

CNI en anemie. Dr. Robert Rutsaert

*Anemie draagt bij tot de symptomatologie van het uremisch syndroom.
Anemie kan ontstaan vanaf een creatinineklaring $<60\text{ml/min/1,73m}^2$.
Anemie leidt tot hypertrofische cardiomyopathie en verhoogde cardiovasculaire sterfte.*

Epo-behandeling:

- sluit eerst andere oorzaken van anemie uit*
- start zodra $\text{Hb} < 11\text{g/dl}$*
- streef naar $\text{Hb} 11\text{-}12\text{g/dl}$*
- combineer steeds met ijzerpreparaat*
- pas de dosis niet sneller dan om de 4 weken aan; vermijd jojo-effecten*
- dosisaanpassingen met $\pm 25\%$ per keer*

Anemie is een belangrijke verwikkeling van chronische nierinsufficiëntie. Ze ontstaat progressief naarmate de **GFR onder de $60\text{-}45\text{ ml/min/1,73m}^2$** daalt. Bij sommige nierziekten zoals polycystische nefropathie kan het Hb langer normaal of zelfs verhoogd blijven. Vaak is de anemie mee verantwoordelijk voor een aantal **symptomen** van het uremisch syndroom zoals anorexie, vermoeidheid, concentratiestoornissen, zwaktegevoel, slaapstoornissen, verminderde sexuele en cognitieve functie, verminderde inspanningstolerantie, dyspnoe. Onvoldoende behandelde anemie leidt tot **hypertrofische cardiomyopathie**, een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor voor ritmestoornissen en plotse dood, en versnelde achteruitgang van de nierfunctie. Voor elke Hb-daling met 1g/dl is er een evenredig **verhoogde cardiovasculaire sterfte**. De impact van een Hb-daling met $0,5\text{g/dl}$ is evenwaardig aan een verhoging van de systolische bloeddruk met 5mmHg .

De anemie bij chronische nierinsufficiëntie is typisch een normochrome, normocytaire anemie. De verminderde erythropoïetineproductie door de nier is de belangrijkste oorzaak. Andere **oorzaken van anemie** moeten uitgesloten en zo nodig behandeld worden, pas daarna is een behandeling met erythropoïetine aangewezen. Een (dure) behandeling met erythropoïetine zal bovendien geen optimaal rendement kennen indien bv. een ijzerdeficiëntie niet of onvoldoende behandeld blijft. Men zal des te meer bedacht zijn op een andere oorzaak voor de anemie naarmate de ernst van de anemie niet conform is met de graad van nierinsufficiëntie.

DD: ijzergebrek (cave occult bloedverlies!, menses, bloednames), vitamine B12 deficiëntie, foliumzuurdeficiëntie, myeloom, hemolyse, hemoglobinoopathieën, myelodysplasie, beenmergfibrose, acute of chronische inflammatie, aluminiumintoxicatie, ...

Dankzij het ter beschikking komen van recombinant erythropoïetine hebben patiënten met chronische nierinsufficiëntie nauwelijks nog transfusies nodig en is hun levenskwaliteit manifest verbeterd met minder dyspnoe, betere inspanningstolerantie, minder linker ventrikelhypertrofie. Ook een gunstig effect op de soms erg storende pruritus is waargenomen.

Erythropoïetine wordt in België terugbetaald bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie met een creatinineklaring $<45\text{ ml/min}$ om het hematocriet tussen 30 en 35% te houden. Het moet (vandaag) worden voorgeschreven door de specialist en kan alleen in een ziekenhuisapotheek worden afgeleverd.

Men start een erythropoïetinebehandeling gewoonlijk wanneer het $\text{Hb} < 10,5\text{-}11\text{g/dl}$.

De meest praktische toedieningswijze bij predialysepatiënten is de subcutane injectie, bij voorkeur in de dij. Patiënten kunnen dit desgewenst, na een korte instructie zelf uitvoeren. Bij dialysepatiënten kan het geneesmiddel ook IV tijdens de dialysesessie worden gegeven al is volgens een aantal studies de SC toediening efficiënter.

