

Richtlijn Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinurie

Datum: 23 november 2016

Initiatief: Landelijke werkgroep Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinurie (PNH)

In samenwerking met: de werkgroep congenitale en verworven anemieën van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVVH)

Colofon:

Richtlijn paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie

© 2016

Landelijke werkgroep PNH

Radboudumc Expertise Centrum PNH

476 Secretariaat Hematologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

Tel: 024-3618800

Email: Saskia.Langemeijer@radboudumc.nl

Samenstelling van de richtlijn werkgroep

Werkgroepleden richtlijn (landelijke werkgroep PNH / NVvH):

- Dr. Petra Muus, internist-hematoloog
- Dr. Saskia Langemeijer, internist-hematoloog, Radboudumc
- Dr. Stijn Halkes, internist-hematoloog, LUMC
- Prof. dr. Sacha Zeerleder, internist-hematoloog, AMC
- Prof. dr. Harry Schouten, internist-hematoloog, Maastricht UMC
- Dr. Peter te Boekhorst, internist-hematoloog, Erasmus MC
- Dr. Bart Span, internist-hematoloog, UMC Groningen
- Dr. Moniek de Witte, internist-hematoloog, UMC Utrecht
- Dr. Marije Bartels, kinderarts-hematoloog, UMC Utrecht

Met inbreng van:

- Angeline Jansen, Stichting AA & PNH contactgroep
- Andrea Stiene, Stichting AA & PNH contactgroep
- Dr. Frank Preijers, immunoloog, Radboudumc
- Dr. Lizzy van Pampus, internist-hematoloog, transfusiearts, Radboudumc
- Drs. Dorothea Evers, internist-hematoloog, Radboudumc
- Dr. Marten Nijziel, internist-hematoloog, Radboudumc
- Dr. Britta Laros, internist-hematoloog, Radboudumc
- Dr. Olivier van der Heijden, gynaecoloog-perinatoloog, Radboudumc

Inhoudsopgave

Algemeen

| | |
|--------------------------------|----------|
| Inleiding | pagina 4 |
| Kwaliteitsindicatoren PNH 2016 | pagina 7 |
| Overzicht uitgangsvragen | pagina 7 |

Diagnostiek

| | |
|----------------------|-----------|
| Inleiding | pagina 8 |
| Verdenking PNH | pagina 8 |
| Primaire Diagnostiek | pagina 11 |
| Aanvullend onderzoek | pagina 15 |

Behandeling

| | |
|---|-----------|
| Inleiding | pagina 17 |
| Indicaties voor eculizumab | pagina 18 |
| Bijwerkingen van eculizumab | pagina 22 |
| Dosering eculizumab | pagina 27 |
| Antistolling | pagina 30 |
| ATG en ciclosporine | pagina 32 |
| Corticosteroiden | pagina 35 |
| Erythropoietine | pagina 37 |
| Allogene stamceltransplantatie | pagina 38 |
| Transfusiebeleid | pagina 41 |
| Beleid rondom zwangerschap (swens) | pagina 45 |
| Beleid rondom operaties | pagina 48 |
| Follow-up | pagina 51 |
| Staken van eculizumab | pagina 53 |
| Persisterende of tijdelijke toename van hemolyse tijdens eculizumab | pagina 56 |
| Kinderen met PNH | pagina 59 |

Verantwoording

| | |
|-----------|-----------|
| Algemeen | pagina 62 |
| Werkwijze | pagina 63 |

Systematische literatuuranalyses

Evidence tabellen

| |
|-----------|
| Bijlage 1 |
| Bijlage 2 |

Algemeen

Inleiding

PNH is een zeldzame verworven beenmergziekte met een zeer variabel klinisch beeld. De belangrijkste kenmerken zijn intravasculaire hemolyse, een sterk verhoogde kans op trombose en cytopenieën (*Brodskys, Blood 2014*). Naar schatting worden jaarlijks 1-2 per 1.000.000 mensen gediagnosticeerd met PNH. In de Nederlandse PNH registratie (onderdeel van de internationale PNH registratie) zijn tot op heden 125 patiënten geïnccludeerd. Dit betreft een onderschatting van het totale aantal patiënten in Nederland. Patiënten met PNH kunnen klachten hebben van onder meer ernstige vermoeidheid, dyspnoe, buikpijn, erectiele dysfunctie, dysfagie, icterus en donkere verkleuring van de urine. De ziekte gaat samen met een wisselende mate van beenmergfalen. Soms is er bij diagnose een onderliggende beenmergziekte zoals aplastische anemie (AA) of myelodysplastisch syndroom (MDS). Soms ontwikkelt een AA, MDS of leukemie zich later in het beloop van de ziekte. Onbehandelde PNH patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven en een verkorte levensverwachting. Trombose is de meest voorkomende oorzaak van permanente morbiditeit en mortaliteit bij onbehandelde PNH patiënten. Belangrijke andere complicaties zijn nierfunctiestoornissen en pulmonale hypertensie. Chronische vermoeidheidsklachten komen vaak voor en beperken de patiënten in studie, werk en andere activiteiten. De diagnose PNH wordt vaak pas laat gesteld door het geleidelijke ontstaan, de presentatie met aspecifieke symptomen en de onbekendheid met het ziektebeeld. Patiënten hebben vaak al een traject achter de rug waarbij zij hun activiteiten geleidelijk hebben moeten aanpassen. Dit kan leiden tot veel onbegrip in de omgeving van patiënt en ongewenste vertraging van de behandeling. Behandeling dient er op gericht te zijn om de complicaties van PNH te voorkomen, de transfusieafhankelijkheid te verminderen, de kwaliteit van leven te verbeteren en de levensduur van de patiënten te verlengen.

Etiologie

PNH ontstaat door een verworven mutatie in het PIG-A gen in de hematopoietische stamcel. Door deze mutatie wordt de vorming van het glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anker verstoord in alle cellen afkomstig van deze stamcel. Hierdoor komen GPI-verankerde eiwitten verminderd of helemaal niet meer tot expressie op de celmembraan van de bloedcellen. De afwezigheid van twee van deze eiwitten (CD55 en CD59) op de membraan van de erythrocyt leidt tot complement-gemedieerde hemolyse. Patiënten kunnen een kleine tot zeer grote kloon PNH cellen bij zich dragen. De grootte van de PNH kloon is een van de factoren die bijdraagt aan de variabiliteit van het klinische beeld. In de loop van de tijd kunnen zich binnen de patiënt veranderingen voordoen in de kloongrootte en ook in de mate van beenmergfalen. Daarmee veranderen dan ook de symptomen.

