstiger vormen van sikkelcelanemie kan beenmergtransplantatie worden overwogen. Overigens is het succes van beenmergtransplantatie bij Hb-pathieën afhankelijk van vele factoren.⁷ Mogelijk zullen toekomstige ontwikkelingen in de genetherapie tot nieuwe therapeutische perspectieven leiden.

Voorkomen in Nederland

Met betrekking tot het risico op Hb-pathie kan de Nederlandse bevolking worden verdeeld in drie groepen: recente allochtonen, niet-recente allochtonen en autochtonen (tabel 1). Veruit het belangrijkste is de groep van recente allochtonen; deze is voornamelijk geconcentreerd in de grote steden, kiest doorgaans een partner binnen de eigen etnische groep en vertoont een relatief hoge bevolkingsaanwas; de kans op homozygote of dubbel heterozygote kinderen zal daardoor binnen deze populaties even hoog blijven als in de landen van herkomst. Deze groep telt in totaal circa 100.000 dragers van Hb-pathie, en hierdoor worden jaarlijks minstens 17 tot 25 kinderen geboren met thalassemie major, sikkelcelziekte, combinaties hiervan of combinaties met andere, minder bekende vormen van Hb-pathie.⁸ Zonder een efficiënte dragerschapdiagnostiek en preventie kan hierdoor een constante groep van

minstens 500 ernstig zieke patiënten in Nederland worden verwacht.

Incidentie en prevalentie

In 1990 werd het aantal geboorten van kinderen met thalassemie major en sikkelcelziekte in Nederland geschat op minimaal 5 en maximaal 47 per jaar.⁹ In een volgend rapport, uit 1993, werd melding gemaakt van een toename van de geregistreerde SCZ-patiënten.¹⁰ Een schriftelijke enquête onder kinderartsen, gepubliceerd in 1995, leverde in totaal 128 geregistreerde

patiënten met sikkelcelziekte en 31 met β -thalassemie major op. De geboorte-aantallen die toen werden verwacht, lagen tussen de 4 en 11 kinderen voor beide aandoeningen samen per jaar, waarbij een toename van het aantal gevallen van sikkelcelziekte werd voorspeld.¹¹

Andere onderzoekers komen tot hogere cijfers. Zo schatte *Aluoch* al in 1982 het aantal CSZ-patiënten op meer dan 180,¹² terwijl *Wierenga* recent heeft berekend dat alleen al in de Surinaamse-Antilliaanse populatie 37-44 pasgeboren met sikkelmajor bekend.

Genetisch risico met Hb-pathiedragende partner

In geïsoleerde (auto- of allochtone) populaties bestaat door inteelt een hogere frequentie van bepaalde recessieve ziektegenen, waardoor homozygote fenotypen vaker voorkomen, althans zolang deze populaties endogaam blijven en er interfamiliaire huwelijken voorkomen. Vanuit populatie-genetisch standpunt betekent integratie van de recente allochtone groep met de autochtone bevolking een 'verdunding' van de recessieve ziektegenen van beide populaties met een lagere kans op homozygotie in het algemeen en een veel lagere kans op homozygoten met Hb-pathie. Toevoeging van nieuwe genen aan een populatie betekent, genetisch gezien, een verhoging van de heterogeniteit, hetgeen in principe de 'fitness' van een populatie verhoogt.

Voor het nageslacht van een autochtone ouder met een allochtone Hb-pathie dragende partner geldt het volgende:

- De kans op homozygotie voor de recessieve defecten in totaal zal lager zijn ten opzichte van de autochtone bevolking,

terwijl de kans op homozygotie voor het 'Hb-pathiegen' iets hoger zal zijn ten opzichte van de autochtone bevolking.

