

Zijn intraveneuze ferrioxidesaccharaatpreparaten uitwisselbaar in de Nederlandse hemodialysepopulatie?

F.J.E. Lubberman ^{a*}, S. Selles ^b, H.J. van der Zaag-Loonen ^c, N.P.J. Vogtländer ^d en R.M. Posthuma ^e

^a AIOS ziekenhuisfarmacie, Deventer Ziekenhuis.

^b Apotheker, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn.

^c Arts-epidemioloog, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn.

^d Internist-nefroloog, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn.

^e Ziekenhuisapotheker, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn.

* Correspondentie: f.lubberman@dz.nl.

Kernpunten

- Substitutie van Venofer naar generiek ferrioxide-saccharaat van Pharmachemie leidt niet tot instabiele hemoglobinewaarden bij dialysepatiënten.
- Overstappen van Venofer naar generiek ferrioxide-saccharaat reduceert de kosten.
- Onze resultaten conflicteren met een eerdere, vergelijkbare studie.
- Het lijkt van belang dat er een betere regulering komt voor zogenaamde niet-biologische complexe geneesmiddelen.

Inleiding

Een van de meest gebruikte intraveneuze ijzerpreparaten in Nederland is ferrioxidesaccharaat [ijzer(III)hydroxide-saccharose, IHS]. IHS-moleculen zijn complexe macromoleculen waarin de ijzer(III)hydroxidekern wordt omringd door een groot aantal niet-covalent gebonden saccharose-moleculen. Dit zorgt voor een onder fysiologische omstandigheden relatief stabiel complex [1]. De fysisch-chemische en biologische eigenschappen van het IHS-molecuul zijn sterk afhankelijk van het productieproces. Kleine variaties in dit proces kunnen zorgen voor een verandering in structuur, wat leidt tot verandering van de stabiliteit van het ijzer-saccharosecomplex. Minder stabiele preparaten kennen een versnelde vrijgifte van ijzerionen [2]. De vrijgekomen ijzerionen reageren met zuurstof, waardoor vrije hydroxylradicalen ontstaan die zorgen voor oxidatieve stress en ontstekingen in het lichaam [1, 3-5].

Toblli e.a. [6] hebben Venofer vergeleken met twee generieke IHS-preparaten. 120 muizen verdeeld in vier groepen kregen respectievelijk Venofer, twee verschillende generieke IHS-preparaten en als controle fysiologische zoutoplossing. De twee groepen die generieke IHS-preparaten kregen, lieten een verlaagde systolische bloeddruk ($P < 0,05$), een verminderde creatinineklaring ($P < 0,01$) en verhoging van

ABSTRACT

Are intravenous iron sucrose products interchangeable in the Dutch haemodialysis population?

OBJECTIVE

To evaluate the effect of switching from a brand intravenous iron sucrose (IIS) product to a generic IIS preparation on haemoglobin levels, number of blood transfusions, safety parameters and costs in haemodialysis patients.

DESIGN

Single-centre observational cohort study, comparing two treatment periods: six months of retrospective chart review (P1) and six months of prospective data analysis (P2).

METHODS

Haemodialysis patients were eligible if they had had at least one IIS administration in P1, no switch in erythropoiesis-stimulating agents (ESA) and no more than one blood transfusion in P1. In P1 patients were treated with the brand product. In P2 patients received the generic iron sucrose. Anaemia and safety parameters (e.g. haemoglobin, ferritin, transferrin saturation, albumin and C-reactive protein) were monitored. A paired t-test and a non-parametric test were used for the analysis of the anaemia and safety parameters, and Fisher's exact test for the number of blood transfusions.

RESULTS

Mean haemoglobin level of the 23 included patients was higher in P2 (7.2 $\mu\text{mol/L}$) than in P1 (6.8 $\mu\text{mol/L}$; $P = 0.02$) and patients required fewer blood transfusions in P2 (9 vs. 4; $P = 0.03$). This was not accompanied by a higher ESA dependency (mean ESA dose per patient 205 mg in P1 and 193 mg in P2; $P = 0.55$). Total anaemia drug costs were reduced in P2 by 38%.

CONCLUSION

The switch from brand IIS to generic IIS resulted in higher haemoglobin levels. Furthermore it has reduced total anaemia drug costs. Since this is a pilot study with a small population, a randomized controlled trial is recommended to confirm these results.

Lubberman FJE, Selles S, van der Zaag-Loonen HJ, Vogtländer NPJ, Posthuma RM. Zijn intraveneuze ferrioxidesaccharaatpreparaten uitwisselbaar in de Nederlandse hemodialysepopulatie? PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1414.

leverenzymen ($P < 0,01$) zien ten opzichte van de groep die Venofer kreeg. De onderzoekers stellen dat bij generieke IHS-preparaten sprake is van een verhoogde inflammatoire respons en oxidatieve stress. Dit verschil wordt toegeschreven aan verschil in stabiliteit van de preparaten [6].

