

Oude liefde roest niet, ijzer wel: de protonpompremmer bij preventie van ijzerstapeling

The proton pump inhibitor in prevention of iron overload

A.J. van Vuren¹, prof. dr. B.J. Biemond², dr. J.L. Kerkhoffs³, dr. S.E.M. Schols⁴, dr. A.W. Rijnveld⁵, dr. E.J. van Beers⁶

SAMENVATTING

Ijzerstapeling is een groeiend en onderschat probleem in de hematologie. Naast ijzerstapeling door frequente bloedtransfusies ontwikkelt ook het merendeel van de patiënten met erfelijke, niet-transfusie-afhankelijke anemieën ijzerstapeling. Ijzerchelatie-therapie is voor deze patiëntengroep op dit moment de enige behandelingsmogelijkheid. De toxiciteit van deze behandeling is aanzienlijk en de kosten zijn hoog. Er is geen alternatieve behandeling voor die patiënten met anemie die ijzerchelatie niet verdragen. Protonpompremmers (PPI) zijn in staat om de ijzeropname uit het maagdarmkanaal te verlagen door het creëren van een meer basisch milieu. Behandeling met PPI's is effectief gebleken bij patiënten met erfelijke hemochromatose. Observaties in de klinische praktijk laten zien dat PPI's ook de ijzeropname verminderen bij patiënten met niet-transfusie-afhankelijke erfelijke anemie. Het veiligheidsprofiel, mits voorgeschreven voor een juiste indicatie, van PPI's is gunstig. PPI's zouden een plaats kunnen krijgen in een vroeger stadium van behandeling van ijzerstapeling, of naast ijzerchelatie bij ernstigere stapeling. Op dit moment wordt in vijf Nederlandse centra, gespecialiseerd in het behandelen van erfelijke anemie, het 'PPI Shine Again'-onderzoek uitgevoerd, een

multicenter placebogecontroleerd fase 3-onderzoek naar de effectiviteit van esomeprazol bij de preventie en/of behandeling van ijzerstapeling bij erfelijke, niet-transfusie-afhankelijke anemie. De resultaten worden in het voorjaar van 2021 verwacht. (NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:272-9)

SUMMARY

Iron overload is an emerging and underestimated problem in treatment and management of hematologic diseases. Usually, iron overload develops after regular blood transfusion, but also patients with hereditary, non-transfusion-dependent anemia develop iron overload. Iron chelation therapy is currently the only available treatment modality. Treatment-related toxicity is a major concern and the treatment itself is expensive. There is no alternative treatment available for patients not tolerating iron chelation therapy. Proton pump inhibitors (PPI) decrease iron absorption from the gastro-intestinal tract due to creation of a more basic environment. Treatment with PPIs is effective in patients with hereditary hemochromatosis. Current, although limited, experience with PPIs in patients with hereditary, non-transfusion-dependent anemia shows that PPIs are effective in prevention of iron absorption. PPIs, if prescribed for a clear

¹PhD-student, internist in opleiding, UMC Utrecht, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, ⁴internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, ⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, ⁶internist-hematoloog, Van Creveldkliniek, DIGD, UMC Utrecht.

Correspondentie graag richten aan mw. A.J. van Vuren, Van Creveldkliniek, UMC Utrecht, Huispost C01.425, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel.: 088 755 84 50, e-mailadres: a.j.vanvuren@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het 'PPI Shine Again'-onderzoek (NTR6836) wordt gefinancierd met de Goed Gebruik Geneesmiddelen-beurs van ZonMW en het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Trefwoorden: erfelijke anemie, hemolyse, ijzerstapeling, protonpompremmer

Keywords: hemolysis, hereditary anemia, iron overload, proton pump inhibitor

ONTVANGEN 8 FEBRUARI 2019, GEACCEPTTEERD 23 APRIL 2019.

indication, have a favorable safety profile. PPIs might be applicable in an earlier phase of iron loading, or as add-on therapy in those patients already treated with iron chelation therapy.

Currently, the PPI Shine Again study is being conduc-

ted, a phase 3 multicenter placebo-controlled trial investigating the efficacy of esomeprazole in prevention and/or treatment of iron overload in patients with hereditary, non-transfusion-dependent anemia. Results are expected at spring 2021.

