

Erythrocytaferese in de behandeling van hereditaire hemochromatose

Erythrocytapheresis in the treatment of hereditary hemochromatosis

dr. E. Rombout-Sestrienkova

SAMENVATTING

Op 8 december 2016 promoveerde mw. drs. E. Rombout-Sestrienkova aan de Universiteit van Maastricht op haar promotieonderzoek getiteld 'Erythrocytapheresis, a treatment modality in hereditary hemochromatosis' onder begeleiding van promotor prof. dr. A.A.M. Masclee en copromotoren dr. G.H. Koek en dr. M.G.J. van Kraaij. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen en conclusies uit het onderzoek weergegeven.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:149-52)

SUMMARY

On the 8th of December, 2016, E. Rombout-Sestrienkova, MD, defended her thesis, entitled 'Erythrocytapheresis, a treatment modality in hereditary hemochromatosis', at the University of Maastricht under supervision of promotor prof. A.A.M. Masclee, MD, PhD, and co-promotors G.H. Koek, MD, PhD, and M.G.J. van Kraaij, MD, PhD. The most important findings and conclusions are summarized in this report.

INLEIDING

Hereditaire hemochromatose (HH) is de meest voorkomende autosomaal recessieve aandoening bij de bevolking van Noord-Europees afkomst, gekenmerkt door een toegenomen ijzerresorptie. De behandeling is gebaseerd op het verwijderen van overmaat van lichaamsijzer en bestaat uit twee fases, de initiële/depletiefase en de onderhoudsfase. Het doel van de initiële fase is het verlagen van serumferritine (SF) tot een streefwaarde rond 50 µg/l. Het doel van de onderhoudsfase is het handhaven van deze streefwaarde van SF tijdens de levenslange behandeling.

Er kunnen drie verschillende behandelmethode worden toegepast: aderlating, erythrocytaferese en medicamenteus door middel van chelatoren. De laatst genoemde behandeling wordt alleen gebruikt in selecte groepen van patiënten, zoals patiënten met een moeizame veneuze toegang of patiënten met anemie.

Aderlating is momenteel breed geaccepteerd als de

standaardbehandeling en bestaat tijdens de depletiefase uit wekelijks afname van 500 ml volbloed. In de onderhoudsfase wordt de frequentie van afnames verlaagd tot 2-6 behandelingen per jaar.

Erythrocytaferese is een methode waarbij door middel van een afereseprocedure selectief erythrocyten worden verwijderd. Met deze behandeling is het mogelijk per procedure 300-1.000 ml erythrocyten af te nemen, waardoor significant minder procedures nodig zijn voor beide behandelfases in vergelijking met aderlating. Een bijkomend voordeel is teruggave van plasma, leukocyten en trombocyten aan de patiënt en de mogelijkheden voor compensatie van het afgenomen volume met fysiologisch zout of colloïden. Hierdoor is de procedure ook geschikt voor patiënten met cardiovasculaire problematiek.

Het doel van dit proefschrift was om op een 'evidence-based' manier de rol van erythrocytaferese in beide fasen van de behandeling te evalueren.

Internist/transfusiespecialist, Unit Transfusiegeneskunde Sanquin Bloedbank, afdeling Maag-darm-leverziekte, MUMC Maastricht. Correspondentie graag richten aan mw. dr. E. Rombout-Sestrienkova, Termaar 5, 6343 CL Klimmen, tel.: 06 20 61 6 542, e-mailadres: e.rombout@sanquin.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: aderlating, behandeling, erythrocytaferese, hereditaire hemochromatose