Aanleiding

PNH is een zeldzame beenmergziekte met een incidentie van naar schatting 1-2:1.000.000 nieuwe patiënten per jaar. Sinds 2009 tot begin 2016 werden in de Internationale PNH registratiestudie (coördinatie in Nederland: Radboudumc Expertisecentrum PNH) 125 Nederlandse patiënten met een PNH kloon geïncludeerd. Dit geeft een onderschatting van de totale incidentie en prevalentie aangezien nog niet in heel Nederland deelname aan de registratiestudie wordt aangeboden.

De mediane leeftijd van patiënten bij diagnose is jong (30-45 jaar). PNH kan echter op alle leeftijden ontstaan. In de periode voor het beschikbaar komen van complementinhibitors was de mediane overleving van patiënten beperkt tot 10-23 jaar met trombose als belangrijkste oorzaak van overlijden (*Ware et al NEJM 1991, Hillmen et al NEJM 1995, Socié et al Lancet 1996, Nishimura et al Medicine 2004, de Latour et al Blood 2008*). Gezien de zeldzaamheid van de ziekte is er tot nu toe geen landelijke uniformiteit wat betreft de diagnostiek en behandeling van patiënten met PNH.

Het beschikbaar komen van de eerste complement C5 inhibitor (eculizumab/Soliris) heeft grote gevolgen voor de behandeling van patiënten met PNH. Gezien de aard van de behandeling (onder meer de levenslange behandelduur, 2-wekelijks infuus, infectierisico en het feit dat weer stoppen van de medicatie een extra verhoogd risico op trombose en mogelijk massale hemolyse induceert) en gezien de kosten van de behandeling, is de identificatie van patiënten die baat hebben bij deze behandeling van het grootste belang. Hierbij spelen een goede registratie van patiënten en centralisatie van de behandeling een belangrijke rol.

De geschetste knelpunten, de grote veranderingen in diagnostiek en behandeling, nieuwe ontwikkelingen en de betrokkenheid van diverse disciplines bij de behandeling maken een uniforme richtlijn, die door de verschillende beroepsgroepen gedragen wordt, noodzakelijk.

Bovengenoemde overwegingen waren voor de landelijke werkgroep PNH aanleiding een richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij PNH.

Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van de diagnostiek en behandeling. Hierbij is beschreven wat de diagnostiek en behandelingsmogelijkheden zijn met hun effectiviteit en invloed op kwaliteit van leven. Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals en patiënten (vertegenwoordigers). De meest relevante knelpunten zijn uitgewerkt tot uitgangsvragen. Dit betreft een beperkt aantal problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostische, therapeutisch en follow-up beleid van patiënten met PNH. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende modules van deze richtlijn.

De richtlijn beoogt derhalve niet een volledig leerboek te zijn. De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen te geven, daar waar in de dagelijkse praktijk de belangrijkste knelpunten bestaan en tracht daarmee een betere uniformiteit van behandeling en daarmee een betere overleving van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

Als er in de richtlijn wordt gesproken over de patiënt, wordt ook de patiënte bedoeld. De richtlijn geeft aanbevelingen over, of kan worden gebruikt bij, het geven van voorlichting aan patiënten. De richtlijn kan ook worden gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met PNH, zoals internist-hematologen, internisten, maag-darm-leverartsen, nefrologen, neurologen, gynaecologen, chirurgen, urologen, transfusieartsen, radiologen, klinisch chemici en huisartsen.

Referenties

1. Brodsky. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2014
2. Hillmen et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. NEJM 1995
3. de Latour et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood 2008
4. Nishimura et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine 2004
5. Socié et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. Lancet 1996
6. Ware et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. NEJM 1991

Kwaliteitsindicatoren PNH 2016:

Diagnostiek: Deelname extern kwaliteitscontrole programma flowcytometrie

Behandeling: Percentage onbehandelde (complementremmer) patiënten met een kloongrootte >50% dat antistolling krijgt.

Overzicht uitgangsvragen:

Diagnostiek

1. Wanneer moet diagnostiek worden ingezet naar PNH?
2. Hoe wordt de diagnose PNH bevestigd?
3. Welke aanvullende onderzoeken moeten verricht worden als bij een patiënt voor het eerst een PNH kloon wordt geconstateerd?

Behandeling

1. Wat zijn de indicaties voor behandeling met eculizumab?
2. Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van eculizumab en hoe kunnen deze worden voorkomen/behandeld?
3. Hoe wordt eculizumab gedoseerd?
4. Wanneer moet gestart worden met antistolling?
5. Wat is de rol van ATG/ciclosporine bij PNH?
6. Is er een rol voor corticosteroiden?
7. Is er een rol voor erythropoietine?
8. Wat is de rol van stamceltransplantatie bij PNH?
9. Waar moet rekening mee worden gehouden bij transfusies?
10. Hoe is de behandeling bij een zwangerschapswens?
11. Welke maatregelen zijn nodig rondom een operatie?
12. Hoe is de follow-up bij patiënten met PNH?
13. Wanneer kan eculizumab gestaakt worden?
14. Wat te doen bij persistente of tijdelijke toename van hemolyse tijdens eculizumab?
15. Wat zijn specifieke aandachtspunten bij kinderen met PNH?

Diagnostiek

Inleiding

Het ziektebeeld PNH heeft vier pijlers: 1) hemolyse, 2) beenmergfalen, 3) tromboseneiging en 4) er kan een andere beenmergziekte zijn. Elk van deze 4 pijlers afzonderlijk dan wel gecombineerd kunnen bij individuele patiënten het klinisch beeld bepalen. Relatief vaak is er bij diagnose van een aplastische anemie een PNH kloon of ontstaat deze na een (behandelde) aplastische anemie. Ook bij een (met name hypoplastisch) myelodysplastisch syndroom komt een PNH kloon vaker voor.

De diagnose PNH moet op tijd worden gesteld, zodat het juiste beleid en follow-up kunnen worden bepaald, complicaties zo mogelijk kunnen worden voorkomen en patiënten op een juiste manier behandeld kunnen worden.

Verdenking PNH

Uitgangsvraag 1:

Wanneer moet diagnostiek worden ingezet naar PNH?