INLEIDING

Bijna één miljard mensen wereldwijd hebben een afwijking in de ijzerhomeostase, leidend tot anemie of hemochromatose.¹ IJzer is een essentiële voedingsstof die onderdeel is van fundamentele biochemische reacties. Voor de dagelijkse productie van rode bloedcellen is onder fysiologische omstandigheden 25 mg ijzer nodig. Dit ijzer is afkomstig van ijzer dat wordt opgenomen vanuit de darm (1-2 mg), ijzer dat wordt gerecycled vanuit rode bloedcellen door macrofagen in de milt en lever (20-25 mg) en ijzer uit opslag.² Het lichaam heeft geen mechanisme om ijzer actief uit te scheiden. De tendens om ijzer vast te houden geeft een risico op het ontwikkelen van ijzerstapeling en daaraan gerelateerde toxiciteit.¹ Zowel patiënten met hereditaire hemochromatose als patiënten met erfelijke anemieën zonder transfusie-afhankelijkheid ontwikkelen met name hepatogene ijzerstapeling. Hepcidine speelt een sleutelrol in het proces van ijzerstapeling.³ Hepcidine zorgt voor degradatie van de ijzer-exporter ferroportine en remt daarmee de ijzeropname vanuit de darm en ijzerrecycling vanuit de opslag (zie *Figuur 1A*).² Anderzijds leidt de aanwezigheid van minder hepcidine tot meer ijzerabsorptie via de darm. Bij patiënten met hereditaire hemochromatose leidt genetische inactivatie van één van de moleculen van de hepcidine-activatieroute via remming van BMP-SMAD-signalering tot een verlaagde expressie van hepcidine in de lever.⁴ De meest voorkomende mutaties bij hereditaire hemochromatose zijn gelegen in het HFE- (Hereditary Fe), hemoferrine-, hepcidine- of transferrine receptor 2-gen. Erfelijke hemolytische of dyserythropoëtische anemieën worden gekenmerkt door de aanwezigheid van een toegenomen erythropoëtische respons, effectief of ineffectief.⁵ Erytroferrone wordt geproduceerd door erytroblasten in respons op erythropoëtine.⁶

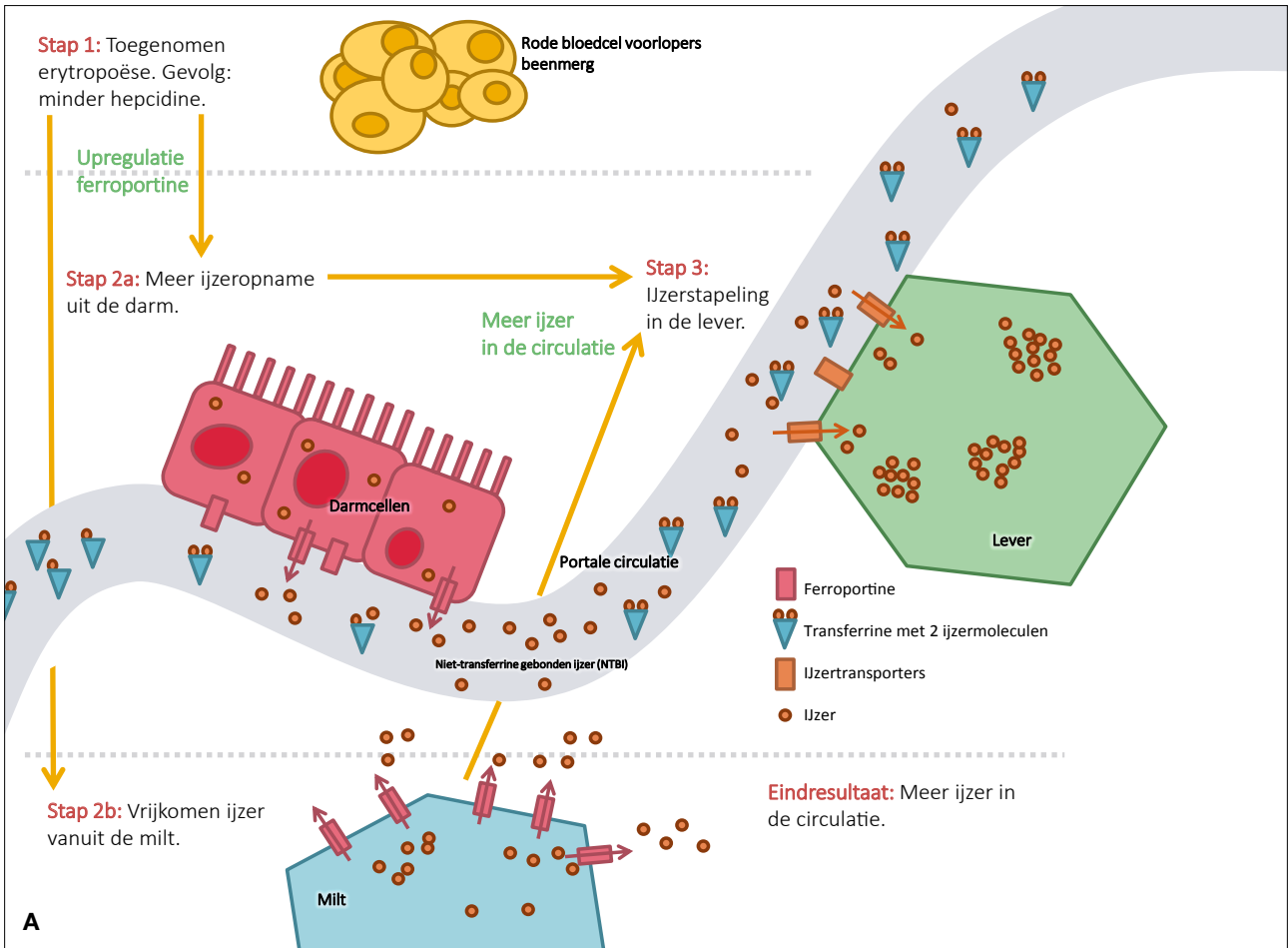
Erytroferrone verlaagt de hepatische hepcidine-expressie ook via remming van de BMP-SMAD-signaleringsroute.⁷ Dus zowel hereditaire hemochromatose als erfelijke, niet-transfusie-afhankelijke anemieën leiden tot een vorm van ijzerstapeling met relatief lage hepcidinewaarden, wat resulteert in inadequaat hoge opname van ijzer uit de darm.