Keywords: bleeding, erythrocytapheresis, hereditary hemochromatosis, treatment

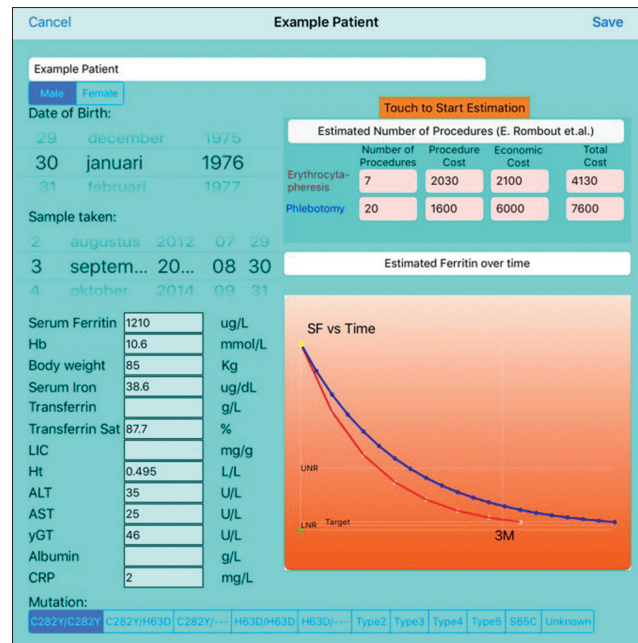
DE INITIËLE/DEPLETIEFASE VAN DE BEHANDELING

In het proefschrift zijn de resultaten gepresenteerd van een vergelijkende tweearmige, gerandomiseerde klinische studie (RCT), uitgevoerd met 38 nieuw gediagnosticeerde HH-patiënten, allemaal homozygoot voor C282Y-mutatie, van wie de helft is behandeld met aderlatingen en de helft met erythrocytaferese.¹ De primaire uitkomst van deze studie was het aantal behandelingen nodig om de targetwaarde van SF van 50 µg/l te bereiken. De toepassing van erythrocytaferese resulteerde in een daling van het aantal behandelingen met 67% (57% na de correctie voor de initiële waarden van SF en het lichaamsgewicht), alsmede een daling van de behandelingsduur met 42% (30% na correctie). Een post-hoc-analyse van de gegevens liet zien dat patiënten met een lichaamsgewicht hoger dan 75 kg het meeste baat hadden bij het toepassen van erythrocytaferese. Gebaseerd op de resultaten van deze studie zijn voorstellen gemaakt voor erythrocytaferesebehandelregimes tijdens de depletiefase van de behandeling.

- Erythrocytaferese procedures kunnen worden uitgevoerd in een frequentie van eens per 2-3 weken, afhankelijk van de waarde van het hemoglobinegehalte.
- De hoeveelheid van de af te nemen erythrocyten kan individueel worden bepaald, afhankelijk van het totale bloedvolume van een patiënt (bepaald door geslacht, lichaamsgewicht en lengte) en het actuele hematocriet van de patiënt.
- De minimale waarde van post-procedure hematocriet instellen op een ondergrens van 30%, bij voorkeur 32-34%.
- Bij cardiovasculair stabiele patiënten bij een afname van minder dan 500 ml geen substitutie toedienen. Bij afnames boven 500 ml een derde deel van het afgenomen volume compenseren met fysiologisch zout.
- Bij patiënten met cardiale klachten de helft tot het volledige volume compenseren met fysiologisch zout.

IJZERPARAMETERS TIJDENS INITIËLE FASE VAN DE BEHANDELING

Ook zijn de resultaten gepresenteerd van een retrospectieve observationele studie, waarin serumijzerparameters zijn vergeleken bij 12 mannelijke patiënten (zes behandeld met erythrocytaferese en zes met aderlating) tijdens de depletiefase van de behandeling.² De resultaten lieten zien dat gepersonaliseerde erythrocytaferese leidt tot minder uitgesproken daling van het serumhepcidine. Dit zou klinisch relevant kunnen zijn door (hypothetisch) minder ijzerresorptie. Omdat de



FIGUUR 1. Predictiemodel voor aderlating en erythrocytaferese.