- Indien de autochtone partner geen Hb-pathie drager is, zal elk kind 50 procent kans hebben om een gezonde drager te zijn met hetzelfde fenotype als de heterozygote ouder. Bij deze kinderen zal het Hb-pathiegen slecht één van de recessieve defecten zijn, die iedereen gemiddeld draagt.
- Indien de autochtone partner een van de zeldzame inheemse Hb-pathiedragers is, ontstaat een paar 'at risk' met 25 procent kans op aangedane kinderen, zoals geldt voor alle risicoparen voor een recessieve aandoening. Voordeel is, dat voor Hb-pathieën prenatale diagnostiek mogelijk is.
- Bij risicoparen kan in gespecialiseerde laboratoria moleculair onderzoek worden verricht en kunnen desgewenst erfelijkheidsadvies en prenatale diagnostiek worden aangeboden.

Tabel 1 Risico op Hb-pathie in de Nederlandse bevolking

Etnische afkomst	Allochtoon recent	Allochtoon niet recent	Autochtoon
Aantal	1.500.000*	≥1.000.000?	12.500.000
In stedelijk bevolking	21%	≥14%	65%
Bevolkingsaanwas	8-17%	<1%	<1%
Dragersaandrijving	4-10%	2-4%?	0.05-0.1%
Aantal dragers	ca 100.000	ca 30.000?	ca 10.000
Ernstige patiënten per jaar	17-25	<1?	<1
Ernstige patiënten cumulatief	ca 500	ca 20?	ca 20

* CBS-cijfers uit 1993.

Het zal hoe dan ook duidelijk zijn dat sikkelcelziekte en thalassemie niet langer als importziekten kunnen worden beschouwd, en dat het voorspelde aantal van 500 ernstige Hb-pathie patiënten, zoals berekend in *tabel 1*, waarschijnlijk aan de lage kant is. Inmiddels kan dan ook niet meer worden gesproken van een zeldzaam voorkomende aandoening; na kystische fibrose vormen de Hb-pathieën de tweede monogene autosomaal recessieve aandoening in Nederland.

Preventie en screening

In 1990 werd een onderzoek gepubliceerd naar de wenselijkheid, de economische en sociale haalbaarheid, en de technische uitvoerbaarheid van screening van allochtonen op hemoglobopathieën.⁹ De auteurs concludeerden toen dat preventieve screening in Nederland economisch verantwoord was. In een volgend rapport werd de wenselijkheid van screening echter betwijfeld, en werd geopteerd voor preventie op individueel niveau.¹⁰ *Wierenga* pleitte recent voor neonatale screening van de Surinaamse en Antilliaanse populatie om de morbiditeit ten gevolge van pneumokokkensepsis en -meningitis bij deze categorie te reduceren en om de ouders te informeren omtrent het genetisch risico en mogelijkheden tot preventie.¹³

Screening als preventiestrategie wordt succesvol toegepast in landen waar Hb-pathie een endemisch probleem is. In die

landen zijn zowel de bevolking als de gezondheidszorg goed geïnformeerd en hoog gemotiveerd.¹⁴ Onder deze voorwaarden zou preventie van neonatale morbiditeit in ons land in beginsel ook succesvol kunnen worden toegepast. Screening ter preventie van sikkelcelziekte en β -thalassemie is echter weinig effectief bij neonaten, temeer omdat dragerschap van β -thalassemie niet gemakkelijk detecteerbaar is via de routinematige hematologische analyse van pasgeborenen. Veel efficiënter zou screening op kinderleeftijd zijn, bij voorkeur op middelbare scholen.¹⁵ Een probleem is echter dat een algemene screening op erfelijke aandoeningen op basis van etniciteit een stigmatiserende werking kan hebben, nog afgezien van de gedifferentieerde aanpak die noodzakelijk is bij een multi-etnische en multiculturele risicopopulatie.