OMVANG PROBLEEM

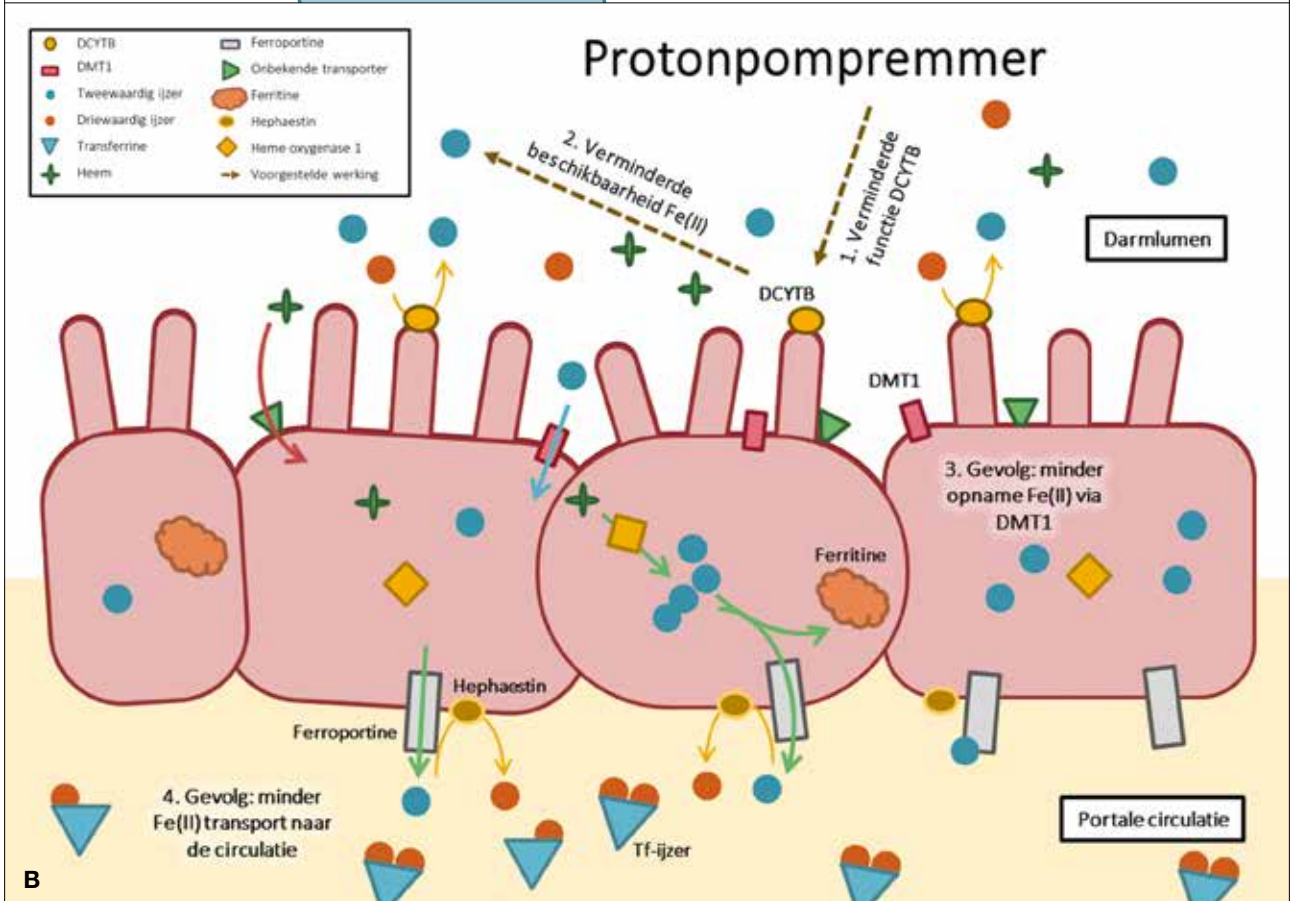
Ijzerstapeling is een groeiend en onderschat probleem binnen de gezondheidszorg. Vijfenzestig procent van de patiënten met een erfelijke hemolytische anemie, die nooit zijn getransfundeerd, heeft ijzerstapeling in de lever.⁸ De stapeling van ijzer bij niet-transfusie-afhankelijke erfelijke hemolytische anemieën verloopt trager dan bij transfusie-afhankelijke anemieën. De opname van ijzer uit de voeding is toegenomen tot 3-10 mg per dag (1-3 g per jaar). Dit resulteert bij patiënten met een niet-transfusie-afhankelijke thalassemie (NTDT) in een gemiddelde jaarlijkse toename van de 'liver iron content' (LIC), gemeten met MRI, van 0,5 mg ijzer per gram drooggewicht (dw).⁹ Ijzerstapeling is daarmee een langzaam progressief proces, dat uiteindelijk kan leiden tot ernstige ijzerstapeling in de lever en andere organen met daaraan gerelateerde toxiciteit. NTDT-patiënten die niet worden behandeld met ijzerchelatie bereiken een gemiddelde LIC-waarde van 7-15 mg Fe/g dw op de volwassen leeftijd. Het is onbekend bij welke LIC-waarde het afkappunt ligt voor het ontwikkelen van morbiditeit. Waarschijnlijk speelt leeftijd hierbij een grote rol. Onderzoek heeft aangetoond dat bij NTDT-patiënten die nooit ijzerchelatie hebben gehad met LIC-waarden vanaf 3-5 mg Fe/g dw reeds meer morbiditeit aanwezig is, inclusief ernstige vasculaire, endocriene en botproblematiek.¹⁰

