

Een alternatief voor aderlaten?

HVN contactdag Eindhoven 12 november 2011.

Presentatie Dr. Ger Koek, van het Maastricht Universitair Medisch Centrum.

Namens werkgroep: Cees van Deursen, Atrium MC, Eva Rombout Sestrienkova, Sanquin en Ger Koek, Maastricht Universitair Medisch Centrum.



IJzerstofwisseling

IJzer is essentieel voor het organisme, het is het meest voorkomende element.

IJzer zit ingebouwd in de rode bloedlichaampjes, in de spieren en in enzymatische processen. Het zorgt voor een snelle afgifte van zuurstof. Teveel ijzer kan schadelijk zijn!

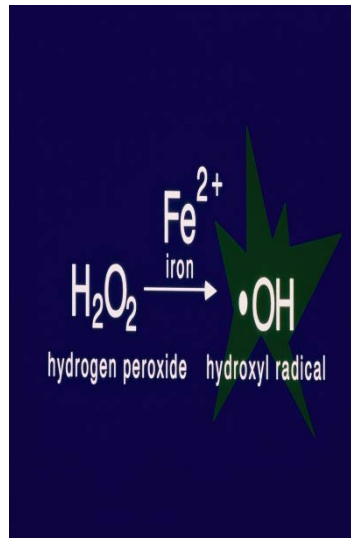
In figuur 1 is het Atomium in Brussel te zien, wat de kristalstructuur van ijzer weergeeft, echter geheel opgebouwd is uit aluminium!



figuur 1 – Atomium in Brussel met de kristalstructuur van ijzer

Toxiciteit ijzer

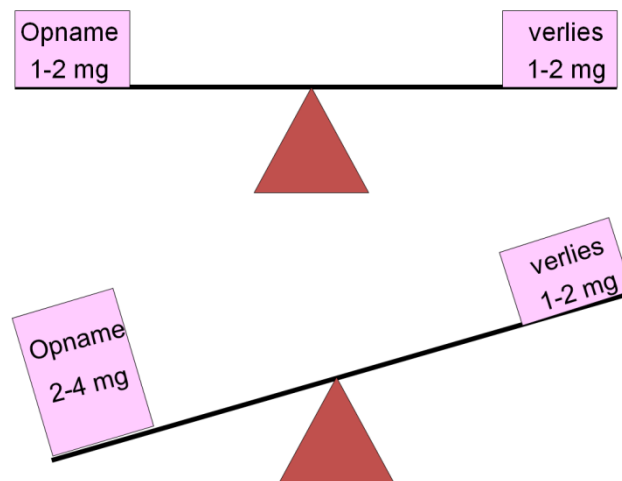
Ijzer heeft een oxidatieve en reductieve capaciteit en speelt een belangrijke rol in oxidatieve stress. Aan transferrine gebonden ijzer voorkomt radicaal vorming. In figuur 2 is hiervan een schema te zien.



figuur 2 – schema oxidatieve- en reductieve capaciteit van ijzer

Verstoorde ijzerbalans.

Normaal wordt er ongeveer 1 tot 2 mg ijzer per dag opgenomen, om het verlies van 1 tot 2 mg te compenseren. Als de opname echter 2 tot 4 mg per dag is, terwijl het verlies nog steeds 1 tot 2 mg is, dan is de ijzerbalans verstoord en zal er ijzer worden opgeslagen en ontstaat ijzeroverbelading. In figuur 3 is de normale- en de verstoorde ijzerbalans weergegeven.



figuur 3 – normale- en verstoorde ijzerbalans

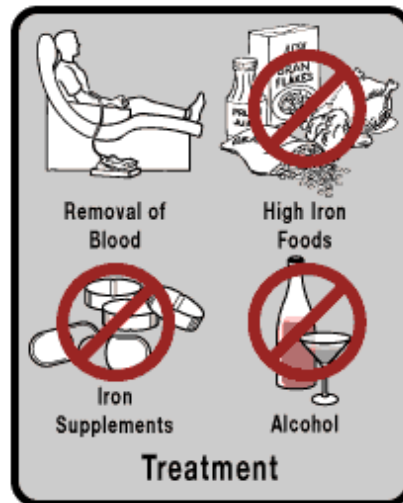
Ijzeroverbelading

Bij ijzeroverbelading kan de normale balans alleen hersteld worden door behandeling. Een maat voor ijzeroverbelading is het ferritine gehalte in het bloed.