Aanbevelingen

Diagnostiek naar PNH dient verricht te worden bij patiënten met een van de volgende verschijnselen:

1. Intermitterend donker verkleurde urine en chronische hemolyse.
2. Coombs-negatieve hemolyse of onverklaarde chronische hemolyse
3. Ijzerebreksanemie met tekenen van hemolyse
4. Arteriële of veneuze trombose op ongebruikelijke plaats of trombose met tekenen van hemolyse of trombose met een onverklaarde cytopenie of trombose tijdens adequaat ingestelde antistolling.
5. Aplastische anemie
6. Hypoplastisch myelodysplastisch syndroom (MDS) of refractory cytopenia of childhood.
7. Wanneer twee of meer van de volgende onverklaarde klachten aanwezig zijn: buikpijn, moeheid, dysfagie of erectiestoornissen, met name bij tekenen van hemolyse
8. Onverklaarde persisterende trombopenie

Diagnostiek naar PNH moet overwogen worden bij:

9. Overige onverklaarde persisterende cytopenieën
10. Pre-eclampsie
11. MDS
12. Myeloproliferatief neoplasma (MPN)

Onderbouwing:

Inleiding:

Het stellen van de diagnose PNH wordt vaak bemoeilijkt door het geleidelijke ontstaan, de vaak specifieke symptomen en onbekendheid met het ziektebeeld. Dit kan leiden tot belangrijke vertraging van de behandeling.

Samenvatting literatuur:

Er waren naar inschatting van de werkgroep weinig relevante klinische studies. Er werd gebruik gemaakt van andere recente en internationale richtlijnen, aangevuld met expert opinion en reviews

| SORT Grade | Conclusie |
|-------------------|---|
| C | 1 t/m 4 (donkere urine t/m trombose) (ref 2,3,6,9,10,11) |
| A-B | 5 (aplastische anemie) (ref 5,7) |
| B | 6 (hypoplastisch myelodysplastisch syndroom) (ref 1, 2,6,9) |
| C | 7-12 (onverklaarde klachten) t/m myeloproliferatief neoplasma) (ref 2 t/m 11) |

Literatuur:

1. Aalbers et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia* 2014; 28: 189-192 (substudie binnen prospectieve klinische studie)
2. BMJ best practise guideline paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (richtlijn)
3. Hill A et al Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria *Br J Haematol.* 2007 May; 137(3):181-92. (review)
4. Kelly RJ et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2015 Sep 10; 373(11):1032-9. (Retrospectieve studie)
5. Killick SB et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016 Jan;172(2):187-207 (richtlijn)
6. Luzzatto L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *F1000Res.* 2016 Feb 23; 5. pii: F1000 Faculty Rev-209 (review)
7. Marsh JC et al. Clinical significance of acquired somatic mutations in aplastic anaemia. *Int J Hematol.* 2016 Aug;104(2):159-67 (review)
8. Miyasaka N et al. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol.* 2016;103(6):703-12 (case series, review)
9. Onkopedia guideline paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (richtlijn)
10. Schrezenmeier H et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014; 99(5):922-9 (PNH registratie studie)
11. Schubert J et al. Update on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease. *European J of Haematology* 2015; 94(6): 464–473 (review)
12. Young NS et al. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108:2509-19 (review)

Overwegingen:

Het klinisch beeld van patiënten met PNH kan erg variëren. Een anemie is bij de meerderheid van de patiënten aanwezig bij diagnose. Veel voorkomende klachten zijn onder meer moeheid, buikpijn, dyspnoe, hoofdpijn, donkere verkleuring van de urine en erectiestoornissen. Bij kinderen moet er mee rekening gehouden worden dat het voorkomen en rapporteren (soort, ernst) van somatische

verschijnselen afhankelijk is van de leeftijd en ontwikkelingsfase van het kind. Bij kinderen staan in het algemeen moeheid en buikpijn op de voorgrond.

Lastig is dat het veelal specifieke klachten betreft. Ook een meer specifieke klacht, zoals donkere verkleuring van de urine, treedt lang niet bij alle patiënten op en leidt ook niet altijd tot een diagnose PNH, onder meer door het intermitterende karakter. De patiënt meldt hierdoor de klacht niet of de donkere urine wordt geduid als hematurie in plaats van hemoglobinurie en er vindt geen verdere analyse plaats wanneer aanvullend onderzoek zoals een cystoscopie geen afwijkingen oplevert. De frequentie en mate waarmee de donkere urine optreedt, hangt onder meer af van de ernst van de hemolyse.

Ongeveer 50% van de patiënten met PNH ontwikkelt een trombose. Soms is een trombose de eerste uiting van de ziekte. Aangezien behandeling met eculizumab, indien prompt gestart bij een PNH-gerelateerde trombose, de uitbreiding van de trombose tot staan kan brengen en de schade mogelijk kan beperken, is een trombose (dwz een arteriële of veneuze trombose op ongebruikelijke plaats of trombose met tekenen van hemolyse of trombose met een onverklaarde cytopenie of trombose tijdens adequaat ingestelde antistolling) een spoedindicatie voor diagnostiek naar PNH.

Een PNH kloon wordt gedetecteerd bij ongeveer 50% van de patiënten met aplastische anemie. Dit kan een zeer kleine maar ook een zeer grote PNH kloon betreffen. Door de verminderde erythropoïese staat de hemolyse vaak niet op de voorgrond. De PNH kloongrootte kan gedurende de follow-up van patiënten met aplastische anemie veranderen. Bij patiënten met aplastische anemie moet dus altijd gekeken worden naar de aanwezigheid van een PNH kloon en moet dit onderzoek in de loop van de tijd worden herhaald, ook als er bij diagnose aplastische anemie geen PNH clone aangetoond kon worden (dit wordt uitgebreider besproken in de richtlijn aplastische anemie). Ook bij het myelodysplastisch syndroom, met name een hypoplastisch myelodysplastisch syndroom (bij kinderen een refractory cytopenia of childhood), wordt relatief vaak een PNH kloon gedetecteerd (tot 50% bij hypoplastische mds). Bij een aantal andere beenmergaandoeningen is ook beschreven dat deze samen kunnen gaan met een PNH kloon, maar dit komt minder frequent voor.

Er is geen onderzoek gedaan naar de incidentie van PNH onder zwangere vrouwen die lijden aan pre-eclampsie. Andersom zijn er wel case-reports en case-series van vrouwen met PNH die pre-eclampsie doormaken en soms wordt de diagnose PNH ook pas op dat moment gesteld.

Primaire diagnostiek

Uitgangsvraag 2:

Hoe wordt de diagnose PNH bevestigd?

