

# PPI Shine Again: studie naar protonpompremmers bij de behandeling van secundaire hemochromatose bij erfelijke anemieën

PPI Shine Again: clinical trial of proton pump inhibition for secondary hemochromatosis in hereditary anemia

A.J. van Vuren, MSc<sup>1</sup>, dr. B.J. Biemond<sup>2</sup>, dr. J.L. Kerkhoffs<sup>3</sup> en dr. E.J. van Beers<sup>4</sup>

## SAMENVATTING

IJzerstapeling is een groeiend en onderschat probleem binnen de gezondheidszorg. IJzerchelatie-therapie is de enige behandeling voor ijzerstapeling bij patiënten met erfelijke anemie. Een behandeling die veel bijwerkingen kent, verlies aan kwaliteit van leven en gepaard gaat met hoge kosten. Patiënten met niet-transfusieafhankelijke anemie stapelen ijzer door een toegenomen gastro-intestinale absorptie. De ijzerabsorptie kan worden geremd door een protonpompremmer. In dit artikel vindt u een beschrijving van onze studie naar de effectiviteit van protonpompremmers in de preventie en behandeling van ijzerstapeling bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke anemie. Aan het eind van het artikel treft u een oproep voor patiënten.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:236-39)

## SUMMARY

Iron overload is an underestimated, and growing health care problem. Iron chelation therapy is the only available treatment for iron overload in patients with hereditary anemia. Many patients on iron chelation therapy experience side effects, influencing quality of life. The costs of prescription are high. Patients with non-transfusion dependent hereditary anemia develop hemochromatosis due to increased intestinal iron absorption. Proton pump inhibitors are able to decrease iron absorption. This article will provide an overview of our study on the efficacy of proton pump inhibitors in prevention and treatment of secondary hemochromatosis in non-transfusion dependent patients with hereditary anemia. The last paragraph contains a call for patients for inclusion.

## INLEIDING

De belangrijkste oorzaak van anemie uitgedrukt in 'years lived with disability' (YLD) in West-Europa is erfelijke anemie.<sup>1</sup> IJzerstapeling is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met erfelijke anemie, die niet-transfusieafhankelijk zijn. De ijzerstapeling ontstaat door een toegenomen absorptie vanuit de darm.<sup>2</sup> IJzerstapeling is

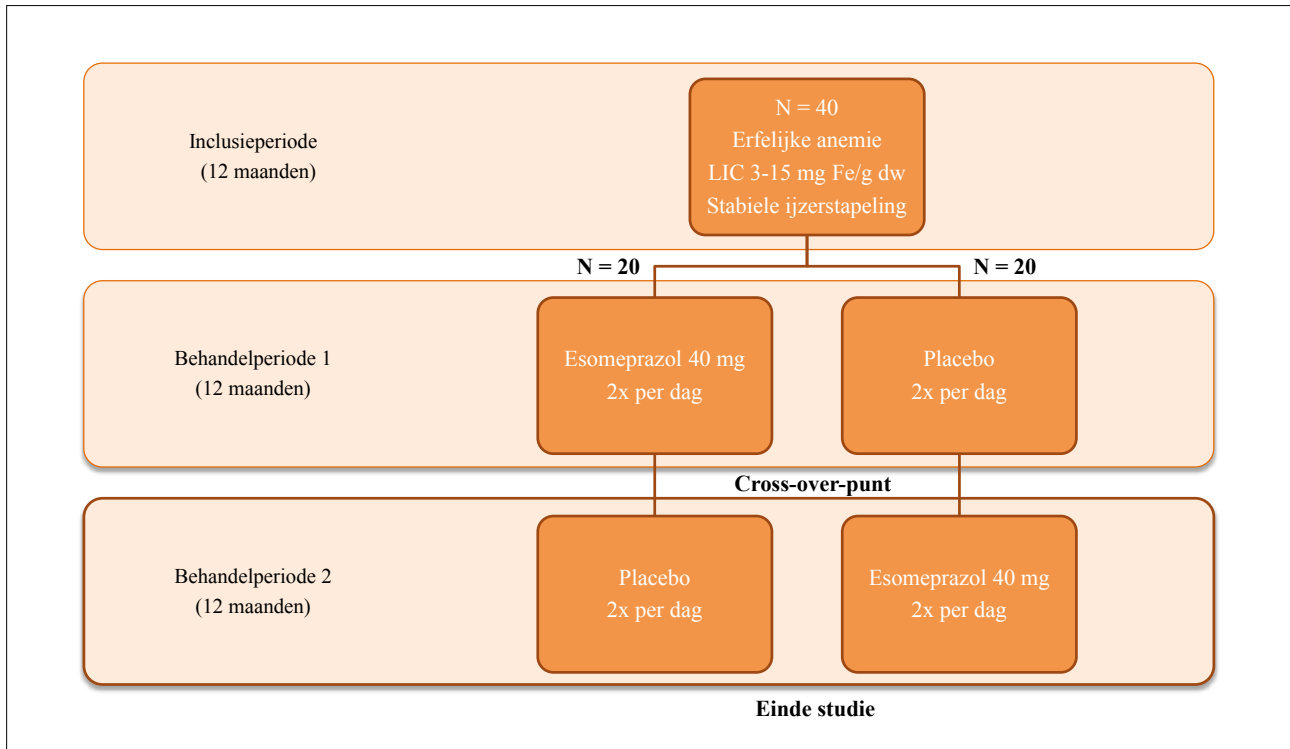
een groeiend en onderschat probleem binnen de gezondheidszorg. De huidige behandeling van ijzerstapeling bestaat uit behandeling met ijzerchelatoren, waarvan het orale deferasirox (Exjade<sup>®</sup>) verreweg het meest voorgeschreven middel is. Deferoxamine (Desferal<sup>®</sup>) en deferipron (Ferriprox<sup>®</sup>) zijn alternatieven met andere maar niet minder bijwerkingen. In Nederland gebruiken naar schatting 575 patiënten deferasirox,

