

BLOEDARMOEDE BIJ DE NIERPATIËNT: KOMT ER EEN PIL?

Inleiding en achtergrond

De nieren zijn niet alleen verantwoordelijk voor de verwijdering van afvalstoffen uit ons lichaam, ze produceren ook een reeks hormonen. Eén van die hormonen is het erythropoietine, dat een belangrijke rol speelt in de aanmaak van rode bloedcellen. Bepaalde cellen in de gezonde nier 'meten' hoeveel zuurstof er nodig is in het lichaam en produceren dan als reactie hierop het erythropoietine. Dit hormoon komt in het bloed terecht en zal dan in het beenmerg zorgen voor een toename in de aanmaak van rode bloedcellen (die zuurstof transporteren in het lichaam).

Door verminderde productie van het erythropoietine in de zieke nieren treedt er bij de meeste patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiebeperking bloedarmoede op. Verlies van bloed in de dialyseleidingen, herhaalde bloedafnames, te forse werking van de bijnieren, verminderde overleving van de rode bloedcellen in de bloedbaan, ... kunnen alle bijdragen tot een verergering van deze bloedarmoede.

Goede correctie van deze bloedarmoede is heel belangrijk: er zijn duidelijk minder frequent hart- en vaatproblemen (minder hartfalen, minder overlijden), minder klachten ten gevolge van opstapeling van afvalstoffen in het lichaam, minder infectierisico en vooral ook een duidelijke toename van de levenskwaliteit. Vroeger werd deze vorm van bloedar-

moede dan ook behandeld - gezien geen voldoende behandeling beschikbaar was - met toedienen van bloed, verkregen van donoren, echter met nood aan heel frequente bloedtransfusie met telkens de nodige risico's (virale infecties, transfusi-reacties) en ook neiging tot ijzeroverbelasting en leverproblemen (in toegevoegd bloed zit veel ijzer).

Sinds 1987 is de farmaceutische industrie erin geslaagd om menselijk erythropoietine na te maken en in grote hoeveelheden te produceren. Hierdoor zijn we momenteel in staat om bij de overgrote meerderheid van de nierpatiënten een duidelijke verhoging van het aantal rode bloedcellen te bereiken.



Beschikbare producten

De eerste preparaten die beschikbaar werden zijn Eprex® (epoetin alpha - Janssen) en Neorecormon® (epoetin beta - Roche). Beide producten zijn in principe gelijkwaardig. Later werd een nieuwe molecule ontwikkeld, met name Aranesp® (darbepoetin alpha - Amgen) waarbij de structuur van het menselijk erythropoietine in het laboratorium werd veranderd door er meer zijtakjes op te plaatsen. Hierdoor blijft het medicament

langer aanwezig in het lichaam en zal het dus langer zijn effect kunnen uitoefenen, wat ons toelaat de tijd tussen twee toedieningen te verlengen. Daar waar de klassieke erythropoïetines wekelijks of verschillende malen per week dienen toegediend te worden, kan men met de nieuwe vorm soms tweewekelijks of maandelijks (zeker bij patiënten die nog niet gedialyseerd worden) de medicatie gaan toedienen. Recent lanceerde Roche het nog langer werkende Mircera® door de epoëtin beta-molecule in te kapselen.

Onderhuids inspuiten (subcutaan - SC) of rechtstreeks in de ader (intraveneus - IV)

Bij hemodialysepatiënten kan de medicatie zowel onderhuids als in de ader worden ingespoten, echter wetende dat de dosis die men in de ader dient in te spuiten ongeveer 30 % hoger ligt dan deze die men onderhuids moet inspuiten. Bij peritoneaal dialysepatiënten of patiënten die ernstige nierfunctiebeperking hebben zonder dialyseenood, gebeurt de toediening vanzelfsprekend onderhuids. Alle hogervermelde producten zijn beschikbaar voor intraveneuze toediening, enkel neorecormon, Mircera en Aranesp kunnen onderhuids worden ingespoten.

Het belang van goede ijzervoorraden

IJzer is noodzakelijk voor de aanmaak van rode bloedcellen in het beenmerg. Zonder ijzer wordt de stimulatie van het beenmerg door erythropoïetine voor de aanmaak van rode bloedcellen sterk beperkt. Bij patiënten met ernstig nierlijden dient dan ook op regelmatige basis de ijzerstatus gecontroleerd te



worden en zo nodig dient te worden gestart met ijzerbehandeling. Alhoewel er veel ijzerpreparaten beschikbaar zijn die via de mond kunnen worden ingenomen, is de opname van dit ijzer in het bloed vaak onvoldoende én zorgen deze middelen voor nogal wat bijwerkingen. Dan zal er gestreefd worden om ijzer rechtstreeks in de ader in te spuiten (onder gecontroleerde omstandigheden). Dit is bijna steeds het geval voor hemodialyse en peritoneaal dialysepatiënten. IJzer wordt door ons in principe niet meer in de spier ingespoten gezien te pijnlijk, te weinig effectief en te veel bijwerkingen.