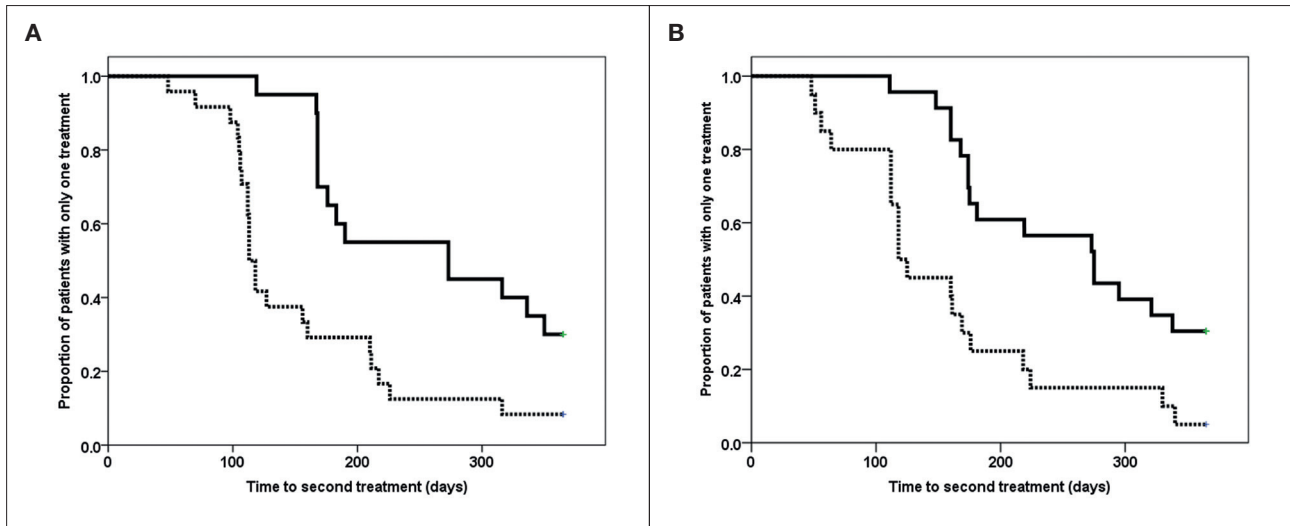
resultaten afkomstig zijn van een retrospectief cohort zal deze waarneming moeten worden bevestigd door middel van een prospectief onderzoek.

HET VOORSPELLEN VAN HET AANTAL BEHANDELINGEN

Het aantal behandelingen benodigd voor de depletiefase kan worden voorspeld aan de hand van een predictiemodel voor zowel de toepassing van aderlating als erythrocytaferese. Dit model is gebaseerd op retrospectieve gegevens van in totaal 97 nieuw gediagnosticeerde patiënten met HH type 1, behandeld met aderlating (54) of erythrocytaferese (43) tot een SF-waarde tussen 50-100 µg/l. Wat betreft erythrocytaferese waren de initiële waarde van SF, initiële waarde van hemoglobine en lichaamsgewicht de beste voorspellers. Voor de aderlating waren dat de initiële waarde van SF en het lichaamsgewicht. Dit model kan behandelaren en patiënten samen helpen om de meest effectieve behandelingsmethode voor een individuele patiënt te selecteren en inzicht geven in kosteneffectiviteit van beide methoden bij de start van de behandeling (zie *Figuur 1*).

ONDERHOUDSFASE VAN DE BEHANDELING

De toepassing van erythrocytaferese in de onderhoudsfase van de behandeling is bestudeerd in een gerandomiseerde 'cross-over'-studie, uitgevoerd in de periode



FIGUUR 2. Kaplan-Meier-curves voor eerste behandeljaar (**A**) en tweede behandeljaar (**B**), waarbij aderlatingbehandeling is aangegeven met de stippellijn en erythrocytaferesebehandeling met de dikgedrukte lijn.

tussen 2008-2011.³ De resultaten laten zien, dat in vergelijking met aderlating, erythrocytaferese het aantal behandelingen per jaar met 42% doet afnemen en het interval tussen twee behandelingen 2,3 maal verlengt (zie *Figuur 2A* en *2B*). Gebaseerd op deze resultaten zijn adviezen opgesteld voor de onderhoudsfase van de HH-behandeling:

- De frequentie van erythrocytaferese behandelprocedures verlagen tot 1-3 procedures per jaar, soms is zelfs één procedure in 1,5 tot twee jaar voldoende.

BIJWERKINGEN VAN DE BEHANDELING

Beide gepresenteerde gerandomiseerde studies lieten geen significant verschil zien in het aantal bijwerkingen tussen beide methoden. Dit komt omdat bijwerkingen zeldzaam zijn en het aantal geïncludeerde patiënten beperkt was.