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, Van Creveldkliniek, UMC Utrecht, <sup>2</sup>hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, <sup>3</sup>hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, <sup>4</sup>hematoloog, Van Creveldkliniek, UMC Utrecht, Universiteit Utrecht. Correspondentie graag richten aan mw. A.J. van Vuren, arts-onderzoeker, 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: de studie wordt gerealiseerd met de Goed Gebruik Geneesmiddelen-beurs van ZonMW.

**Trefwoorden:** erfelijke anemie, hemochromatose, ijzerstapeling, protonpompremmer

**Keywords:** hemochromatosis, hereditary anemia, iron overload, proton pump inhibitor



**FIGUUR 1.** Schematisch overzicht van de studie.

meer dan 80% van deze patiënten heeft een vorm van erfelijke anemie en omstreeks de helft van deze patiënten is niet transfusieafhankelijk ([www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)). De behandeling met deferasirox kent veel bijwerkingen variërend van gastro-intestinale klachten tot lever- en niertoxiciteit. Deze en andere bijwerkingen kunnen leiden tot een verlies van kwaliteit van leven. Daarnaast zijn de kosten voor het zorgbudget aanzienlijk; de kosten voor alleen de medicatie bedroegen in Nederland ruim 5 miljoen euro in 2016 ([www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)). Een alternatieve behandeling voor ijzerstapeling bij patiënten met erfelijke anemie die ijzerchelatoren niet verdragen is op dit moment niet beschikbaar.<sup>3</sup>

De opname van ijzer uit voedsel is afhankelijk van de omzetting van  $Fe^{3+}$  naar  $Fe^{2+}$ , de vorm waarin ijzer kan worden geabsorbeerd. Deze omzetting, en daarmee de absorptie, kan worden geremd door verhoging van de pH in de maag.<sup>4,5</sup> Een kleine observationele studie bij patiënten met erfelijke anemieën en individuele observaties (persoonlijke communicatie dr. Holmes Morton, Central Pennsylvania Clinic, Bellefonte, USA) laten zien dat protonpompremmers (PPI's) de ijzeropname remmen en de incidentie en ernst van secundaire hemochromatose verminderen.<sup>6</sup> In een recente gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met patiënten met hereditaire hemochromatose was er een significante verlaging van het aantal flebotomieën dat nodig was van 5,33 ( $\pm$  1,64) naar 1,27 ( $\pm$  1,03) in de groep behandeld met een PPI,

versus een verlaging van 4,87 ( $\pm$  1,60) naar 2,60 ( $\pm$  1,55) in de placebogroep.<sup>7</sup> Deze bevindingen suggereren dat PPI's ook bij patiënten met erfelijke anemieën effectief kunnen zijn in preventie van secundaire hemochromatose. Het veronderstelde mechanisme van ijzerstapeling komt overeen: een toegenomen gastro-intestinale absorptie. Maar er zijn belangrijke verschillen. Flebotomieën zijn geen mogelijkheid bij anemische patiënten, daarmee verschilt het eindpunt van de studie. En ferritine is geen betrouwbare maat om de behandeling op af te stemmen bij erfelijke anemie. Bovendien is het behandeldoel anders: bij erfelijke anemie is het doel het voorkomen van ijzerstapeling met ijzerwaarden nog altijd in de hoog-normale range, bij erfelijke hemochromatose is het doel het bereiken van ijzerdepletie.