De **startdosis** bedraagt bv. voor epoëtine-alfa ongeveer 150 E/kg (afgerond)/week, voor epoëtine-beta 60 E/kg/week en voor darbepoëtine-alfa +/- 1x0,75µg/kg (afgerond) om de 2 weken.

Naarmate men de behandeling vroeger, d.w.z. bij een hoger Hb, begint kan een lagere startdosis gehanteerd worden. Jammer genoeg wordt de behandeling nog steeds eerder te laat gestart.

Omdat het enige tijd vergt vooraleer de verhoogde aanmaak van rode bloedcellen zich in het perifere bloed weerspiegelt, wordt de dosis in principe niet sneller dan **één maal per maand aangepast**. Men streeft naar een **Hb van 11-12g/dl**, bij voorkeur te bereiken binnen de 2-3 maanden. Sommigen menen dat nog hogere waarden moeten worden nagestreefd. Dit kan echter vnl. bij dialysepatiënten aanleiding geven tot acute thrombotische verwikkelingen (bv. AV-fistel occlusie) en deze strategie wordt nu sterk afgeraden. Slechts in uitzonderlijke individuele gevallen kan het verantwoord zijn om wat hogere Hb-waarden na te streven (jong, actief, sport, geen cardiovasculaire problemen) en men mag zeker niet streven naar Hb-waarden van >13g/dl.

Indien het Hb met minder dan 1g/dl stijgt op 4 weken dan wordt de dosis met 25% verhoogd. Een te snelle stijging van het Hb met bv. meer dan 2g/dl over 4 weken moet vermeden worden. Best wordt daarom 2 weken na de start al een Hb-controle ingelast. Indien het Hb>12,5g/dl wordt de dosis met 50% gereduceerd of wordt de toediening tijdelijk onderbroken en nadien herstart aan een 25% lagere dosis.

Zodra het hemoglobine gestabiliseerd is op de streefwaarde kan men overschakelen op de dubbele dosis om de 2 weken voor epoëtine-alfa (ev. later ook x4 om de 4 weken hoewel niet voorzien op de bijsluiter), of om de 4 weken voor darbepoëtine. Ook methoxypolyethyleenglycol-epoëtine-beta wordt om de 4 weken toegediend. Indien gedurende enkele maanden stabiele streefwaarden bereikt zijn kan geprobeerd worden om de dosis licht (+/-10%) te reduceren, zonder dat dit noodzakelijkerwijze tot een Hb-daling leidt. Er zijn geen majeure medische redenen om het ene product boven het andere te verkiezen en dus kan de prijs mee beslissend zijn.

Buiten enige lokale irritatie bij de SC toediening zijn er bij correcte dosering geen frequente **nevenwerkingen**. Wel blijkt bij 20-30 % der patiënten de bloeddruk op te lopen, mogelijk door verhoogde perifere weerstand. Bij patiënten met epilepsie zou de convulsiedrempel wat kunnen verlaagd worden. In zeer uitzonderlijke gevallen ontstaan anti-epo antistoffen die tot pure red cell aplasie kunnen aanleiding geven. Het blijft een open vraag of zeer hoge epoëtinespiegels een directe rol kunnen spelen in endotheelbeschadiging en thrombotische processen, of andere proliferatieve eigenschappen hebben.

Men beoogt dus een evenwicht tussen verbeterde levenskwaliteit, het vermijden van transfusies en het risico op soms levensbedreigende verwikkelingen.

De verhoogde bloedaanmaak leidt tot een verhoogd ijzerverbruik en vrijwel steeds tot **functioneel ijzertekort**. Optimale ijzersubstitutie is noodzakelijk van in het begin of voor de start van de behandeling. Dit ijzertekort wordt geëvalueerd aan de hand van de transferrine saturatie (moet >20%), het ferritinegehalte (moet >100ng/ml), het percentage hypochrome rode bloedcellen (moet <6%) en de reticulocyttaire hemoglobine content (moet >27pg/cel). Initieel bepalen we deze parameters maandelijks, na stabilisatie om de 3 maanden. Ze zijn

maar te interpreteren buiten episodes van inflammatie-infectie en minstens 1-2 weken na een IV ijzertoediening.