Aanbevelingen:

Om de diagnose PNH te bevestigen moet het volgende onderzoek worden ingezet:

Flowcytometrie op een vers perifeer bloedmonster waarbij afwezigheid (type III cellen) of verminderde aanwezigheid (type II cellen) van GPI- verankerde eiwitten op ten minste de granulocyten en monocytten wordt aangetoond. Hierbij maakt men gebruik van 1) met een fluorochroom gelabelde monoklonale antilichamen tegen meerdere GPI-verankerde eiwitten en 2) FLAER, een reagens (een niet-lyserend gemuteerd bacterieel product genaamd proaerolysine) dat direct bindt aan het GPI-anker en dat geconjugeerd is met het fluorochroom Alexa 488.

Het totaal gemeten percentage granulocyten, waarop de GPI-verankerde eiwitten verminderd of niet aanwezig zijn, is bepalend voor de PNH kloongrootte. De percentages type II en type III cellen worden hiertoe bij elkaar opgeteld. Als het percentage PNH monocytten hoger is dan het percentage PNH granulocyten, is het percentage PNH monocytten bepalend voor de PNH kloongrootte.

De kwantificering van de PNH kloon vereist expertise. Naast het uitvoeren van de juiste controles voor waarborging van een goede analyse, is het van belang deel te nemen aan een extern kwaliteitscontrole programma, waarin de eigen uitvoering van de meting en verkregen resultaten getoetst worden en vergeleken worden met die van andere deelnemende instituten.

Onderbouwing:

Inleiding:

Met de komst van de flowcytometrie zijn de sucrose hemolyse test en Acid Ham's test bij de diagnostiek van PNH in onbruik geraakt. Een betrouwbare bepaling van de kloongrootte is belangrijk om te beoordelen in hoeverre op dat moment de PNH kloon bepalend is voor het ziektebeeld en om de ziekte te vervolgen.

Samenvatting literatuur:

Recent is een aantal goede protocollen gepubliceerd, waarin aanbevelingen gedaan worden voor alle facetten van de flowcytometrische bepaling van zowel grote als kleine PNH celklonen. Deze protocollen zijn verwerkt in bovenstaande aanbevelingen, er is geen systematische literatuurstudie gedaan.

Conclusies

| SORT Grade | Aanbeveling |
|-------------------|--|
| A | Diagnostiek door middel van flowcytometrie (ref 1-6) |

Literatuur:

1. <http://www.netflowconnect.com>

2. Borowitz MJ et al. On behalf of the Clinical Flow Cytometry Society. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow Cytometry - A consensus guideline. *Cytometry B* 2010; 78B: 211–230. (richtlijn)
3. Sutherland et al. Practical guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones by flow cytometry. *Cytometry B* 2012; 82B: 195–208. (richtlijn)
4. Sutherland et al. High-Sensitivity Detection of PNH Red Blood Cells, Red Cell Precursors, and White Blood Cells. *Current Protocols in Cytometry* 2015; 72: 6.37.1–6.37.29. (review)
5. Sutherland et al. Use of CD157 in FLAER-based assays for high-sensitivity PNH granulocyte and PNH monocyte detection. *Cytometry B Clin Cytom.* 2014; 86: 44-55. (laboratorium studie)
6. Richards et al. Development and evaluation of a stabilized whole-blood preparation as a process control material for screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by flow cytometry. *Cytometry B* 2009; 76B: 47–55. (laboratorium studie)

Overwegingen:

PNH is een verworven hematopoïetische stamcelziekte die het gevolg is van een mutatie van het X-chromosoom gebonden PIG-A gen (phosphatidyl-inositol glycaan Klasse A). In gezonde personen codeert dit gen voor de productie van een enzym dat betrokken is bij de eerste stappen van de glycofosfatidyl-inositol (GPI) biosynthese. Het GPI is een geglycosyleerd ankereiwit, waarmee o.a. eiwitten die de cel beschermen tegen geactiveerd complement aan de celmembraan verankerd zijn. Door het ontbreken van ankers missen PNH cellen deze beschermende eiwitten en treedt complement gemedieerde hemolyse op. Deze verankerde eiwitten kunnen geïdentificeerd en gekwantificeerd worden met behulp van een flowcytometrische bepaling met fluoro-chroom-gelabelde monoklonale antilichamen (MoAbs) tegen deze eiwitten, bv CD59 en CD55. Daarnaast kan met behulp van FLAER, een fluoro-chroom (Alexa 488)-geconjugeerde versie van het gemuteerde bacterieproduct, aerolysine, direct de aan of afwezigheid van het GPI-anker worden onderzocht. FLAER heeft een grotere gevoeligheid voor de detectie van PNH granulocyten en monocytten. FLAER is niet bruikbaar voor de detectie van PNH erythrocyten. Men kan met flowcytometrie aldus de populatie granulocyten, monocytten of erythrocyten bepalen en meet per celtype het percentage cellen dat een normale dichtheid van verankerde eiwitten draagt. Voor de diagnose PNH is meting in ten minste de granulocyten en monocyttenfractie nodig. Het percentage PNH erythrocyten wordt onder andere beïnvloed door 1) de mate van hemolyse, 2) recente erythrocyten transfusies en 3) aanmaakstoornis (beenmergfalen).

De bepaling van het percentage PNH cellen in verschillende cellijnen

Celbron: De bepaling dient uitgevoerd te worden in met EDTA of heparine ontstold perifeer bloed dat bij voorkeur vers is, maar in ieder geval niet ouder is dan 48 uur voor de bepaling van PNH celklonen in granulocyten en monocytten en 7 dagen in geval van de erythrocyten. Bloed dient bewaard te worden bij 4-8 graden Celsius. Beenmerg is minder geschikt als celbron omdat hierin immature celpopulaties voorkomen, die ook bij gezonde individuen een lagere dichtheid hebben van verschillende GPI-gebonden eiwitten en dus ten onrechte als PNH cellen zouden kunnen worden geïnterpreteerd.

Neutrofielen en monocytten

a: Selectie van neutrofielen en monocytten

Na lysisen van de erythrocyten worden sequentieel de neutrofielen en monocytten geselecteerd met behulp van cellijn-specifieke MoAbs gericht tegen niet-GPI-verankerde eiwitten.