Doel van de behandeling:

Het doel van de behandeling is het verwijderen van het teveel aan lichaamsijzer en het voorkomen van orgaanschade. De behandeling kent een initiële depletie fase om versneld het teveel aan ijzer te verwijderen en een onderhoudsfase, waarin het ijzergehalte op het goede peil wordt gehouden. De ideale behandeling moet optimaal en specifiek zijn en gericht zijn op het behoud van de balans in het

lichaam. Het moet ongemak voor patiënt voorkomen en de behandelingsduur zo kort mogelijk maken. Ook moeten bijwerkingen en of complicaties worden voorkomen. In figuur 4 is schematisch de behandeling van ijzerstapeling weergegeven.



figuur 4 – behandeling van ijzerstapeling

De volgende behandelingsvormen zijn mogelijk: aderlating, chelatie therapie met bijvoorbeeld Desferal, erythrocytaferese, orale chelatoren bijvoorbeeld Exjade en misschien in de toekomst behandeling met Heparidine. In figuur 5 is een afbeelding van de middeleeuwse aderlating te zien.



figuur 5 – middeleeuwse aderlating

Advies voor behandeling volgens de richtlijn voor hereditaire hemochromatose.

Als de ferritine waarde hoger is dan 1000 microgram per liter ($\mu\text{g/l}$), dan moet er wekelijks worden adergelaten. Is de ferritine waarde lager dan 1000 $\mu\text{g/l}$ dan kan de frequentie van het aderlaten worden aangepast.

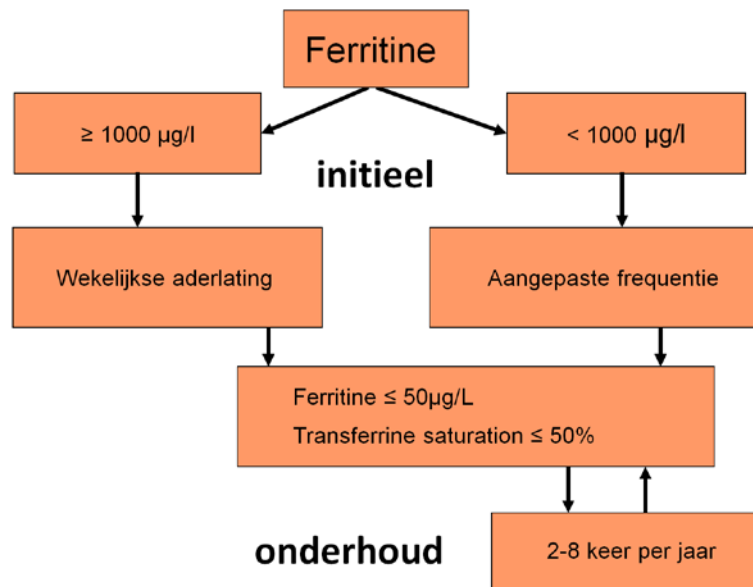
Als de ferritine waarde onder de 50 $\mu\text{g/l}$ en de transferrine verzadiging onder de 50% is gekomen dan moeten er alleen “onderhoudsaderlatingen” plaatsvinden tussen 2 tot 8 keer per jaar.

Per aderlating wordt er 500 ml volbloed afgenomen (7 ml/kg), tot de ferritine waarde van 80 $\mu\text{g/l}$ wordt bereikt. Afhankelijk van de hoeveelheid ijzerstapeling, duurt de behandeling 6-24 maanden (25-100 aderlatingen).

De voordelen van aderlaten zijn: goedkoop, overal uitvoerbaar, veilig en er is veel ervaring mee.

De nadelen van aderlaten zijn: frequente behandeling en soms bijwerkingen. De bijwerkingen van aderlating kunnen zijn: optreden van bloeditstorting tijdens afname en duizeligheid.