De omslachtige toediening van de IV ijzerpreparaten, hun hoge kostprijs (niet terugbetaald), en het uitputten van het vaatbed wettigen om bij predialysepatiënten steeds eerst de orale ijzertoediening uit te proberen. Bv. beginnen met +/- 100mg elementair ijzer po, nuchter, en zo nodig langzaam op te drijven tot 3x per dag, in te nemen tussen de maaltijden. Hoge doses van perorale preparaten kunnen gastro-intestinale nevenwerkingen hebben die kunnen bijdragen tot het ontstaan van malnutritie. Het heeft geen zin om het ijzer dan tijdens de maaltijden te laten innemen omdat de absorptie ervan dan ook sterk gereduceerd wordt. Indien de orale toediening niet getolereerd wordt of onvoldoende effect heeft, wat meestal het geval is eens dialyse gestart is, dan moet het tekort worden aangevuld met een IV preparaat (IM ijzertoediening is uit den boze). We geven de voorkeur aan de intraveneuze toediening van ijzersaccharaat (Venofer). In tegenstelling tot de vroegere dextraanbevattende parenterale ijzerpreparaten worden hiermee vrijwel geen allergische reacties gezien en wordt dit product goed verdragen. Na een oplaadschema wordt maandelijks (ev. om de 2 maanden) een onderhoudsdosis toegediend. Doseringen van 100mg kunnen in trage IV bolus worden toegediend. Hogere doseringen van bv. 200mg per keer worden best toegediend d.m.v. een kortlopend infuusje (oplossen uitsluitend in fysiologisch) of via trage IV injectie. IJzertoediening wordt best tijdelijk onderbroken bij intercurrente bacteriële infecties.

Tijdig opsporen en behandelen van de anemie is een essentieel onderdeel van het beleid bij een patiënt met chronische nierinsufficiëntie. Voornamelijk in het predialysestadium zijn vroege verwijzing en daarna goede afspraken voor follow-up tussen huisarts en specialist noodzakelijk.

Productnamen :

epoëtine-alfa Eprex® spuitamp IV-SC van 1.000 IE (0,5 ml); 2000 IE (0,5 ml); 3.000 IE (0,3 ml); 4000 IE (0,4 ml); 6.000 IE (0,6 ml); 8.000 IE (0,8 ml); 10.000 IE (1 ml); 40.000IE (1ml)

epoëtine-beta Neorecormon® amp. IV-SC van 500 IE (0,3ml) ; 1000 IE (0,3ml); 2000 IE (0,3ml); 3000 IE (0,3ml); 4000 IE (0,3ml); 5000 IE (0,3ml); 6000 IE (0,3ml); 10.000 IE (0,6ml) ; 20.000 IE (0,6ml) ; 30.000 IE (0,6ml)
cartouches van 10.000 IE, 20.000 IE; 60.000 IE

epoëtine-omega nog niet ter beschikking

darbepoëtine-alfa Aranesp® spuitamp. van 10µg (0,4ml) ; 15µg (0,375ml) ; *20µg (0,5ml) ; 30µg (0,3ml) ; *40µg(0,4ml) ; 50µg (0,5ml) ; *60µg (0,3ml) ; *80µg (0,4ml) ; *100µg (0,5ml) ; *150µg (0,3ml) ; *300µg (0,6ml) ; 500µg (1ml).
(*= ook beschikbaar met autoinjector 'SureClick')

conversie: weekdosis rHuEPO in IE / (175 à 200) = weekdosis darbepoëtine in µg

methoxypolyethyleenglycol-epoëtine-beta

Mircera® spuitamp.IV-SC van 50µg/0,3ml ; 75µg/0,3ml ; 100µg/3ml ; 150µg/0,3ml ; 200µg/0,3ml ; 250µg/0,3ml

ijzersaccharaat Venofer® amp. van 100mgFe²⁺/5ml

ijzergluconaat Losferron® bruistabl. 695mg (80mgFe²⁺)

ijzerpolysaccharaat Ferricure® caps. 326mg (150mgFe²⁺)

ijzersulfaat Fero-Gradumet® compr. ret. 525mg (105mgFe²⁺)

ijzersulfaat + vit C Fero-Grad 500® compr. 525mg (105mgFe²⁺)