

Rapport

Beoordelingsrapport voor de toepassing van epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	26048734
<i>Afdeling</i>	PAK
<i>Auteur</i>	J.M.A. Sitsen
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 87 50
<i>Bestellingen</i>	Het rapport staat op de website (www.cvz.nl)

Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Samenvatting
2	2. Inleiding
3	3. Nog niet beoordeelde indicaties voor toepassing van epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine
3	4. Methode van de beoordeling
5	5. Wetenschappelijke gegevens betreffende de geregistreerde en nog niet door de CFH beoordeelde en overige indicaties voor epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine
5	5.a. Geregistreerde indicaties
5	5.a.1. Epoëtine- α en epoëtine- β
7	5.a.2. Darbepoëtine
7	5.a.3. Nadere voorwaarden
8	5.a.4. Samenvatting
9	5.b. Geregistreerde en nog niet door de CFH beoordeelde indicaties voor epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine
9	5.b.1. Verhoging van de opbrengst van autoloog bloed en voorbereiding van electieve grote orthopedische ingrepen (zie 5.a.4 e en f)
18	5.b.2. Preventie van anemie bij prematuren (zie 5.a.4 g)
26	5.b.3. Anemie bij non-myeloïde tumoren (zie 5.a.4 c)
35	5.c. Niet-geregistreerde indicaties
35	5.c.1. Niet-geregistreerde indicaties die voldoen aan het criterium van een incidentie < 1:150.000 en waarvoor geen andere vorm van behandeling beschikbaar is
36	5.c.2. Niet-geregistreerde indicaties die niet voldoen aan de eerder genoemde voorwaarden (zie 5.c)
39	6. Overige overwegingen
39	6.a. Geneesmiddelenkosten
39	6.b. Raadpleging beroepsorganisaties
39	7. Samenvatting en conclusie
40	8. Voorstel CFH-adviezen

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor de toepassing van epoëtine- α , epoëtine- β , en darbepoëtine bij enkele nog niet eerder beoordeelde geregistreerde indicaties. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Geneesmiddel	Erythropoëtine (epoëtine- α , epoëtine- β , darbepoëtine)
Indicatie	<p>Geregistreerde indicaties van epoëtine-α en epoëtine-β:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (met inbegrip van hemodialyse en peritoneale dialyse)• Anemie en vermindering van transfusiebehoefte bij patiënten die chemotherapie krijgen en met risico's voor transfusie• Verhoging van de opbrengst van autoloog bloed bij patiënten met matige anemie (Hb 6,2-8,1 mmol/L, geen ijzertekort) voor een grote heelkundige ingreep met veel bloedverlies indien procedures voor conservering van bloed niet beschikbaar of onvoldoende zijn• Beperking van allogene bloedtransfusies bij niet-ijzerdeficiënte volwassenen met matige anemie (Hb 6,2-8,1 mmol/L) voor een orthopedische ingreep met verwacht groot bloedverlies indien geen autologe bloeddonaatieprogramma beschikbaar is of autologe bloeddonaatie onvoldoende is bij electieve operaties met verwacht groot bloedverlies• Preventie van anemie bij prematuren met geboortegewicht tussen 750 en 1500 g en zwangerschapsduur <34 weken. <p>Geregistreerde indicaties van darbepoëtine:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen > 11 jaar• Symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.
Werkingsmechanisme	Stimulering van EPO-receptor.
Bijwerkingen	Hypertensie, hoofdpijn, trombo-embolische processen.
Toepasbaarheid	In beginsel zijn er geen beperkingen aan de toepasbaarheid.
Gebruiksgemak	Deze preparaten worden per injectie, subcutaan of intraveneus, toegediend.
Ervaring	Er is voldoende ervaring met deze preparaten.
Kosten	De kosten van Eprex® (10 wegwerpspuiten, 0,5 mL, 10.000IE/mL) bedragen € 960,12. De kosten van

NeoRecormon (6 wegwerpspuiten 0,6 ml 16667 IE/mL) bedragen 780,66. De kosten van Aranesp® (10 ampullen, 100 microgram/mL, 0,5 mL) bedragen € 1301,56 (Z-index, maart 2006).

Eindconclusie

- Epoëtine- α en epoëtine- β kunnen worden voorgeschreven aan patiënten met anemie ontstaan door chemotherapie van maligne aandoeningen ter vermindering van de behoefte aan bloedtransfusies of ter verbetering van de kwaliteit van leven. Er is thans echter discussie betreffende een mogelijk nadelig effect op de overleving. Erythrocytenconcentraat heeft de voorkeur omdat het sneller werkzaam en goedkoper is.
- De preoperatieve toepassing van epoëtine- α of epoëtine- β bij patiënten met een preoperatieve hematocriet $\leq 0,37$ of een Hb-concentratie tussen 6,2 en 8,1 mmol/L die een heup- of knieprothese krijgen en die mogelijk peroperatief fors bloed zullen verliezen leidt tot een daling van het aantal autologe en/of allogene bloedtransfusies en is derhalve zinvol.
- Er zijn gegevens waaruit blijkt dat toepassing van epoëtine- α of epoëtine- β tezamen met ijzersuppletie bij te vroeg geboren kinderen (zwangerschapsduur <32 weken; geboortegewicht <1500 g) met anemie de transfusiebehoefte in beperkte mate vermindert. Er zijn geen aanwijzingen dat deze behandeling de ontwikkeling van de kinderen op langere termijn beïnvloedt.

2. Inleiding

In Nederland zijn verschillende soorten epoëtine geregistreerd en beschikbaar voor de klinische praktijk. Het betreft **epoëtine- α** (Eprex®), **epoëtine- β** (NeoRecormon®) en **darbepoëtine** (Aranesp®). Deze geneesmiddelen zijn geregistreerd voor de indicaties zoals hieronder vermeld.

Geen kwalitatieve verschillen

Epoëtine- α en epoëtine- β bezitten dezelfde aminozuurvolgorde maar verschillen in de mate van glycosylering als gevolg van andere productieprocessen. In vergelijking met epoëtine- α heeft epoëtine- β een enigszins hoger molecuulgewicht, een kleiner aantal gesialineerde glycaanresten en een mogelijk langere terminale serumhalfwaardetijd. Darbepoëtine is een analogon van epoëtine en heeft twee extra plaatsen voor glycosylering waardoor de mate van glycosylering hoger is dan die van epoëtine- α en epoëtine- β . Als gevolg hiervan is de serumhalfwaardetijd langer dan die van epoëtine- α en epoëtine- β en op gewichtsbasis de farmacologische werkzaamheid mogelijk groter. In kwalitatieve zin zijn er geen relevante verschillen tussen de drie producten (Ng et al., 2003;

Deicher en Hörl, 2004).

In de Staatscourant van 28 december 2001 (nr. 250, pag. 74) is het volgende opgenomen:

"Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft in zijn rapport van 3 augustus 2001, Farmacie/21034253, geoordeeld dat darbepoëtine beschouwd kan worden als onderling vervangbaar met epoëtine, het recombinant humaan erythropoëtine. Darbepoëtine is een analogon van erythropoëtine. Om aanspraak te kunnen maken op epoëtine moet de verzekerde voldoen aan de voorwaarden die vermeld staan in onderdeel 9 van bijlage 2 van de Regeling farmaceutische hulp 1996. Gezien de onderlinge vervangbaarheid van beide producten is thans geregeld dat deze voorwaarden ook van toepassing zijn op het tot gelding brengen van de aanspraak op darbepoëtine."

3. Nog niet beoordeelde indicaties voor toepassing van epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine

In toenemende mate vinden epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine toepassing bij andere dan de geregistreerde én beoordeelde indicaties. In dit rapport is de beoordeling van de geregistreerde, maar nog niet door de CFH beoordeelde indicaties aan de orde (zie 5.a).

4. Methode van de beoordeling

Literatuuronderzoek

Voor de beoordeling van de geregistreerde maar nog niet beoordeelde indicaties en mogelijke andere algemeen aanvaarde medische indicaties is in januari 2006 in de bestanden van Medline (via PubMed) en EMBase en het Cochrane bestand een literatuuronderzoek verricht met als trefwoorden 'erythropoietin', 'epoetin', 'darbepoetin', 'chemotherapy', 'premature', 'anemia', 'orthopedic'. Uit de gevonden publicaties zijn vooral de meest recente artikelen alsmede overzichtsartikelen voor de samenstelling dit rapport gebruikt. Er is niet getracht een uitputtend literatuuroverzicht samen te stellen.

Afbakeningbeoordeling

Bij de beoordeling van de werkzaamheid van erythropoëse stimulerende groeifactoren is waar mogelijk en relevant ook rekening gehouden met effecten op de kwaliteit van leven. De reden hiervoor is dat deze stoffen soms worden toegepast bij chronische aandoeningen of zeer belastende chemotherapeutische of anti(retro)virale behandelingen die de levenskwaliteit in belangrijke mate kunnen verlagen en dat soms de enige andere vorm van behandeling (bloedtransfusie) kostbaar is.

Kosteneffectiviteit is waar mogelijk en relevant bij de beoordeling betrokken uitsluitend aan de hand van in de literatuur voorhanden gegevens en artikelen.

5. Wetenschappelijke gegevens betreffende de geregistreerde en nog niet door de CFH beoordeelde en overige indicaties voor epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine

Indicaties

In het onderstaande komen eerst de *geregistreerde indicaties waarover de CFH zich nog niet heeft uitgesproken* aan de orde. Vervolgens worden de *niet-geregistreerde indicaties die voldoen aan het criterium van een incidentie < 1:150.000 en waarvoor geen andere vorm van behandeling beschikbaar is* (zie boven) besproken; indien de werkzaamheid wetenschappelijk voldoende is onderbouwd, kunnen deze indicaties worden beschouwd als te voldoen aan de nadere voorwaarden (zie 5.b). Het criterium 1:150.000 betekent dat deze aandoening in Nederland (16 miljoen inwoners) bij niet meer dan ongeveer 110 mensen voorkomt.

Hoewel epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine als onderling vervangbaar worden beschouwd (zie Staatscourant van 28 december 2001 (nr. 250, pag. 74) wijken de geregistreerde indicaties van darbepoëtine af van die van epoëtine- α en epoëtine- β .

5.a. Geregistreerde indicaties

Epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine kennen de volgende geregistreerde indicaties.

5.a.1. Epoëtine- α en epoëtine- β

Epoëtine- α

Epoëtine- α

- Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij pediatrische en volwassen hemodialysepatiënten en bij volwassen patiënten die peritoneale dialyse ondergaan.
- Behandeling van ernstige anemie van renale oorsprong, vergezeld van klinische symptomen, bij volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan.
- Behandeling van anemie en vermindering van transfusiebehoefte bij volwassen patiënten die chemotherapie krijgen voor solide tumoren, kwaadaardige lymfomen of multipel myeloom, en met risico op transfusie vastgesteld op basis van de algemene toestand van de patiënt (bijv. cardiovasculaire toestand of vooraf bestaande anemie bij het begin van de chemotherapie).
- Epoëtine- α (Eprex) kan worden gebruikt om de opbrengst van autooloog bloed te verhogen bij patiënten in een predonatieprogramma. Het gebruik ervan in deze indicatie dient te worden afgewogen tegen het gemelde risico op trombo-embolieën. De behandeling dient enkel te worden gegeven aan patiënten met matige anemie (Hb 6,2 – 8,1 mmol/L, geen ijzerdeficiëntie) als procedures om bloed te

sparen niet beschikbaar of onvoldoende zijn als de geplande majeure electieve heelkundige ingreep een groot volume aan bloed vraagt (4 of meer eenheden bloed bij vrouwen of 5 of meer eenheden bij mannen).

- Epoëtine- α (Eprex) kan worden gebruikt om blootstelling aan allogene bloedtransfusies te beperken bij volwassenen, niet ijzer-deficiënte patiënten voorafgaand aan een majeure electieve heelkundige ingreep, waarbij verwacht wordt dat er een groot risico aanwezig is voor transfusie-complicaties. Het gebruik dient te worden beperkt tot patiënten met matige anemie (bijv. Hb 6,2 – 8,1 mmol/L) die geen autoloog-bloeddonatieprogramma ter beschikking hebben en bij wie een matige bloedverlies wordt verwacht (900 tot 1800 ml).

Epoëtine- β

Epoëtine- β

- Behandeling van anemie als gevolg van chronisch nierfalen (renale anemie) bij dialysepatiënten.
- Behandeling van symptomatische renale anemie bij predialysepatiënten.
- Preventie van anemie bij prematuren met een geboortegewicht van 750 tot 1500 gram en een zwangerschapsduur van minder dan 34 weken.
- Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen patiënten met solide tumoren die behandeld worden met chemotherapie.
- Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen patiënten met multipel myeloom, laaggradig non-Hodgkin-lymfoom of chronische lymfatische leukemie, die een relatieve erythropoëtine deficiëntie hebben en die anti-tumor therapie krijgen. Deficiëntie wordt gedefinieerd als een serumerythropoëtinespiegel die lager is dan verwacht wordt op grond van de mate van anemie.
- Het vermeerderen van de opbrengst van autoloog bloed bij patiënten in een predonatie programma. Het gebruik in deze indicatie dient te worden afgewogen tegen het gemelde verhoogde risico op trombo-embolische gebeurtenissen. Behandeling dient alleen te worden gegeven aan patiënten met matige anemie (Hb 6.21 - 8.07 mmol/L, geen ijzergebrek) indien bloed conserverende procedures niet beschikbaar zijn of onvoldoende zijn wanneer de geplande grote electieve chirurgische ingreep een grote hoeveelheid bloed vereist (4 of meer eenheden bloed voor vrouwen of 5 of meer eenheden bloed voor mannen).

Huidige CFH-advies epoëtine- α en epoëtine- β

Het huidige CFH-Advies betreffende de toepassing van epoëtine- α (Eprex®) en epoëtine- β (NeoRecormon®) luidt als volgt:

De plaats van epoëtine bij de behandeling van anemie is vooral bij de anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie. Bij een symptomatische anemie door chemotherapie heeft de

toediening van erythrocytenconcentraten in het algemeen de voorkeur. Transfusies zijn sneller effectief en goedkoper dan epoëtine. Alleen bij moeilijk te transfunderen patiënten is er een plaats voor epoëtine bij de behandeling van anemie door platinabevattende chemotherapie. De waarde van epoëtine bij anemie door chemotherapie door andere middelen is nog niet duidelijk.

Epoëtine is voor de indicatie ter verhoging van de opbrengst van autooloog bloed, ter preventie van anemie bij prematuren en voor toepassing bij electieve grote orthopedische ingrepen nog niet beoordeeld. Aan de aanspraak op epoëtine zijn voorwaarden gesteld; zie bijlage 2, horende bij artikel 2 van de Regeling Zorgverzekering.

5.a.2. Darbepoëtine

Darbepoëtine

- Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.
- Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

Huidige CFH-advies darbepoëtine

Het huidige CFH-Advies betreffende de toepassing van darbepoëtine (Aranesp®) luidt als volgt:

Darbepoëtine kan evenals epoëtine bij de behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie worden toegepast. Bij langdurige toediening kan de verlengde werking ten opzichte van epoëtine een voordeel zijn bij het gebruik van darbepoëtine.

Darbepoëtine is voor de indicatie anemie bij solide tumoren nog niet beoordeeld. Aan de aanspraak op darbepoëtine zijn voorwaarden gesteld; zie bijlage 2, horende bij artikel 2 van de Regeling Zorgverzekering.