In figuur 6 is de behandeling van hemochromatose schematisch weergegeven



figuur 6 – schematische weergave van de behandeling van hemochromatose

Aderlating

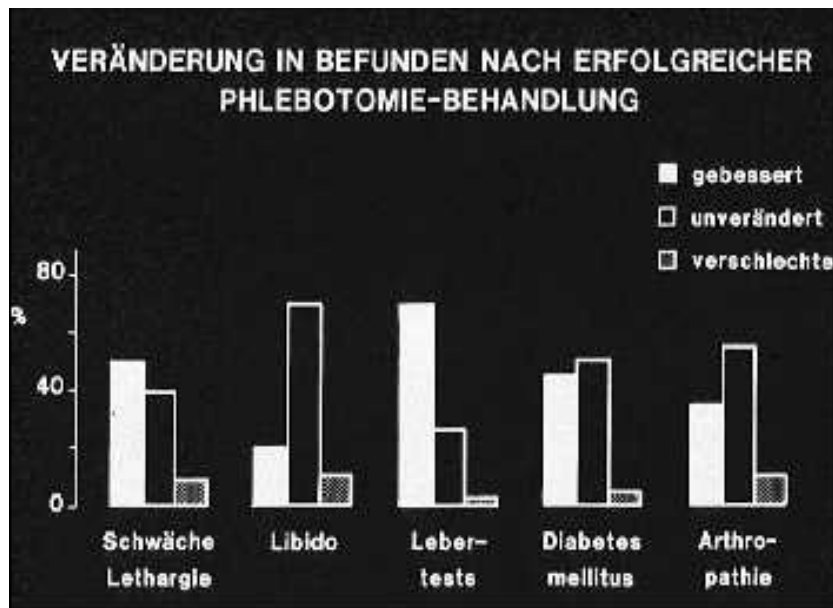
- 1942: eerste aderlatingen (Balfour, Hahn, Bale, Whipple)
- 1966: twijfels over voordeel van aderlatingen (Mac Donalds)
- 1966: mogelijk verbetering van overleving (Charlton, Bothwel)
- 1969: mortaliteit binnen 5 jaar bij onbehandelde groep 67%, tegenover 11% bij behandelde groep (Williams, Sherlock)
- 1988: complicaties die deels reversibel zijn (leverschade, cardiomyopathie, hypogonadotroop hypogonadisme en glucose tolerantie) of vertraagd kunnen worden door behandeling (leverfibrose) (Tiniakos)
- 2001: significant betere overleving bij behandelde patiënten (zelfs die met levercirrose of insuline afhankelijke diabetes) (Milman)



figuur 7 - schilderij van een aderlating

Beïnvloeding van klachten door aderlating

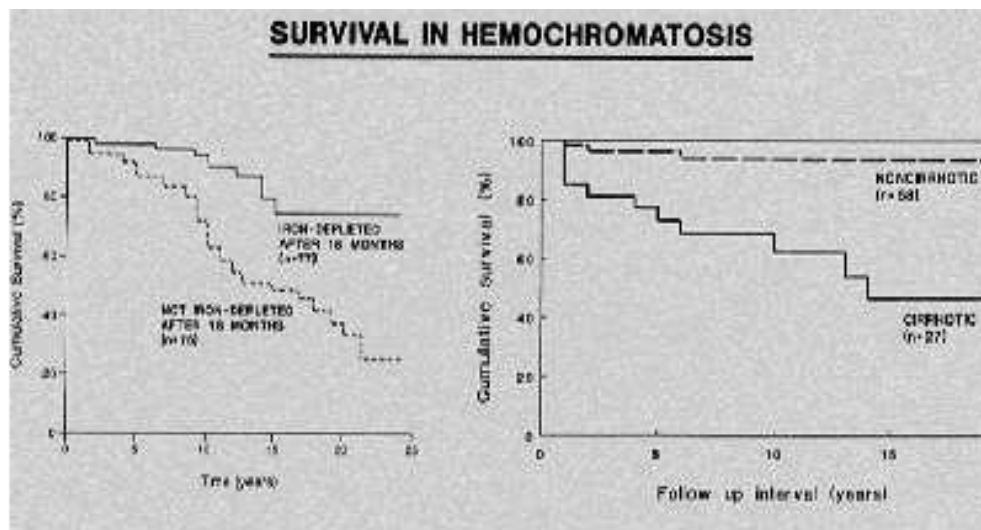
In figuur 8 is te zien wat de patiënten ervaren na de behandeling met aderlaten (Phlebotomie).