Rottembourg e.a. [3] hebben in een cohortstudie 75 dialysepatiënten geïncludeerd die wekelijks intraveneus ijzer toegediend kregen. In periode 1 (P1) kregen de patiënten Venofer en in periode 2 (P2) generiek IHS van Mylan. Het gemiddeld hemoglobinegehalte was in P1 hoger ($P = 0,01$). Het serumferritinegehalte was in beide perioden gelijk ($P = 0,25$). In P2 was de transferrineverzadiging verlaagd ($P < 0,0001$), het verbruik van intraveneus ijzer toegenomen met 35% ($P = 0,001$) en het verbruik van *erythropoiesis-stimulating agents* (ESA) toegenomen met 14% ($P = 0,12$). De auteurs concluderen dat het wisselen van Venofer naar IHS zorgt voor een instabiele patiëntenpopulatie en leidt tot een verhoging van de totale anemiegerelateerde geneesmiddelenkosten [3].

In 2009 is het generieke IHS-preparaat van Pharmachemie beschikbaar gekomen. Dit IHS-preparaat voldoet volledig aan de eisen uit de monografieën uit de BP en de USP [7]. Met de gedachte een kostenreductie te kunnen bereiken is Venofer in de Gelre Ziekenhuizen vervangen door IHS van Pharmachemie.

Het doel van deze studie is na te gaan of het IHS-preparaat van Pharmachemie een effectief en veilig alternatief vormt voor Venofer.

Methoden

In het Gelre Ziekenhuis in Apeldoorn zijn in twee perioden van elk 26 weken hemodialysepatiënten gevolgd. Patiënten kregen respectievelijk Venofer (P1) en IHS van Pharmachemie (P2). De behandelend nefroloog beoordeelde de behoefte aan ijzer of ESA volgens de intern geldende protocollen. Deze protocollen zijn niet veranderd gedurende de studieperiode. Voor het al dan niet in aanmerking komen voor bloedtransfusie werden ook de interne protocollen gevolgd. Elke patiënt was zijn eigen controle.

Voor de opzet van de studie is het artikel van Rottembourg e.a. [3] als uitgangspunt gebruikt. Dit is gedaan om onze populatie zo veel mogelijk overeen te laten komen met de populatie uit het Franse artikel en zodoende een goede vergelijking tussen de verschillende resultaten te kunnen maken.

Patiënten moesten in P1 ten minste zestig keer hemodialyse hebben ondergaan, ten minste één intraveneuze ijzergift hebben gekregen en niet meer dan één bloedtransfusie hebben ondergaan om te worden geïncludeerd. De keuze om al dan niet over te gaan tot een bloedtransfusie werd gemaakt door de behandelend nefroloog. Bij patiënten met veel cardiovasculaire comorbiditeit wordt veelal gestreefd naar een hemoglobinegehalte > 6 mmol/L. Patiënten die niet meer in aanmerking kwamen voor een niertransplantatie kregen een transfusie.

Tabel 1 Karakteristieken* van geïncludeerde patiënten (n = 23)

Leeftijd (jaren)	63 ± 18
Vrouw/man	10/13 (43/57%)
Duur hemodialyse (maanden)	34 ± 29
Aantal dialyses	P1: 83 ± 11; P2: 80 ± 21 ($P = 0,6$)
Oorzaak renale ziekte	
Diabetes	22%
Glomerulonefritis	9%
Hypertensie	30%
Overige oorzaken	39%

* Gemiddelde ± standaarddeviatie, tenzij anders is aangegeven.

Tabel 2 Streefwaarden van anemie- en veiligheidsparameters

Anemieparameters	
Hemoglobine	6,2-7,4 mmol/L*
Serumferritine	200-500 mg/L
Transferrineverzadiging	$> 20\%$
Veiligheidsparameters	
Albumine	33-55 g/L
C-reactief proteïne	< 10 g/L

* In de Gelre Ziekenhuizen is op grond van de studies Besarab [8], CHOIR [9], CREATE [10] en TREAT [11] besloten lagere waarden na te streven dan de in 2011 vigerende richtlijn van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie [12]. Uit deze studies bleek dat hoge hemoglobinegehalten een verhoging van de mortaliteit opleverden. Lagere hemoglobinegehalten deden dit niet.

De gegevens voor P1 zijn verkregen door een retrospectieve studie van de medicatiedossiers van de betrokken patiënten. De gegevens van P2 zijn prospectief verkregen.