5.a.3. Nadere voorwaarden

Nadere voorwaarden

De huidige nadere voorwaarden luiden als volgt (Farmacotherapeutisch Kompas 2006, blz. 1131):

Uitsluitend voor een verzekerde die:

- voor het geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening is geregistreerd, of
- voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde medische indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan 1:150 000 inwoners en
- de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en

in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

5.a.4. Samenvatting

Op basis van de Secties 4.1 van de 1B teksten hebben de erythropoëse stimulerende groeifactoren (d.w.z. epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine tezamen) de volgende geregistreerde indicaties:

- a) Anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (met inbegrip van hemodialyse en peritoneale dialyse);
- b) Anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar;
- c) Anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen;
- d) Anemie en vermindering van transfusiebehoefte bij patiënten die chemotherapie krijgen en met risico's voor transfusie;
- e) Verhoging van de opbrengst van autoloog bloed bij patiënten met matige anemie (Hb 6,2-8,1 mmol/L, geen ijzertekort) voor een grote heelkundige ingreep met veel bloedverlies indien procedures voor conservering van bloed niet beschikbaar of onvoldoende zijn;
- f) Beperking van allogene bloedtransfusies bij niet-ijzerdeficiënte volwassenen met matige anemie (Hb 6,2-8,1 mmol/L) voor orthopedische ingreep met verwacht groot bloedverlies indien geen autologe-bloeddonatieprogramma beschikbaar is of autologe bloeddonatie onvoldoende is bij electieve operaties met verwacht groot bloedverlies;
- g) Preventie van anemie bij prematuren met geboortegewicht tussen 750 en 1500 g en zwangerschapsduur <34 weken.

De CFH heeft een advies gegeven betreffende de volgende geregistreerde indicaties:

- Anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (a, b);
- Anemie ten gevolge van platinabevattende chemotherapie bij moeilijk te transfunderen patiënten (d).

Geregistreerde indicaties zonder CFH-advies

De CFH heeft zich nog niet uitgesproken over de volgende geregistreerde indicaties:

- Verhoging van de opbrengst van autoloog bloed (e)
- Preventie van anemie bij prematuren (g)

- Voorbereiding van electieve grote orthopedische ingrepen (f)
- Anemie bij non-myeloïde maligniteiten (c).

Deze indicaties worden hieronder achtereenvolgens aan een beschouwing onderworpen; de indicaties e. Verhoging van de opbrengst van autoloog bloed en f. Voorbereiding van electieve grote orthopedische ingrepen worden tezamen behandeld.

5.b. Geregistreeerde en nog niet door de CFH beoordeelde indicaties voor epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine

5.b.1. Verhoging van de opbrengst van autoloog bloed en voorbereiding van electieve grote orthopedische ingrepen (zie 5.a.4 e en f)

Inleiding

Grote orthopedische (en andere operatieve) ingrepen gaan vaak gepaard met uitgebreid bloedverlies waarvoor veel bloedtransfusies nodig zijn. In verband met al dan niet vermeende risico's verbonden aan deze bloedtransfusies is de autologe bloeddonatie ontwikkeld. Hierbij wordt bij de te opereren patiënt enige tijd voor de operatie bloed afgenomen; dit bloed wordt bewaard voor mogelijke transfusie tijdens of na de operatie. Een niet onbelangrijk deel van dit bloed wordt niet gebruikt en vernietigd. Om deze reden staat de kosteneffectiviteit van deze procedure nog steeds ter discussie. Daarnaast bestaat thans de mogelijkheid om bij daarvoor in aanmerking komende patiënten preoperatief epoëtine toe te dienen om de hematocriet te verhogen en aldus de mogelijke transfusiebehoefte te verminderen. Volgens de gegevens van Prismant (www.prismant.nl) worden thans per jaar in Nederland ongeveer 24 000 totale heupprothesen geplaatst. Daarnaast worden ongeveer 7 000 arthroplastieken heup and ongeveer 16 000 arthroplastieken knie verricht.

Preoperatieve autologe bloeddonatie (zonder epoëtine)

Retrospectief onderzoek en literatuuroverzicht

Zonder erythropoëse stimulerende groeifactoren

Goldman et al. (2000) analyseerden retrospectief een aantal gegevens van patiënten die deelnamen aan het 'Hema-Quebec PABD' (preoperative autologous blood donation) programma in de periode 1993-2000. Zij concludeerden dat 85% van deze patiënten geen allogene bloedtransfusie behoeften te krijgen en ook dat een afnemend gebruik van het afgenomen bloed leidden tot een afnemend nut van PABD.

Schved (2004) vraagt zich af of autologe bloeddonatie werkelijk nodig is en komt op grond van de beschikbare gegevens in de literatuur tot de conclusie dat dit waarschijnlijk slechts in beperkte mate het geval is. Sinds de ontwikkeling van de autologe bloedtransfusie zijn er veel veranderingen

opgetreden in de heekunde die invloed hadden op de criteria voor de toepassing van deze interventie. Een oorspronkelijke drijfveer was de preventie van verschillende infecties die met bloedtransfusies kunnen worden overgebracht (HIV, hepatitis, enz.) maar de veiligheid van bloedtransfusie is zodanig toegenomen dat dit argument eigenlijk niet meer van toepassing is. De kans op bacteriële infecties bestaat zowel bij autologe als bij homologe bloedtransfusie. De afgenomen hoeveelheid allogene bloedtransfusies bij patiënten die tevoren bloed afstonden voor autologe bloedtransfusie berust waarschijnlijk op een 'bias' bij het voorschrijven ervan. Indien patiënten voor de operatie bloed doneren verhoogt dit de kans op enige bloedtransfusie (autoloog en/of allogene). Autologe bloedtransfusie is weinig kosteneffectief omdat veel ongebruikt bloed wordt vernietigd.

Jovin et al. (2003) vonden in een retrospectieve analyse geen verschil in het postoperatieve beloop van 201 patiënten die voor hun bypass-operatie bloed afstonden en dat van 67 patiënten die daarvoor ook in aanmerking kwamen maar er geen gebruik van maakten. Wel viel op dat de patiënten die pre-operatief bloed afstonden meer eenheden bloed kregen toegediend dan de patiënten die niet pre-operatief bloed afstonden.

Goodnough (2004) komt op grond van de beschikbare literatuurgegevens tot de conclusie dat preoperatieve autologe bloeddonoratie weinig kosteneffectief is. Ook **Pierson et al. (2004)** kwamen op grond van een retrospectieve analyse van de statussen van 500 achtereenvolgende patiënten tot de conclusie dat de behoefte aan allogene bloeddonoratie aanmerkelijk kan worden beperkt met behulp van een goede beslisboom voor bloedbesparende maatregelen. Op grond van deze resultaten ontwikkelden zij richtlijnen waarbij preoperatieve autologe bloeddonoratie niet nodig is, de toepassing van epoëtine sterk wordt beperkt en 'evidence-based' criteria voor bloedtransfusie worden toegepast.

Prospectief

Prospectief onderzoek

Müller et al. (2004) verrichtten een prospectief onderzoek naar de waarde van preoperatieve autologe bloeddonoratie bij 81 patiënten die een knieprothese kregen. Tijdens de operatie werd volgens de richtlijnen gebruik gemaakt van retransfusie van bloed. De patiënten werden in twee groepen verdeeld: patiënten die in aanmerking kwamen voor autologe bloeddonoratie (groep 1; n=46) en patiënten met bepaalde risicofactoren die op grond daarvan niet in aanmerking kwamen voor autologe bloeddonoratie (groep 2; n=35). In groep 1 kreeg één patiënt (van de 46) een bloedtransfusie, in groep 2 kregen 14 van de 35 patiënten een allogene bloedtransfusie. De onderzoekers concluderen dat het zeker mogelijk is om een knieprothese te plaatsen zonder autologe bloedtransfusie

indien een tourniquet wordt gebruikt, indien postoperatief bloed wordt verzameld en meteen geïnfundeerd en indien een goed algoritme voor het transfusiebeleid wordt opgesteld en de naleving ervan verplicht wordt gesteld.

Op grond van bovenvermelde gegevens luidt de conclusie dat het nut van autologe bloeddonatie zeer beperkt is en de kosteneffectiviteit gering.

***Met erythropoëse
stimulerende
groeifactoren***

Epoëtine en preoperatieve autologe bloeddonatie

Retrospectief onderzoek, overzichtsartikelen

Op grond van de tot op dat ogenblik gepubliceerde onderzoeken komen **Laupacis en Fergusson (1998)** in een systematische analyse tot de conclusie dat erythropoëse stimulerende groeifactoren, alleen toegepast of in combinatie met preoperatieve bloeddonatie, de behoefte aan perioperatieve bloedtransfusie vermindert maar dat de veiligheid van alleen erythropoëse stimulerende groeifactoren nog nader moet worden vastgesteld en dat de kosteneffectiviteit nog dient te worden vergeleken met andere manieren om perioperatieve bloedtransfusies te verminderen.

Crosby (2002) concludeerde in een overzichtsartikel dat de preoperatieve toepassing van erythropoëse stimulerende groeifactoren leidt tot een stijging van de hoeveelheid erythrocyten en afgenomen hoeveelheid autoloog bloed bij behoud van een hogere hematocrietwaarde. Bij patiënten die tijdens de operatie meer dan twee liter bloed verliezen leidt dit tot een vermindering van de allogene bloedtransfusies, vooral indien de uitgangswaarde van de hematocriet laag is. De algemene verbetering van de gezondheidstoestand van de patiënten bij gebruik van erythropoëse stimulerende groeifactoren is echter gering en deze geringe verbetering is zeer kostbaar.

In dit kader is ook het onderzoek van **Taffé et al. (2004)** van belang. Zij onderzochten de invloed van klinische en economische factoren op de beoordeling door deskundigen van de preoperatieve toepassing van erythropoëse stimulerende groeifactoren voor electieve orthopedische ingrepen. Uiteindelijk verzamelden zij 6905 beoordelingen van 496 gevallen door 14 deskundigen. Naar de mening van deze deskundigen was het gebruik van epoëtine in 66% van de gevallen juist indien de beperkte beschikbaarheid van middelen ('resource constraints') buiten beschouwing werd gelaten en in 53% indien deze beperking wel bij de beoordeling werd betrokken. De belangrijkste parameters in het toegepaste model waren de aanvankelijke hemoglobineconcentratie, het verwachte perioperatieve bloedverlies en de beperkte beschikbaarheid van middelen. Ook andere factoren (het specialisme van de deskundige, de transfusiegeschiedenis, leeftijd en cardiovasculaire status van de patiënt en de aanwezigheid van bloedarmoede bij een

chronische ziekte) droegen echter in belangrijke mate bij aan de beoordeling.

Zij concludeerden dat het voor een goede beoordeling van bepaalde interventies van groot belang is om te beschikken over de details van de klinische ingrepen en een multidisciplinaire groep van deskundigen.

Coyle et al. (1999) verrichtten een uitgebreide economische analyse van de toepassing van erythropoëse stimulerende groeifactoren bij orthopedische operaties om de behoefte aan allogene bloedtransfusies te verminderen. Dit betrof zowel de toepassing van epoëtine alleen als van epoëtine ter vermeerdering van de bloedopbrengst voor autologe bloeddonatie.

Zij kwamen tot de conclusie dat "detailed sensitivity analysis did not reveal any circumstances in which the cost-effectiveness ratios reached a level generally considered attractive." Op grond van kosteneffectiviteit voldeed de toepassing van epoëtine dan ook niet aan de voorwaarden die doorgaans aanvaardbaar worden gevonden.

Gerandomiseerd en prospectief

Gerandomiseerde prospectieve onderzoeken

Reeds in 1989 toonden **Goodnough et al. (1989)** aan dat toepassing van epoëtine de opbrengst van preoperatieve bloeddonatie kan verhogen. Zij verrichtten een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 47 patiënten die een electieve orthopedische ingreep moesten ondergaan. De patiënten ($Ht > 0,34$) kregen gedurende 21 dagen naast driemaal daags 325 mg ferrosulfaat per os tweemaal per week intraveneus 600 E/kg lichaamsgewicht epoëtine of placebo toegediend. In deze periode werden tot maximaal 6 eenheden bloed afgenomen. Het gemiddelde aantal afgenomen eenheden bloed was $5,4 \pm 0,2$ (SE) bij de groep die werd behandeld met epoëtine en $4,1 \pm 0,2$ bij de placebo groep. Het gemiddelde volume erythrocyten was resp. 961 en 683 ml ($p < 0,05$). Slechts 1 van de 23 patiënten die met epoëtine werden behandeld was niet in staat om tenminste 4 eenheden bloed te doneren, terwijl dit in de placebo groep gold voor 7 van de 24 patiënten. Er werden geen relevante bijwerkingen waargenomen. De onderzoekers concluderen dat met behulp van epoëtine de opbrengst van bloed voor autologe bloedtransfusie kan worden verhoogd. Een groep Canadese onderzoekers (**Anoniem, 1993**) verrichtte een onderzoek naar de waarde van epoëtine ter voorkoming of vermindering van bloedtransfusies bij electieve heupoperaties. Het betrof een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 208 patiënten. De patiënten werden verdeeld in drie groepen die alle vanaf 10 dagen voor de operatie dagelijks subcutane injecties ontvingen met epoëtine of placebo. Groep 1 (78 patiënten) werd gedurende 14 dagen behandeld met placebo, groep 2 (77) werd gedurende 14 dagen behandeld met epoëtine (300 E/kg tot

een maximum van 30.000 E) en groep 3 (53 patiënten) kregen placebo van 10 tot 6 dagen voor de operatie en epoëtine voor de overige 9 dagen. Toediening van een bloedtransfusie of een Hb waarde < 5,0 mmol/L gebeurde bij 46% van de patiënten in groep 1, bij 23% in groep 2 en 32% in groep 3 ($p < 0.05$). Het gemiddelde aantal bloedtransfusies was 1,14 in groep 1, 0,52 in groep 2 en 0,70 in groep 3. Het aantal reticulocyten op de dag voor de operatie was 72×10^9 in groep 1, 327×10^9 in groep 2 en 170×10^9 in groep 3. Diepveneuze trombose werd vastgesteld bij 5 patiënten in groep 1, 8 in groep 2 en 8 in groep 3. De conclusie luidt dat toediening van epoëtine het aantal bloedtransfusies kan verminderen bij patiënten die een electieve heupoperatie moeten ondergaan.

In een onderzoek dat nauw verwant was met eerder verricht onderzoek (Goodnough et al. (1989) toonde dezelfde groep onderzoekers (**Goodnough et al., 1994**) enkele jaren later aan dat de opbrengst van autoloog bloed alleen wordt verkregen bij patiënten die anemie hebben. Uit de resultaten van een onderzoek bij 116 orthopedische patiënten ($Ht > 0,39$) bleek ten opzichte van placebo de toepassing van epoëtine niet te leiden tot een vermindering van het aantal allogene bloedtransfusies. Bij patiënten met een lage hematocriet ($\leq 0,39$) werd wel een gunstig resultaat gevonden.