figuur 8 - beïnvloeding van klachten door aderlaten

Prognose met en zonder behandeling

In figuur 9 is de overlevingsprognose met en zonder behandeling weergegeven.



figuur 9 - overlevingsprognose met en zonder behandeling

Voordelen en nadelen aderlaten:

De voordelen van aderlaten zijn:

- het is goedkoop
- het is overal uitvoerbaar
- het is veilig
- er is veel ervaring mee

De nadelen van aderlaten zijn:

- er is een frequente behandeling nodig
- er kunnen bijwerkingen optreden

Bijwerkingen aderlating:

- optreden van bloedingstoring tijdens afname bij 9-16 % donoren (Popovsky 2005)
- last van bloedingstoring bij 23 % donoren (Newman 2003)
- vasovagale reacties (flauwvallen) 2-5% donoren (Popovsky 2005)

Houding hemochromatose patiënten tegenover aderlating:

- 12 % patiënten negatieve houding tegenover aderlating
 - door het aanprikken,
 - door de reistijd,
 - door de wachttijd,
 - door de procedure zelf
 - door de onbruikbaarheid van de bloedproducten
- 59 % patiënten geven voorkeur aan behandelingen met geneesmiddelen (Mc. Donnell 1999 - 2851 HH patiënten)

Bestaat er een andere behandeling?

Therapeutische erythrocytaferese is een procedure, waarbij rode bloedcellen worden afgenomen en vervangen door fysiologische zout of eiwit oplossing. Per procedure wordt 300-1000 ml erythrocyten verwijderd (aangepast aan bloedvolume van patiënt) Er wordt plasma eiwitten, bloedplaatjes en witte bloedcellen teruggegeven. De procedure duurt gemiddeld 30 - 45 minuten.

De relatieve contra-indicatie is als de trombocyten (bloedplaatjes) lager zijn dan 30×10^9 per liter bloed

Bij de procedure vindt registratie van de bijwerkingen plaatst naar:

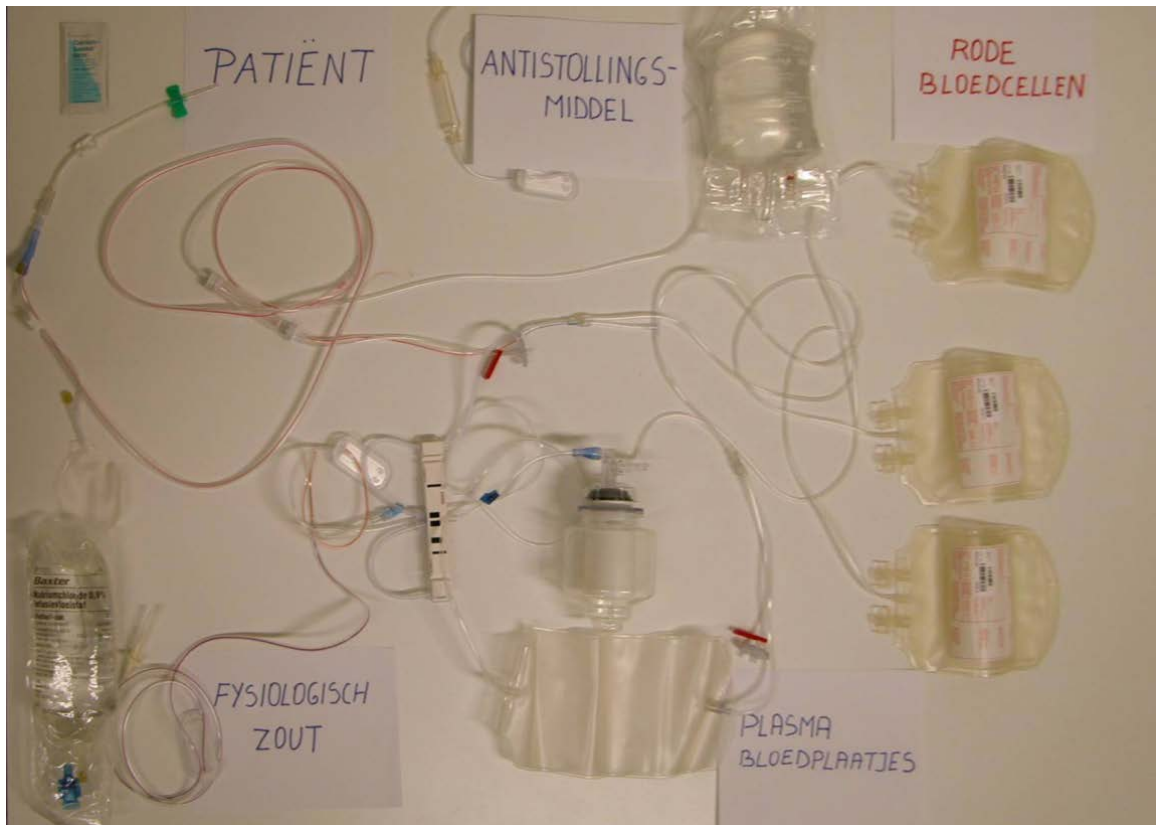
- hypocalciëmie- prikkeling in de mond of tinteling in de vingers
- onderkoeling (verwarmingssysteem voor substitutievloeistoffen)
- relatieve hypovolemie en hypotensie