FIGUUR 1. Ijzertransport vanuit de darm. **A.** Stapsgewijze, gesimplificeerde weergave van de rol van toegenomen erythropoëse in het kader van chronische anemie op het ijzermetabolisme. **B.** De rol van ferrireductases en transporters in de absorptie van ijzer door de enterocyten. Weergave van de darmmucosa met ijzertransportmechanismen aan de zijde van het darmlumen en de zijde van de portale circulatie. Stapsgewijze toelichting op het voorgestelde werkingsmechanisme van de protonpompremmer in de vermindering van de ijzerabsorptie.

DCTB= 'duodenal cytochrome b', *DMT1*=divalente metaal transporter 1.



A



B

Ijzestapeling bij NTDT wordt veelal als model gebruikt voor ijzestapeling ten gevolge van een (ineffectieve) erythropoëse of chronische hemolyse met toegenomen erythropoëse. Meerdere internationale richtlijnen onderstrepen het belang van monitoring en behandeling van ijzestapeling bij NTDT, waarbij deferasirox (Exjade®) het middel van eerste keuze is.¹¹⁻¹³ Deferoxamine (Desferal®) en deferipron (Ferriprox®) zijn alternatieve preparaten. Het THALASSA-onderzoek, het grootste en eerste onderzoek bij NTDT-patiënten naar de effectiviteit van deferasirox, heeft laten zien dat deferasirox een significante reductie geeft van de LIC na 12 maanden behandeling bij patiënten ouder dan 10 jaar en een uitgangslIC-waarde boven 5 mg Fe/g dw.^{9,14} De LIC daalde met 3,8 mg Fe/g dw (SD±3,6) van een gemiddelde uitgangswaarde van 14,6 mg Fe/g dw na een jaar behandeling met deferasirox 10 mg/kg per dag. In de placebogroep steeg de LIC gemiddeld met 0,4 (SD±3,7) mg Fe/g dw. Ernstige bijwerkingen werden alleen gerapporteerd bij patiënten behandeld met deferasirox. Het extensieonderzoek van het THALASSA-onderzoek (twee jaar behandeling) liet zien dat doorgaande behandeling een verdere daling van de LIC geeft. Bijwerkingen van deferasirox in de twee onderzoeksjaren werden gezien bij 32% van de patiënten.^{14,15} Farmaco-economische analyses naar deferasirox bij NTDT-patiënten ontbreken. Het klinische effect van minder ijzestapeling door behandeling met deferasirox bij NTDT-patiënten is niet systematisch onderzocht, maar observationele onderzoeken suggereren een belangrijk klinisch effect.^{16,17}

In 2017 gebruikten 642 patiënten in Nederland deferasirox. Een jaar behandeling van een volwassene met laag gedoseerd deferasirox (7 mg/kg) kost ongeveer 14.000 euro. De totale kosten voor alleen de medicatie bedroegen in 2017 6 miljoen euro.¹⁸ Meer dan 80% van de behandelde patiënten heeft een hemolytische of dyserythropoëtische erfelijke anemie; een schatting is dat omstreeks de helft van deze patiënten niet-transfusie-afhankelijk is. Bovendien is juist in deze groep patiënten met niet-transfusie-afhankelijke anemie onderdiagnostiek en onderbehandeling van ijzestapeling een groot probleem. In de dagelijkse praktijk is de toxiciteit van de behandeling met deferasirox aanzienlijk. In 2016 is er naast het dispergeerbare tablet van deferasirox ook een filmomhulde tablet beschikbaar gekomen met een verhoogde biologische beschikbaarheid. Gastro-intestinale bijwerkingen komen minder voor bij behandeling met het filmomhulde tablet (137 per 100 patiëntjaren) dan in de groep behandeld met dispergeertabletten (153 per 100 patiëntjaren).¹⁹ Gastro-intestinale klachten zijn veelal dosisafhankelijk. Nefrotoxiciteit, waaronder acute en chronische daling van de glomerulaire filtratie (GFR) met proteïnurie, is een veel gerapporteerde bijwerking van deferasirox. De exacte oor-