Price et al. (1996a,b) verrichtten daartoe een placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek. Zij gingen na welk effect de toepassing van epoëtine- α heeft op de erythropoëse, autologe bloeddonatie en kans op allogene bloedtransfusie bij patiënten ($n = 204$) die een electieve orthopedische operatie moesten ondergaan en een lage hematocriet ($\leq 0,39$) hadden. De patiënten bezochten elke 3 tot 4 dagen het ziekenhuis gedurende 3 weken. Indien de hematocriet $\geq 0,33$ was, werd 450 ml bloed afgenomen en 600 E/kg lichaamsgewicht epoëtine- α of placebo toegediend. Uiteindelijk waren de gegevens van 173 patiënten geschikt voor statistische analyse. De gemiddelde aantallen gedoneerde eenheden bloed waren $4,5 \pm 1,0$ en $3,0 \pm 1,1$ ($p < 0,001$) voor de met epoëtine- α resp. placebo behandelde groep. Allogene bloedtransfusie was nodig bij 20% van de actief behandelde en 31% van de met placebo behandelde patiënten. Logistische regressie analyse toonde aan dat de kans op allogene bloedtransfusie door behandeling met epoëtine- α afnam ($p = 0,025$).

De conclusie luidt dat de toepassing van epoëtine- α de erythropoëse bevordert, de donatie van meer autoloog bloed mogelijk maakt en de kans op allogene bloedtransfusie vermindert bij patiënten met een lage hematocrietwaarde die een electieve orthopedische operatie moeten ondergaan. De onderzoekers voegen aan hun conclusie toe dat nader onderzoek zal moeten leren wat het optimale schema is voor de dosering van epoëtine- α en voor de bloeddonaties en ook

of deze wijze van behandeling kosteneffectief is.

Faris et al. (1996) vonden in een onderzoek met ongeveer dezelfde opzet bij 200 patiënten eveneens een gunstig effect van epoëtine (100 resp. 300 E/kg/dag) op de transfusiebehoefte van patiënten die een orthopedische operatie ondergingen. Dit kwam vooral tot uiting bij patiënten met een Hb tussen 6,2 en 8,1 mmol/L en bij de hoogste dosering van epoëtine. **Goldberg et al. (1996)** toonden aan dat een dosering epoëtine- α van 600 E/kg/dag even werkzaam was als een dosering van 300 E/kg/dag bij patiënten met een Hb van 6,2 tot 8,1 mmol/L voor wat betreft de vermindering van de behoefte aan allogene bloedtransfusies tijdens grote orthopedische operaties. Blijkens een onderzoek van **Sans et al. (1996)** is een dosering van tenminste 100 E/kg sc tweemaal per week vereist om een verschil met doseringen van 30 en 60 E/kg en placebo waar te nemen voor wat betreft de donatie van tenminste 4 eenheden bloed in de twee weken voor een grote orthopedische operatie.

Mercuriali et al. (1994) onderzochten in een betrekkelijk klein prospectief onderzoek de waarde van de preoperatieve toepassing van epoëtine- α bij patiënten met reumatoïde artritis. Zij behandelden 11 patiënten met reumatoïde artritis die niet in staat waren preoperatief bloed af te staan in verband met hun lage hematocriet ($< 0,34$) en een electieve heup- of knieoperatie moesten ondergaan tweemaal per week gedurende drie weken met 300 E/kg rHuEPO. Hun transfusiebehoefte werd vergeleken met die van 12 controlepatiënten die dezelfde hematologische uitgangswaarden hadden en dezelfde operatie moesten ondergaan. Uit de resultaten blijkt dat de controlepatiënten niet in staat waren om preoperatief bloed af te staan voor autologe bloedtransfusie terwijl op één na alle patiënten in de behandelde groep twee of meer eenheden bloed (gemiddeld $2,6 \pm 0,6$; bereik 2-4) afstonden voor autologe transfusie. De controlegroep ontving meer allogene bloedtransfusies dan de behandelde groep patiënten ($2,6 \pm 1,6$ versus $0,8 \pm 0,8$). Van de onbehandelde groep patiënten ontving 8% geen bloedtransfusies terwijl dit percentage voor de behandelde groep 50% bedroeg.

De onderzoekers concluderen dat de toepassing van epoëtine werkzaam is ter bevordering van de erythropoëse bij patiënten met reumatoïde artritis die preoperatief geen bloed kunnen afstaan in verband met een lage hematocriet. Hierdoor wordt preoperatieve bloeddonoratie mogelijk en neemt de behoefte aan allogene bloedtransfusies af.

Dezelfde groep onderzoekers (**Mercuriali et al. 1998**) verrichten later een groter gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek naar de effecten van verschillende doseringen epoëtine- α bij patiënten die een lage hematocriet hadden ($\leq 0,39$) en een orthopedische heupoperatie moesten

ondergaan. Vijfentwintig tot vijfendertig dagen voor de operatie werden 40 patiënten gerandomiseerd naar één van de vier armen van het onderzoek: tweemaal per week iv 300 E/kg, 150 E/kg of 75 E/kg epoëtine- α , of placebo. Daarnaast kregen zij 200 mg ijzer iv. Epoëtine- α verhoogde op een dosisafhankelijke wijze de preoperatieve donatie van bloed: 300 E/kg: 4,3 eenheden; 150 E/kg: 3,4 eenheden; 75 E/kg: 3,0 eenheden; placebo: 2,1 eenheden) en verminderde de verlaging van de hematocriet als gevolg van de bloeddonthaties. Alle doseringen epoëtine- α werden goed verdragen en gaven geen problemen. Deze onderzoekers concluderen dat epoëtine- α op dosisafhankelijke wijze de erythropoëse stimuleert en preoperatieve bloeddonthatie mogelijk maakt. Aldus kunnen allogene bloedtransfusies worden verminderd, herstellen patiënten sneller en kunnen zij eerder uit het ziekenhuis worden ontslagen.

Stowell et al. (1999) voerden een open, gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen uit met het doel na te gaan hoe de veiligheid en werkzaamheid van perioperatief toegepast epoëtine- α zich verhouden tot die van preoperatieve bloeddonthatie bij arthroplastiek (knie of heup). In totaal 490 patiënten met een Hb tussen 6,8 en 8,1 mmol/L kregen wekelijks epoëtine- α op 21, 14 en 7 dagen voor de operatie en op de dag van de operatie of namen deel aan een bloeddonthatieprogramma. Uitgangswaarde van het Hb was 7,6 mmol/L in beide groepen; dit steeg tot 8,6 mmol/L in de met epoëtine behandelde groep en daalde in de bloeddonthatiegroep tot 6,9 mmol/L op de dag van de operatie. Van de laatstgenoemde groep kreeg 71,2% een autologe en 19,2% een allogene bloedtransfusie (tezamen 325 eenheden: 246 autoloog en 79 allogene); van de patiënten die werden behandeld met epoëtine alfa kreeg 12,9% een allogene bloedtransfusie (tezamen 54 eenheden). Het gemiddelde Hb-gehalte was 6,8 mmol/L in de epoëtine groep en 5,7 mmol/L in de bloeddonthatiegroep.

De conclusie luidt dat de toepassing van epoëtine- α in vergelijking met autologe bloedtransfusie het aantal allogene bloedtransfusies vermindert en het Hb-gehalte beter op peil houdt.

Feagan et al. (2000) verrichtten een dergelijk gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten die een heupoperatie ondergingen om na te gaan welke dosering van epoëtine- α de beste resultaten geeft. Aan het onderzoek namen 201 patiënten deel die werden behandeld met doseringen epoëtine- α van 40.000 E, of van 20.000 E of placebo, eenmaal per week gedurende 4 weken voor de operatie. Daarnaast kregen de patiënten gedurende 6 weken voor de operatie ijzersuppletie (450 mg/dag). Beide met epoëtine behandelde groepen kregen

minder allogene bloedtransfusies dan de placebo groep (11,4% vs. 22,8% vs. 44,9% voor de hoge resp. lage dosering en placebo). De incidentie van trombo-embolische processen was niet verschillend in de drie groepen.

De onderzoekers concluderen dat bij heupoperaties de toepassing van epoëtine werkzaam is om allogene bloedtransfusies te verminderen en dat de hoogste dosering leidde tot de minste allogene bloedstransfusies.

Weber et al. (2005) onderzochten in een open, gerandomiseerd onderzoek in centra in zes landen de effecten van toepassing van epoëtine- α op postoperatief herstel en de aantallen infecties na grote orthopedische operaties in vergelijking met de standaardbehandeling. Aan het onderzoek namen 695 patiënten (preoperatieve Hb-waarde 6,2-8,1 mmol/L) deel van wie 460 werden behandeld met epoëtine- α . Uit de resultaten blijkt dat de patiënten die met epoëtine- α werden behandeld vanaf de dag van de operatie tot aan ontslag uit het ziekenhuis hogere Hb-waarden hadden en minder bloedtransfusies (12% vs. 46%; $p < 0.001$) dan de patiënten die de standaardbehandeling kregen. Het postoperatieve beloop was niet verschillend. Dit was echter wel verschillend in de groepen die wel of niet bloedtransfusies hadden gekregen. De patiënten die geen bloedtransfusies hadden gekregen waren eerder ambulant (3,1 vs. 3,8 dagen; $p < 0,001$) en gingen eerder met ontslag (10,2 vs. 12,9 dagen; $p < 0,001$) dan de patiënten die wel bloedtransfusies hadden gekregen.

De onderzoekers concluderen dat de toepassing van epoëtine- α leidt tot hogere perioperatieve Hb-waarden en minder bloedtransfusies en dat patiënten die geen bloedtransfusies hebben gekregen een vlotter postoperatief beloop hebben.

Hardwick et al. (2004) verrichtten een open, prospectief, gerandomiseerd onderzoek om na te gaan of toediening van twee doses epoëtine- α in vergelijking met autologe bloeddonoratie (AB) leidde tot vermindering van allogene bloedtransfusies bij patiënten die een heupprothese kregen. Patiënten die aan het onderzoek wilden deelnemen (Hb tussen 7,5 en 9,3 mmol/L) werden volgens toeval toegewezen aan behandeling met epoëtine ($n=19$; 40.000 IE/week gedurende 2 weken) of autologe bloeddonoratie ($n=21$). Zestien procent van de patiënten in de epoëtine-groep en 52% van de AB-groep kregen bloedtransfusies met een gemiddeld volume van 90 resp. 340 mL. De hemoglobineconcentraties in de met epoëtine behandelde groep waren preoperatief hoger dan die in de AB-groep (9,1 vs. 7,8 mmol/l) en bleven ook hoger gedurende drie dagen na de operatie.

De conclusie van dit onderzoek luidde dat toediening van twee doses epoëtine voor de operatie een effectieve en veilige manier is om allogene bloedtransfusies alsmede de behoefte aan en moeilijkheden van autologe bloeddonoratie te

verminderen.

Couvret et al. (2004) onderzochten in hoeverre beperking van autologe bloeddonatie bij patiënten zonder anemie en het gebruik van epoëtine bij patiënten met anemie de kosteneffectiviteit van operaties voor knie- en heupprothesen zou kunnen verbeteren. Zij verrichtten twee deelonderzoeken waarvan vooral die van het tweede deelonderzoek (n=708) hier van belang zijn. In het eerste deelonderzoek werden criteria voor autologe bloeddonatie opgesteld: onvoldoende reserve van rode bloedcellen en een levensverwachting ≥ 10 jaar, geen toepassing van epoëtine. Dezelfde criteria werden eveneens gebruikt voor elke vorm van bloedtransfusie. Aldus werd een percentage van 57% waargenomen voor allogene bloedtransfusies indien de preoperatieve hematocriet $\leq 0,37$, en een verspilling van autoloog bloed bij patiënten zonder anemie. Daarom werden de richtlijnen aangepast en in het tweede onderzoek werd epoëtine- α preoperatief toegediend zonder autologe bloeddonatie indien de hematocriet $\leq 0,37$ en de levensverwachting ≥ 10 jaar. Bij patiënten die geen anemie hadden werd ook geen autologe bloeddonatie toegepast. Aldus werd een forse daling van het aantal bloedtransfusies waargenomen, zowel bij niet-anemische als bij anemische patiënten. Het aantal allogene bloedtransfusies veranderde niet en de hematocriet bij ontslag daalde evenmin. De kosten daalden behoorlijk als gevolg van een afgenomen toepassing van autologe bloeddonatie bij patiënten die preoperatief geen bloedarmoede hadden. Deze onderzoekers concludeerden dat epoëtine weliswaar kostbaar is maar kosteneffectief kan worden toegepast omdat de algemene transfusiekosten erdoor afnemen.

**Conclusie
preoperatieve
toepassing**

Conclusie

Op grond van deze grote hoeveelheid gegevens kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

- preoperatieve toepassing van epoëtine kan de behoefte aan autologe bloeddonatie en allogene bloedtransfusies verminderen bij patiënten met een lage preoperatieve hematocriet ($< 0,34 - 0,39$) die een electieve orthopedische operatie moeten ondergaan;
- de preoperatieve toepassing van epoëtine zonder autologe bloeddonatie is mogelijk kosteneffectief bij patiënten met een preoperatieve hematocriet $\leq 0,37$.

Vooralsnog kan dus niet worden geconcludeerd dat grote orthopedische ingrepen zoals knie- en heupoperaties *in algemene zin* een indicatie vormen voor preoperatieve toepassing van epoëtine. Bij een beperkte groep patiënten met een lage hematocriet ($< 0,34 - 0,39$) of een Hb-concentratie tussen 6,2 en 8,1 mmol/L voor wie wordt geschat dat fors verlies van bloed zal optreden, kan preoperatieve toepassing van epoëtine en autologe bloeddonatie zinvol zijn.

**CFH-advies
preoperatieve
toepassing**

Voorstel CFH-advies:

De preoperatieve toepassing van epoëtine bij patiënten met een preoperatieve hematocriet $\leq 0,37$ of een Hb-concentratie tussen 6,2 en 8,1 mmol/L die een heup- of knieprothese krijgen en die mogelijk peroperatief fors bloed zullen verliezen leidt tot een daling van het aantal autologe en/of allogene bloedtransfusies en is daarom zinvol.

Inleiding

5.b.2. Preventie van anemie bij prematuren (zie 5.a.4 g)

Anemie treedt veelvuldig op bij pasgeboren kinderen. Men beschouwt het als een fysiologisch verschijnsel dat doorgaans geen behandeling behoeft. De anemie bij prematuur geboren kinderen is het resultaat van hetzelfde fysiologische proces maar wordt gecompliceerd door de problemen van de te vroege geboorte. Te vroeg geboren kinderen (< 32 weken) met een geboortegewicht < 1500 g hebben gemiddeld drie keer een bloedtransfusie nodig.

Volgens de gegevens van Prismant (www.prismant.nl) zijn er thans per jaar in Nederland ongeveer 12.000 opnamen in verband met 'Stoornissen door korte zwangerschap' en ongeveer 11.000 opnamen in verband met 'Vroege of dreigende weeën'.

Te vroeg geboren kinderen bereiken hun laagste hematocriet waarde eerder en deze waarde is lager dan die bij à terme geboren kinderen (**Salsbury, 2001**). Blijkens de resultaten van in vitro onderzoek is de primaire oorzaak van deze anemie een tekort aan epoëtine maar daarnaast speelt bloedafname voor laboratoriumonderzoek ook een grote rol. Om die reden is er klinisch onderzoek verricht naar de effecten van behandeling met epoëtine (**Ohls, 2002**). De rol van epoëtine ten opzichte van bloedtransfusie is echter nog steeds onderwerp van onderzoek, vooral bij kinderen met een erg laag geboortegewicht (< 1000 g) (**Strauss, 2001**).