In figuur 10 is links erythrocytaferese-apparatuur te zien van MCS⁺ (Haemonetics) en rechts van Cobe Spectra (Gambro).



figuur 10 - erythrocytaferese-apparatuur links van MCS⁺ (Haemonetics) rechts van Cobe Spectra (Gambro)

In figuur 12 zijn de onderdelen, die nodig zijn voor erythrocytaferese, te zien.



figuur 11 - onderdelen voor erythrocytaferese

In figuur 12 is een foto van de erythrocytaferese- procedure te zien.



figuur 12 - foto van erythrocytaferese- procedure

Zijn er wetenschappelijke argumenten voor erythrocytaferese?

Sinds afgelopen 15 jaar zijn er verschillende publicaties over de voordelen van therapeutische erythrocytaferese verschenen. De conclusies uit de literatuur zijn dat er een daling is van het aantal procedures (9 tot 12 tegen. 50 tot 100) en een vermindering van de totale behandelingsduur (3 tot 12 maanden tegen 12 tot 24 maanden).

In Maastricht is een pilot studie verricht van 2002 tot 2004. De erythrocytaferese groep bestond uit 6 patiënten (C282Y) met een hemoglobinegehalte groter dan 7,5 mmol/l (vrouwen) en groter dan 8,0 mmol/l (mannen) De aderlating groep bestond uit 6 vergelijkbare patiënten (C282Y) in hetzelfde ziekenhuis waarvan de behandeling plaats had tussen 1998 en 2001.

In figuur 13 is een foto van het Maastricht Universitair Medisch Centrum te zien.



figuur 13 - foto Maastricht Universitair Medisch Centrum

De titel van de pilot studie was:

Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial.

De pilot studie werd uitgevoerd door: Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA, van Noord PA, Janssen MC, van Deursen CT, Bos LP, Rombout F, van den Braak R, de Leeuw PW, Koek GH.

In tabel 1 is een overzicht van de resultaten van de pilot studie te zien.

	Aderlating	Erythrocytaferese
Leeftijd	53	55
Initieel ferritine	1346	1688
Na therapie ferritine	43	72
% Ferritine reductie	96.8%	95.7%
Fe reductie per procedure (mg)	200-250	524
Aantal behandelingen	32	9,8 (-69%)
Behandelingsduur (maand)	15,5	4,8 (-69%)

tabel 1 - resultaten pilot studie

De meest belangrijke resultaten van de pilot studie uit tabel 1 waren dat per behandeling bij het aderlaten 200 tot 250 mg ijzer en bij erythrocytaferese meer dan 500 mg ijzer verwijderd kon worden en dat het aantal behandelingen dat nodig was van 32 voor het aderlaten gedaald was naar 10 bij erythrocytaferese. Ook de duur van de behandeling was afgenomen van ruim 15 maanden voor aderlaten naar 5 maanden bij erythrocytaferese.