PPI's zouden een veiliger alternatief voor de ijzerchelatoren kunnen vormen en dit zou mogelijkheid bieden om eerder in het ziektebeloop in te grijpen. Ook liggen de kosten van behandeling met een PPI vele malen lager dan van behandeling met een ijzerchelator. Juist dit laatste kan essentieel zijn voor onderontwikkelde landen, waar de frequentie van erfelijke anemieën aanzienlijk is. PPI's kunnen daarom mogelijk een levensreddend en betaalbaar alternatief bieden voor de preventie en behandeling van ijzerstapeling. Indien de effectiviteit van de PPI zodanig is dat de dagelijkse opname lager wordt dan de dagelijkse behoefte, zal ook een afname van de al ontstane ijzerstapeling optreden.

**TABEL 1.** In- en exclusiecriteria.

Inclusiecriteria
Diagnose van erfelijke anemie: hemoglobinopathie (waaronder alle vormen van sikkelcelziekte en niet-transfusieafhankelijke $\beta$ -thalassemie), sideroblastische anemie, congenitale dyserythropoëtische anemie of een erythrocytenenzymdeficiëntie.
Hb <7 mmol/l.
Klinisch stabiele en relevante ijzerstapeling, gedefinieerd als: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uitgangs-LIC met MRI tussen 3 en 15 mg Fe/g dw zonder ijzerchelatie in de 6 maanden voor studie.</li> <li>• OF uitgangs-LIC met MRI tussen 3 en 15 mg Fe/g dw met stabiele ijzerchelatietherapie (deferasirox, deferoxamine of deferiprone), met gedocumenteerde stabiele dosering in de afgelopen 6 maanden en zonder verwachte dosisreducties of toenames over de volgende 2 jaren.</li> </ul>
Leeftijd 18 jaar of ouder en in staat tot tekenen van 'informed consent'.
Serumtransferrinesaturatie hoger dan 0,40 eenmaal gedurende de 24 maanden voor aanvang van de studie.
10 of minder bloedtransfusies in de 12 maanden voor aanvang van de studie.
Verwacht vier of minder bloedtransfusies in de komende 12 maanden.
Geen splenectomie in de 24 maanden voor aanvang van de studie.
Exclusiecriteria
Zwangerschap.
Levercirrose.
Hartfalen.
Ernstige cardiale ijzerstapeling, gedefinieerd als MRI T2* <20 ms.
Ernstige leverijzerstapeling, gedefinieerd als MRI LIC >15 mg Fe/g dw.
Verwachte slechte therapietrouw.
Huidige behandeling met PPI en niet in staat de behandeling te staken door medische of persoonlijke redenen.
Patiënten die worden behandeld met flebotomieën als behandeling van de ijzerstapeling.
Actueel maagulcus, gastro-intestinale bloeding of overige oorzaken van bloedverlies.
Contra-indicaties voor esomeprazol-gebruik.
Gelijktijdig gebruik van clopidogrel.
Contra-indicaties voor MRI.

**DOEL VAN DE STUDIE**

Aantonen dat PPI's een effectieve en veilige behandeling zijn voor secundaire hemochromatose bij patiënten met een vorm van erfelijke anemie en milde tot matige ijzerstapeling.

**STUDIEOPZET**

Gerandomiseerde placebogecontroleerde 'cross-over'-studie. Een schematisch overzicht van de studie is weergegeven in *Figuur 1*.

## STUDIEPOPULATIE

Veertig niet-transfusieafhankelijke patiënten ( $\geq 18$  jaar) met een vorm van erfelijke anemie met milde tot matige ijzerstapeling. Milde tot matige ijzerstapeling wordt gedefinieerd als een door middel van MRI gekwantificeerde 'liver iron content' (LIC) tussen 3 en 15 mg Fe/g drooggewicht (dw) zonder ijzerchelatietherapie of behandeld met een stabiele dosering ijzerchelatietherapie. Bij de randomisatie wordt gestratificeerd voor het gebruik van ijzerchelatie.