**Prospectief en
gerandomiseerd**

Prospectieve gerandomiseerde onderzoeken

De eerste onderzoeken naar de waarde van de toepassing van epoëtine bij prematuren werden verricht rond 1990. **De Haas et al. (1995)** geven een beknopt overzicht van deze onderzoeken en komen tot de conclusie dat deze eerste - betrekkelijk kleinschalige - onderzoeken weliswaar een verhoging van het aantal reticulocyten en een stijging van de hematocriet laten zien maar dat een vermindering van de transfusiebehoefte niet werd waargenomen. Pas latere onderzoeken met hogere doseringen epoëtine en voldoende ijzersuppletie toonden ook een daling van de transfusiebehoefte aan (bijv. **Maier et al., 1994**).

Maier et al. (1994) verrichtten het eerste grote gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek naar de waarde van de toepassing van epoëtine- β in vergelijking met hetzelfde

beleid zonder toediening van epoëtine bij 241 prematuren met een zwangerschapsduur van minder dan 34 weken en een geboortegewicht van minder dan 1500 g. Vanaf de 3^e tot 42^{ste} dag na de geboorte kregen deze kinderen driemaal per week sc 250 E/kg (750 E/kg/week) (met een maximum van 17 doses). De controlegroep kreeg geen epoëtine- β . Vanaf de 14^e levensdag werd orale ijzersuppletie gegeven (2 mg/kg/dag). In de epoëtine-groep (120 kinderen) had 56% bloedtransfusies nodig, in de controlegroep was dit 72%. Het aantal benodigde bloedtransfusies bedroeg 0,87 vs. 1,25 in resp. de epoëtine-groep en de controlegroep.

De onderzoekers concluderen dat de toediening van epoëtine- β leidt tot een statistisch significante daling van de transfusiebehoefte.

Meyer et al. (1994) verrichtten een vergelijkbaar gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 80 prematuren met een zwangerschapsduur van ≤ 32 weken, een leeftijd van 2 dagen tot 8 weken en een hematocriet van $\leq 0,35$. Deze kinderen werden behandeld met epoëtine- α sc 600 E/kg/week of placebo. Daarnaast kregen alle kinderen vitamine E 25 E en 3 mg/kg ijzer per dag. De kinderen die werden behandeld met epoëtine- α hadden een geringere bloedtransfusiebehoefte dan de kinderen die werden behandeld met placebo (7 vs. 21; $p < 0,002$). De epoëtine-groep had een hogere gemiddelde hematocriet (0,32 vs. 0,29; $p = 0,014$) en een hoger gemiddeld aantal reticulocyten (223 vs. $125 \times 10^9/L$; $p < 0,001$) dan de placebo-groep aan het einde van het onderzoek.

De onderzoekers komen tot de conclusie dat de toepassing van epoëtine- α tot een duidelijke vermindering van de transfusiebehoefte leidt bij prematuren.

Shannon et al. (1995) onderzochten in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 157 prematuren (gemiddelde zwangerschapsduur $29,6 \pm 1,6$ weken; gemiddeld geboortegewicht 924 g) de werkzaamheid van epoëtine (100 E/kg/dag, sc, 5 dagen per week; d.w.z. 500 E/kg/week) ter vermindering van bloedtransfusies. Het onderzoek had een behandelingsduur van 6 weken. Alle kinderen kregen ijzersuppletie en er werd gewerkt volgens een protocol dat erop was gericht bloedtransfusies zoveel mogelijk te beperken. De epoëtine-groep kreeg gemiddeld minder bloedtransfusies (1,1 vs. 1,6; $p = 0,046$) en een kleiner volume packed cells (16,5 ml vs. 24 ml; $p = 0,023$) dan de placebo-groep. Uiteindelijk kreeg 43% van de epoëtine-groep geen bloedtransfusie tegenover 31% in de placebogroep ($p=0,18$). Hb-waarde en hematocriet waren hoger in de epoëtine-groep dan in de placebogroep.

De onderzoekers concluderen dat de toepassing van epoëtine in een dosering van 500 E/kg/week bij prematuren leidt tot een afname van de bloedtransfusiebehoefte en veilig is.

Chen et al. (1995) onderzochten in een open gerandomiseerd onderzoek het effect van 150 E/kg iv tweemaal per week (300 E/kg/week) bij 70 prematuren (geboortegewicht \leq 1,75 kg, zwangerschapsduur \leq 33 weken) op de bloedtransfusiebehoefte ten opzichte van een strikt gedefinieerd transfusiebeleid (Hb $<$ 6,2 mmol/l en tachypnoe, slecht drinken, apnoe, geringe gewichtstoename of Hb $<$ 8) en ten opzichte van geen epoëtine en geen transfusies. Op grond van de resultaten concluderen zij dat de toediening van epoëtine- α de bloedtransfusiebehoefte kan verminderen.

Ohls et al. (1997) onderzochten de waarde van de toepassing van epoëtine (200 E/kg/dag) gedurende 14 dagen bij 28 kinderen met een extreem laag geboortegewicht (gemiddelde zwangerschapsduur 24,7 weken; gemiddeld geboortegewicht 662 g). De kinderen werden in de eerste 72 h post partum gerandomiseerd naar behandeling met epoëtine of met placebo. Volgens een tevoren vastgelegd protocol werden indien nodig bloedtransfusies toegediend. Alle kinderen kregen tevens 1 mg/kg/dag ijzer iv. Behandeling met epoëtine (1400 E/kg/week) leidde tot een lager gemiddeld aantal (4,7 vs. 7,5) en een kleiner gemiddeld volume (70 vs. 112 ml) bloedtransfusies.

De conclusie luidt dat toepassing van epoëtine ook bij kinderen met extreem laag geboortegewicht leidt tot een afname van de bloedtransfusiebehoefte.

Kumar et al. (1998) komen op grond van hun gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek met epoëtine (300 E/kg tweemaal per week) bij 30 prematuren met een zeer laag geboortegewicht ook tot de conclusie dat de toepassing van epoëtine (600 E/kg/week) bij deze categorie kinderen de behoefte aan bloedtransfusie vermindert. Blijkens het onderzoek van **Testa et al. (1998)** kan de toepassing van epoëtine- α (300 E/kg driemaal per week sc) naast ijzer en vitamine E, begonnen op de 8^{ste} levensdag gedurende 6 weken tot 3 maanden, de bloedtransfusiebehoefte na de 14^e levensdag verminderen ten opzichte van historische controles die geen epoëtine kregen toegediend.

Donato et al. (2000) verrichtten een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek naar de waarde van behandeling met epoëtine in de eerste twee levensweken. In deze periode is de belangrijkste oorzaak de bloedafname voor onderzoek. Zij randomiseerden 114 kinderen met een geboortegewicht $<$ 1250 g voor behandeling met epoëtine (1250 E/kg/week, iv; n=57) of behandeling met placebo gedurende dag 2 tot 14 post partum. Vervolgens kregen alle kinderen epoëtine (750 E/kg/week, sc) gedurende nog 6 weken, tezamen met ijzer (6 mg/kg/dag; po) en foliumzuur (2 mg/dag; po). De resultaten

laten zien dat gedurende de eerste 3 weken na de geboorte de kinderen die aanvankelijk met epoëtine werden behandeld een hogere hematocriet en hogere reticulocytentellingen hadden dan de kinderen die met placebo werden behandeld. Er was echter geen verschil in het aantal bloedtransfusies ($1,8 \pm 2,3$ vs. $1,8 \pm 2,5$ transfusies/patiënt) in de eerste 2 weken na de geboorte. Alleen bij kinderen met een geboortegewicht < 800 g en bloedafname van meer dan 30 mL/kg ($n=29$) was er een kleiner aantal bloedtransfusies in de met epoëtine behandelde groep dan in de met placebo behandelde groep ($3,4 \pm 1,1$ versus $5,4 \pm 3,7$ transfusies/patiënt). Bijwerkingen werden niet waargenomen. Tijdens behandeling met epoëtine werd trombocytose waargenomen bij 31% van de kinderen. De onderzoekers concluderen dat bij deze groep prematuur geboren kinderen als geheel de toediening van epoëtine wel een verhoging van de reticulocytentellingen tot stand bracht maar in onvoldoende mate om de transfusiebehoefte te verminderen. Slechts de kinderen met een geboortegewicht < 800 g en bloedafname van > 30 mL/kg hadden baat bij de behandeling met epoëtine. Dit laatste aspect behoeft echter nader prospectief onderzoek.

Yeo et al. (2001) onderzochten de werkzaamheid, veiligheid en kosteneffectiviteit van epoëtine voor wat betreft vermindering van de transfusiebehoefte bij pasgeborenen met een zwangerschapsduur van minder dan 33 weken en een laag tot zeer laag geboortegewicht. De kinderen kregen epoëtine (750 E/kg/week, sc) van dag 5 tot dag 40 of geen epoëtine. Vanaf dag 10 kregen zij tevens ijzer ($3-6$ mg/kg, po). De transfusiebehoefte werd geanalyseerd voor alle kinderen tezamen en ook voor 5 gewichtsklassen (< 600 g, $600-799$ g, $800-999$ g, $1000-1199$ g, > 1200 g).

De kinderen die werden behandeld met epoëtine hadden hogere reticulocytentellingen en hematocrietwaarden maar het gemiddeld aantal transfusies en het gemiddelde getransfundeerde volume waren niet statistisch significant verschillend van die in de controlegroep. Alleen in de groep kinderen met geboortegewicht tussen 800 en 999 g waren minder transfusies ($2,1$ vs. $3,5$; $p < 0,04$) nodig in de met epoëtine behandelde groep dan in de controlegroep. Ook het getransfundeerde erythrocytenvolume was lager ($34,9 \pm 32,1$ vs. $56,6 \pm 25,8$ mL/kg) dan in de controlegroep.

Ohls et al. (2001) onderzochten eveneens de effecten van epoëtine op de transfusiebehoefte van te vroeg geboren kinderen met een lichaamsgewicht < 1250 g. In twee onderzoeken gingen zij na of toepassing van epoëtine a) het aantal bloedtransfusies verminderde bij kinderen met een geboortegewicht van $401-1000$ g en b) het percentage kinderen dat een bloedtransfusie nodig had verminderde (kinderen met geboortegewicht $1001-1250$ g). Aan het eerste onderzoek namen 172 kinderen deel, aan het tweede 118 . Zij

werden volgens toeval verdeeld over behandeling met epoëtine 400 E/kg, 3 x per week (1200 E/kg/week) of met placebo. De behandeling ving aan op de 4^e dag na de geboorte en ging door tot en met de 35^e week na de laatste menstruatie. Alle kinderen ontvingen daarnaast behandeling met ijzer. Bloedtransfusies werden gegeven op grond van een bestaand protocol. De resultaten lieten zien dat in het eerste onderzoek de kinderen die werden behandeld met epoëtine ongeveer hetzelfde aantal bloedtransfusies kregen als de kinderen die placebo kregen toegediend ($4,3 \pm 3,6$ versus $5,2 \pm 4,2$). In het tweede onderzoek waren de percentages kinderen die tenminste één bloedtransfusie kregen in de twee groepen niet statistisch significant verschillend (37% [epoëtine] versus 46% [placebo]). Er werd wel stimulering van de erythropoëse waargenomen. De onderzoekers concluderen dat het gebrek aan effect op de transfusiebehoefte geen steun verleent aan de routinematige toepassing van epoëtine bij deze groepen patiënten.

Meyer et al. (2003) gingen na welke premature kinderen de grootste kans hadden om een bloedtransfusie nodig te hebben en wat in deze groep kinderen de werkzaamheid van epoëtine- α zou zijn. Zij verrichtten een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij te vroeg geboren kinderen (< 33 weken zwangerschap) met een geboortegewicht van <1700 g. Op grond van een retrospectieve analyse waren criteria opgesteld om de kinderen met de grootste kans op een bloedtransfusie te selecteren. De geselecteerde kinderen namen deel aan het onderzoek en werden behandeld met epoëtine- α of placebo tot en met week 34 van de oorspronkelijke zwangerschap. Het gemiddeld geboortegewicht en de gemiddelde zwangerschapsduur waren ongeveer hetzelfde in beide groepen ($p = n.s.$). De absolute aantallen reticulocyten en hemoglobine-waarden waren hoger in de groep die epoëtine- α kreeg dan in de met placebo behandelde groep maar er was geen statistisch significant verschil in de aantallen bloedtransfusies die beide groepen ontvingen. Echter bij vergelijking van de bloedtransfusies gegeven aan kinderen < 1000 g boven de leeftijd van 30 dagen bleek dit aantal in de met epoëtine behandelde groep statistisch significant lager te zijn dan in de met placebo behandelde groep ($0,5 \pm 0,7$ [sd] versus $1,6 \pm 1,1$).

De toepassing van epoëtine- α bleek dus slechts in een subgroep nut te hebben.

Arif en Ferhan (2005) verrichtten een gerandomiseerd onderzoek ook met het doel na te gaan wat de werkzaamheid van behandeling met epoëtine- α is bij te vroeg geboren kinderen (< 33 weken zwangerschapsduur; geboortegewicht <1500 g). In totaal namen 292 kinderen aan het onderzoek deel. Van hen kregen 142 kinderen naast hun ondersteunende

behandeling tweemaal per week epoëtine- α 200 E/kg sc. In vergelijking met de onbehandelde groep kinderen waren de aantallen reticulocyten bij de behandelde kinderen statistisch significant hoger ($p < 0,001$). Ook de hematocrietwaarden waren hoger ($p < 0,001$). In de groep kinderen die werden behandeld met epoëtine kreeg 47% een bloedtransfusie en in de controlegroep kreeg 63% een bloedtransfusie ($p < 0,001$). Voor wat betreft de bloedtransfusiebehoefte laat dit onderzoek zien dat behandeling met epoëtine- α een beperkte vermindering van het aantal bloedtransfusies tot stand kan brengen.

Reiter et al. (2005) onderzochten in een prospectief, gerandomiseerd onderzoek de werkzaamheid van behandeling met epoëtine- α (300 E/kg; sc) in combinatie met orale toediening van ijzer gedurende 10 dagen in vergelijking met die van behandeling met alleen oraal toegediend ijzer bij kinderen met een zwangerschapsduur bij de geboorte van < 32 weken, een hematocriet $\leq 28\%$, een gecorrigeerde reticulocytentelling $\leq 5\%$, postconceptieleeftijd van minder dan 48 weken of chronologische leeftijd van minder dan 5 maanden en een diagnose van anemie op basis van vroeggeboorte. Per groep namen 30 kinderen aan het onderzoek deel. De met epoëtine en ijzer behandelde kinderen hadden een hogere hematocriet en een hoger aantal reticulocyten dan de alleen met ijzer behandelde kinderen ($p < 0,001$).

Hoewel niet statistisch significant verschillend hadden de met epoëtine- α (2100 E/kg/week) en ijzer behandelde kinderen een geringere transfusiebehoefte dan de alleen met ijzer behandelde kinderen.

Türker et al. (2005) onderzochten de effecten van epoëtine (750 E/kg/week van dag 5 tot dag 42) in een gerandomiseerd prospectief onderzoek bij prematuren (geboortegewicht < 1500 g). Zowel de kinderen die met epoëtine werden behandeld ($n = 42$) als de controlekinderen ($n = 51$) kregen ijzersuppletie (2-6 mg/kg/dag) als zij tenminste 40% van hun energiebehoefte oraal opnamen. De kinderen die epoëtine kregen begonnen met ijzersuppletie op dag 14, de controlekinderen op dag 28. Aan het eind van de vervolgperiode van 12 weken bleek dat epoëtine in combinatie met ijzersuppletie alleen in de subgroep met een geboortegewicht < 1000 g leidde tot een afname van de transfusiebehoefte. Geen effecten werden waargenomen op retinopathie, intraventriculaire bloedingen, necrotiserende enterocolitis en bronchopulmonale dysplasie. De onderzoekers suggereren dat epoëtine in combinatie met ijzersuppletie prematuren met een geboortegewicht < 1000 g de transfusiebehoefte kan verminderen en veilig is.