zaken, epidemiologie en uitkomsten zijn niet goed bekend, en deze zullen ook veranderen als jonge patiënten langduriger worden behandeld en meer oudere patiënten de behandeling starten met deferasirox.²⁰ De fase 2- en 3-onderzoeken met deferasirox rapporteerden een niet-progressieve stijging van het serumcreatinine (meer dan een derde toename ten opzichte van start) bij een derde van de patiënten.²¹⁻²³ Nefrotoxiciteit is veelal niet progressief en reversibel na het staken van de behandeling. Er werden geen verschillen gezien in nefrotoxiciteit tussen de dispergeerbare en filmomhulde tabletten.¹⁹ Alternatieve behandeling voor patiënten met erfelijke anemieën bij het niet verdragen van de ijzerchelatoren is op dit moment niet beschikbaar.

PROTONPOMPREMING

Niet-heem ijzer in voedsel bestaat voornamelijk uit driewaardig (Fe^{3+}) ijzer. Enterocyten nemen ijzer uit de darm op via divalent metaaltransporter 1 (DMT1). Fe^{3+} wordt in de darm opgepikt door ferrireductases aan de apicale zijde van de enterocyten, waaronder duodenaal cytochrom b. Bij aanwezigheid van een protonengradiënt kunnen deze enzymen Fe^{3+} naar Fe^{2+} (tweewaardig ijzer) reduceren. Fe^{2+} kan vervolgens via DMT1 worden opgenomen in de enterocyten. De aanwezigheid van een zure omgeving, en daarmee protonen, is noodzakelijk voor het in oplossing houden van de ijzerzouten in het darmlumen en de functie van de extracellulaire ferrireductases. PPI's genereren een meer basische omgeving en belemmeren daarmee het proces van ijzeropname. Eenmaal in de enterocyt kan het ijzer in de cel aanwezig blijven, worden opgeslagen in ferritine of worden geëxporteerd naar de circulatie via ferroportine (FPN1). Hephaestin, een enzym aan de basolaterale zijde van de cel, zet Fe^{2+} om naar Fe^{3+} , waarna het kan binden aan transferrine. Heem ijzer in voedsel wordt via een nog onbekende transporter opgenomen in de enterocyt. Intracellulair wordt heem afgebroken door heem oxygenase 1 waarbij ijzer vrijkomt (zie *Figuur 1B* op pagina 274).^{2,24}

MAAGZUUR EN IJZERABSORPTIE

De invloed van verschillende hoeveelheden maagzuur op de ijzerabsorptie wordt geïllustreerd in meerdere onderzoeken. Bij patiënten zonder maagzuurproductie (achloorhydrie) was de opname van ijzer uit voedsel slechts 1%, afgezet tegen 56% bij ijzerdeficiënte patiënten met normale tot hoge maagzuurproductie.²⁵ Remming van maagzuurproductie met de H_2 -receptorantagonist cimetidine resulteerde in 65% minder ijzerabsorptie uit voedsel.²⁶ Experimenten met ratten laten zien dat remming van maagzuur met de H_2 -receptorantagonist ranitidine gedurende 28 dagen resulteerde in een afname van de hoeveelheid ijzer in de lever met 40% in vergelijking

met gezonde controles.²⁷ Bij ijzerdeficiënte ratten voorbehandeld met omeprazol halveerde de ijzeropname uit voedsel.²⁸ PPI's zijn de meest krachtige maagzuurremmers; esomeprazol wordt gezien als de meest effectieve PPI die op dit moment verkrijgbaar is.²⁹ Uit farmacokinetische gegevens is bekend dat na vijf dagen 40 mg esomeprazol de pH in de maag bij patiënten met refluxziekte wordt verhoogd tot een waarde boven 4 gedurende gemiddeld 17 uur per dag. Deze dosering houdt de pH boven 4 bij 97%, 92% en 56% van de patiënten voor een minimale duur van respectievelijk 8, 12 of 16 uur per dag (SmPC, last update 3/2017; Eesomeprazol Sandoz 20/40 mg, www.cbg-meb.nl). Een recent groot case-control-onderzoek, met ruim 26.000 cases, liet zien dat chronisch PPI-gebruik de kans op het ontwikkelen van ijzergebreksanemie vergroot. Het risico is hoger bij PPI-gebruik in hogere doseringen of voor langere perioden.³⁰