Gerandomiseerde klinische trial 2005-2007 (Maastricht, Heerlen, Nijmegen)

Vraagstellingen:

- Wat zijn de voordelen en eventuele risico's bij het gebruik van erythrocytaferese?
- Wat is de totale reductie in het aantal en duur van behandelingen bij gebruik van erythrocytaferese versus aderlaten ?
- Wat zijn de verschillen in reële kosten verbonden aan beide behandelingen?
- Resulteert de kortere behandeling in een snellere afname van de klachten?

In december 2005 tot november 2008 is een gerandomiseerde klinische studie verricht.

In tabel 2 is een vergelijking te zien tussen de behandelingen van deze studie

	Aderlating Groep Gemiddelde (SD)	Erythrocytaferese Groep Gemiddelde (SD)	Reduceer factor	P Waarde
Aantal procedures	27 (12)	9 (4)	3.0	0.0001
Duur behandeling (weken)	34 (16)	20 (9)	1.7	0.0020
Totale verwijderd volume (ml)	13016 (5088)	4699 (2226)	2.8	0.0001
Geschat totaal volume verwijderd ijzer (mg)	5370 (1951)	3759 (1780)	1.4	0.0120
Geschat totaal volume verwijderd ijzer per procedure (mg)	205 (22)	427 (79)	0.5	0.0001

tabel 2 – vergelijking behandelingen

Bij deze studie waren 19 patiënten voor aderlaten en 19 patiënten voor erythrocytaferese.

De behandelingsprocedure voor aderlating was wekelijks 500 ml volume bloed verwijderen.

Bij erythrocytaferese werd 300 tot 800 ml erythrocytes een keer per 2 tot 3 weken verwijderd.

De vergelijking van de behandelingen laat zien dat er i.p.v. gemiddeld 27, gemiddeld maar 9 behandelingen bij erythrocytaferese nodig zijn. Ook de duur van de behandeling is gemiddeld 34 weken voor aderlaten tegen 20 weken voor erythrocytaferese. Per behandeling wordt gemiddeld 200 mg bij aderlaten tegen 430 mg ijzer bij erythrocytaferese verwijderd. Ook de bijwerkingen zoals lichte duizeligheid, kortdurend flauwvallen en lichte tintelingen zijn iets minder bij erythrocytaferese.

In tabel 3 is een overzicht van de bijwerkingen te zien.

	Aderlating Groep	Erythrocytaferese groep	P Waarde
Aantal patiënten met bijwerkingen	5.0	3.0	< 0.12
Aantal bijwerkingen	10.0	8.0	<0.09

tabel 3 - overzicht bijwerkingen

De bijwerkingen waren:

- Lichte duizeligheid (9/6)
- Kortdurend flauwvallen(1/1)
- Zeer lichte tintelingen (0/1)

In tabel 4 is een overzicht van de kosten te zien.

	Aderlaten	Erythrocytaferese
Personele kosten		
▪ Bloed Bank arts	€ 12,51	€ 16,31
▪ Bloed Bank assistent	€ 21,27	€ 39,88
Materiaal kosten		
▪ Bloedzak/ aferese apparaat	€ 8,30	€ 90,00
Apparatuur (Afschrijving, rente,onderhoud)		
▪ Afname apparaat	€ 1,38	€ 16,39
▪ Afbame bed	€ 0,77	€1,44
Testen	€ 3,36	€ 3,36
Verwijderingskosten	€ 0,08	€ 0,08
Indirecte kosten (+ 50% of kosten gebouw, IT, overhead)	€ 23,83	€ 83,73
Totale kosten	€ 71,50	€ 251,20

tabel 4 – overzicht van de kosten

In tabel 5 is een overzicht van de totale kosten van de behandeling te zien.