Zeer recent vergeleken **Gumy-Pause et al. (2005)** twee

doseringsschema's van epoëtine- β (stijgende dosering tot 5000 E/kg/week resp. standaarddosis van 1250 E/kg/week) ter voorkoming van bloedtransfusies bij prematuren met een zeer laag geboortegewicht. Gaande het onderzoek bleken ook de stijgende doseringen de bloedtransfusies niet geheel te kunnen voorkomen – ondanks significant hogere aantallen reticulocyten. Om deze reden werd het onderzoek gestaakt nadat 51 prematuren aan het onderzoek hadden deelgenomen. Er waren geen significante verschillen gevonden tussen de groepen voor wat betreft de percentages kinderen die een transfusie kregen, de getransfundeerde volumina, de gewichtstoename en de bijwerkingen. De onderzoekers concluderen dat ook progressief stijgende doseringen epoëtine- β niet de bloedtransfusiebehoefte tot nul kunnen verminderen.

Langere termijn

Ontwikkeling van de kinderen op langere termijn

Newton et al. (1999) volgden de groei en ontwikkeling van 40 premature kinderen die hadden deelgenomen aan een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar de waarde van epoëtine ter vermindering van de behoefte aan bloedtransfusies. Twintig van hen hadden epoëtine gekregen, 20 waren behandeld met placebo. Zij pasten standaard onderzoeksmethoden toe. Zij vonden geen enkel verschil tussen de groepen voor wat betreft neurologische en cognitieve aspecten of groeipatronen. In neurologisch opzicht waren alle kinderen die werden behandeld met epoëtine geheel normaal. De percentages kinderen met cognitieve problemen waren in beide groepen gelijk.

Zij concluderen dat in deze kleine groepen kinderen geen verschillen werden waargenomen tussen kinderen die werden behandeld met epoëtine en kinderen die werden behandeld met placebo.

Ohls et al. (2004) onderzochten in een subgroep uit een ander onderzoek de waarde van behandeling met epoëtine van kinderen met een zeer laag geboortegewicht (<1000 g) op langere termijn (18 – 22 maanden). Er waren geen verschillen tussen de groepen (epoëtine en ijzer [n=87] en ijzer alleen [n=85]) betreffende lengte of gewicht of percentage kinderen met gewicht <10^e percentiel, noch bij ontslag uit het ziekenhuis noch ten tijde van het vervolgonderzoek (18-22 maanden). Er waren ook geen verschillen in hoofdomtrek, aantal ziekenhuisopnamen, percentage kinderen met Bayley-II Mental Developmental Index <70 (34% [epoëtine] resp. 36% [placebo]), doofheid of slechthorendheid, matig tot ernstige verlammingen of percentage kinderen met één of meer van de vermelde ontwikkelingsstoornissen (42% resp. 44%).

Overzichten

Meta-analyse, beschouwingen

Vamvakas en Strauss (2001) voerden een meta-analyse uit

om na te gaan wat de variatie veroorzaakte in de resultaten van onderzoeken naar de waarde van de toepassing van epoëtine ter behandeling van anemie bij prematuren. Zij zochten prospectieve onderzoeken die tussen 1990 en 1999 werden gepubliceerd; 21 van deze onderzoeken voldeden aan de criteria voor de meta-analyse. Zij berekenden de odds ratio van bloedtransfusie bij neonaten die werden behandeld met epoëtine ten opzichte van controles en het gemiddelde verschil tussen behandelde en controle kinderen voor wat betreft het getransfundeerde volume en het aantal bloedtransfusies per individu. Twaalf variabelen werden onderzocht als mogelijke verklaringen voor de variatie in de resultaten.

De resultaten van de 21 onderzoeken wisselden sterk ($p < 0,001$ Q test) en deze variatie bleef aanwezig indien de onderzoeken werden gestratificeerd voor individuele onderzoeksvariabelen. Wanneer het verschil in getransfundeerd volume werd beschouwd was de variatie slechts matig in de 4 onderzoeken met de meest wenselijke kenmerken (blinding, opzet van het onderzoek, conservatieve transfusiecriteria, meerderheid van de prematuren met een geboortegewicht van < 1 kg) en leidde de toepassing van epoëtine tot een vermindering van het getransfundeerde volume van 11 ml/kg. De conclusie van deze meta-analyse is dat in onderzoek van goede kwaliteit een gunstig effect van epoëtine wordt waargenomen. Er is echter veel variatie in de resultaten indien men alle onderzoeken in de beschouwing betreft en de onderzoekers zijn van mening dat het te vroeg is om behandeling met epoëtine als standaardbehandeling in te voeren zolang niet duidelijk is wat de oorzaak van de variatie is.

In een recent overzichtsartikel komt **Donato (2005)** tot de conclusie dat bij prematuren die met epoëtine worden behandeld weliswaar gemiddeld minder behoefte aan bloedtransfusies is waargenomen maar ook dat het nog onduidelijk is welke prematuren deze vorm van behandeling nodig hebben.

Carbonell-Estrany et al. (2005) maken in een ander recent overzichtsartikel de huidige balans op. Zij stellen dat de toepassing van epoëtine ter behandeling van anemie bij prematuren nog steeds onderwerp van discussie is. Uit grote multicenter onderzoeken blijkt dat de combinatie van epoëtine en ijzer vroege bloedtransfusies niet kan voorkomen bij prematuren met zeer laag geboortegewicht en evenmin bij kinderen met ernstige neonatale ziekten maar ook dat deze combinatie een gunstig effect kan hebben ter voorkoming van latere bloedtransfusies. De huidige behandeling van anemie dient te bestaan uit een reeks maatregelen die alle zijn bedoeld om vermindering van het aantal erythrocyten tegen te gaan (venapuncties, waar mogelijk non-invasieve in plaats van invasieve procedures) en verhoging ervan te bevorderen

(placentaire transfusie, adequate voeding). Om de waarde van de toepassing van epoëtine goed te kunnen vaststellen is het nodig om al deze maatregelen toe te passen in klinisch onderzoek. Het doel van de behandeling met epoëtine en ijzer moet zijn de voorkoming van eerste latere transfusies bij prematuren met een zeer laag geboortegewicht of van de eerste transfusie na de tweede levensweek bij minder premature kinderen om het aantal donoren te verminderen en niet zozeer het aantal transfusies. Op grond van deze overwegingen beperkten zij de toepassing van epoëtine en ijzer tot prematuren met een zwangerschapsduur van < 30 weken en een geboortegewicht \leq 1250 g en tot kinderen met een gewicht van 1250 tot 1500 g en aanvankelijk ernstige ziekte. Bij vergelijking van de gegevens tijdens het eerdere beleid (epoëtine en ijzer bij alle prematuren met een zwangerschapsduur \leq 32 weken) blijkt dat het nieuwe beleid een significante afname van het aantal kinderen opleverde dat in aanmerking kwam voor behandeling met epoëtine en ijzer (85,9% vs. 40,3%; $p < 0,001$) zonder veranderingen in de percentages transfusies in beide perioden. Zij concluderen dat als epoëtine wordt gegeven het beperkt moet worden tot prematuren met een geboortegewicht < 1000 g of 1000-1250 g met risicofactoren voor bloedtransfusie. De behandeling dient te beginnen op de 3^e tot 7^e levensdag met een dosering van 250 E/kg sc driemaal per week gedurende 4 tot 6 weken afhankelijk van de zwangerschapsduur met gelijktijdige behandeling met ijzer in een dosering van 2-12 mg/kg/dag om de ferritineconcentraties boven 100 ng/ml te houden.

Conclusie preventie anemie prematuren

Conclusie

Op grond van de grote hoeveelheid beschikbare gegevens blijkt behandeling van te vroeg geboren kinderen met anemie met voldoende hoge doseringen epoëtine werkzaam te zijn voor wat betreft verbetering van de aantallen reticulocyten en verhoging van de hematocriet. De behoefte aan bloedtransfusies neemt in beperkte mate af. Voor wat betreft de ontwikkeling van de kinderen op langere termijn lijkt behandeling met epoëtine geen voordelen te bieden.

CFH-advies preventie anemie prematuren

Voorstel CFH-advies:

Er zijn gegevens waaruit blijkt dat toepassing van epoëtine tezamen met ijzersuppletie bij te vroeg geboren kinderen (zwangerschapsduur <32 weken; geboortegewicht <1500 g) met anemie de transfusiebehoefte in beperkte mate vermindert. Er zijn geen aanwijzingen dat deze behandeling de ontwikkeling van de kinderen op langere termijn beïnvloedt.

Inleiding

5.b.3. Anemie bij non-myeloïde tumoren (zie 5.a.4 c)

Kankerpatiënten hebben vaak anemie die frequent wordt versterkt door chemotherapie. De kwaliteit van leven verslechtert hierdoor en er zijn belangrijke aanwijzingen dat de overlevingsduur in negatieve zin wordt beïnvloed. Het

betreft patiënten met solide tumoren, kwaadaardige lymfomen en multiple myeloom. Behandeling van de anemie kan bij deze patiënten zeer nuttig zijn en de uitkomst van de behandeling verbeteren. Vaak wordt deze anemie behandeld door middel van (vaak als belastend ervaren) bloedtransfusies maar niet alle patiënten komen hiervoor in aanmerking. In toenemende mate worden erythropoëse stimulerende groeifactoren ter behandeling van deze anemie toegepast. Epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine zijn alle werkzaam bij de behandeling van anemie als gevolg van chemotherapie. Veel gepubliceerde onderzoeken zijn verricht met epoëtine- α , maar ook epoëtine- β en darbepoëtine zijn bij deze indicatie werkzaam (Anoniem, 2004; Bokemeyer et al., 2004). Nog steeds is onderzoek gaande naar de beste doseringsschemas en mogelijke onderlinge verschillen van de drie thans beschikbare erythropoëse stimulerende groeifactoren. *Ter illustratie* worden twee van dergelijke, zeer recent gepubliceerde onderzoeken hieronder nader besproken. Volgens de gegevens van Prismant (www.prismant.nl) zijn er thans per jaar enige tienduizenden ziekenhuisopnamen in verband met maligne aandoeningen.

Prospectief onderzoek

Waltzman et al. (2005) verrichtten een prospectief, open, gerandomiseerd onderzoek waarin de toepassing van epoëtine- α (40.000 IE s.c./week) werd vergeleken met die van darbepoëtine (200 μ g s.c./2 weken) bij kankerpatiënten met anemie als gevolg van chemotherapie. De belangrijkste parameter voor de werking was het Hb-gehalte maar ook de transfusiebehoefte, de kwaliteit van leven en de veiligheid werden beschouwd. Volwassenen met solide tumoren die chemotherapie ondergingen gedurende 12 of meer weken en met een uitgangswaarde van het Hb-gehalte van $\leq 6,8$ mmol/L werden gerandomiseerd naar een van de twee behandelingen gedurende maximaal 16 weken. Uiteindelijk werden 178 patiënten behandeld met epoëtine- α en 180 met darbepoëtine. Bij onvoldoende verbetering (toename Hb $< 0,6$ mmol/L) werd na 4 (epoëtine- α) of 6 (darbepoëtine) weken de dosering verhoogd zoals aangegeven in de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network. Bij snelle toename van het Hb-gehalte ($> 0,81$ mmol/L voor epoëtine- α ; $> 0,6$ mmol/L voor darbepoëtine; in enige periode van 2 weken) of bij een Hb-gehalte van $> 8,1$ mmol/L werd de dosering verlaagd. Het percentage patiënten dat in week 5 een stijging van het Hb-gehalte toonde van $\geq 0,6$ mmol/L was significant hoger in de groep die werd behandeld met epoëtine- α (47,0%) dan in de groep die werd behandeld met darbepoëtine (32,5%). Deze stijging trad bij epoëtine- α eerder op dan bij darbepoëtine (mediaan 35 vs. 46 dagen). De gemiddelde stijging van het Hb-gehalte ten opzichte van de uitgangswaarde was na 5, 9 en 13 weken en aan het eind van het onderzoek significant hoger in de epoëtine- α -groep dan in de darbepoëtine groep. De percentages patiënten die transfusies nodig hadden, de

gemiddelde verbetering van de kwaliteit van leven en de verdraagbaarheid waren in beide groepen gelijk.

De conclusie luidt dat de toepassing van zowel epoëtine- α als van darbepoëtine een verbetering geeft van de anemie als gevolg van chemotherapie bij kankerpatiënten met solide tumoren maar dat deze verbetering mogelijk eerder optreedt en groter is bij toepassing van epoëtine- α dan die van darbepoëtine.

Senecal et al. (2005) vergeleken eveneens darbepoëtine (200 μ g/twee weken) en epoëtine- α (40.000 E/week) bij anemie als gevolg van chemotherapie. Zij randomiseerden hiertoe patiënten met borstkanker naar een van beide behandelingen: 72 ontvingen darbepoëtine en 69 epoëtine- α . Klinische en hematologische eindpunten werden geanalyseerd van alle patiënten die tenminste 1 dosis van de te onderzoeken geneesmiddelen ontvingen. Tevens werd een nieuwe vragenlijst betreffende 'patient satisfaction' gevalideerd. De gemiddelde toename van het Hb-gehalte was ongeveer hetzelfde in beide groepen: 1,2 mmol/L voor darbepoëtine en 1,1 mmol/L voor epoëtine- α . De percentages patiënten met een hematologische respons (stijging van het Hb-gehalte \geq 1,2 mmol/L) waren ongeveer even groot in beide groepen (88% voor darbepoëtine, 81% voor epoëtine- α). Het percentage patiënten dat een bloedtransfusie kreeg tijdens de behandeling was 6% resp. 16% in de groepen behandeld met resp. darbepoëtine en epoëtine- α . De meeste patiënten bereikten het doel van een Hb-gehalte van \geq 6,8 mmol/L (darbepoëtine 93%; epoëtine- α 90%). er waren geen verschillen voor wat betreft bijwerkingen in beide groepen.

De onderzoekers concluderen dat bij patiënten met borstkanker behandeling van anemie als gevolg van chemotherapie met darbepoëtine (200 μ g/twee weken) of epoëtine- α (40.000 E/week) tot ongeveer dezelfde klinische uitkomsten leidt.

Literatuur

Overzichtsartikelen, richtlijnen, retrospectief onderzoek, kosten

Rizzo et al. (2002) geven op grond van literatuurgegevens richtlijnen voor de toepassing van erythropoëse stimulerende groeifactoren ter behandeling van anemie als gevolg van chemotherapie op grond van de hemoglobineconcentratie in het bloed:

- Hb <6,2 mmol/L: ja
- 6,2 mmol/L <Hb <7,4 mmol/L: twijfel, afhankelijk van de algemene toestand van de patiënt
- Hb >7,4 mmol/L: nee.

Hierbij dient te worden aangetekend dat dit vooral de anemie betreft voortvloeiend uit chemotherapie. In hoeverre de toepassing van epoëtine bij anemie van kankerpatiënten die geen chemotherapie krijgen zinvol is moet nog nader worden onderzocht.