KLINISCHE EFFECTEN PROTON-POMP REMMER BIJ IJZERSTAPELING

Kwantitatieve onderzoeken over de ijzerabsorptie tijdens de behandeling met PPI's ontbreken. Wel zijn er onderzoeken die laten zien dat de uiteindelijke ijzerstapeling bij patiënten met hereditaire hemochromatose of niet-transfusie-afhankelijke anemie vermindert. Recentelijk hebben twee Nederlandse onderzoeken het effect van behandeling met PPI bij hereditaire hemochromatose aangetoond. Van Aerts et al. lieten in een klein retrospectief cohort zien dat onder langdurige behandeling met een PPI (eenmaal per dag pantoprazol 20 of 40 mg, esomeprazol 20 of 40 mg, of omeprazol 20 mg) het aantal benodigde flebotomieën per jaar afnam met 85% om een serumferritine van kleiner dan 100 µg/l te behouden bij patiënten met homozygote hereditaire hemochromatose.³¹ Vanclooster et al. voerden een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek uit bij 31 patiënten met homozygote hereditaire hemochromatose behandeld met ofwel pantoprazol 40 mg per dag ofwel placebo. Significant minder flebotomieën vonden plaats in de groep met PPI bij een streefwaarde van het serumferritine van kleiner dan 100 µg/l. Er werden geen 'serious adverse events' gezien ten tijde van het onderzoek. Het aantal flebotomieën in de groep behandeld met een PPI nam af van 5,33 in het jaar voor het onderzoek naar 1,27 per jaar tijdens behandeling met een PPI.³² Deze verminderde behoefte aan behandeling komt, uitgaande van een persoon met een gewicht van 70 kilogram, overeen met een reductie van de LIC van 1,0-2,0 mg Fe/g dw.³³ Dit is nagenoeg vergelijkbaar met de reductie in LIC bij patiënten met ijzerstapeling ten gevolge van een niet-transfusie-afhankelijke anemie na een jaar behandeling met 5 mg/kg deferasirox (-1,95 mg Fe/g dw SD±3,7; uitgaande van een uitgangsl- LIC van 13,1 mg Fe/g dw).^{9,15}

Aanwijzingen voor de effectiviteit van PPI's bij erfelijke anemie komen uit de 'Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study'.^{34,35} Het totale cohort bestaat uit 278 patiënten, van wie 22% afkomstig is uit de Amish gemeenschap van Pennsylvania, een veelal onverzekerde groep die daardoor anders wordt behandeld. In het jaar voor inclusie in het onderzoek werd slechts 2% van de Amish patiënten met ijzerchelatietherapie behandeld, versus 43% van de niet-Amish patiënten. Een aanzienlijk deel van de Amish patiënten wordt behandeld met een ijzerbeperkt dieet, een PPI en calciumcitraat om ijzeropname te beperken.³⁴ In het hele cohort werd een significant hogere frequentie van splenectomie gezien bij de Amish patiënten (93% versus 59% bij niet-Amish patiënten). Ook hadden de Amish patiënten significant frequenter een voorgeschiedenis van regelmatige transfusies (70% versus 31% bij niet-Amish patiënten).³⁵ Desondanks werd bij de Amish patiënten een lagere prevalentie van ijzerstapeling gezien, gedefinieerd als een LIC >3 mg Fe/g dw (34% versus 51% bij niet-Amish patiënten).³⁶ Samenvattend is er bij hereditaire hemochromatose en, in beperktere mate, bij niet-transfusie-afhankelijke anemie bewijs aanwezig voor de effectiviteit van de PPI bij preventie en/of behandeling van ijzerstapeling.

VEILIGHEID PPI

PPI's worden veelvuldig gebruikt. In 2017 werd een maagzuurremmer voorgeschreven aan 2 miljoen mensen in Nederland; daarnaast zijn PPI's 'over-the-counter' verkrijgbaar.¹⁸ Gemiddeld werden 7-9 uitgiften per gebruiker geregistreerd. PPI's zijn goedkoop: 30 tabletten esomeprazol 40 mg kosten 2,35 euro. Over het algemeen worden PPI's gezien als veilige middelen. Bijwerkingen komen niet vaak voor en zijn veelal mild van aard, waaronder diarree, misselijkheid, braken, buikklachten en hoofdpijn. Toch wordt meer en meer gewaarschuwd voor de potentieel ernstige, maar zeer zeldzame, bijwerkingen, waaronder gastro-enteritis, luchtweginfecties, hypomagnesiëmie, acute interstitiële nefritis, vitamine B₁₂-deficiëntie en mogelijk dementie en osteoporose. Causaliteit is bij veel van deze bijwerkingen onzeker. Bij een goede indicatie lijken de voordelen ruimschoots op te wegen tegen de potentiële bijwerkingen.³⁷