Streefwaarde van het hemoglobine (hoeveelheid rode bloedcellen)

Volgens de definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie spreken we van bloedarmoede als het hemoglobine minder is dan 13 g/dL bij mannen en vrouwen na de menopauze en minder is dan 12 g/dL bij vrouwen voor de menopauze. Als we dit toepassen op alle patiënten wiens nieren minder dan 25 % restfunctie hebben voldoet ongeveer 90 % van deze groep aan de voorwaarden voor bloedarmoede.

Bij erythropoïetinebehandeling is het niet de bedoeling om de hemoglobinewaarden te doen stijgen tot 'normale waarden'. Verschillende studies hebben aangetoond dat zelfs een gedeeltelijke correctie van de bloedarmoede bij patiënten met nierproblemen een belangrijke invloed heeft op de hart- en vaatzieken en ook op de levenskwaliteit. Hierbij komt nog dat het nastreven van 'normale' hemoglobine waarden aanleiding kan geven tot een hoger aantal bijwerkingen van erythropoïetine behandeling (zoals hoge bloeddruk, thrombose neiging, ...). Daarom wordt in overeenstemming met internationale richtlijnen, opgesteld door experts in dit gebied aan de hand van

de beschikbare studies, gestreefd naar een hemoglobinewaarde tussen de 10.5 en 11.5 g/dL. Deze streefwaarde is een compromis tussen maximale voordelen, minimale nadelen en beperking van de hoge kosten van erythropoietine behandeling.

Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen zijn hoge bloeddruk en de gevolgen van die hoge bloeddruk (bv. hoofdpijn, hartkloppingen). Omdat erythropoietine in sommige gevallen ook een invloed kan hebben op de stimulatie van de witte bloedcellen in het beenmerg kunnen zeldzaam ook wat griepale symptomen optreden (spierpijn, lichte koorts, griepig zijn).

Zeer zeldzaam werd de vorming van antilichamen tegen het ingespoten erythropoietine beschreven, maar dan vooral bij de onderhuidse toediening. Hoewel dit beschreven werd bij alle drie de beschikbare producten, was dit vooral aanwezig bij Eprex® indien onderhuids toegediend. Daarom ook werd beslist om Eprex® behandeling enkel rechtstreeks in de ader toe te laten. De symptomen van dergelijke antilichamen zijn ernstige bloedarmoede met nood aan frequente bloedtransfusies.

Maatregelen voor de bewaring en transport

De samenstelling en de eigenschappen van elk merk erythropoietine kunnen veranderen tijdens blootstelling aan warmte. Vandaar dat door de farmaceutische industrie en de artsen zeer sterk de nadruk gelegd wordt op het bewaren van de 'koude keten', Dit wil zeggen dat tijdens het transport het medicament koel moet worden gehouden (speciale zakken of containers zijn hiervoor beschikbaar) en dat bij thuiskomst het me-

dicament direct in de koelkast wordt geplaatst. Bij hemodialysepatiënten wordt erythropoietine op de dialyse toegediend.

Kostprijs

De kostprijs van deze behandeling is hoog. De prijs voor de behandeling van een patiënt met een standaard startdosis van erythropoietine is ongeveer 2500 euro op jaarbasis. Indien hogere dosissen nodig zijn kan dit oplopen tot jaarlijks 16000 euro. Gezien de hoge kostprijs, het belang van een goede aflevering en de misbruiken van dit product wordt het dan ook enkel afgeleverd in strik gecontroleerde omstandigheden via de ziekenhuisapotheek.

Toekomst?

In de laatste 25 jaar is er weinig veranderd in de behandeling van bloedarmoede door nierfalen. Sinds een paar jaar gebruiken een paar firma's een andere invalshoek.

In cellen van onder andere de nieren speelt een molecule (hypoxie-inducible factor) een belangrijke rol in de regeling van de aanmaak van bloed. Indien het bloed voldoende zuurstofrijk is, bindt die factor zich met zuurstof, wordt die inactief en gebeurt er verder niks. Wanneer er door omstandigheden echter zuurstof te kort is in het bloed blijft de factor actief en wordt een uitgebreid mechanisme opgestart om opnieuw bloed aan te maken. Daardoor wordt meer EPO geproduceerd (ook in de lever), wordt ijzer beter geabsorbeerd uit de darm, maakt het beenmerg beter bloed aan, enz.