Pujade-Lauraine et al. (2005) verrichtten een retrospectief

onderzoek naar de effecten van de drie erythropoëse stimulerende groeifactoren (epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine) op het verloop van enkele hematologische parameters bij in totaal 125 patiënten met kanker die chemotherapie kregen. Zij onderzochten de statussen van 42 patiënten die epoëtine- α kregen, 40 die epoëtine- β kregen en 43 die darbepoëtine kregen voor hun anemie als gevolg van de chemotherapie. De gemiddelde observatie perioden waren 3 tot 4 maanden. De gemiddelde toename van het Hb-gehalte bedroeg voor behandeling met epoëtine- α 1,7 mmol/L, met epoëtine- β 2,0 mmol/L en met darbepoëtine 1,3 mmol/L. Het percentage patiënten dat een Hb-stijging van tenminste 0,6 mmol/L vertoonde was 85,7% voor epoëtine- α , 87,5% voor epoëtine- β en 79,1% voor darbepoëtine. Voor een stijging van tenminste 1,2 mmol/L waren deze percentages 66,7%, 77,5% en 58,1%.

De onderzoekers concluderen dat onder gewone dagelijkse klinische omstandigheden alle beschikbare soorten epoëtine op effectieve wijze een Hb-stijging kunnen bewerkstelligen maar dat epoëtine- β in dit opzicht mogelijk iets werkzamer is dan de andere soorten epoëtine.

Cheer en Wagstaff (2004) komen op grond van een zeer uitgebreide inventarisatie en evaluatie van de beschikbare gegevens tot de conclusie dat epoëtine- β werkzaam is bij de behandeling van anemie bij patiënten met hematologische maligniteiten en ook bij anemie samenhangend met chemotherapie bij patiënten met solide tumoren. Toepassing eenmaal per week is minder belastend voor de patiënten en kan tevens tot kostenbesparing leiden. De farmaco-economische kanten van een dergelijk toedieningsschema dienen echter nog nader te worden onderzocht.

Marchetti en Barosi (2004) verrichtten een farmaco-economisch onderzoek naar de kosteneffectiviteit van epoëtine bij de behandeling van kankerpatiënten. Naar blijkt is de verhouding tussen de kosten van epoëtine en die van bloedtransfusies zeer hoog. Veel geld moet worden besteed om één eenheid bloed te besparen. Desondanks wordt epoëtine in de geïndustrialiseerde landen op grote schaal toegepast bij de behandeling van kankerpatiënten. Zij schatten dat de hiermee gemaakte kosten ongeveer 10% bedragen van de totale directe kosten van de zorg voor kankerpatiënten. De conclusie van alle gepubliceerde economische evaluaties van de toepassing van epoëtine is dan ook onveranderlijk negatief.

Bohlius et al. (2004) concluderen op grond van een zeer uitgebreid literatuuronderzoek voor de Cochrane Database of Systematic Reviews dat er duidelijk bewijs is dat de toepassing van erythropoëse stimulerende groeifactoren bij kankerpatiënten de kans op bloedtransfusie vermindert en ook

het aantal getransfundeerde eenheden bloed. Vooral bij kankerpatiënten met een laag hemoglobinegehalte bij de aanvang van de behandeling is er bewijs voor een betere hematologische reactie op de toediening van erythropoëse stimulerende groeifactoren. Het is thans nog onduidelijk of deze stoffen de resultaten van de chemotherapie en de overleving gunstig beïnvloeden.

Bokemeyer et al. (2004) komen op grond van een eveneens zeer uitgebreid en systematisch literatuuronderzoek tot ongeveer dezelfde conclusies en stelden EORTC richtlijnen op voor de toepassing van erythropoëse stimulerende groeifactoren bij de behandeling van anemie bij kankerpatiënten.

Bohlius et al. (2005) verrichten zeer recent opnieuw een uitgebreid literatuuronderzoek met het doel na te gaan of behandeling van anemie bij kankerpatiënten met erythropoëse stimulerende groeifactoren invloed heeft op de overleving. Op grond van de resultaten van 27 klinische onderzoeken met in totaal 3287 volwassen patiënten komen zij tot de conclusie dat patiënten die werden behandeld met erythropoëse stimulerende groeifactoren een kleinere kans hadden om een bloedtransfusie te krijgen. Verder bleek dat de hematologische reactie zich vooral voordeed bij een lage hemoglobineconcentratie bij het begin van de behandeling, dat de kans op trombo-embolische complicaties niet statistisch significant wordt verhoogd door behandeling met erythropoëse stimulerende groeifactoren, en dat er aanwijzingen zijn - maar geen definitief bewijs - dat behandeling met deze stoffen leidt tot een betere overleving. Zij vermelden tevens dat hun uitkomsten in tegenspraak zijn met die van twee grote gerandomiseerde klinische onderzoeken (n = 351 resp. 939) waarin de overleving door behandeling met erythropoëse stimulerende groeifactoren werd verslechterd (zie ook hieronder Jacobs et al., 2004). Onlangs zijn onderzoeken gepubliceerd die wijzen op een mogelijk nadelig effect van epoëtine op de overleving van kankerpatiënten. Dit heeft geleid tot verontrusting betreffende de toepassing van epoëtine bij kankerpatiënten maar een definitieve conclusie is thans nog niet mogelijk (**Jacobs et al., 2004**).

Zeer onlangs publiceerden **Hedenus et al. (2005)** een analyse van vier gerandomiseerde, dubbelblinde en placebo-gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met kanker naar de effecten op progressievrije overleving en totale overleving van darbepoëtine- α dat werd toegepast bij de behandeling van anemie als gevolg van chemotherapie. In deze analyse werden twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 3 onderzoeken met een behandelduur van 16 weken betrokken. Deze werden uitgevoerd bij resp. patiënten met

longkanker (n = 314) en met lymfoproliferatieve maligniteiten (n = 344) die chemotherapie kregen. De uitkomstparameters voor de lange termijn, d.w.z. progressievrije overleving en totale overleving, waren prospectief vastgesteld. De korte termijn effecten van behandeling met darbepoëtine- α werden geanalyseerd door twee andere onderzoeken met een behandelduur van 16-weeken ook in de analyse te betrekken. Het betrof twee 'dose-finding', dubbelblinde en placebo-gecontroleerde onderzoeken bij anemische patiënten met verschillende soorten tumoren (n = 405) resp. lymfoproliferatieve maligniteiten (n = 66). Uit de resultaten van de 'pooled analysis' van deze vier onderzoeken (n = 1129) blijkt dat er geen verschillen worden waargenomen in progressievrije overleving of totale overleving in de groepen die met darbepoëtine- α resp. placebo werden behandeld: de hazard ratio was 0,92 (CI 0,78 - 1,07) voor progressievrije overleving en 0,95 (CI 0,78 - 1,16) voor de totale overleving. De onderzoekers concluderen dat behandeling met darbepoëtine- α geen invloed heeft op de progressievrije en totale overleving van patiënten met anemie als gevolg van chemotherapie. Zij voegen daaraan toe dat prospectief, gerandomiseerd onderzoek zal moeten leren of er effecten zijn van darbepoëtine- α op deze overlevingsparameters bij specifieke soorten tumoren.

Pronzato et al. (2005) geven in een overzichtartikel hun visie op de stand van zaken betreffende de toepassing van epoëtine- β bij patiënten met solide tumoren. Verschillende onderzoeken bij patiënten met solide tumoren hebben aangetoond dat epoëtine- β op effectieve wijze een stijging van het Hb-gehalte teweegbrengt en de behoefte aan bloedtransfusies vermindert ongeacht de aard van de gelijktijdig toegediende chemotherapie. Het verbetert ook de levenskwaliteit van anemische patiënten met kanker, vermindert de vermoeidheid en verbetert de mogelijkheden om de dagelijkse taken te verrichten. Tevens voorkomt epoëtine- β anemie en vermindert het de behoefte aan bloedtransfusies bij patiënten die een grote kans hebben om anemie te krijgen tijdens chemotherapie, zoals degenen die behandeld worden met een chemotherapieschema op basis van cisplatinum. Een meta-analyse van onderzoeken met epoëtine- β liet geen negatieve invloed zien op de overleving in het algemeen of overleving samenhangend met trombose en mogelijk zelfs de kans op progressie van de tumor bij patiënten met solide tumoren of lymfoproliferatieve maligniteiten kan verkleinen. Het maakt geen verschil of epoëtine- β eenmaal of driemaal per week wordt toegediend. De auteurs komen tot de conclusie dat epoëtine- β een effectieve, veilige en gemakkelijk te hanteren vorm van behandeling is van de anemie bij patiënten met kanker.

In Prescrire International (Anoniem, 2005) wordt een kritisch

overzicht gegeven van de toepassing van darbepoëtine bij de indicatie anemie als gevolg van chemotherapie bij niet-myeloïde maligniteiten. Uit twee placebo-gecontroleerde 'dose-finding' onderzoeken en twee placebo-gecontroleerde onderzoeken bij in totaal bijna 1000 patiënten blijkt dat darbepoëtine in absolute zin het aantal patiënten dat een bloedtransfusie krijgt verlaagt met 17-25% en dat het waarschijnlijk de vermoeidheid vermindert. Een kwart van de patiënten die darbepoëtine kregen toegediend ontvingen desondanks een bloedtransfusie. Darbepoëtine verhoogde de kans op trombo-embolie tijdens de onderzoeken (6% tegen 3% in de placebo-groepen) met inbegrip van longembolie (1,3% vs. 0%). Deze onderzoeken toonden geen invloed op het resultaat van de behandeling van de maligniteiten maar de vervolgduur is beperkt en een ongunstig effect kan vooralsnog niet worden uitgesloten. Darbepoëtine is waarschijnlijk in de klinische praktijk enigszins gemakkelijker toe te passen dan de andere erythropoëse stimulerende groeifactoren in verband met een langere werkingsduur. De voor- en nadelen ten opzichte van bloedtransfusies zijn echter nog niet geheel duidelijk.

In het Drug & Therapeutics Bulletin (Anoniem, 2004) wordt gewezen op de hogere kosten van de toepassing van erythropoëse stimulerende groeifactoren ten opzichte van die van bloedtransfusies.

Cersosimo en Jacobson (2006) vergeleken de thans beschikbare gegevens betreffende de klinische werkzaamheid van epoëtine- α en darbepoëtine en komen tot de conclusie dat beide erythropoëse stimulerende groeifactoren werkzaam zijn bij de behandeling van anemie als gevolg van chemotherapie. Darbepoëtine heeft een langere halfwaardetijd en kan daardoor minder frequent worden toegediend. Dit kan van voordeel zijn en kosten besparen.

Gascon (2005) vatte onlangs de gegevens van de drie beschikbare erythropoëse stimulerende groeifactoren (epoëtine- α , epoëtine- β , darbepoëtine) samen aan de hand van een literatuuronderzoek in Medline met de zoektermen 'epoëtine alfa', 'epoëtine beta', 'darbepoëtine', 'erythropoietin' en 'anemia'. De erythropoëse stimulerende groeifactoren verhogen het Hb-gehalte, verminderen de transfusiebehoefte en verbeteren de kwaliteit van leven bij patiënten met anemie als gevolg van chemotherapie. Verschillen in onderzoeksopzet, patiëntenpopulaties, titratieschema's, en uitkomstparameters maken het moeilijk om de resultaten van de verschillende onderzoeken te vergelijken. Klinisch relevante verschillen tussen de erythropoëse stimulerende groeifactoren zijn in directe vergelijkende onderzoeken niet vastgesteld. Epoëtine- α is bij deze indicatie tenminste even werkzaam als darbepoëtine.

Borget et al. (2006) komen aan de hand van een Markov-analyse van twee cohorten patiënten met longkanker die al dan niet eenmaal per week darbepoëtine kregen indien als gevolg van hun chemotherapie het Hb-gehalte daalde tot onder de 6,8 mmol/L. Verandering van Hb-gehalte, transfusiebehoefte, algemene kosten als gevolg van de behandeling van de anemie en de kosteneffectiviteitsratios van de twee behandelstrategieën werden hierbij betrokken. Zij concluderen dat de kosteneffectiviteitsratio gunstiger uitvalt voor de behandeling met darbepoëtine (7,02 vs. 9,04). Een sensitiviteitsanalyse leverde op dat de behandeling met darbepoëtine dominant bleef in de meeste situaties.

Persson et al. (2005) onderzochten aan de hand van statusgegevens in 3 Zweedse ziekenhuizen de toepassing, resultaten, and kosten van de toepassing van epoëtine- α of darbepoëtine bij de behandeling van anemia als gevolg van chemotherapie. Gegevens betreffende dosering, dur van de behandeling, hematologische repons, bloedtransfusies en algemene kosen van de zorg werden verzameld en geanalyseerd op verschillende tijdstippen na het begin van de behandeling. Epoëtine- α gaf een snellere hematologische respons dan darbepoëtine. De doseringen waren in de klinische praktijk lager dan aangegeven in de Zweedse behandelrichtlijnen. Er werden geen significante verschillen gevonden voor wat betreft kosten van de zorg tussen de twee groepen.

Het Engelse National Institute for Health and Clinical Excellence (beter bekend als NICE) heeft onlangs voorlopige richtlijnen gepubliceerd betreffende de toepassing van erythropoëse stimulerende groeifactoren voor anemie als gevolg van de behandeling van kanker. De conclusie luidt "Erythropoietin is not recommended for the treatment of anaemia induced by cancer treatment except in the context of research studies designed to address the gaps in the currently available evidence as outlined in Section 5." De tekst waarnaar wordt verwezen luidt: "5.1 Further research is required to establish the effects of erythropoietin in the management of anaemia associated with cancer treatment on health-related quality of life (specifically utility scores), including fatigue. 5.2 Research is needed to confirm the benefits and risks associated with erythropoietin in the management of anaemia associated with cancer treatment (specifically mortality benefits and risks) and to identify patient subgroups (including different tumour types) in whom the possible risks are acceptable."

Het is van belang hierbij te vermelden dat NICE de 'clinical effectiveness' van de toepassing van epoëtine betreffende hematologische respons en de kans op bloedtransfusie als bewezen beschouwt. Er zijn wel twijfels over de effecten op de lange termijn op de overleving van patiënten. De

kosteneffectiviteit wordt niet als gunstig gezien. Indien de kosteneffectiviteit buiten beschouwing wordt gelaten, blijven er dus enige gunstige klinische werkingen.

Zeer recent publiceerde Glaspy (2005) een overzichtartikel betreffende de mogelijke negatieve effecten van erythropoëse stimulerende groeifactoren op de overleving van kankerpatiënten. Hij stelt voorop dat de behandeling van kankerpatiënten met erythropoëse stimulerende groeifactoren zoals epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine de transfusiebehoefte van deze patiënten vermindert en de kwaliteit van leven verbetert. Onderzoeken waarin deze groeifactoren een ongunstig effect op de overleving hadden en berichten over erythropoëtine-receptoren op niet-hematologische humane tumorcellen leiden tot ongerustheid over de veiligheid van deze stoffen. Glaspy (2005) komt tot de volgende conclusies:

- de twee onderzoeken die een negatief effect op de overleving lijken aan te tonen hebben ernstige methodologische tekortkomingen
- indien toegepast om anemie bij kankerpatiënten te behandelen en niet te voorkomen, hebben erythropoëse stimulerende groeifactoren geen significant negatief effect op de overleving
- met uitzondering van erythroleukemische cellijnen is de aanwezigheid van functionele erythropoëtine-receptoren op humane tumorcellen niet overtuigend aangetoond
- er is een degelijke theoretische reden – gesteund door preklinisch bewijs – dat enig effect van erythropoëse stimulerende groeifactoren op het resultaat van de behandeling van tumoren mogelijk afhankelijk is van de uitgangswaarde van het Hb-gehalte met verschillende effecten wanneer anemische en niet-anemische patiënten worden behandeld.