Een recent onderzoek laat zien dat langdurig gebruik van PPI's na *H. pylori*-eradicatorie was geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van maagkanker.³⁸ Het onderzoeksontwerp maakt dat er echter nog veel discussie is over de waarde van deze bevinding, mede omdat de indicatie zelf geassocieerd is met maagkanker. In een Zweeds cohort werd bij gebruik tot vijf jaar gebruik van PPI's, voor indicaties niet geassocieerd met maagkanker, ook een verhoogd risico op maagkanker gevonden. Bij gebruik van PPI's langer dan vijf

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** IJzerstapeling bij erfelijke, niet-transfusie-afhankelijke anemieën is een onderschat probleem.
- 2** IJzerchelatietherapie is duur, kent veel bijwerkingen en is op dit moment de enige behandelmogelijkheid van ijzerstapeling bij erfelijke hemolytische of dyserythropoëtische anemie.
- 3** IJzeropname is afhankelijk van de zuurgraad in de maag.
- 4** Protonpompremmers (PPI's) zijn effectief gebleken in het voorkomen van ijzerstapeling bij erfelijke hemochromatose door het creëren van een basisch milieu in de maag.
- 5** De effectiviteit van PPI's bij de preventie en/of behandeling van ijzerstapeling bij erfelijke, niet-transfusie-afhankelijke anemieën wordt op dit moment onderzocht in een klinisch onderzoek.

jaar was er juist een verlaagd risico.⁴² Vooral nog ontbreken prospectieve gegevens die laten zien wat het absolute risico is van langdurig PPI-gebruik op het ontwikkelen van maagkanker en welke andere, potentieel behandelbare, factoren meespelen.⁴³

Evaluatie van de veiligheidsgegevens van twee gerandomiseerde, klinische onderzoeken met totaal ruim 800 patiënten, die ofwel langdurig met een PPI (20 of 40 mg per dag) werden behandeld (5 of 12 jaar) of anti-reflux-chirurgie ondergingen, liet zien dat 'severe adverse events' in beide groepen even vaak voorkomen. De onderzoekers concludeerden dat langdurige behandeling met PPI's gedurende 5 of 12 jaar niet gepaard gaat met zorgen omtrent veiligheid.⁴⁴

Esomeprazol is een nieuwere PPI in vergelijking met omeprazol, en werd door de FDA goedgekeurd in 2001. Esomeprazol, de S-isomeer van omeprazol, is effectiever gebleken dan de eerdere PPI's in het bereiken van maagzuurreductie. Initieel was minder informatie beschikbaar over de veiligheid van de nieuwere PPI's. Een groot post-marketing observationeel onderzoek bij ruim 11.000 patiënten behandeld met esomeprazol liet zien dat diarree de meest voorkomende bijwerking is in de eerste maand (8 uit 1.000 maanden expositie). Het veiligheidsprofiel was conform de bijsluiter.⁴⁵ Over het algemeen wordt esomeprazol goed verdragen, vergelijkbaar met de oudere PPI's. Slechts een minimaal percentage van de patiënten stopt behandeling door behandeling-gerelateerde bijwerkingen (<3%) met zeer weinig medicatie-gerelateerde 'serious adverse events' (<1%).⁴⁶ Dus al met al is het veiligheidsprofiel, mits voorgeschreven voor een juiste indicatie, van de PPI's zeer gunstig, ook van de nieuwere generatie, meer krachtige PPI's.

TOEKOMST

De PPI heeft de potentie een alternatieve of aanvullende behandeling te vormen voor patiënten met erfelijke anemieën. De ervaring met de PPI bij hereditaire hemochromatose kan echter niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar erfelijke anemieën. Er zijn belangrijke verschillen in behandeling en diagnostiek. Flebotomie is geen mogelijkheid bij een belangrijk deel van de patiënten met erfelijke anemieën; chelatietherapie is de enige beschikbare behandelmodaliteit. Bij hereditaire hemochromatose wordt ijzerdepletie nagestreefd, waar bij erfelijke anemie het doel is ijzerstapeling te voorkomen. Verder is de behandeling van hereditaire hemochromatose gestoeld op seriële ferritinebepalingen, terwijl bij erfelijke anemie de diagnostiek en het vervolg van hepatogene ijzerstapeling door middel van LIC-bepaling met behulp van de MRI wordt gedaan, naast ferritine- en transferrinesaturatiebepaling.¹¹⁻¹³ In de klinische praktijk is grote behoefte aan een veilige en effectieve alternatieve behandeling voor het bereiken van ijzerreductie bij patiënten met erfelijke niet-transfusie-afhankelijke anemieën. De toxiciteit en hoge kosten van de beschikbare ijzerchelatoren zijn belangrijke beperkingen. Bovendien is er voor patiënten met erfelijke anemieën die de ijzerchelatoren niet verdragen op dit moment geen alternatieve behandeling. De 'Thalassemia International Federation' (TIF) adviseert ijzerchelatie te starten bij patiënten (≥ 10 jaar) met NTDT en een LIC-waarde ≥ 5 mg Fe/g dw.¹² Met het oog op de toxiciteit en kosten van de ijzerchelatoren zijn er ook richtlijnen die suggereren start van chelatietherapie uit te stellen tot een LIC-waarde > 7 mg Fe/g dw.⁴⁷ Een veilig alternatief voor ijzerchelatietherapie maakt interventie vroeger in het proces van ijzerstapeling mogelijk.