Een alternatief voor screening zou zijn het identificeren van dragers via laboratoriumonderzoek op basis van een simpele hematologische indicatie: microcytair hypochroom bloedbeeld met of zonder anemie en zonder ijzerdeficiëntie (*tabel 2*). Verwijzing naar een centraal laboratorium zal doorgaans leiden tot de diagnose voor dragers van de meest voorkomende vormen van Hb-pathie, zoals een 'hoge HbA₂ β -thalassemie' of een HbS-heterozyoot. Voor minder bekende Hb-defecten of ingewikkelde combinaties hiervan zal echter meer expertise vereist zijn.¹⁶⁻¹⁹

Procedure

Voor een effectieve preventie van de hemoglobopathieën zijn hoe dan ook drie stappen nodig:

- Dragendiagnostiek (op basis van hematologische indicatie of screening).
- Informatieverstrekking.
- Partner- en familie-onderzoek.

De voornaamste knelpunten in deze procedure zijn:

- verwijzing voor dragersonderzoek op basis van hematologische indicatie vindt slechts sporadisch plaats;
- de informatieverstrekking is onvoldoende en partner- en familie-onderzoek vindt alleen sporadisch plaats.

Deze knelpunten zijn ten dele een gevolg van de algemene misvatting dat Hb-pathieën zeldzame tropische ziekten zouden zijn, die in Nederland weinig voorkomen. Daardoor wordt bij milde microcytaire anemieën die niet verbeteren na ijzertherapie, in eerste instantie gedacht aan non-compliance van de patiënt of aan andere oorzaken. De ijzerkuur wordt dan meestal herhaald (ook bij allochtone patiënten). Deze situatie kan vaak jaren duren en pas wanneer er, na een ferritinebepaling, geen ijzerdeficiëntie blijkt te zijn, volgt verwijzing naar een hematoloog.

Praktische aanbevelingen

Op grond van studies over preventiestrategieën^{5,20} en uit eigen ervaring bevelen wij het volgende preventieprotocol aan:

Algemeen

- Let op een microcytair bloedbeeld (met of zonder anemie) met in gedachte vooral de 100.000 allochtone maar ook de 40.000 autochtone Hb-pathiedragers in Nederland (*kader* pag. 292).
- IJzerdepletie kan coëxisteren met Hb-pathiedragerschap. Sluit een Fe-depletie uit met een ferritinebepaling.
- Verwijs bij persisterende microcytaire hypochrome parameters (*tabel 2*) en een normale ferritine naar een hematoloog of een centraal hematologisch of gespecialiseerd laboratorium.

Tabel 2 Verschuiving van de gemiddelde waarden van hematologische parameters zonder m/v differentiatie gemeten tussen een groep met normale fenotypen en drie groepen Hb-pathiedragers

Fenotype Hb	(mmol/l)	Ht (%)	RBC (10 ⁶ / μ l)	MCV (fl)	MCH (fm)
Normaal	9,2	44	5,1	90	1,8
Thalassemie	7	36	5,6	69,2	1,25
HbA/E	6,8	36	4,5	76	1,50
HbA/S	8,15	39	4,7	79	1,58

Toelichting

De tabel toont de vijf parameters die routinematig worden gemeten bij een eenvoudige bloedanalyse. De parameters zijn bij thalassemie en HbE-dragers microcytair hypochroom en duidelijk afwijkend van de normale waarden. Afwijkende of laag-normale parameters zijn tevens gemeten bij de meeste pathologische Hb-mutanten. Na uitsluiting van ijzerdeficiëntie, zijn microcytaire hypochrome parameters een voldoende indicatie voor Hb-pathie-onderzoek.

Bij een positieve uitslag

- Verstrek geruststellende, maar duidelijke informatie. Denk aan familie- en/of partneronderzoek en laat dit desgewenst uitvoeren. Verwijs desgewenst naar een klinisch genetisch centrum voor erfelijkheidsvoorlichting.
- De aanwezigheid van een drager in een (groot) gezin impliceert de aanwezigheid van andere dragers.
- Een jonge drager kan ouders hebben die beiden risicodragers zijn. Laat daarom altijd beide ouders op dragerschap onderzoeken.
- Voor alle dragers in de reproductieve leeftijd is partneronderzoek geïndiceerd.
- Bij het diagnosticeren van een drager op gevorderde leeftijd is ook familieonderzoek geïndiceerd, om dragerschap vast te kunnen stellen bij (klein)kinderen die eventueel risicoparen zouden kunnen vormen (cascade-onderzoek).²⁰
- Indien na partneronderzoek een risicopaar is aangetoond, verwijs dan naar een klinisch genetisch centrum. De nakomelingschap van risicoparen heeft 25 procent kans op vormen van ernstige Hb-pathie. Desgewenst is prenatale diagnostiek mogelijk. Deze wordt op DNA-niveau routinematig verricht in Leiden. De bepaling wordt verricht op een chorion-villi-biopt, dat vanaf de elfde week zwangerschap kan worden verzameld.