KOSTEN

Een mogelijk obstakel bij de toepassing van erythrocytaferese wordt gevormd door de kosten van de behandeling. In de eerste gerandomiseerde studie werd aangetoond dat de kosten voor een enkele erythrocytafereseprocedure ruim 3,5 maal hoger zijn dan de kosten voor een aderlatingprocedure. De totale kosten van erythrocytaferese voor de gehele depletiefase zijn echter in dezelfde range, of zelfs lager, in vergelijking met aderlating. Dit is toe te schrijven aan een significante reductie in het totale aantal behandelingen, reiskosten en kosten gerelateerd aan werkverzuim.

Kosten tijdens onderhoudsbehandeling waren hoger bij

toepassing van erythrocytaferese. In deze studie is echter geen rekening gehouden met kosten veroorzaakt door werkverzuim, dit ten gevolge van een grotendeels gepensioneerde populatie. In de toekomst, ten gevolge van vergrijzing en verhoging van de pensioenleeftijd, zullen deze kosten ook een belangrijke rol gaan spelen.

VOORKEUR VAN PATIËNTEN

Ondanks het gegeven dat er geen verschil werd waargenomen tussen kwaliteit van leven in beide studies, gaf 81% van de patiënten een duidelijke voorkeur aan voor de behandeling met erythrocytaferese. De belangrijkste redenen voor keuze van de erythrocytaferese waren hogere effectiviteit en het lagere aantal behandelingen, teruggave van resterende onderdelen van bloed aan de patiënt, minder belasting voor het lichaam en anders, en beter algemeen welzijn na de behandeling in vergelijking met aderlating. Als behandellocatie koos de meerderheid van de patiënten voor de bloedbank (78%). Onderbouwing voor deze keuze was persoonlijke aandacht, vriendelijk en professioneel personeel, en een rustige omgeving.

VERGELIJKEN ERYTHROCYTAFERESE MET ADERLATING

Op basis van de uitgevoerde studies kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

- Minder procedures door middel van gepersonaliseerde erythrocytaferese in beide behandelingsfasen, in het bijzonder bij patiënten met hoger totaal bloedvolume of lichaamsgewicht.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** In vergelijking met aderlating levert de toepassing van gepersonaliseerde erythrocytaferese een significante vermindering van het aantal behandelprocedures.
- 2** De hoeveelheid af te nemen erythrocyten moet individueel worden bepaald en is afhankelijk van het totale bloedvolume en de actuele hematocrietwaarde van de patiënt en kan variëren tussen 300-800 ml.
- 3** In de depletiefase wordt een frequentie van erythrocytaferese procedures geadviseerd van eenmaal in 2-3 weken, afhankelijk van de snelheid van het herstel van het hemoglobinegehalte.
- 4** In de onderhoudsfase wordt de frequentie van erythrocytaferese procedures verlaagd tot 1-3 procedures per jaar, soms tot één procedure in 1,5 tot twee jaar.

- Erythrocytaferese is kosteneffectief in de initiële fase van de behandeling.
- Geen verschil in aantal bijwerkingen tussen beide methoden.
- Voorkeur van patiënten voor erythrocytaferese als behandelmethode.
- Mogelijk positief effect van erythrocytaferese op therapietrouw in beide behandelfases door middel van vermindering van het aantal behandelingen.

CONCLUSIE

Aderlating is nog steeds de meest frequent toegepaste behandeling van patiënten met HH. Gepersonaliseerde erythrocytaferese is echter eveneens een effectieve behandeling met een goede balans tussen effectiviteit, tolerantie en kosten. Gebaseerd op resultaten van in het proefschrift gepresenteerde studies adviseert de ASFA (American Society For Apheresis) in haar richtlijnen gepubliceerd in 2016 op basis van wetenschappelijk bewijs erythrocytaferese te gebruiken als eerstelijns-

behandeling in de initiële fase van de behandeling bij alle patiënten met HH (Category I, Grade 1b).⁴

REFERENTIES

1. Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. *Transfusion* 2012;52(3):470-7.
2. Rombout-Sestrienkova E, Koek GH, Neslo R, et al. Course of iron parameters in HFE-hemochromatosis patients during initial treatment with erythrocytapheresis compared to phlebotomy. *J Clin Apher* 2016 Feb 16 [Epub ahead of print].
3. Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BA, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial. *Transfusion* 2016;56(1):261-70.
4. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 201631(3):149-62.

ONTVANGEN 19 JANUARI 2017, GEACCEPTEERD 24 FEBRUARI 2017.