Vooralsnog is het verstandig om behandeling met erythropoëse stimulerende groeifactoren alleen dan in te stellen indien het Hb-gehalte daalt tot onder de 7,5 mmol/L en de behandeling zodanig te titreren dat het Hb-gehalte de waarde van 7,5 mmol/L zo dicht mogelijk benadert en de 8,1 mmol/L niet te boven gaat.

Naar aanleiding van de discussie over de mogelijk negatieve effecten van toepassing van epoëtine (met name trombo-embolie) is onlangs in de IB1 tekst van epoëtine- α , epoëtine- β en darbepoëtine opgenomen dat het hemoglobinegehalte 8,1 mmol/L, 8,07 mmol/L, resp. 8,1 mmol/L niet dient te worden overschreden.

***Conclusie anemie
non-myeloïde
tumoren***

Conclusie
Toepassing van erythropoëse stimulerende groeifactoren bij kankerpatiënten met anemie als gevolg van chemotherapie

kan de transfusiebehoefte verminderen. Er zijn aanwijzingen dat dit gepaard gaat met een verbetering van de kwaliteit van leven. Er zijn echter tevens aanwijzingen dat toepassing van epoëtine voor deze indicatie mogelijk de overleving negatief kan beïnvloeden.

**CFH-advies anemie
non-myeloïde
tumoren**

Voorstel CFH-advies:

Erythropoëse stimulerende groeifactoren kunnen worden voorgeschreven aan patiënten met anemie ontstaan door chemotherapie van maligne aandoeningen ter vermindering van de behoefte aan bloedtransfusies of ter verbetering van de kwaliteit van leven. De huidige wetenschappelijke discussie omtrent mogelijke effecten op de overleving dient hierbij in aanmerking te worden genomen.

**Algemeen
aanvaarde
medische indicatie**

5.c. Niet-geregistreerde indicaties

Per 1 januari 2006 is de term 'algemeen aanvaarde medische indicatie' komen te vervallen. In geval van een niet-geregistreerde indicatie geldt thans de voorwaarde dat een verzekerde uitsluitend recht heeft op vergoeding [van de betreffende geneesmiddelen] indien de verzekerde:

- een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening is geregistreerd; of
- voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners en
- de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en
- in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

De CFH heeft eerder geadviseerd dat de volgende niet-geregistreerde indicaties niet voldoen aan de nadere voorwaarden (Farmacotherapeutisch Kompas 2006, blz. 1132):

- reumatoïde artritis;
- anemie bij gevorderde HIV-infectie.

In de volgende paragrafen wordt – ter informatie – een overzicht gegeven van in de wetenschappelijke literatuur beschreven overige indicaties waarvoor epoëtine ook wel wordt toegepast.

5.c.1. Niet-geregistreerde indicaties die voldoen aan het criterium van een incidentie < 1:150.000 en waarvoor geen andere vorm van behandeling beschikbaar is

Zeldzame indicaties

Er zijn thans geen niet-geregistreerde indicaties voor epoëtine die voldoen aan het criterium van een incidentie < 1:150.000 (dit betekent minder dan ongeveer 110 patiënten in Nederland) en waarvoor geen andere vorm van behandeling

beschikbaar is (zie ook 5.b.2).

5.c.2. Niet-geregistreerde indicaties die niet voldoen aan de eerder genoemde voorwaarden (zie 5.c)

De volgende – eveneens niet-geregistreerde – indicaties worden in de literatuur vermeld. Ten dele gaat het om indicaties die vaker voorkomen dan 1:150.000 en op grond daarvan niet kunnen worden aangemerkt als een algemeen aanvaarde indicatie, ten dele gaat het om aandoeningen waarvoor voldoende wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt of waarvoor andere vormen van behandeling beschikbaar zijn en op grond daarvan ook niet kunnen worden aangemerkt als algemeen aanvaarde medische indicatie. Om deze redenen wordt hierover thans geen uitspraak gedaan. Indien de betreffende geneesmiddelfabrikanten daartoe aanleiding zien, kunnen zij uiteraard een onderbouwde aanvraag tot registratie indienen bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

**Registratie-
plichtige indicaties**

De volgende indicaties komen vaker voor dan 1:150.000 en komen daarom niet in aanmerking voor beoordeling in het kader van algemeen aanvaarde medische indicaties:

- antivirale behandeling van hepatitis C en HIV-infectie
Ribavirine wordt samen met peginterferon alfa-2a ter behandeling van hepatitis C toegepast; ribavirine veroorzaakt bij ongeveer 15% van de behandelde patiënten anemie (Farmacotherapeutisch Kompas 2005, blz. 823); in 2004 gebruikten 1121 patiënten ribavirine (www.gipdatabank.nl); het aantal patiënten dat met ribavirine wordt behandeld neemt in de laatste jaren toe. Van peginterferon-alfa-2a is niet bekend dat het anemie kan veroorzaken. Geneesmiddelen die worden toegepast in het kader van ‘highly active antiretroviral therapy’ (HAART) worden niet of slechts zeer zelden in verband gebracht met het ontstaan van anemie (Farmacotherapeutisch Kompas 2005).
- myelodysplastische syndromen
Williamson et al. (1994) schatten de incidentie van myelodysplastische syndromen op 12,6/100 000/jaar. Niet bekend is welk percentage van deze gevallen in aanmerking komt voor behandeling met epoëtine. Hierover wordt een afzonderlijk advies uitgebracht.
- patiënten in kritieke toestand
Op grond van een uitgebreid literatuuronderzoek concluderen **Givens en Lapointe (2004)** dat toepassing van epoëtine bij patiënten die ernstig ziek zijn en in kritieke toestand verkeren het aantal bloedtransfusies kan beperken. Hoewel nauwkeurige gegevens (en definities) ontbreken, is het aannemelijk dat deze patiënten in Nederland vaker voorkomen

dan 1:150.000.

- β -thalassaemie

Thalassaemia major (β -thalassaemie) is een erfelijke aandoening die gepaard gaat met ernstige chronische hemolytische anemie en voor overleving afhankelijk is van bloedtransfusies. Het is niet bekend hoeveel patiënten in Nederland aan deze vorm van thalassaemie lijden; de schattingen wijzen op enkele honderden patiënten. IJzerchelatie is bij de regelmatige bloedtransfusies nodig om hemosiderose te voorkomen. Een andere mogelijkheid is de inductie van foetaal hemoglobine F met epoëtine, vooral bij de intermediaire vorm lijkt dit van belang. **Chaidos et al. (2004)** verrichtten een onderzoek bij tien volwassen patiënten, vijf met thalassaemia major en vijf met thalassaemia intermedia. Zeven patiënten kregen elke 2 tot 4 weken bloedtransfusies en drie met thalassaemia intermedia af en toe indien nodig. Alle patiënten werden gedurende tenminste 12 weken behandeld met 150 IE/kg epoëtine-alpha sc driemaal per week. De bloedtransfusies werden aangepast op geleide van de hemoglobineconcentraties. De transfusiebehoefte nam af bij 5 patiënten, ook bij de 3 patiënten die geen bloedtransfusies kregen steeg de hemoglobineconcentratie. In toenemende mate zijn thans ijzerchelatoren als andere vormen van behandeling beschikbaar (**Cohen et al., 2004**).

Onvoldoende wetenschappelijk onderbouwde indicaties

De incidentie van de volgende indicaties is in Nederland weliswaar (waarschijnlijk) lager dan 1:150.000 maar de wetenschappelijke onderbouwing van de toepassing van epoëtine is tot dusver onvoldoende.

- anemie bij HIV-patiënten die worden behandeld met zidovudine en een lage concentratie van endogeen epoëtine

In 2004 gebruikten 319 patiënten in Nederland zidovudine (www.gipdatabank.nl), dat bij ongeveer 25% van de patiënten kan worden verwacht anemie te veroorzaken; het is echter onbekend hoeveel van deze patiënten een lage concentratie van endogeen epoëtine hebben en in hoeverre in deze groep behandeling met epoëtine bijdraagt aan verhoging van de levenskwaliteit of verlenging van de levensduur. De literatuur is hierover niet eensluidend. Vergelijkende onderzoeken met toediening van erythrocytenconcentraat zijn niet voorhanden. Anemie komt veelvuldig voor bij patiënten met virale infecties (zoals hepatitis C en HIV) die worden behandeld met anti(retro)virale middelen. Er zijn verschillende overzichtsartikelen (bijv. **Volberding et al., 2004**; **Bräu, 2004**; **Kontorinis et al., 2004**) betreffende onderzoek waaruit blijkt dat behandeling met epoëtine deze anemie kan verbeteren en soms leidt tot verbetering van de levenskwaliteit van deze patiënten. Hierbij dient in beschouwing te worden genomen dat de anemie zich vooral voordeed bij patiënten die met

zidovudine werden behandeld. Door de komst van nieuwe antiretrovirale middelen komt anemie thans veel minder voor.

Henry et al. (1992) vatten de resultaten samen van vier onderzoeken naar de waarde van behandeling met epoëtine bij HIV patiënten met anemie (hematocriet < 0,30) die werden behandeld met zidovudine (n=255 voor de beoordeling van de werkzaamheid). De patiënten waren gerandomiseerd voor behandeling met r-HuEPO (100 tot 200 E/kg lichaamsgewicht, iv of sc, 3x per week) of placebo gedurende 12 weken. Van deze patiënten had 69 % een endogene epoëtineconcentratie < 500 IU/L. In deze groep was het aantal getransfundeerde eenheden bloed per patiënt statistisch significant lager dan in de placebogroep (resp. 3,2 en 5,3 eenheden; p = 0.003). De gemiddelde hematocriet nam meer toe in de met epoëtine behandelde groep dan in de placebogroep (resp. 4,6% and 0,5%; p<0.001). Er was geen statistisch significant verschil in kwaliteit van leven in de groepen (p = 0,13). **Buskin en Sullivan (2004)** analyseerden de gegevens van een cohort van 216 HIV patiënten met anemie met als doel na te gaan of er een verband aantoonbaar was tussen de anemie, de behandeling van de anemie en de overleving. De resultaten van dit observationele onderzoek duiden er mogelijk op dat bij HIV patiënten met anemie bloedtransfusies gepaard gaan met een toename van de mortaliteit tijdens HAART, terwijl de toepassing van epoëtine niet gepaard ging met een toename van de mortaliteit. De onderzoekers concluderen echter dat 'Data from observation cohort studies alone, such as this one, are not sufficient to recommend or refute the value of a given therapy'.

- orthostatische hypotensie bij primair autonoom falen
Er is één onderzoek waarin een gunstig effect van behandeling met epoëtine op orthostatische hypotensie als gevolg van primair autonoom falen werd waargenomen (**Biaggioni et al., 1994**). Het onderzoek was overigens niet opgezet om dit effect te onderzoeken maar om na te gaan wat het effect van behandeling met epoëtine op de met primair autonoom falen gepaard gaande anemie was.

- erythrocytaire aplasie secundair aan behandeling met epoëtine- α
Eén publicatie (**Asari en Gokal, 2004**) geeft een beschrijving van een patiënt die peritoneale dialyse onderging en aanvankelijk een goede reactie toonde op behandeling met epoëtine maar later antilichamen tegen deze stof ontwikkelde alsmede aplasie van het rode bloedbeeld. In verband hiermee werd hij behandeld met darbepoëtine waarop hij een goede reactie vertoonde.

- post-partum anemie
Dodd et al. (2005) vonden één klinisch onderzoek waarvan de

resultaten erop wijzen dat behandeling met epoëtine van vrouwen met anemie post-partum de kans op het geven van borstvoeding vergroot. In andere klinische onderzoeken bleek epoëtine toegediend naast behandeling met ijzerpreparaten de kans op bloedtransfusie niet te verkleinen in vergelijking met behandeling met ijzerpreparaten alleen (Dodd et al., 2005).

6. Overige overwegingen

6.a. Geneesmiddelenkosten

De kosten van Eprex® en NeoRecormon® (10 ampullen, 0,5 mL, 10.000IE/mL) bedragen € 960,12. De kosten van Aranesp® (10 ampullen, 100 microgram/mL, 0,5 mL) bedragen € 1301,56 (Z-index, november 2005).

6.b. Raadpleging beroepsorganisaties

De volgende beroepsorganisaties is gevraagd om commentaar op een conceptversie van dit document te geven:

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie;

Nederlandse Internisten Vereniging;

Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren; en

Nederlandse Orthopaedische Vereniging.

Voorts heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen desgevraagd commentaar gegeven op dit rapport.

7. Samenvatting en conclusie

Betreffende de nog niet beoordeelde indicaties **Verhoging van de opbrengst van autoloog bloed** en **Vorbereiding van electieve grote orthopedische ingrepen** komt de CFH tot de volgende conclusies:

1. preoperatieve toepassing van epoëtine kan de behoefte aan autologe bloeddonatie en allogene bloedtransfusies verminderen bij patiënten met een lage preoperatieve hematocriet ($< 0,34 - 0,39$) die een electieve orthopedische operatie moeten ondergaan;
2. de preoperatieve toepassing van epoëtine zonder autologe bloeddonatie kan mogelijk kosteneffectief zijn bij patiënten met een preoperatieve hematocriet $\leq 0,37$;

Vooralsnog kan dus niet worden geconcludeerd dat grote orthopedische ingrepen zoals knie- en heupoperaties *in*

algemene zin een indicatie vormen voor preoperatieve toepassing van epoëtine. Bij een beperkte groep patiënten met een lage hematocriet (<0,34 – 0,39) of een Hb-concentratie tussen 6,2 en 8,1 mmol/L voor wie wordt geschat dat fors verlies van bloed zal optreden, kan preoperatieve toepassing van epoëtine en autologe bloeddonatie zinvol zijn.

Betreffende de nog niet beoordeelde indicatie **Preventie van anemie bij prematuren** komt de CFH tot de volgende conclusie:

Op grond van de beschikbare gegevens blijkt behandeling met epoëtine van te vroeg geboren kinderen met anemie werkzaam te zijn voor wat betreft verbetering van de aantallen reticulocyten en verhoging van de hematocriet. De behoefte aan bloedtransfusies neemt in beperkte mate af. De ontwikkeling op langere termijn lijkt door behandeling met epoëtine niet te worden beïnvloed.

De CFH **wijzig**t de conclusie betreffende de toepassing van epoëtine bij anemie bij volwassen kankerpatiënten die chemotherapie toegediend krijgen en met risico's voor transfusie als volgt:

Toepassing van epoëtine bij kankerpatiënten met anemie als gevolg van chemotherapie kan de transfusiebehoefte verminderen. Er zijn aanwijzingen dat dit gepaard gaat met een verbetering van de levenskwaliteit. Er zijn echter tevens aanwijzingen dat toepassing van epoëtine voor deze indicatie mogelijk de overleving negatief kan beïnvloeden.

8. Voorstel CFH-adviezen

Epoëtine- α en Epoëtine- β

De toepassing van epoëtine bij de behandeling van anemie betreft vooral de anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie.

Epoëtine kan worden voorgeschreven aan patiënten met anemie ontstaan door chemotherapie van maligne aandoeningen ter vermindering van de behoefte aan bloedtransfusies of ter verbetering van de kwaliteit van leven. De huidige wetenschappelijke discussie over mogelijke effecten op de overleving dient hierbij in aanmerking te worden genomen. Erythrocytenconcentraat heeft de voorkeur omdat het sneller werkzaam en goedkoper is.