	Aderlaten gemiddeld (SD)	Erythrocytaferese gemiddeld (SD)	gemiddeld verschil	2.5-97.5
Totale behandeling Complete dataset	€ 1898 (186)	€ 2263 (233)	€ +358	€ -250 + 927
Kosten productiviteitsverlies Complete dataset	€ 2669 (465)	€ 775 (280)	€ -1983	€ -2927 -857
Totale kosten Complete dataset	€ 4438 (599)	€ 3005 (444)	€ -1452	€ -2834 + 114

tabel 5 - overzicht totale kosten

Bij het vergelijken van de kosten van aderlaten met erythrocytaferese valt natuurlijk erythrocytaferese per behandeling veel duurder uit globaal € 70 tegen € 250. Wordt echter het kleiner aantal behandelingen en de kosten van verlies van productiviteit mee genomen dan komt aderlaten op een totale kostenplaatje van € 4500 tegen € 3000 bij erythrocytaferese, waarbij de totale kosten van de behandelingen nog steeds duurder is voor erythrocytaferese.

Conclusie gerandomiseerde klinische trial:

- Erythrocytaferese is een effectieve en veilige methode voor behandeling van ijzerstapeling bij patiënten met hemochromatose.
- Tijdens een enkele erythrocytaferese procedure kan 2,26 maal meer ijzer verwijderd worden, vergelijkend met een enkele aderlating.
- Het aantal behandelingen kan met een factor 3 worden gereduceerd

Verschillen aderlating versus erythrocytaferes samengevat

kenmerk	aderlating	erythrocytafere
frequentie	wekelijks	tweewekelijks
methode	eenvoudig	gespecialiseerd
behandelingsduur	15-30 min	30-45 min
bijwerkingen	Frequent	beheersbaar
Duizeligheid	++	+
Flauwvallen	++	+
Tintelingen	-	+
Kosten (Euro)	71	251
Gewicht afhankelijk	-	+
Ferritine < 1000ug/l	nvt	+/-

Conclusie erythrocytaferese behandeling:

- is effectief
- is veilig
- is duurder
- er zijn speciale centra voor nodig
- is waarschijnlijk afhankelijk van gewicht en begin ferritine gehalte
- wordt nog niet door ziektekostenverzekeraar geaccepteerd

Voor wie is erythrocytaferese geschikt?

- Geen specifieke contra indicaties
- Cardiale patiënten goed verdragen
- Patiënten met longziekten
- Patiënten met sterke reactie op machine vloeistof (tintelingen)
- Patiënten met ferritine >1000 ug/l
- Patiënten met gewicht > 75kg

Individualisering van de behandeling:

- Ferritine bij diagnose < 1000 µg /L
- Gewicht ≥ 76 kg
- Andere factoren
 - Mate van aanprikken
 - Socio-economische factoren
 - Bijwerkingen
 - Andere complicerende aandoeningen

Erythrocytaferese in onderhoudsbehandeling:

- Lopend onderzoek naar effect van Erythrocytaferese in onderhoudsbehandeling is gestopt

Toekomstige behandeling:

- Nieuwe patiënten
 - Afhankelijk van hoogte ferritine gehalte bij diagnose
 - Erythrocytaferese
 - Een keer per 14 dagen
 - Afhankelijk van responsnelheid
- Onderhoudsbehandeling
 - Aderlating
 - erythrocytaferese

Procedure bij aanvraag voor Erythrocytaferese:

- De behandelaar verzoekt de Sanquin Bloedbank tot een erythrocytaferese via het Aanvraagformulier Therapeutische Aferese bij KCD Bloedbank (te verkrijgen via 024 327 9029 of 06 206 16542)
- De KCD arts die het Aanvraagformulier Therapeutische Aferese beoordeelt, bespreekt met de behandelaar van de hemochromatose patiënt eventuele contra-indicaties voor een erythrocytaferese.
- Indien de KCD arts en de behandelaar de kans op complicaties tijdens een erythrocytaferese aanwezig achten, besluiten zij tot een erythrocytaferese procedure in het ziekenhuis i.p.v. op de bloedbank.

Anton Visser redacteur IJzerwijzer en website HVN