Iedere drager/draagster van Hb-pathie in Nederland, allo- of autochtoon, heeft desgewenst het recht om ingelicht te worden over deze aandoening, over het eventuele genetisch risico voor de nakomelingschap en over de mogelijkheden tot preventie.

Nadere informatie

Voor nadere informatie kan men zich wenden tot het Hemoglobinopathieën Laboratorium te Leiden, Wassenaarseweg 72, 2333 AL Leiden, telefoon 071 5276092 (voor dragerschapsonderzoek en algemene informatie), of tot het Klinisch Genetisch Centrum Leiden, Wassenaarseweg 72, 2333 AL Leiden, telefoon 071 5268033 (voor genetische advies en prenatale diagnostiek).

Dankbetuiging

Met dank aan het Nederlandse Praeventiefonds voor de financiële ondersteuning van project nr. 28-2068. Ook dank aan dr. L.F. Bernini, hematoloog en emeritus hoogleraar biochemische genetica van de Rijksuniversiteit Leiden, voor de constructieve discussie, en aan dr. Y. Hilhorst, klinisch geneticus aan het Klinisch Genetisch Centrum Leiden, voor het kritisch lezen van het manuscript.

Literatuur

- 1 Photis B, editor. Thalassemia management I and II. Seminars in Hematology 1995;32(4), 1996; 33(1).
- 2 Siniscalco M, Bernini LF, Filippi G, et al. Population genetics of haemoglobin variants, thalassaemia and G6PD deficiency, with particular reference to the malaria hypothesis. Bull WHO 1966;34:379-93.
- 3 Nagel RL. Innate resistance to malaria.: The intraerythrocytic cyclus. Blood Cells 1990;16:321-5.
- 4 Cao A, Gossens M, Pirastu M. Annotation: thalassaemia in the mediterranean population. Br J Haematol 1989;71:309-12.
- 5 Modell B, Kuliev AM. A scientific basis for cost-benefit analysis of genetics services. Genetics and Society 1993;9:46-51.
- 6 Serjeant GR. Sickle cell disease. Second edition. Oxford: Oxford University Press, 1992.
- 7 Van den Berg H, Bernini LF, Sukhai RN, Vossen JMJJ. Allogene beenmergtransplantatie bij β -thalassaemie. Ned Tijdschr Geneesk 1987;131:18-21.
- 8 Bernini LF. Hemoglobin research and diagnostic in The Netherlands. In: Van Ommen GJ, Fodde R, Giordano PC, Losekoot M, editors. Hemoglobinopathies and today genetics. Leiden: Boerhaave Commissie, 1994.
- 9 Spit AWM, Schulpen TWJ. Hemoglobinopathieën in Nederland. Is screening bij buitenlandse zwangere vrouwen gerechtvaardigd? Rapport Stichting Gezondheid Derde Wereld Kind, 1990.
- 10 Regelink-van der Lee JH, Van der Most van Spijk MW, Schulpen TWJ. Landelijk onderzoek sikkelcelanemie en thalassaemie. Eindrapport, 1993.
- 11 Regelink-van der Lee JH, Schulpen TWJ, Meemer FH. Incidentie en prevalentie van hemoglobinopathieën bij kinderen in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:1498-1501.
- 12 Aluoch JR. Sikkelcelziekte in Nederland, een inventarisatie onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk 1984;128:1175-7.
- 13 Wierenga KJJ. Neonatale screening op sikkelcelziekte. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:184-7.
- 14 Cao A, Galanello R, Rosatelli MC, Argioli F and De Virgili F. Clinical experience of management of thalassaemia: The Sardinian experience. Seminars in Hematology 1996;33:66-75.
- 15 Bianco Silvestroni I. Microcitemie e anemia mediterranea, Therapeutic Bases today 1992;18

(Suppl 2).