De PPI zou een plaats kunnen krijgen in een vroeger stadium van ijzerstapeling, dan wel naast ijzerchelatie bij ernstigere ijzerstapeling met als doel de benodigde hoeveelheid chelatie te verlagen.

Op dit moment zijn we in afwachting van de resultaten van het 'PPI Shine Again'-onderzoek, gesponsord door het Goed Gebruik Geneesmiddelen-programma van ZonMW (Nederlands Trial Register NL6659) en het Innovatiefonds Zorgverzekeraars. 'PPI Shine Again' is een placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met een 'cross-over design' naar de effectiviteit van esomeprazol bij de preventie en/of behandeling van ijzerstapeling bij erfelijke, niet-transfusie-afhankelijke anemieën in vijf expertisecentra in Nederland (UMC Utrecht, Amsterdam UMC, HagaZiekenhuis, Radboudumc, Erasmus MC). Het primaire eindpunt is het verschil in de verandering van de LIC na één jaar behandeling met esomeprazol en na één jaar behandeling met placebo. De resultaten worden in het voorjaar van 2021 verwacht.

REFERENTIES

- Pietrangelo A. *Liver Int* 2016;36(Suppl 1):116-23.
- Muckenthaler MU, et al. *Cell* 2017;168:344-61.
- Ganz T. *Blood* 2011;117:4425-33.
- Brissot P, et al. *Transfus Clin Biol* 2019;26:80-8.
- Rivella S. *Curr Opin Hematol* 2009;16:187-94.
- Kautz L, et al. *Nat Genet* 2014;46:678-84.
- Wang CY, et al. *Blood* 2017;130:73-83.
- Van Straaten S, et al. *Br J Haematol* 2019;185:602-5.
- Taher AT, et al. *Blood* 2012;120:970-7.
- Musallam KM, et al. *Blood Cells Mol Dis* 2013;51:35-8.
- Yardumian A, et al. Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK, 3rd Edition (2016). United Kingdom Thalassaemia Society 2016;2018(04/03).
- Taher A, et al. Guidelines for the management of non-transfusion dependent thalassaemia (NTDT). 2013. ISBN-13:978-9963-717-03-3.
- Ben Salah N, et al. *Hematology* 2017;22:607-16.
- Bollig C, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD007476.
- Taher AT, et al. *Ann Hematol* 2013;92:1485-93.
- Taher AT, et al. *Blood* 2010;115:1886-92.
- Musallam KM, et al. *Blood Cells Mol Dis* 2015;49:136-9.
- Zorginstituut Nederland. *GIPdatabank* 2018(11/23).
- Taher AT, et al. *Am J Hematol* 2017;92:420-8.
- Diaz-Garcia JD, et al. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:574-86.
- Cappellini MD, et al. *Blood* 2006;107:3455-62.
- Piga A, et al. *Haematologica* 2006;91:873-80.
- Galanello R, et al. *Haematologica* 2006;91:1343-51.
- Handa P et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:153-5.
- Betesh AL, et al. *Am J Clin Nutr* 2015;102:9-19.
- Skikne BS, et al. *Gastroenterology* 1981;81:1068-71.
- Mandal U, et al. *J Nat Sci Biol Med* 2014;5:397-403.
- Golubov J, et al. *Dig Dis Sci* 1991;36:405-8.
- Sachs G, et al. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:437-47.
- Tran-Duy A, et al. *J Intern Med* 2019;285:205-14.
- Van Aerts RM, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:147-52.
- Vanclooster A, et al. *Gastroenterology* 2017;153:678-80.e2.
- Angelucci E, et al. *N Engl J Med* 2000;343:327-31.
- Van Beers EJ, et al. *Haematologica* 2019;104:e51-3.
- Grace RF, et al. *Blood* 2018;131:2183-92.
- Van Beers EJ, et al. *Blood* 2016;128:2430.
- Van Herwaarden N, et al. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:D487.
- Cheung KS, et al. *Gut* 2018;67:28-35.
- Zhou CB, et al. *Gut* 2018;67:2070-1.
- Suzuki H, et al. *Gut* 2018;67:2071-2.
- Suissa S, et al. *Gut* 2018;67:2228-9.
- Brusselselaers N, et al. *BMJ Open* 2017;7:e017739
- Laterza L, et al. *Gut* 2019;68:176-7.
- Attwood SE, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1162-74.
- Davies M, et al. *Drug Saf* 2008;31:313-23.
- Scott LJ, et al. *Drugs* 2002;62:1503-38.
- Sayani F, et al. Guidelines for the clinical care of patients with thalassaemia in Canada. Anemia Institute for Research and Education 2009;2018(04/03).