Patiënten werden beoordeeld op anemie- en veiligheidsparameters. Hemoglobine en albumine werden maandelijks bepaald ten minste één week na de eventuele ijzertoeiening. Serumferritinegehalte, transferrineverzadiging en C-reactief proteïne (CRP) werden een keer per drie maanden bepaald. Daarnaast is het verbruik van intraveneus ijzer en ESA geregistreerd.

Van de bovenstaande anemie- en veiligheidsparameters is door middel van een t-toets en een niet-parametrische toets een vergelijking tussen beide periodes gemaakt. Daarnaast is gekeken naar het aantal maanden per periode dat het hemoglobinegehalte zich buiten de streefwaarden bevond. Het aantal bloedtransfusies is vergeleken met een

Tabel 3 Resultaten anemie- en veiligheidsparameters*

	Periode 1	Periode 2	P	Betrouwbaarheidsinterval
Hemoglobinegehalte (mmol/L)	6,8 ± 0,6	7,2 ± 0,6	0,02	-0,8- -0,1
Aantal maanden hemoglobinegehalte buiten streefwaarden (mediaan en spreiding)	3 (0-5)	2 (0-6)	0,43	
Ferritinegehalte (mg/L)	542 ± 323	623 ± 382	0,34	-252-92
Transferrineverzadiging (%)	19 ± 7	23 ± 10	0,06	-9-0
C-reactief proteïne (g/L; mediaan en spreiding)	12,3 (2,6-122,3)	10,8 (0,6-60,0)	0,14	
Albumine (g/L)	32 ± 3	33 ± 3	0,33	-2-1
Totaal aantal bloedtransfusies	9	4	0,03	

* Gemiddelde ± standaarddeviatie, tenzij anders is aangegeven.

Tabel 4 Verbruik van ijzer- en ESA-preparaten

	Periode 1	Periode 2	P	Betrouwbaarheidsinterval
IJzer (mg/maand per persoon, gemiddelde ± SD)	263 ± 121	240 ± 111	0,22	-15-60
ESA (mg/maand per persoon, mediaan en spreiding)	193 (75-437)	150 (52-450)	0,32	

ESA: erythropoiesis-stimulating agents; SD: standaarddeviatie.

Fisher-exacttoets. Ten slotte is het geneesmiddelengebruik in de twee perioden vergeleken.

Resultaten

De karakteristieken van de 23 geïncludeerde patiënten worden weergegeven in tabel 1. De streefwaarden die in Gelre Ziekenhuizen gehanteerd worden, staan in tabel 2.

De resultaten staan weergegeven in tabel 3. In P2 stijgt het gemiddelde hemoglobinegehalte significant: van 6,8 ± 0,6 mmol/L in P1 naar 7,2 ± 0,6 mmol/L in P2 (P = 0,02). Het aantal maanden dat de patiënten een hemoglobinegehalte hadden dat buiten de streefwaarden viel, was in P1 groter dan in P2: respectievelijk 3 en 2 (P = 0,43). Ferritinegehalte (542 mg/L in P1 tegen 623 mg/L in P2) en transferrineverzadiging (19% in P1 tegen 23% in P2) laten ook stijgingen zien maar deze zijn niet significant: P = 0,34 respectievelijk P = 0,06. Het aantal bloedtransfusies is significant afgenomen van 9 in P1 naar 4 in P2 (P = 0,03).

Het CRP-gehalte vertoont een daling van 12,3 g/L in P1 naar 10,75 g/L in P2 (P = 0,14) en de albuminespiegel is ongeveer gelijk gebleven (31,8 g/L in P1 tegen 32,3 g/L in P2; P = 0,33). Beide parameters vertonen geen significante verschillen.

Het verbruik van ESA-preparaten en dat van intraveneuze ijzerpreparaat laten geen significante verschillen zien tussen beide perioden (tabel 4). De kosten van intraveneus ijzerpreparaat en van ESA-preparaat en de totale kosten daalden in P2 (tabel 5).

Beschouwing

De overstap van Venofer naar IHS van Pharmachemie bij hemodialysepatiënten is effectief, veilig en kostenbesparend gebleken. Het hemoglobinegehalte viel vaker in het streefwaardegebied en het gemiddeld hemoglobinegehalte steeg. Het aantal bloedtransfusies nam af. De overige parameters geven geen significant verschil tussen de beide periodes.

De totale kosten die samenhangen met de behandeling van anemie zijn met 38% afgenomen. Hierbij dient te worden opgemerkt dat dit grotendeels het gevolg is van een daling in het aantal bloedtransfusies, maar de kosten voor ijzer- en ESA-preparaten dalen ook. Voor het ijzerpreparaat is dit het gevolg van een lagere inkoopprijs.