- 16 Giordano PC, Hartevelde CL, Michiels JJ, et al. Atypical HbH disease in a surinamese patient resulting from a combination of the -SEA and the - α 3.7 deletion with HbC heterozygosity. Br J Haematol 1997;96:801-5.
- 17 Abels J, Michiels JJ, Giordano PC, et al. A de novo deletion causing $\epsilon\gamma\delta\beta$ -thalassaemia in a Dutch patient. Acta Haematol 1996;96:108-9.
- 18 Hartevelde CL, Giordano PC, Van den Berg HM, Bernini LF. Hb Utrecht [α 2 129 (H12) Leu \rightarrow Pro] a new unstable α -chain variant associated with a mild α -thalassaemia phenotype. Br J Haematol 1996;94:483-5.
- 19 Losekoot M, Beijer C, Giordano PC, et al. Gecombineerde α -en β -thalassaemie bij een Chinese familie in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1989;133:1218-23.
- 20 Oosterwijk JC. Genetic counselling of hemoglobin disorders: Dutch treat? in: Van Ommen GJ, Fodde R, Giordano PC, Losekoot M. Hemoglobinopathies and today genetics. Leiden: Boerhaave Commissie, 1994. ■

Abstract

Giordano PC, Hartevelde CL. Hemoglobinopathies in The Netherlands. The role of the general practitioner in carrier-diagnostic and prevention. Huisarts Wet 1998;41(6): 290-5.

Approximately 140,000 healthy hemoglobinopathy carriers currently live in The Netherlands. About 100,000 of these belong to the group of the recent immigrants, which account for at least 10 per cent of the total Dutch population. As a result of the endogamous partner choice and the higher number of children, the chance of occurrence of severe forms of this disease within this group is relatively high. Although prevention of hemoglobinopathies in The Netherlands is essential and the infrastructure to tackle the problem already exists, in practice prevention is only sporadically implemented. The main reason for this discrepancy is in the lack of attention for carriers diagnostic, carriers information and family/partner analysis. The role of the general practitioner (GP) in the prevention of hemoglobinopathies is crucial. For example, it is usually the GP who is the first to observe abnormal hematological parameters and who is responsible for initiating the prevention procedure by referring the patient to the hematologist or to the laboratory. This paper briefly illustrates some of the diagnostic, pathological, epidemiological and preventative aspects of hemoglobinopathies which, after cystic fibrosis, are the second most frequent monogenic autosomal recessive diseases in The Netherlands.

Keywords

Hemoglobinopathies; Prevention; Sickle cell anemia; Thalassemia.

Correspondence P.C. Giordano, Hemoglobinopathies Laboratory, Leiden University Medical Centre,

Section Human Genetics/Clinical Genetics, Wassenaarseweg 72, 2333 AL Leiden, The Netherlands.

Als het verhaal telt

Vervolg van pag. 273

- 14 Fahrenfort M. Over kwalitatief onderzoek in de huisartsgeneeskunde. *Huisarts Wet* 1984;27:57-60.
- 15 Shanks J, Kheray S, Fish S. Better ways of assessing health needs in primary care. *BMJ* 1995; 310:480-1.
- 16 Murphy E, Mattson B. Qualitative research and family practice: a marriage made in heaven? *Fam Pract* 1992;9:85-91.
- 17 Hamberg K, Johansson E, Lindgren G, Westman

G. Scientific rigour in qualitative research-examples from a study of women's health in family practice. *Fam Pract* 1994;11:176-81.

Monitoring van astma/COPD in de huisartspraktijk in combinatie met systematische feedback

Vervolg van pag. 285

- 18 Den Otter JJ, De Bruyn-Smidt M, Peters-Van Gemert LGN, et al. Microplus®, a fancy or fantastic instrument for general practice? *Eur Resp J* 1994; 7:53s.
- 19 Van Schayck CP. Treatment of asthma and chronic bronchitis in patients from general practice [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1990.
- 20 Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Bunge, 1994.
- 21 Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care. A literature review. *Int J Qual Health Care* 1994; 6:115-32.
- 22 White P, Atherton A, Hewett G, Howells K. Using information from asthma patients: a trail of information feedback in primary care. *BMJ* 1995;311:1065-9.
- 23 Campbell JP, Maxey VA, Watson WA. Hawthor-

ne effect: implications for prehospital research. *Ann Emmerg Med* 1995; 26:590-594.

- 24 Tirimanna PRS, Den Otter JJ, Van Schayck CP, et al. Evaluation of the suitability of weekly peak expiratory flow rate measurements in monitoring annual decline in lung function among patiënt with asthma and chronic bronchitis. *Br J Gen Pract* 1996;46:15-8.

Spirometrie in de huisartspraktijk: diagnostische informatie en haalbaarheid

Vervolg van pag. 289

- 8 Vaughan MTR. Comparison of PEFr and FEV₁ in patients with varying degrees of airway obstruction. *Chest* 1989;95:558-62.
- 9 Jackson AC. Accuracy, reproducibility and variability of portable peakflowmeters. *Chest* 1995; 107:648-51.
- 10 Tirimanna PRS, Den Otter JJ, Van Schayck CP, et al. Is de piekstroom een goede graadmeter om CARA te bewaken in de huisartspraktijk? [Referaat]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:1447.
- 11 Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Resp J* 1993;6(Suppl 16):5-40.
- 12 Gunawardena KA, Houston K, Smith AP. Evaluation of the turbine pocket spirometer. *Thorax* 1987;42:689-93.
- 13 Den Otter JJ, De Bruyn M, Tirimanna PRS, et al. De Microplus piekstroommeter bij het bewaken van CARA-patiënten [Referaat]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:1446.
- 14 Jenkins SC, Barnes NC, Moxham J, et al. Evaluation of a hand-held spirometer, Respiradyne, for measurements of FEV₁, FVC and PEFr. *Br J Dis Chest* 1988;82:70-5.
- 15 Wiltshire M, Kendrick AH. Evaluation of a new electronic spirometer: the Vitalograph 'Escort' spirometer. *Thorax* 1994;49:175-8.
- 16 Hosie HE, Nimmo WS. Measurement of FEV₁ and FVC. *Anaesth* 1988;43:233-8.
- 17 Malmberg LP, Hedman J. Accuracy and repeatability of a pocket turbine spirometer, comparison with a rolling seal flow-volume spirometer. *Clin Physiol* 1993;13:89-98.
- 18 Jones KP. The role of measuring forced expiratory volume in one second in determining therapeutic changes made in an asthma clinic in general practice. *Respir Med* 1995;89:171-4.
- 19 Wever CC, Van Hensbergen W, De Haan M, Van

Duin BJ. Longfunctie, luchtwegklachten en piekstroom bij patiënten met lichte Cara in de huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1994;37:17-20.

- 20 Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Relation between respiratory symptoms, pulmonary function and peak flow variability in adults. *Thorax* 1995;50:121-6.
- 21 Eelhart J. Minispirometrie in de huisartspraktijk. *Caravisie* 1991, oktober.
- 22 Hansen JG, Schmidt H. Obstructive ventilatory impairment. *Scand J Prim Health Care* 1991;9: 227-31.
- 23 Ponsioen BP. Bepaling van de FEV₁ [Ingezonden]. *Huisarts Wet* 1996;39:619-20.
- 24 Jones KP, Mullee MA. Measuring peak expiratory flow in general practice: comparison of mini Wright peak flow meter and turbine spirometer. *BMJ* 1990;300:1629-31.