De preoperatieve toepassing van epoëtine bij patiënten met een preoperatieve hematocriet $\leq 0,37$ of een Hb-concentratie tussen 6,2 en 8,1 mmol/L die een heup- of knieprothese krijgen en die mogelijk peroperatief fors bloed zullen verliezen leidt tot een daling van het aantal autologe en/of allogene bloedtransfusies en is derhalve zinvol.

Er zijn gegevens waaruit blijkt dat toepassing van epoëtine tezamen met ijzersuppletie bij te vroeg geboren kinderen (zwangerschapsduur <32 weken; geboortegewicht <1500 g) met anemie de transfusiebehoefte in beperkte mate vermindert. Er zijn geen aanwijzingen dat deze behandeling de ontwikkeling van de kinderen op langere termijn beïnvloedt.

Darbepoëtine

De toepassing van darbepoëtine bij de behandeling van anemie betreft vooral de anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie.

Bij symptomatische anemie door chemotherapie kan de toepassing van darbepoëtine de transfusiebehoefte verminderen en de levenskwaliteit verbeteren. De huidige wetenschappelijke discussie over mogelijke effecten op de overleving dient hierbij in aanmerking te worden genomen. Erythrocytenconcentraat heeft de voorkeur omdat het sneller werkzaam en goedkoper is. Bij langdurig gebruik kan de lagere toedieningsfrequentie van darbepoëtine ten opzichte van epoëtine een voordeel zijn.

Aan de aanspraak op epoëtine zijn voorwaarden gesteld (zie Bijlage 2, horende bij artikel 2.5 van de Regeling zorgverzekering 2005).

9. Literatuur

Anoniem. Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group. Lancet 1993;341:1227-1232.

Anoniem. Epoetins and darbepoetin alfa in malignant disease. Drug Ther Bull 2004;42:21-23.

Anoniem. Darbepoetin alfa: new indication/new dosage. No proven advantage in chemotherapy-induced anemia. Prescrire Int 2005;14:174-176.

Arif B, Ferhan K. Recombinant human erythropoietin therapy in low-birthweight preterm infants: a prospective controlled study. Pediatr Int 2005;47:67-71.

Asari A, Gokal R. Pure red cell aplasia secondary to epoetin alpha responding to darbepoetin alpha in a patient on peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2004;15:2204-2207

Biaggioni I, Robertson D, Krantz S et al. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. Ann Int Med 1994;121:181-186.

Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennett

C, Engert A. Erythropoietin for patients with malignant disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, issue 3. Art. no.: CD003407. DOI:10.1002/14651858.CD003407.pub2.

Bohlius J, Langensiepen S, Schwazer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennet C, Engbert A. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:489-498.

Bokemeyer C, Apro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Österborg A, Repetto L, Soubeyran P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2201-2216.

Borget I, Tilleul P, Baud M, Joly AC, Dagueneil A, Chouaid C. Routine once-weekly darbepoetin alfa administration is cost-effective in lung cancer patients with chemotherapy-induced anemia: a Markov analysis. *Lung Cancer* 2006;51:369-376.

Brau N. Epoetin alfa treatment for acute anaemia during interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol* 2004;11:191-197.

Buskin SE, Sullivan PS. Anemia and its treatment and outcomes in persons infected with human immunodeficiency virus. *Transfusion* 2004;44:826-832.

Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Alvarez E. Erythropoietin and prematurity – where do we stand? *J Perinatal Med* 2005;33:277-286.

Cersosimo RJ, Jacobson DR. Epoetin alfa versus darbepoetin alfa in chemotherapy-related anemia. *Ann Pharmacother* 2006;40:58-65.

Chaidos A, Makis A, Hatzimichael E, Tsiara S, Gouva M, Tzouvara E, Bourantas KL. Treatment of beta-thalassemia patients with recombinant human erythropoietin: effect on transfusion requirements and soluble adhesion molecules. *Acta Haematol* 2004;111:189-195

Cheer SM, Wagstaff AJ. Epoetin beta – a review of its clinical use in the treatment of anaemia in patients with cancer. *Drugs* 2004;64:323-346.

Chen JY, Wu TS, Chanlai SP. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity. *Am J Perinatol* 1995;12:314-318.

Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004; 14-34.

Couvret C, Laffon M, Baud A, Payen V, Burdin P, Fuscuardi J. A restrictive use of both autologous donation and recombinant human erythropoietin is an efficient policy for primary total hip or knee arthroplasty. *Anaesth Analg* 2004;99:262-271.

Coyle D, Lee KM, Fergusson DA, Laupacis A. Economic analysis of erythropoietin use in orthopaedic surgery. *Transfus Med* 1999;9:21-30.

Crosby E. Perioperative use of erythropoietin. *Am J Ther* 2002;9:371-376.

Deicher R, Hörl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents – a guide to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs* 2004;64:499-509.

Donato H. Erythropoietin: an update on the therapeutic use in newborn infants and children. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:723-734.

Donato H, Vain N, Rendo P, Vivas N, Prudent L, Larguia M, Digregorio J, Vecchiarelli C, Valverde R, Garcia C, Subotovsky P, Solana C, Gorenstein A. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000;105:1066-1072.

Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DWC, Smith FC, Whitsitt P, Wheeler SL, Lau CY. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. *Ann Intern Med* 2000;133:845-854.

Faris PM, Ritter MA, Abels RI. The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation. The American Erythropoietin Study Group. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:62-72.

Gascon P. Evaluating erythropoietic agents for the treatment of anaemia in the oncology setting. *Eur J Cancer* 2005;41:2601-2612.

Givens M, Lapointe M. Is there a place for epoetin alfa in managing anemia during critical illness? *Clin Ther* 2004;26:819-829.

Glaspy JA. Cancer patient survival and erythropoietin. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:796-904.

Goldberg MA, McCutchen JW, Jove M, Di Cesare P, Friedman RJ, Poss R, Guilfoyle M, Frei D, Young D. A safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of epoetin alfa in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Am J Orthop* 1996;25:544-52.

Goldman M, Savard R, Long A, Gellinas S, Germain M. Declining values of preoperative autologous donation. *Transfusion* 2000;42:819-823.

Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, Ballas SK, Collins ML, Crowley JP, Kosmin M, Kruskall MS, Lenes BA, Menitove JE et al. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human

erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1989;321:1163-1168.

Goodnough LT, Price TH, Friedman KD, Johnston M, Ciavarella D, Khan N, Sacher R, Vogler WR, Wissel M, Abels RI. A phase III trial of recombinant human erythropoietin therapy in nonanemic orthopedic patients subjected to aggressive removal of blood for autologous use: dose, response, toxicity, and efficacy. *Transfusion* 1994;34:66-71.

Goodnough LT. Autologous blood donation. *Crit Care* 2004;8 suppl 2:S49-S52.

Gumy-Pause F, Ozsahin H, Mermillod B, Cingria L, Berner L, Wacker P. Stepping up versus standard doses of erythropoietin in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:667-678.

Haas de V, Raaijmakers BCMS, Semmekrot BA, Kollée LAA. Behandeling van anemie bij prematuren met behulp van recombinant-humaan erythropoietine. *Ned Tijdsch Geneesk* 1995;139:773-776.

Hardwick ME, Morris BM, Colwell CW. Two-dose epoetin alfa reduces blood transfusions compared to autologous donation. *Clin Orthop* 2004;Jun(423):240-244.

Hedenus M, Vansteenkiste J, Kotasek D, Austin M, Amado RG. Darbepoetine alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23:6941-6948.

Henry DH, Beall GN, Benson CA, Carey J, Cone LA, Eron LJ, Fiala M, Fischl MA, Gabin SJ, Gottlieb et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and zidovudin therapy. Overview of four clinical trials. *Ann Intern Med* 1992;117:739-748.

Jacobs BS, Klijn JS, Logman JFS, Schellens JHM. Het leven verbeterd of bedreigd? Epoëtine omstreden als ondersteuning bij de behandeling van kanker. *Pharmac Weekbl* 2004;139:1714-1716.

Jovin IS, Stelzig G, Strelitz JC, Taborski U, Jovin A, Heidinger K, Klovekorn WP, Muller-Berghaus G. Post-operative course of coronary artery bypass surgery patients who predonate autologous blood. *Int J Cardiol* 2003;92:235-239.

Kontorinis N, Agarwal K, Dieterich DT. Current status of the use of growth factors and other adjuvant medications in patients receiving peginterferon and ribavirin. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4 Suppl 1:S39-S47.

Kumar P, Shankaran S, Krishnan RG. Recombinant human erythropoietin therapy for treatment of anemia of prematurity in very

low birth weight infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Perinatol* 1998;18:173-177.

Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized clinical trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) investigators. *Transfus Med* 1998;8:309-317.

Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, Halliday HL, Versmold HT, Moriette G, Jorch G, Verellen G, Semmekrot BA, Grauel EL, Holland BM, Wardrop C, for the European Multicentre Erythropoietin Study Group. The effect of epoetine beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994;330:1173-1178.

Marchetti M, Barosi G. Clinical and economic impact of epoetins in cancer care. *Pharmacoeconomics* 2004;22:1029-1045.

Mercuriali F, Gualtieri G, Sinigaglia L, Inghilleri G, Biffi E, Vinci A, Colotti MT, Barosi G, Lambertengh Delilieri G. Use of recombinant human erythropoietin to assist autologous blood donation by anemic rheumatoid arthritis patients undergoing major orthopedic surgery. *Transfusion* 1994;34:501-506.

Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E, Colotti MT, Vinci A, Oriani G. Epoetin alfa in low hematocrit patients to facilitate autologous blood donation in total hip replacement: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Acta Haematol* 1998;100:69-76.

Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, Hann FM, Sive AA, Moller G, Jacobs P, Malan AF. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994;93 (6 Pt 1):918-923.

Meyer MP, Sharma E, Carsons M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F41-F45.

Müller U, Roder C, Pisan M, Orlor R, El-Kerdi A, Eggli S. Autologous blood donation in total knee arthroplasties is not necessary. *Acta Orthoped Scand* 2004;75:66-70.

Newton NR, Leonard CH, Piecuch RE, Phibbs RH. Neurodevelopmental outcome of prematurely born children treated with recombinant human erythropoietin in infancy. *J Perinatol* 1999;19:403-406.

Ng T, Marx G, Littlewood T, Macdougall I. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgrad Med J* 2003;79:367-376.

Obladen M, Maier RF. Recombinant erythropoietin for prevention of anemia in preterm infants. *J Perinatal Med* 1995;23:119-126.

Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997;13:661-665.

Ohls RK. Human recombinant erythropoietin in the prevention and treatment of anemia of prematurity. *Paediatr Drugs* 2002;4:111-121.

Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL, Lemons JA, Korones SB, Stoll BJ, Stark AR, Shankaran S, Donovan EF, Close NC, Das A. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001;108:934-942.

Ohls RK, Ehrenkranz RA, Das A, Dusick AM, Yolton K, Romano E, Delaney-Black V, Papile LA, Simon NP, Steichen JJ, Lee KG, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2004;114:1287-1291.

Persson U, Borg S, Jansson S, Ekman T, Franksson L, Friesland S, Larsson AM. Epoetin alfa and darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-related anemia in cancer patients in Sweden: comparative analysis of drug utilization, costs, and hematologic response. *Adv Ther* 2005;22:208-224.

Pierson JL, Hannon TJ, Earles DR. A blood-conservation algorithm to reduce blood transfusions after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:1512-1518.

Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, Sacher RA, Hellman RM, Johnston MF, Bolgiano DC, Abels RI. The effect of recombinant human erythropoietin on the efficacy of autologous blood donation in patients with low hematocrits: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Transfusion* 1996a;36:29-36.

Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, Sacher RA, Hellman RM, Johnston MF, Bolgiano DC, Abels RI. Improving the efficacy of preoperative autologous blood donation in patients with low hematocrits: a randomized, double-blind, controlled trial of recombinant human erythropoietin. *Am J Med* 1996b;101 (2A):225-275.

Pronzato P, Jassem J, Mayordomo J. Epoetin beta therapy in patients with solid tumours. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 Sep 14; [Epub ahead of print].

Pujade-Lauraine E, Richard AJ, Sapede C, Hayward C. Erythropoietic agents in anaemic patients with cancer: a retrospective observational survey of epoetin alpha, epoetin beta en darbepoetine alpha use in routine clinical practice. *Oncol Rep* 2005;14:1037-1044.

Reiter PD, Rosenberg AA, Valuck R, Novak K. Effect of short-term erythropoietin therapy in anemic premature infants. *J Perinatol*

2005;25:125-129.

Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Lee SJ, Miller CB, Rarick MU, Regan DH, Browman GP, Gordon MS. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083-4107.

Salsbury DC. Anemia of prematurity. *Neonatal Netw* 2001;20:13-20.

Sans T, Bofil C, Joven J, Cliville X, Simo JM, Llobet X, Pero A, Galbany J. Effectiveness of very low doses of subcutaneous recombinant human erythropoietin in facilitating autologous blood donation before orthopedic surgery. *Transfusion* 1996;36:822-826.

Schved JF. [Do we need autologous blood donation?] [oorspronkelijk artikel in het Frans]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:468-473.

Senecal FM, Yee L, Gabrail N, Charu V, Tomita D, Rossi G, Schwartzberg L. Treatment of chemotherapy-induced anemia in breast cancer: results of a randomized controlled trial of darbepoetin alfa 200 mcg every 2 weeks versus epoetin alfa 40,000 U weekly. *Clin Breast Cancer* 2005;6:446-454.

Shannon KM, Keith JF 3rd, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, Gleason CA, Bifano EM, Millard DD, Davis CB et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995;95:1-8.

Strauss RG. Managing the anemia of prematurity: red blood cell transfusions versus recombinant erythropoietin. *Transf Med Rev* 2001;15:213-223.

Taffé P, Burnand B, Wietlisbach V, Vader JP. Influence of clinical and economical factors on the expert rating of appropriateness of preoperative use of recombinant erythropoietin in elective orthopedic surgery patients. *Med Dec Making* 2004;24:122-130.

Testa M, Reali A, Copula M, Pinna B, Birocchi F, Pisu C, Chiappe F. Role of rHuEpo on blood transfusions in preterm infants after the fifteenth day of life. *Pediatr Hematol Oncol* 1998;15:415-420.

Türker G, Sarper N, Gokalp AS, Usluer H. The effect of early recombinant erythropoietin and enteral iron supplementation on blood transfusion in preterm infants. *Am J Perinatol* 2005;22:449-455.

Vamvakas EC, Strauss RG. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001;41:406-415.

Volberding PA, Levine Am, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M; Anemia in HIV Working Group. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. Clin Infect Dis 2004;15:1454-1463.

Waltzman R, Croot C, Justice GR, Fesen MR, Charu V, Williams D. Randomized comparison of epoetin alfa (40,000 U weekly) and darbepoetin alfa (200 mcg every 2 weeks) in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. Oncologist 2005;10:642-650.

Weber EW, Slappendel R, Hemon Y, Mahler S, Dalen T, Rouwet E, van Os J, Vosmaer A, van der Ark P. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). Eur J Anaesthesiol 2005;22:249-257.

Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 1994;87:743-745.

Yeo CL, Choo S, Ho LY. Effect of recombinant human erythropoietin on transfusion needs in preterm infants. J Paediatr Child Health 2001;37:352-358.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur