

COLEMAN, C.N., C.J. WILLIAMS, A. FLINT e.a. (1977) *New Engl. J. Med.* 297, 1249.
 COME, S.E. en J.C. LONG (1980) *New Engl. J. Med.* 302, 389.
 KARCHMER, R.K., M. AMORO en W.E. LARSEN (1974) *Cancer (Philad.)* 33, 1103.
 KIM, H.D., C.D. BEDETTI en D.R. BOGGS (1980) *Cancer (Philad.)* 46, 2596.
 KIM, H. en R.F. DORFMAN (1974) *Cancer (Philad.)* 33, 657.
 KIM, H., M.R. HENDRICKSON en R.F. DORFMAN (1977) *Cancer (Philad.)* 40, 959.
 KRİKORIAN, J.G., J.S. BURKE en S.A. ROSENBERG (1979) *New Engl. J. Med.* 300, 452.
 MIMS, C.H. en J.J. COSTANZI (1974) *Oncology* 29, 238.
 MOERTEL, C.G. en A.B. HAGEDOORN (1957) *Blood* 12, 788.

PENN, I. (1974) *Cancer (Philad.)* 34, 1474.
 RAZIS, D.V., H.D. DIAMOND en L.F. CRAVER (1959) *Amer. J. med. Sci.* 238, 327.
 REIMER, R.R., R. HOOVER, J.F. FRAUMENI e.a. (1977) *New Engl. J. Med.* 297, 177.
 ROSNER, F. (1976) *Cancer (Philad.)* 37, 1033.
 ROSNER, F. en H. GRÜNWARD (1975) *Amer. J. Med.* 58, 339.
 SCHMÄHL, D. en M. HABS (1978) *Cancer Treatm. Rev.* 5, 175.
 SPAULDING, M., H. MOGAVERO en M. MOUTES (1979) *New Engl. J. Med.* 301, 384.
 WHITELAW, D.M. (1968) *Canad. med. Ass. J.* 99, 291.

Augustus 1981

CAPITA SELECTA

Ferritine in serum

DR. F.M.J. ZUYDERHOUDT, KLINISCH CHEMICUS

Ferritine is een eiwit waarvan de concentratie in het serum tijdens ziekte-toestanden sterk kan variëren, namelijk van een paar procent van de normale waarde tot meer dan het honderdvoudige ervan. De voorname indicatie tot bepaling van de ferritineconcentratie in het serum is dat het een maat kan zijn voor de ijzerreserve in het lichaam. Voor gezonde volwassenen neemt men aan dat 1 ng ferritine/ml serum overeenkomt met 8 mg ijzerreserve (JACOBS 1977).

Doel van dit artikel is aan te geven welke ziekte-toestanden invloed kunnen hebben op de concentratie van ferritine in het serum. Alvorens hierop in te gaan, worden enige gegevens verstrekt over deze eiwitmoleculen, o.a. over aard, herkomst en concentratie in het serum.

Ferritine-moleculen

Ferritinen zijn eiwitten met een molecuulgewicht tussen ca. 450.000 en 600.000 dalton (HARRISON e.a. 1980); 1 dalton, de eenheid voor molecuulgewicht, is 1/16 van de massa van het zuurstofatoom. Deze spreiding wordt wel verklaard door de aanwezigheid van twee subeenheden, aangegeven met H (hart, ca. 22.000 dalton) en L (lever, ca. 19.000 dalton) (DRYSDALE e.a. 1975). Elke ferritinemoleculen bestaat uit 24 van dergelijke subeenheden, waarbij dan 25 combinaties mogelijk zijn; verschillende van dergelijke isoferritines zijn geïsoleerd (VAN KREEL e.a. 1972; WAGSTAFF e.a. 1978). Het is echter nog niet zeker of dit

ferritinemodel geheel juist is (TREFFRY en HARRISON 1980).

De intracellulaire functie van de holle, bolvormige ferritine is het opslaan van ijzer. Steeds zal bij aanbod van ijzer ferritine gesynthetiseerd worden en bij mobilisatie van depotijzer wordt de molecule afgebroken. Belangrijke organen in dit verband zijn vooral lever en milt. De lever van een gezonde volwassene zal meestal tussen de 1000 en 3000 mg ferritine-eiwit bevatten (ZUYDERHOUDT 1979). De totale hoeveelheid ferritine in het serum bedraagt meestal niet meer dan 0,25 mg.

De herkomst en concentratie van ferritine in het serum (WORWOOD 1980c) veronderstelt dat ferritine in het serum een secretieproduct is van de cellen van het reticulo-endotheliale systeem (RES). De bewijskracht van het enige onderzoek uitgevoerd bij dieren dat deze opvatting kan steunen is echter gering (ZUYDERHOUDT 1979). Voorlopig is het het beste om het ontstaan van serum-ferritine te zien als een combinatie van een specifiek secretieproces van het RES (WORWOOD 1980c), het vrijkomen ervan aan het eind van de normale levenscyclus van cellen, alsmede van weefselverval en lekkage tijdens ziekteprocessen (McKEERING e.a. 1976; ZUYDERHOUDT 1979). In de meeste gevallen lijkt enige modificatie van de naar de bloedbaan afgegeven ferritine op te treden (ZUYDERHOUDT e.a. 1978c; CRAGG e.a. 1980). De heterogeniteit die bij de weefselferritines is gevonden, is ook voor de ferritine in het serum aantoonbaar (McKEERING e.a. 1976; CRAGG e.a. 1980); deze heterogeniteit lijkt van weinig invloed te zijn op het antigene gedrag van serum-ferritine (JONES e.a. 1980).

De concentratie in het serum wordt mede bepaald

Laboratorium voor Experimentele Inwendige Geneeskunde (hoofd: prof.dr. J. van Gool), Wilhelmina Gasthuis, Academisch Ziekenhuis bij de Universiteit van Amsterdam.

door de snelheid van verwijdering van ferritine uit het plasma. Hieromtrent is bij de mens weinig bekend. Bij kinderen die wisseltransfusie ondergingen, schatte men de halfwaardetijd van serum-ferritine op enige minuten (SIIMES e.a. 1975). Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat intraveneus toegediende ferritine alleen door de lever wordt opgenomen; misschien is dit een functie van het leverparenchym (UNGER en HERSHKO 1974). Bij zeer hoge ferritinespiegels in het bloed is het echter denkbaar dat ferritine tevens wordt opgenomen in de niet-parenchymale levercellen. Het is niet bekend of ferritine in serum een functie heeft.

Bepalingsmethoden van serum-ferritine en normale waarden

Alleen zeer gevoelige methoden komen in aanmerking, zoals immunoradiometrische (ADDISON e.a. 1972) en enzymgekoppelde immunomethoden zoals ELISA (ZUYDERHOUDT e.a. 1978a). Bij veel methoden wordt het zg. „high-dose hook”-effect waargenomen (ALFREY 1978): na een optimumwaarde kan de gemeten waarde lager worden naarmate de werkelijke ferritineconcentratie verder toeneemt. Bij de door ons gebruikte methode (ELISA) is dit niet het geval. Tot ongeveer het 20e levensjaar lijken serum-ferritinewaarden pas beneden ca. 7 ng/ml op ijzergebrek te wijzen. Voor volwassenen zal de ondergrens van normaal veelal 10 tot 15 ng ferritine/ml serum bedragen. Voor een belangwekkende discussie over de ondergrens van normaal zie HEINRICH (1981). Over de boven- en ondergrens van normaal bestaat in de literatuur geen eensluidendheid (WORWOOD 1980a). Met onze methode (ELISA) is de bovengrens 250 ng/ml (ZUYDERHOUDT e.a. 1978a). Ook al ligt de gemiddelde serum-ferritineconcentratie voor vrouwen lager dan voor mannen (JACOBS 1977), de onder- en bovengrens worden onzes inziens hierdoor niet beïnvloed, want de hoeveelheid reserve-ijzer in het lichaam waarbij we van ijzerstapeling of -tekort spreken, is onafhankelijk van het geslacht. Wij gaan er hierbij vanuit dat bij mannen en vrouwen per eenheid depotijzer de concentratie van serum-ferritine gelijk is (JACOBS 1977).

Hoogstens 1/3 van de totale hoeveelheid bloedferritine bevindt zich in het plasma (LIPSCHITZ e.a. 1975). Toch is ten gevolge van matige hemolyse, in vitro, de verhoging van het serum-ferritinegehalte te verwaarlozen (BIRGEGÅRD 1980). In tegenstelling tot de serum-ijzerconcentratie en het verzadigingspercentage van transferrine is de dag-op-dag-variatie van de serum-ferritineconcentratie gering (PILON e.a. 1981); ook binnen 24 uur is de serum-ferritineconcentratie stabiel (BIRGEGÅRD 1980), terwijl de serum-ijzerconcentratie zeer variabel is (WILTINK e.a. 1973).

De serum-ferritineconcentratie tijdens ziekteprocessen

In de tabel is globaal aangegeven hoe hoog de serum-ferritineconcentratie kan zijn bij diverse ziektebeelden.

Ijzergebrekanemie. Fout-negatieve uitkomsten, d.w.z. te lage serum-ferritineconcentraties zonder dat ijzergebrek bestaat, zijn nooit gepubliceerd. In het algemeen wordt de ondergrens gelegd bij ca. 10 tot 15 ng/ml. Het lijkt mogelijk te zijn op grond van de serum-ferritineconcentratie iets te zeggen over de ijzerstatus bij patiënten met allerlei chronische ziekten. Er is geopperd dat een serum-ferritineconcentratie boven de 50 ng/ml ijzergebrekanemie bij chronische ziekten onwaarschijnlijk maakt (WORWOOD 1980b; BLAKE e.a. 1981). Men dient zich te realiseren dat allerlei ziekteprocessen, zoals ontstekingen en maligne aandoeningen, de verlaging van de serum-ferritineconcentratie bij ijzergebrek kunnen maskeren (LINDSTED e.a. 1980; BLAKE e.a. 1981; zie ook de tabel).

Idiopathische hemochromatose. Uit de publikatie van WANDS e.a. (1976) bleek dat soms bij beginnende, precirrotische, primaire ijzerstapeling geen verhoogde serum-ferritineconcentratie meetbaar was. Daarentegen vonden POWELL e.a. (1978) bij bijna 250 leden uit 43 families met hemochromatose slechts 2% fout-negatieve, niet verhoogde, serum-ferritinewaarden. Men moet ermee rekening houden dat de ziekte zich op verschillende manieren kan uiten. Het advies om behalve op de serum-ferritineconcentratie ook goed te letten op de andere kenmerken van de ijzerstofwisseling (ijzergehalte in het serum, percentage verzadiging van transferrine), lijkt zeer nuttig te zijn (EDWARDS e.a. 1980; BRISSOT e.a. 1981). Een betrouwbaarder onderzoek voor het reserve-ijzer in het lichaam is de chemische bepaling van het ijzerge-

OVERZICHT VAN HET GEHALTE VAN FERRITINE IN HET SERUM BIJ ENKELE ZIEKTETOESTANDEN

| Aandoening | Ferritineconcentraties | | | |
|---|------------------------|---------|----------|----------------|
| | Verlaagd | Normaal | Verhoogd | Sterk verhoogd |
| Normale ijzerstatus | | × | | |
| Ijzergebrekanemie | × | | | |
| Idiopathische hemochromatose | | × | × | × |
| Secundaire ijzerstapeling | | | | |
| transfusie-siderosis | | | × | × |
| overmatige ijzersuppletie | | | × | |
| Acute en chronische ontstekingen**, zoals | | | | |
| acute hepatitis, viraal, toxisch | | | × | × |
| alcoholische hepatitis | | | × | |
| reumatoïde arthritis | | × | × | × |
| pneumonie, meningitis, bof, enz. | | × | × | |
| hartinfarct | | | × | |
| Tumoren** | | | | |
| hematologische | | × | × | × |
| solide | | × | × | × |

*Komt slechts sporadisch voor.

**Indien gecombineerd met anemie door ijzergebrek kunnen de gehalten normaal zijn.

halte in een leverbiopt (VAN EIJK e.a. 1974; ZUYDERHOUDT e.a. 1978b; BRISSOT e.a. 1981). Gedurende de behandeling (flebotomie) zal de serum-ferritineconcentratie gaan dalen, maar vaak iets sneller dan de ijzerreserve.

Secundaire ijzerstapeling. In ons land komt ijzerstapeling vooral voor als gevolg van veel bloedtransfusies. Dit geldt voor polytransfusées die geen of weinig ijzer verliezen door bloedverlies. Bij voortgeschreden transfusie-siderose ontstaat eenzelfde beeld als bij idiopathische hemochromatose (SCHAFER e.a. 1981) en is ook de serum-ferritineconcentratie sterk verhoogd, maar de evenredigheid met het depotijzer gaat verloren (WORWOOD e.a. 1980). Toch kan een ijzeronttrekkingstherapie, zoals subcutane toediening van deferoxamine, goed gecontroleerd worden op geleide van de serum-ferritineconcentratie (HOFFBRAND e.a. 1979). Bij dit ziektebeeld zijn fout-negatieve uitkomsten, lage of normale serum-ferritineconcentraties tot op heden niet beschreven. Fout-positieve uitkomsten zijn natuurlijk heel goed mogelijk, vooral bij levercellekkage (zie de tabel).

Anemieën door hemolyse en gestoorde erythropoëse (bijv. sikkelcelanemie en β -thalassemie) zijn mede op grond van de serum-ferritineconcentratie – normaal of verhoogd – goed te onderscheiden van ijzergebrekanemie waarbij de serum-ferritineconcentratie is verlaagd (PETERSON e.a. 1975; HERSHKO e.a. 1979; PIPARD e.a. 1979).

Bij hemodialyse-patiënten blijkt dat behalve door bloedtransfusies aanzienlijke ijzerstapeling kan ontstaan door parenterale toediening van ijzer (GOKAL e.a. 1979). Bij die patiënten is de serum-ferritineconcentratie vaak meer dan 1000 ng/ml. Beneden ca. 50 ng/ml is er veelal ijzergebrek (GOKAL e.a. 1979; MILMAN e.a. 1980). Bij deze patiënten is de serum-ferritineconcentratie een goede graadmeter voor het controleren van de ijzerstatus (GOKAL e.a. 1979).

Ontstekingsprocessen, celnecrose en levercellekkage. Er is verondersteld dat ferritine zich als een acute-fase-eiwit kan gedragen en dat de concentratie ervan in het serum stijgt bij acute ontstekingen (BIRGEGÅRD e.a. 1978), operaties (TAPPIN e.a. 1979) en hartinfarct (BIRGEGÅRD e.a. 1979). Een duidelijke maat voor weefsellekkage als verklaring voor deze stijging wordt door de auteurs echter niet genoemd. Zo zijn bij het hartinfarct lichte leverafwijkingen (stuwing) niet duidelijk uitgesloten.

Bij allerlei ontstekingsprocessen, zoals bij *reumatoïde arthritis* (BENTLEY en WILLIAMS 1974; BLAKE e.a. 1981), bestaat een goede samenhang tussen serum-ferritineconcentratie en de histochemische beoordeling van het beenmerg op ijzer, de normale waarden lijken echter hoger te worden. Bij al deze ontstekingsprocessen en misschien ook bij maligne aandoeningen kan nog ijzergebrek bestaan bij serum-ferritineconcentraties tot ca. 50 ng/ml. Bij reumatoïde arthritis is de serum-ferritineconcentratie een goede maatstaf om eventuele ijzergebrekanemie te behandelen. Boven de concentratie in het serum van 200 ng/ml zou

ijzertoeiening gecontra-indiceerd zijn (BENTLEY en WILLIAMS 1974).

Bij *acute virale hepatitis* kunnen de serum-ferritinewaarden uiterst hoog zijn (HENGEVELD e.a. 1978; HENGEVELD 1979; ZUYDERHOUDT 1979); evenals bij ijzerstapeling met levercellekkage (PRIETO e.a. 1975) is een goed verband aantoonbaar tussen serum-ferritineconcentratie en het produkt van leverdepotijzer en serum-pyruvaattransaminase, hetgeen een argument is om aan te nemen dat deze serum-ferritine uit de lever afkomstig is (HENGEVELD 1979); wij konden dit met onderzoek bij ratten bevestigen (ZUYDERHOUDT e.a. 1980). Hetzelfde verschijnsel doet zich waarschijnlijk voor bij alcoholische hepatitis (LUNDIN e.a. 1981).

Maligne processen. HAZARD en DRYSDALE (1977) vermeldden dat bij verschillende maligne aandoeningen ferritinen in het bloed verschijnen met een ander immunologisch gedrag dan leverferritinen. Later onderzoek kon dit niet bevestigen (JONES en WORWOOD 1978; JONES e.a. 1980). Ook al is er geen specificiteit van het soort serum-ferritine per tumortype, toch zijn de ferritinen die zijn geïsoleerd uit tumorweefsel vaak afwijkend van die van de lever en de milt. Zo werden de foetale levereiwitten α_2 H (BUFFE e.a. 1968) en α -foetoproteïne (ALPERT e.a. 1973) onderzocht. Deze eiwitten verschijnen o.a. in het bloed bij levertumoren. Uiteindelijk werden ze geïdentificeerd als in hartspeer voorkomende isoferritinen (AROSIO e.a. 1976). Zowel bij sommige solide tumoren als bij hematologische maligne processen kunnen zeer hoge serum-ferritineconcentraties voorkomen (NIITSU e.a. 1975). In hoeverre bij maligne aandoeningen ferritinemie ontstaat door weefselverval of dat er specifieke secretie bestaat, is onduidelijk.

De hoop dat op grond van de serum-ferritineconcentratie het beloop van sommige leukemieën voorspelbaar zou zijn (PARRY e.a. 1975), bleek niet gerechtvaardigd (PARRY e.a. 1978). De veronderstelling dat serum-ferritine nuttig is bij het volgen van andere tumoren, lijkt voorlopig nog niet voldoende bewezen (WORWOOD 1980b).

Beschouwing

Gezien de vele omstandigheden die de klinische interpretatie van de serum-ferritineconcentratie bemoeilijken, is grote voorzichtigheid daarbij noodzakelijk. Dat neemt niet weg, dat in een aantal bijzondere gevallen de serum-ferritineconcentratie klinisch van grote betekenis is. Allereerst: een lage concentratie (minder dan 10 à 15 ng/ml, afhankelijk van de gebruikte bepalingmethoden) zal bij volwassenen altijd op ijzergebrek wijzen. Zo zal bijv. bij hemodialyse-patiënten, bij patiënten met reumatoïde arthritis en bij degenen met andere chronische ziekten die gepaard gaan met ijzergebrek, vaak worden gevraagd of ijzersuppletie noodzakelijk of nuttig is. Het lijkt erop dat bij concentraties beneden de ca. 50 ng/ml deze vraag bevestigend moet worden beantwoord. Bij

verhoogde serum-ferritineconcentraties, vooral bij „normale leverfunctie”, is toediening van ijzer ongewenst, omdat dan de kans op ijzerstapeling te groot is. Het lijkt daarom zin te hebben de ijzertherapie op grond van serum-ferritineconcentratie te controleren.

Niet elke verhoging van de serum-ferritineconcentratie blijkt echter op ijzerstapeling te berusten. Leverziekten, ontstekingsprocessen en maligne processen kunnen immers ook gepaard gaan met verhoogde serum-ferritineconcentraties. Op geleide van het algemene ziektebeeld van een patiënt in combinatie met de uitkomst van serum-ferritine-, serumtransaminasen-, serumijzerbepalingen en van het verzadigingspercentage van serum-transferrine, is ijzerstapeling meestal vast te stellen.