1. CD45-positieve leukocyten worden onderscheiden van de resterende CD45-negatieve erythrocyten, trombocyten en debris.
2. In de CD45 positieve leukocyten populatie kunnen de neutrofielen en monocytten afzonderlijk worden geselecteerd op basis van verschillende fluorescentie intensiteit met behulp van CD33 of CD64 in combinatie met CD15.
3. Met CD15 worden de neutrofielen geselecteerd door exclusie van de eosinofielen.

b: Detectie en kwantificering van PNH neutrofielen en PNH monocytten

De PNH cellen binnen de geselecteerde neutrofielen en monocytten populaties dienen bepaald te worden met behulp van MoAbs gericht tegen de GPI-verankerde eiwitten op deze cellen (CD24 voor neutrofielen en CD 14 voor monocytten). Voor een hoge gevoeligheid van de bepaling dienen per celtype tenminste twee conjugaten gericht tegen GPI-verankerde eiwitten gebruikt te worden (neutrofielen CD24 in combinatie met FLAER; voor monocytten CD14 in combinatie met FLAER).

- Hoewel CD55 en CD59 het meest gebruikt worden, is aangetoond dat deze MoAbs voor dit doel niet optimaal zijn vanwege de binding aan onrijpe celpopulaties.
- Afhankelijk van de flowcytometer wordt geadviseerd tenminste twee 4-kleuren combinaties te gebruiken, één voor de detectie en kwantificering van de PNH kloon in neutrofielen en de ander voor de monocytten.
- Beter is de toepassing van één 6-kleuren combinatie waarin, naast de MoAbs voor de selectie, de MoAbs voor de GPI verankerde eiwitten (CD24 en CD14) vertegenwoordigd zijn in combinatie met FLAER.
- Een alternatief is het gebruik van een 5-kleuren combinatie waarin CD157, dat een GPI-gebonden antigeen op zowel neutrofielen als monocytten bindt, gecombineerd wordt met FLAER.
- Door gebruik te maken van de combinaties CD24/FLAER en CD14/FLAER of CD157/FLAER kan de PNH kloon, als ook type II en type III cellen, in alle leukocyten populaties gemeten worden.

Tabel 1. Voorbeelden van kleuren-combinaties van MoAbs en FLAER voor de detectie en kwantificeren van een PNH kloon in neutrofielen en monocytten.

| | | Conjugaat | | | | | |
|---------|--------------|-----------|-------|--------------|--------------|--------------|------|
| | Celpopulatie | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4-kleur | Granulocyten | FLAER | CD24 | CD15 | CD45 | | |
| | Monocytten | FLAER | CD14 | CD33 of CD64 | CD45 | | |
| 5-kleur | Gran + Mono | FLAER | CD157 | CD15 | CD33 of CD64 | CD45 | |
| 6-kleur | Gran + Mono | FLAER | CD14 | CD24 | CD15 | CD33 of CD64 | CD45 |

Erythrocyten

A: Selectie van erythrocyten

Om de rijpe erythrocyten van de reticulocyten te kunnen scheiden wordt CD235a (anti-glycophorine A) geconjugeerd aan het fluorochroom FITC gebruikt, in een zo laag mogelijke concentratie om storende aggregatie van de erythrocyten te voorkomen.

b: Detectie en kwantificering PNH erythrocyten

CD235a kan gecombineerd worden met CD55-PE en/of CD59-PE. CD55 heeft echter minder onderscheidend vermogen dan CD59 voor de detectie van type II en type III cellen zodat CD59 de voorkeur heeft. FLAER kan niet gebruikt worden voor de detectie van PNH erythrocyten.

Aanvullend onderzoek

Uitgangsvraag 3:

Welke aanvullende onderzoeken moeten verricht worden als bij een patiënt voor het eerst een PNH kloon wordt geconstateerd?

Aanbevelingen:

Aandachtpunten anamnese:

Doorgemaakte trombose (arterieel, veneus) of embolie, klachten die kunnen passen bij een in gang zijnde trombose, eerder gediagnosticeerde beenmergziekte en behandeling, zwangerschappen/operaties en eventuele complicaties, tekenen van verhoogde infectiegevoeligheid en bloedingsneiging, PNH-gerelateerde klachten: moeheid (aantal uren slaap per dag), dyspnoe, kleur en helderheid van de urine (meegebracht urinemonster zelf zien), icterus, buikpijn, slikklachten, erectiestoornissen, verminderd concentratievermogen, functioneren school/werk/sociaal, factoren die aanleiding (kunnen) zijn tot verhoogde afbraak (bijvoorbeeld infectie).

Aandachtpunten lichamelijk onderzoek:

Bloeddruk, pols, icterus, dyspnoe, hart, vaten, lever -en milt-grootte, mogelijke tekenen van doorgemaakte trombose (zoals bijvoorbeeld unilateraal oedeem of neurologische uitvalsverschijnselen).

Aandachtpunten laboratoriumonderzoek:

Basis: Bloedgroep, bloedgroep antistoffen, Hb, Ht, erythrocyten, leukocyten, trombocyten, reticulocyten, MCV, microscopische differentiatie, directe antiglobuline test, elektrolyten, kreatinine, eGFR, urinezuur, ureum, bilirubine totaal en direct, AF, ASAT, ALAT, gGT, LDH, haptoglobine, CRP, , Fe, TIJBC of transferrineverzadiging, ferritine, virusserologie (parvovirus B19). Urine : onderzoek op eiwit en vrij hemoglobine.

Te overwegen: virusserologie voor Hepatitis B, C, CMV, Toxoplasmose, HIV. ANA, erythropoetine, vitamine B12, indien laag: methyalmalonzuur. Totaal eiwit en spectrum, M-proteïne, TSH, zwangerschapstest, D-dimeer.

Aandachtpunten aanvullend onderzoek:

Basis: Beenmergaspiraats en beenmergbiopsie .

Ten behoeve van: morfologie, flowcytometrie en cytogenetica; uitsluiten van onderliggende beenmergziekte, beoordelen van cellulariteit, eventuele hyperplasie (vaak in de erythroïde reeks) en hypoplasie (vaak in de myeloïde en megakaryocytaire reeks), dysplasie, (zeer vaak in de rode, maar ook wel in myeloïde en megakaryocytaire reeks, ijzervoorraad.

Echo/CT abdomen (aanwijzingen voor doorgemaakte arteriële of veneuze trombose, collateraalvorming, galsteenlijden, miltgrootte), ECG, X-thorax.

Te overwegen: Onderzoek bloed naar Fanconi (bij patiënten < 40 jaar en aanwijzingen voor beenmergfalen), onderzoek naar pulmonale hypertensie.

Onderbouwing:

Inleiding:

Het klinisch beeld van patiënten met PNH kan zeer variëren. Tot nu toe was er nog geen standaard advies met betrekking tot de te verrichten onderzoeken bij nieuwe patiënten met PNH.

Samenvatting literatuur:

De aanbevelingen zijn gedaan op basis van bestaande richtlijnen, reviews en expert opinie. Er waren naar inschatting van de werkgroep weinig relevante klinische studies. Er werd gebruik gemaakt van andere recente en internationale) richtlijnen, aangevuld met expert opinie en reviews

Conclusie(s):

| SORT Grade | Aanbeveling |
|-------------------|--|
| C | Aandachtspunten anamnese (ref 1, 5, 6) |
| C | Aandachtspunten lichamelijk onderzoek (ref 1, 2, 4-6) |
| C | Aandachtspunten laboratoriumonderzoek (ref 1, 2, 4, 5) |
| B | Aandachtspunten aanvullend onderzoek (ref 1-5) |

Literatuur:

1. BMJ best practise guideline paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (richtlijn)
2. Hill A et al Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Br J Haematol. 2007 May;137(3):181-92. (review)
3. Killick SB et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016 Jan;172(2):187-207 (richtlijn)
4. Luzzatto L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. F1000Res. 2016 Feb 23;5. pii: F1000 Faculty Rev-209 (review)
5. Onkopedia guideline paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (richtlijn)
6. Schrezenmeier H et al. Baseline characteristics and disease burdens in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014 May;99(5):922-9 (PNH registratiestudie)

Overwegingen:

Bij elke nieuwe patiënt met een PNH kloon moet middels gerichte anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek informatie verkregen worden over welke van de 4 pijlers (hemolyse, beenmergfalen, trombose, andere beenmergziekte) op dat moment de kliniek bepaalt of bepalen. Daarnaast moet aandacht worden besteed aan de impact van de ziekte op het leven van de patiënt (lichamelijk, psychosociaal en maatschappelijk). Het is belangrijk patiënt te attenderen op het bestaan van de Stichting AA & PNH Contactgroep (website: www.aaenpnh.nl).

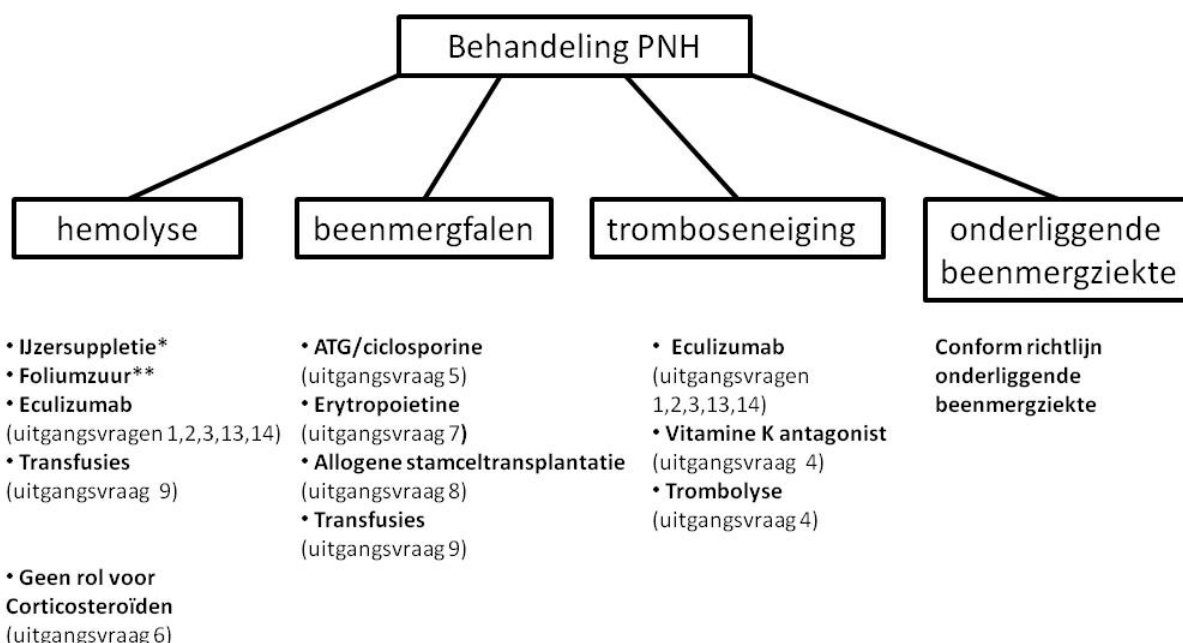
Aandacht voor de medische voorgeschiedenis is onder meer belangrijk omdat PNH soms met specifieke klachten kan beginnen en vaak al langer aanwezig is dan aanvankelijk werd gedacht. Bij een in het verleden doorgemaakte trombose of embolie is het essentieel om zo goed mogelijk te bepalen of deze PNH-gerelateerd kan zijn. Een trombose die lang geleden optrad en waarbij bijvoorbeeld duidelijk andere uitlokkende factoren aanwezig waren, hoeft niet altijd direct het behandelbeleid met betrekking tot de PNH te beïnvloeden.

Behandeling:

Inleiding

Niet iedere patiënt bij wie een PNH kloon gemeten wordt, hoeft hier ook direct voor behandeld te worden. Om te beoordelen of en welke behandeling van PNH geïndiceerd is, is het belangrijk te kijken naar de bij de diagnostiek genoemde pijlers, te weten: 1) de mate van hemolyse, 2) de mate van beenmergfalen, 3) de tromboseneiging en 4) de aanwezigheid van een andere beenmergziekte. De grootte van de PNH kloon speelt hierbij een belangrijke rol, maar is niet allesbepalend. Zo kan de ene patiënt met een kloongrootte van bijvoorbeeld 30% nauwelijks tekenen van hemolyse hebben, een vrijwel normaal bloedbeeld en geen trombose, terwijl een andere patiënt met een kloongrootte van 30% een vena porta trombose heeft doorgemaakt, wat wel om een specifieke behandeling vraagt. Het vervolgen van patiënten met een PNH kloon is belangrijk, omdat het aspect van het ziektebeeld in de loop van de tijd vaak verandert en dus aanpassing van de behandeling noodzakelijk kan maken (bespreking in uitgangsvraag 12).

Gezien de zeldzaamheid van het ziektebeeld en de hiermee samenhangende beperkte studies op het gebied van behandeling, wordt aanbevolen het behandelplan op te stellen en bij te stellen in overleg met een PNH expertisecentrum. Onderstaand schema geeft de behandelingsmogelijkheden aan per pijler en tevens bij welke uitgangsvraag de behandelingen besproken worden.



*bijvoorbeeld ferrofumaraat (lage onderhoudsdosis: 200 mg/dag of 200 mg om de dag, afhankelijk van mate van hemolyse en op geleide van de ijzerstatus). Meestal kan de ijzersuppletie stoppen als met een complementinhibitor wordt gestart.

**Foliumzuur 5 mg/dag

Naast de bovengenoemde pijlers van de behandeling van PNH is er een aantal bijzondere situaties waarin speciale maatregelen noodzakelijk zijn, te weten zwangerschap (bespreking in uitgangsvraag 10) en operaties (bespreking in uitgangsvraag 11). Daarnaast zijn er specifieke aandachtspunten bij kinderen (uitgangsvraag 15).

Het is verder van belang om patiënten te wijzen op het bestaan van de patiëntencontactgroep (website: www.aenpnh.nl)

Indicaties voor eculizumab

Uitgangsvraag 1:

Wat zijn de indicaties voor behandeling met eculizumab?

Aanbeveling

PNH patiënten in een of meer van onderstaande categorieën hebben een indicatie voor behandeling met eculizumab.

- PNH met ernstige hemolyse, leidend tot transfusie-afhankelijkheid
- Een PNH-gerelateerde trombose
- Hemolyse-geassocieerde complicaties; nierfalen en/of pulmonale hypertensie
- Zwangerschap (vanaf 2e trimester of eerder in geval van verergering van de hemolyse)
- PNH met hemolyse en PNH-gerelateerde symptomen, die in grote mate interfereren met de kwaliteit van leven.
- Uitzonderlijke gevallen, na consensus in de landelijke PNH werkgroep

Onderbouwing:

Inleiding:

PNH patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven en een verkorte overlevingsduur (*Ware et al. NEJM 1991, Hillmen et al. NEJM 1995, Socie et al. Lancet 1996, Nishimura et al. Medicin 2004, de Latour et al. Blood 2008*). De meest voorkomende oorzaak van blijvende schade en overlijden bij onbehandelde PNH patiënten is trombose (*Socie et al. Lancet 1996, Ziakas et al. J Thromb Hemost 2007*). Belangrijke andere complicaties zijn onder meer nierfunctiestoornissen en pulmonale hypertensie. De vermoeidheidsklachten leiden bij veel patiënten, tot een verminderde kwaliteit van leven. Jonge mensen kunnen hierdoor bijvoorbeeld hun studie niet voltooien of het vinden en behouden van een baan levert problemen op. Zwangerschap bij patiënten met PNH werd tot voor kort afgeraden in verband met een groot risico op mortaliteit en morbiditeit voor moeder en kind (*Ziakas et al. J Thromb Hemost 2007, de Guibert et al, Haematologica 2011*).

Eculizumab (Soliris) is een gehumaniseerd monoklonaal (IgG_{1/2kappa}) antilichaam en blokkeert de activatie van complement C5 naar C5a en C5b. Eculizumab is het eerste geregistreerde geneesmiddel om de complement-gemedieerde hemolyse bij PNH te behandelen.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie |
|------------|---|
| A | PNH met ernstige hemolyse, leidend tot transfusie-afhankelijkheid (ref 1, 2, 4, 5, 8-15) |
| A/B | Een PNH-gerelateerde trombose (ref 6, 8-11, 13) |
| B | Hemolyse-geassocieerde complicaties; nierfalen en/of pulmonale hypertensie (ref 3, 7-10) |
| B | Zwangerschap (vanaf 2e trimester of eerder in geval van verergering van de hemolyse) (ref 12) |

| | |
|---|---|
| B | PNH met ernstige hemolyse en PNH-gerelateerde symptomen, die in grote mate interfereren met de kwaliteit van leven. (ref 1, 2, 4, 5, 9, 10, 14) |
| C | Uitzonderlijke gevallen, na overleg met tenminste 2 andere PNH-experts |

Samenvatting literatuur:

Resultaten

In de eerste pilot studie met Eculizumab (*Hillmen et al, NEJM 2004*) en vervolgens de 1-jaar follow-up studie (*Hill et al, Blood 2005*), werden 11 patiënten behandeld met eculizumab. Alle patiënten waren transfusie-afhankelijk (minimaal 4 eenheden erythrocyten gedurende de 12 maanden voor start van de behandeling). Het LDH voor start was sterk verhoogd met een gemiddelde van 3111 U/L en daalde na start van de behandeling tot een gemiddelde van 594 U/L (bij 12 weken follow-up). De transfusiebehoefte daalde van 1,8 (mediaan) units erythrocyten per maand naar 0,3 units per maand bij evaluatie na 64 weken. Meting van de kwaliteit van leven in deze kleine pilot studie liet een significante verbetering zien op meerdere aspecten van de EORTC-QLQ-C30.

In de TRIUMPH studie (*Hillmen, NEJM 2006*) werden 87 transfusie-afhankelijke PNH patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd tussen behandeling met eculizumab (n=43) en placebo (n=44). 22 patiënten in de eculizumab-groep werden transfusie-onafhankelijk gedurende de follow-up periode tegenover 0 patiënten in de placebogroep. De transfusiebehoefte daalde van 1,6 (mediaan) units per maand naar 0,5 units per maand in de eculizumab groep. In de placebogroep was er geen significant verschil. Opnieuw rapporteerden patiënten in de eculizumabgroep verbetering van de kwaliteit van leven, gemeten met de FACIT-FATIGUE en EORTC-QLQ-C30 vragenlijst.

Een aanvullende studie binnen de TRIUMPH populatie liet zien dat een aantal parameters die een indicatie kunnen zijn voor pulmonale hypertensie verbeterden na start van eculizumab (*Hill et al, BJH 2010*). Zo daalde het nt-proBNP met 50% bij patiënten met een verhoogde waarde bij baseline binnen 2 weken na start van de behandeling en verminderde de dyspnoe klachten. Dit effect hing niet samen met een verbetering in het hemoglobine gehalte van de patiënten.