De hier gepresenteerde resultaten vertonen een duidelijke discrepantie met de resultaten uit de studie van Rotterdam [3]. Dit is waarschijnlijk terug te voeren op het feit dat hier een ander generiek ijzerpreparaat is gebruikt, aangezien de opzet van de twee studies nagenoeg gelijk was. Onze opzet kende geen transitieperiode waarin beide preparaten naast elkaar werden gebruikt, maar het is onwaarschijnlijk dat dit bijgedragen heeft aan de verschillende resultaten die de twee studies laten zien.

Deze tegenstrijdige resultaten laten zien dat de noodzaak tot een betere regulering van zogenaamde niet-biologische complexe geneesmiddelen aangewezen is.

Conclusie

Het omzetten van Venofer naar generiek IHS kan bij dialysepatiënten op een veilige en effectieve manier plaats-

Tabel 5 Totale kosten (euro; 23 patiënten)

	Periode 1	Periode 2	Vershil
IJzerpreparaten	1074	149	925 (86%)
ESA-preparaten	4530	3964	566 (12%)
Bloedtransfusies	3869	1718	2151 (44%)
Totaal	9473	5831	3642 (38%)

ESA: erythropoiesis-stimulating agents.

vinden. Hoewel de opzet van deze oriënterende studie observationeel van aard is en een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek gewenst is, achten wij het verantwoord onze dialysepatiënten met het onderzochte generieke preparaat te behandelen.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 Crichton RR, Danielson BG, Geisser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. 4e ed. Bremen: UNI-MED Science; 2008.
- 2 Coppol E, Shelly J, Cheng S, Kaakeh Y, Shepler B. A comparative look at the safety profiles of intravenous iron products used in the hemodialysis population. *Ann Pharmacother*. 2011;45(2):241-7.

- 3 Rottembourg J, Kadri A, Leonard E, Dansaert A, Lafuma A. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? *Nephrol Dial Transplant*. 2011 okt;26(10):3262-7.
- 4 Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis*. 2001 nov;38(5):988-91.
- 5 Schellekens H, Klinger E, Mühlebach S, Brin JF, Storm G, Crommelin DJ. The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011 feb;59(1):176-83.
- 6 Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(4):176-90.
- 7 Samenvatting van productkenmerken IJzerhydroxide sacharose complex 20 mg/ml PCH. Haarlem: Pharmachemie; 2009 feb 18. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h33727.pdf>. Geraadpleegd 2012 sep 20.
- 8 Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998 aug 27;339(9):584-90.
- 9 Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006 nov 16;355(20):2085-98.
- 10 Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006 nov 16;355(20):2071-84.
- 11 Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009 nov 19;361(21):2019-32.
- 12 Smets YFC, Vleming LJ. Richtlijnen anemie bij chronische nierinsufficiëntie, voor volwassen patiënten. Richtlijn anemie 2009, update 2010. Nieuwegein: Nederlandse Federatie voor Nefrologie; 2010.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2014;8:E1413

Stabiliteit van lysozym onder stresscondities in extremolytoplossing

Wen Liem

De stabiliteit is een belangrijk aspect van geneesmiddelen die gebaseerd zijn op eiwitten. Een veelbelovende ontdekking is die van extremolyten, organische verbindingen die zijn gevonden in extremofielen. Extremofielen zijn micro-organismen die onder extreme omstandigheden kunnen overleven, zoals extreem hoge of lage temperaturen, extreme druk of hoge zoutconcentraties. Extremolyten bleken in deze extreme omstandigheden eiwitten te kunnen beschermen tegen denaturatie. Bekende extremolyten zijn betaïne, ectoïne, hydroxyectoïne, firoïne en trehalose.

Eerder onderzoek had al aangetoond dat extremolyten de stabiliteit van eiwitgeneesmiddelen in water kunnen stabiliseren. Dit effect leidde tot de hypothese dat extremolyten eiwitten in vitro zouden kunnen stabiliseren.

In het onderzoek van Avanti e.a. is lysozym geselecteerd

als model eiwit. Twee stresscondities werden getest: 70°C gedurende 10 minuten en 55°C gedurende vier weken (de condities voor versneld houdbaarheidsonderzoek). Hierbij werd de stabiliteit van lysozym vastgesteld aan de hand van fluorescentie en bioactiviteit. Uit het onderzoek kwam naar voren dat het extremolyt firoïne stabiliserende effecten heeft op lysozym. Andere extremolyten, zoals betaïne, kunnen stabiliseren onder bepaalde condities, bijvoorbeeld hitte, maar onder andere stresscondities juist destabiliseren.

- Avanti C, Saluja V, van Streun EL, Frijlink HW, Hinrichs WL. Stability of lysozyme in aqueous extremolyte solutions during heat shock and accelerated thermal conditions. *PLoS One*. 2014 jan 23;9(1):e86244.

Liem W. Stabiliteit van lysozym onder stresscondities in extremolytoplossing.

PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:e1413.