Behandelingen die zijn gericht op verhoogde afgifte van ijzer uit het lichaam kunnen op grond van de serum-ferritineconcentratie worden gecontroleerd. De betekenis van serum-ferritine als tumorspecifiek eiwit, en ook de betekenis ervan bij het volgen van maligne processen, is nog omstrede.

LITERATUUR

- ADDISON, G.M., M.R. BEAMMISH, C.N. HALES e.a. (1972) *J. clin. Path.* 25, 326.
- ALFREY, C.P. (1978) *CRC crit. Rev. clin. Lab. Sci.* 9, 179.
- ALPERT, E., R.L. COSTON en J.W. DRYSDALE (1973) *Nature (Lond.)* 242, 194.
- AROSIO, P., M. JOKOTA en J.W. DRYSDALE (1976) *Cancer Res.* 36, 1735.
- BENTLEY, D.P. en P. WILLIAMS (1974) *J. clin. Path.* 27, 786.
- BIRGEGÅRD, G. (1980) *Clin. chim. Acta* 103, 277.
- BIRGEGÅRD, G., R. HÄLLGREN, A. KILLANDER e.a. (1978) *Scand. J. Haemat.* 21, 333.
- BIRGEGÅRD, G., R. HÄLLGREN, P. VENGE e.a. (1979) *Acta med. scand.* 206, 361.
- BLAKE, D.R., R.F. WATERWORTH en P.A. BACON (1981) *Brit. med. J.* 283, 1147.
- BRISSOT, P., M. BOUREL, D. HERRY e.a. (1981) *Gastroenterology* 80, 557.
- BUFFE, D., C. RIMBAUT en P. BURTIN (1968) *Int. J. Cancer* 3, 850.
- CRAGG, S.J., M. WAGSTAFF en M. WORWOOD (1980) *Clin. Sci.* 58, 259.
- DRYSDALE, J.W., P. AROSIO en T. ADELMAN (1975) In: R.R. CRICHTON, *Proteins of iron storage and transport in biochemistry and medicine*, bl. 359. North-Holland, Amsterdam.
- EDWARDS, C.Q., G.E. CARTWRIGHT, M.H. SKOLNICK e.a. (1980) *Ann. intern. Med.* 93, 513.
- EIJK, H.G. VAN, W.F. WILTINK, G. BOS e.a. (1974) *Clin. chim. Acta* 50, 275.
- GOKAL, R., P.R. MILLARD, D.J. WEATHERALL e.a. (1979) *Quart. J. Med.* 191, 369.
- HARRISON, P.M., G.A. CLEGG en K. MAY (1980) In: A. JACOBS en M. WORWOOD, *Iron in biochemistry and medicine. II*, bl. 139. Academic Press, Londen.
- HAZARD, J.T. en J.W. DRYSDALE (1977) *Nature (Lond.)* 265, 755.
- HEINRICH, H.C. (1981) *Clin. Chem.* 27, 768.
- HENGEVELD, P. (1979) *Enige aspecten van de ijzerhuishouding tijdens acute virale hepatitis*. Proefschrift Amsterdam.
- HENGEVELD, P., F.M.J. ZUYDERHOUDT en J. VAN GOOL (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 856.
- HERSHKO, C., A.M. KONIJN en A. LORIA (1979) *Acta haemat. (Basel)* 62, 236.
- HOFFBRAND, A.V., A. GORMAN en M. LAULICHT (1979) *Lancet* I, 947.
- JACOBS, A. (1977) *Fed. Proc.* 36, 2024.
- JONES, B.M. en M. WORWOOD (1978) *Clin. chim. Acta* 85, 81.
- JONES, B.M., M. WORWOOD en A. JACOBS (1980) *Clin. chim. Acta* 106, 203.
- KREEL, B.H. VAN, H.G. VAN EIJK en B. LEYNSE (1972) *Acta haemat. (Basel)* 47, 59.
- LINDSTEDT, G., P.A. LUNDBERG, E.B. RASMUSSEN e.a. (1980) *Lancet* I, 205.
- LIPSCHITZ, D.A., J.D. COOK en C.A. FINCH (1975) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 148, 358.
- LUNDIN, L., R. HÄLLGREN, G. BIRGEGÅRD e.a. (1981) *Acta med. scand.* 209, 327.
- MCKEERING, L.V., J.W. HALLIDAY, J.A. CAFFIN e.a. (1976) *Clin. chim. Acta* 67, 189.
- MILMAN, N., E. CHRISTENSEN, N.S. PEDERSEN e.a. (1980) *Acta med. scand.* 207, 201.
- NIITSU, Y., Y. KOHGO, M. YOKOTA e.a. (1975) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 259, 459.
- PARRY, D.H., C. RICKETTS en A. JACOBS (1978) *Brit. med. J.* II, 1341.
- PARRY, D.H., M. WORWOOD en A. JACOBS (1975) *Brit. med. J.* I, 245.
- PETERSON, C.M., J.H. GRANZIANO, A. DE CIUTTIIS e.a. (1975) *Blood* 46, 583.
- PILON, V.A., P.J. HOWANITZ, J.H. HOWANITZ e.a. (1981) *Clin. Chem.* 27, 78.
- PIPPARD, M.J., G.T. WARNER en S.T. CALLENDER (1979) *Lancet* II, 819.
- POWELL, L.W., J.W. HALLIDAY en J.L. COWLISHAW (1978) *Gut* 19, 538.
- PRIETO, J., M. BARRY en S. SHERLOCK (1975) *Gastroenterology* 68, 525.
- SCHAFFER, A.I., R.G. CHERON, R. DLUHY e.a. (1981) *New Engl. J. Med.* 304, 319.
- SIIMES, M.A., M.A. KOERPER, V. LIXKO e.a. (1975) *Pediat. Res.* 9, 127.
- TAPPIN, J.A., W.D. GEORGE en A.J. BELLINGHAM (1979) *Brit. J. Cancer* 40, 658.
- TREFFRY, A. en P.M. HARRISON (1980) *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 610, 421.
- UNGER, A. en C. HERSHKO (1974) *Brit. J. Haemat.* 28, 169.
- WAGSTAFF, M., M. WORWOOD en A. JACOBS (1978) *Biochem. J.* 173, 969.
- WANDS, J.R., J.A. ROWE, S.E. MEZEY e.a. (1976) *New Engl. J. Med.* 294, 302.
- WILTINK, W.F., C. MOL, J. KRUIHOF e.a. (1973) *Clin. chim. Acta* 49, 99.
- WORWOOD, M. (1980a) In: A. JACOBS en M. WORWOOD, *Iron in biochemistry and medicine. II*, bl. 212. Academic Press, Londen; (1980b) In: A. JACOBS en M. WORWOOD, *Iron in biochemistry and medicine. II*, bl. 224 en 239. Academic Press, Londen; (1980c) In: A. JACOBS en M. WORWOOD, *Iron in biochemistry and medicine. II*, bl. 235. Academic Press, Londen.
- WORWOOD, M., S.J. CRAGG, A. JACOBS e.a. (1980) *Brit. J. Haemat.* 46, 409.

ZUYDERHOUDT, F.M.J. (1979) *Some aspects of iron storage and storage iron in human and rat liver*. Proefschrift Amsterdam.

ZUYDERHOUDT, F.M.J., W. BOERS, C. LINTHORST e.a. (1978a) *Clin. chim. Acta* 88, 37.

ZUYDERHOUDT, F.M.J., P. HENGEVELD, J. VAN GOOL e.a. (1978b) *Clin. chim. Acta* 86, 313.

ZUYDERHOUDT, F.M.J., G.G.A. JÖRNING, J.G. DE HAAN e.a. (1980) *Clin. Sci.* 58, 321.

ZUYDERHOUDT, F.M.J., C. LINTHORST en P. HENGEVELD (1978c) *Clin. chim. Acta* 90, 93.

Oktober 1981

COMMENTAREN

Groeiremming door oestrogenen

G.B.A. STOELINGA, TE NIJMEGEN

Het onderzoek van VAN DEN BOSCH dat hij in zijn proefschrift (1982) uitvoeriger heeft beschreven, heeft nogal wat discussie opgeroepen, vooral ook in de lekenpers. Een van zijn conclusies is namelijk, dat het toedienen van lage doses oestrogenen aan meisjes in hun groeiperiode, dit proces onmiddellijk remt en dat bij het voorschrijven van de combinatiepil met dit groeiremmende effect rekening moet worden gehouden. (Deze tabletten voor anticonceptie bevatten steeds een oestrogene stof, ook als ze sequentie- of meerfasenpil heten.) Een dergelijke, algemeen gestelde conclusie heeft het risico dat te algemene en te vergaande reacties worden opgeroepen, die gevolgen kunnen hebben die ernstiger zijn dan het feit waarvoor men waarschuwt. Een kanttekening is dan ook op zijn plaats.

Inderdaad is het juist dat hoge doses oestrogenen de groei remmen bij meisjes die te lang dreigen te worden. Allen die ervaring hebben met deze behandeling, weten dat hiervoor hoge doses moeten worden gebruikt (200 µg ethinylestradiol) of 10 mg Premarin (geconjugeerde oestrogenen per dag) en dat ook dan nog het groeiremmende effect niet altijd even groot is; er zijn meisjes bij wie de groei weinig of niet wordt geremd. De invloed van oestrogenen is over het algemeen groter indien ze vroeg in het groeiproces, bij het begin van de groeispurt of in ieder geval vóór de menarche, worden toegediend. Begint men later, dan is meestal veel minder invloed op de uiteindelijke lichaamslengte te verwachten.

Het onderzoek van Van den Bosch beperkt zich tot 13 meisjes, in kalenderleeftijd variërend van 11,5-17 jaar en in botleeftijd van 11-15,5 jaar; 3 van hen hadden de menarche reeds gehad. De groeisnelheid vóór behandeling loopt in deze groep uiteen van 0,2-1,0 mm ulnalengte per 3 weken, hierin is dus al een groot verschil. Hoewel de ulnagroeisnelheid bij bijna alle meisjes daalt, is de grootte van de daling heel verschillend, want de standaardafwijking van de groeisnelheid voor en tijdens behandeling is zeer groot. Het bereikte resultaat is statistisch significant,

maar in individuele waarnemingen zijn grote verschillen.

De conclusie van dit onderzoek kan slechts zijn, dat bij een groep van niet meer dan 13 meisjes die varieerden in puberteitsontwikkeling van begin groeispurt tot vrijwel volwassen lichaamslengte, bij een dosering van 50 mg ethinylestradiol per dag gedurende 9 weken de groei van de ulna werd geremd. Over de invloed op de uiteindelijke lichaamslengte kan nog geen uitspraak worden gedaan.

Een dergelijke conclusie rechtvaardigt nog geen waarschuwing tegen het gebruik van de combinatiepil als anticonceptivum op grond van een eventuele groeiremming. De dosering in de moderne combinatiepillen is vaak al lager dan hier werd gebruikt. Belangrijk is echter dat met anticonceptie bijna altijd pas wordt begonnen ná de menarche wanneer de groeisnelheid al over haar maximum heen is en het aantal centimeters dat het meisje nog zal groeien slechts een gering percentage bedraagt van de totale lichaamslengte die zij zal bereiken. Indien exogeen toegediende oestrogenen in de dosis, zoals toegepast in de „pil”, in deze fase al invloed hebben op de groei, dan zal dit nog slechts minimaal zijn.

Indien op grond van onvoldoende bewezen uitwerking op de uiteindelijke lichaamslengte van lage doses oestrogenen, toegediend aan het eind van de groeiperiode, een verantwoorde anticonceptie wordt nagelaten, staat tegenover het risico van ongewenste zwangerschap misschien dat van gering verlies aan uiteindelijke lichaamslengte. De keuze van het advies lijkt dan niet moeilijk te zijn.

LITERATUUR

BOSCH, J.S.G. VAN DEN (1982) *Short term growth in tall and short statured adolescents treated with sex hormones*. Proefschrift Nijmegen.

April 1982