De werking van dit systeem zorgt er voor dat wanneer we bloed verliezen, en er dus zuurstof tekort is, er opnieuw bloed wordt aangemaakt. Of ook wanneer we

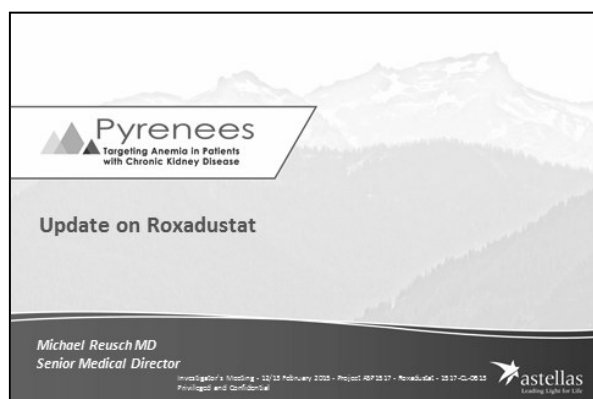
op grote hoogte verblijven met minder zuurstof in de lucht.

Het is logisch dat wanneer we de binding tussen de moleculen en zuurstof zouden blokkeren en die factor dus actief blijft, de aanmaak van bloed niet wordt geremd. Een paar firma's hebben zo'n blokkerende stof gevonden. Momenteel lopen wereldwijd talrijke studies bij patiënten met nierfalen om de werking van deze medicamenten-in-ontwikkeling verder te onderzoeken.

Indien deze studies positief blijken, kan het best zijn dat er binnen een jaar of 3-4 voor het eerst sinds de introductie van EPO een nieuwe behandeling voor bloedarmoede door nierfalen beschikbaar is.

Die behandeling zou een aantal voordelen kunnen hebben:

1. Het is een pil, die 3x/week wordt ingenomen (dus geen inspuitingen meer)
2. Er is geen koude-keten meer nodig, want het medicament is stabiel op kamertemperatuur
3. Er zouden minder nevenwerkingen zijn dan de EPO-producten op vlak van hart- en vaataandoeningen (minder hoge bloeddruk, minder tromboses)
4. Er zou misschien minder ijzer moeten worden geven, gezien de opname van ijzer verbetert.



Ons centrum neemt deel aan één van deze interessante en hopelijk veelbelovende studies (de Pyrenees-studie, genoemd naar de bergketen, met het product Roxadustat®).

En de sport?

Spreeken over EPO en aanverwanten kan nauwelijks zonder ook aan de sport te denken. Alle behandelingen tegen bloedarmoede kunnen ook prestatie bevorderend werken, omdat ze de zuurstoftransportcapaciteit van het lichaam verhogen. Daarom zijn ze populair in duursporten, zoals -maar niet exclusief- het wielrennen.



De lijst van renners die misbruik hebben gemaakt van EPO, CERA, Hematide® (eind 2013 van de markt gehaald wegens ernstige bijwerkingen), bloedtransfusies is impressionant. Notoire namen: Steven Rooks (één van de eersten in 1989), Claudio Chiappucci, Bjarne Riis, Eric Zabel, Laurent Brochard, Richard Virenque, Alex Zülle, Stuart O'Grady, Lance Armstrong, Marco Pantani, Frank Vandenbroucke, Mario De Clercq, Johan Museeuw, Raimundo Rumsas, Dave Bruylandts, Oscar Camenzind, Filip Meirhaeghe, David Millar, Roberto Heras, Iban Mayo, Thomas Dekker, Manuel Beltran, Danilo Di Luca, Mikel Astarloza, Bobby Julich, Jacky Durand, Ryder Hesjedal, Rolf Sorensen, Michael Rasmussen, Mario Cipollini, Laurent Jalabert, ...

Bloeddopers zijn onder andere Alexander Vinokourov, Andrey Kashechkin, George Hincapie, Levi Leipheimer, Michael Boogerd, ...

We kunnen hier onmogelijk ook de mindere goden die zich bezondigden opsommen, anders wordt dit artikel -écht waar- 10 pagina's en meer.

Gezien de nieuwste substanties nog niet op de markt zijn, is het onduidelijk of deze ook al opduiken in het peloton, maar

ik vermoed dat het de meesten onder ons zou verbazen indien niet, ...

We kunnen er ons aan verwachten dat de reeds ellenlange lijst met verboden substanties van het WADA er straks nog een paar meer zal tellen.

Stefaan Maddens

Met dank aan dr. G. De Schoenmakere