## ONDERBOUWING

Op basis van de huidige ervaring met PPI's verwachten we een verandering in de LIC van maximaal 1,5-2,0 mg Fe/g dw gedurende één jaar behandeling met esomeprazol. De standaarddeviatie, benodigd voor de 'sample size'-calculatie, is afhankelijk van de LIC bij aanvang. Uitgaande van een geschatte standaarddeviatie van 0,9 mg, zijn voor een significantieniveau van 5% en een 'power' van 80% ongeveer 30 patiënten nodig. De beoogde inclusie ligt hoger, rekening houdend met uitval door ongeplande bloedtransfusies, bloedverlies en therapieontrouw.<sup>7-9</sup>

## INTERVENTIE

Twaalf maanden behandeling met esomeprazol 40 mg 2 x per dag en 12 maanden behandeling met placebo 2 x per dag. De behandelperioden hebben een willekeurige volgorde.

## PRIMAIR EINDPUNT

Het verschil in de verandering in LIC tussen de twee behandelperioden.

## SECUNDAIRE EINDPUNTEN

- Veiligheid en bijwerkingen van behandeling met esomeprazol.
- Kwaliteit van leven tijdens de behandeling met esomeprazol.
- Kosteneffectiviteit van de behandeling met esomeprazol.
- Verandering van ijzermarkers tijdens behandeling met esomeprazol en placebo.
- Noodzaak tot behandeling met ijzerchelatoren na behandeling met placebo en na behandeling met esomeprazol.
- Therapietrouw in de dagelijkse praktijk.

## RISICO-ANALYSE

Visites, bloedafnamen en MRI-scan vinden plaats volgens de huidige behandelrichtlijnen. Extra bloedmonsters worden verzameld voor aanvullende analyses (hepcidine en gastrine). De effecten van behandeling op de kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit worden in kaart gebracht door middel van vragenlijsten.

Esomeprazol is een geregistreerd middel met een uitstekend veiligheidsprofiel.<sup>10,11</sup> Ernstige bijwerkingen zijn zeer zeldzaam.

Behandeling vindt plaats met een relatief hoge dosering om gedurende 24 uur per dag een voldoende hoge pH-waarde te krijgen in de maag om ijzerabsorptie te remmen (SmPC, last update 3/2017; esomeprazol Sandoz 20/40 mg, [www.cb-g-meb.nl](http://www.cb-g-meb.nl)). Bijwerkingen worden vervolgd tijdens de studie. In onze opinie is de potentiële winst voor deze, specifieke patiëntengroep zodanig dat deze opweegt tegen de potentiële nadelen (belasting en bijwerkingen) voor de patiënten.

## OPROEP VOOR PATIËNTEN

De studie is medio maart 2018 gestart. Patiënten kunnen gedurende de eerste 12 maanden worden geïncludeerd. Het onderzoek wordt geïnitieerd vanuit het UMC Utrecht (UMCU), het HagaZiekenhuis, Den Haag, en het Academisch Medisch Centrum, Amsterdam. De studie opent op korte termijn in het Erasmus MC, Rotterdam. Andere centra zijn uitgenodigd zich aan te sluiten. Tijdelijke overname van behandeling voor de studieperiode door één van de deelnemende centra is mogelijk. Wij verzoeken u bij vragen, geschikte patiënten of anderszins interesse contact met ons te zoeken. Wij zijn laagdrempelig benaderbaar voor elke vorm van overleg. De in- en exclusiecriteria zijn opgenomen in *Tabel 1*, op pagina 238.

## REFERENTIES

1. Kassebaum NJ, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123(5):615-24.
2. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115(2):239-52.
3. Cappellini MD, et al. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation, 2008.
4. Bezwoda W, et al. The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of nonheme food iron. *J Lab Clin Med* 1978;92(1):108-16.
5. Waxman S, et al. Malabsorption of hemoglobin iron in pernicious anemia: correction with intrinsic factor-containing substances. *J Clin Invest* 1968;47(8):1819-25.
6. Van Beers E. Iron overload in PKD. 2016. Te raadplegen via <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper92589.html>.
7. Vanclooster A, et al. Proton pump inhibitors decrease phlebotomy need in HFE hemochromatosis: double-blind randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2017;153(3):678-80.e2.
8. Angelucci E, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000;343(5):327-31.
9. Taher AT, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2012;120(5):970-7.
10. Davies M, et al. Safety profile of esomeprazole: results of a prescription-event monitoring study of 11 595 patients in England. *Drug Saf* 2008;31(4):313-23.
11. Scott LJ, et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2002;62(10):1503-38.

ONTVANGEN 2 FEBRUARI 2018, GEACCEPTEERD 13 MAART 2018.