De SHEPHERD study (*Brodsky, Blood 2008*) was een open-label non-placebo gecontroleerde fase 3 studie waaraan 97 patiënten deelnamen. Patiënten kwamen in aanmerking als ze tenminste 1 unit erythrocyten hadden ontvangen in verband met anemie of anemie-gerelateerde klachten in de 2 jaar voorafgaand aan inclusie of als ze door persoonlijke overtuiging geen erythrocytentransfusies wensten te ontvangen. In tegenstelling tot de TRIUMPH studie konden ook patiënten met trombopenie worden geïncludeerd. De mediane transfusiebehoefte daalde van 8 units in het jaar voorafgaand aan inclusie naar 0 units in het jaar na start van eculizumab. Moeheidsklachten, gemeten met de FACIT-Fatigue score, verbeterden significant. De EORTC-QLQ-C30 liet onder meer een verbetering zien wat betreft moeheidsklachten en algeheel functioneren.

De langere termijn effectiviteit en veiligheid van eculizumab in patiënten die deelnamen aan de bovengenoemde studies is gepubliceerd in 2013 (*Hillmen et al, BJH 2013*). Resultaten werden geanalyseerd na een follow-upduur van 36 maanden. Zoals boven voor de afzonderlijke studies beschreven, daalde het aantal transfusies per maand significant en nam het aantal transfusie-onafhankelijke patiënten toe, een effect wat ook bij een follow-up van 36 maanden stand hield. Het risico op trombose verminderde significant van 11,1 per 100 patiëntjaren naar 2,1 per 100 patiëntjaren (zie ook *Hillmen et al, Blood 2007*). De nierfunctie was na 36 maanden verbeterd bij 44,8%, verslechterd bij 6,9% en stabiel bij 48,3% van de behandelde patiënten (zie ook: *Hillmen et al, Am J Hematol 2010*).

Kelly et al rapporteerden in 2011 de ervaringen met eculizumab behandeling in het PHN expertisecentrum in Leeds bij 79 patiënten (waarvan er 34 geïncludeerd waren in een van de

bovengenoemde trials) (*Kelly et al, Blood 2011*). Redenen om te starten met eculizumab waren een significante PNH-gerelateerde complicatie (trombose, nierfalen), ernstige PNH-gerelateerde symptomen of transfusie-afhankelijkheid. De gemiddelde duur van de behandeling met eculizumab was 3,3 jaar (range 0-8 jaar). Het aantal tromboses daalde significant van 5,6 per 100 patiëntjaren voorafgaand aan behandeling naar 0,8 per 100 patiëntjaren na start van eculizumab. Het gemiddelde aantal transfusies daalde van 19,3 units in de 12 maanden voor start van eculizumab tot 5,0 units in de 12 maanden erna. 66% van de patiënten werd transfusie-onafhankelijk. De overall overleving van de patiënten bleek vergelijkbaar met een voor leeftijd en geslacht gematchte populatie. De AEGIS-trial uit Japan was een open-label fase II studie waarin PNH patiënten werden geïncubeerd die in de voorafgaande 2 jaar tenminste 1 erythrocytentransfusie hadden ontvangen (of volgens hun behandelend arts zouden moeten hebben ontvangen) (*Kanakura, Int J Hematol 2011*). Er werden 29 patiënten geïncubeerd, van wie 2 nooit een transfusie hadden gehad. Bij 12 weken follow-up werd een afname gezien van de transfusiebehoefte (van mediaan 2 units in de 12 weken voor start behandeling naar 0 in de 12 weken erna). Ook in de extensiestudie van 2 jaar werd een positief effect op de transfusiebehoefte gemeten (*Kanakura, Int J hematol, 2013*). Tijdens de studie en de extensie studie traden geen tromboses op. Bij metingen met de FACIT-Fatigue score en de EORTC-QLQ-C30 werd verbetering gezien van onder meer moeheidsklachten, algehele gezondheid en dyspnoe-klachten. Bij 41% van de patiënten trad een verbetering van de nierfunctie op (verandering CKD stadium), bij 55% veranderde deze niet.

Recent werd nog een retrospectieve studie gepubliceerd (*Loschi et al, Am J Hematol 2016*), waarin patiënten met eculizumab (n =123) werden vergeleken met een historische controlegroep (n =191). De overall survival na 6 jaar bleek 92% versus 80% (HR 0,38 p 0,037). De incidentie van trombose bedroeg 4% vs 27%. In de eculizumab groep overleden 9 patiënten, waarvan 2 aan de gevolgen van trombose. In de controlegroep overleden 44 patiënten waarvan 13 ten gevolge van trombose. Het gebruik van eculizumab bij zwangeren komt verder bij uitgangsvraag 10 aan bod.

Zoeken en selecteren

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 1)

Overwegingen:

Samenvattend laten bovengenoemde studies zien dat de transfusiebehoefte van PNH patiënten na start van de behandeling met eculizumab afneemt en het percentage transfusieonafhankelijke patiënten significant toeneemt. De anemie vermindert eveneens. De incidentie van trombose neemt significant af. Bij een ruime meerderheid van de patiënten stabiliseert of verbetert de nierfunctie. Er zijn aanwijzingen dat pulmonale hypertensie kan verbeteren door behandeling met eculizumab. Metingen van de kwaliteit van leven laten op meerdere vlakken verbetering zien. 75 Zwangerschappen verliepen bij 61 vrouwen met PNH tijdens eculizumab resulteerden in goede foetale overleving en een voor PNH opvallend lage incidentie van maternale complicaties. Deze resultaten hebben ertoe geleid dat zwangerschap niet langer zonder meer wordt afgeraden aan vrouwen met PNH.

Gezien de zeldzaamheid van PNH is het aantal studies en het aantal patiënten per studie beperkt. Er is 1 gerandomiseerde placebogecontroleerde studie over de effectiviteit en veiligheid van eculizumab beschikbaar. Gezien de inmiddels gepubliceerde effecten van eculizumab op onder meer transfusiebehoefte, anemie, incidentie van trombose, het optreden van complicaties tijdens de zwangerschap, de overall overleving en de kwaliteit van leven, zijn nieuwe placebogecontroleerde studies, tenzij voor een specifiek nieuw indicatie gebied, niet te verwachten. Door (inter)nationale

registratie van PNH patiënten zullen nadere lange termijn gegevens over de effecten van behandeling met eculizumab bekend worden.

Richtlijnen voor PNH behandeling zijn in de wereld beperkt beschikbaar. De PNH National Service in het Verenigd Koninkrijk hanteert als indicaties elke van de volgende: transfusie-afhankelijkheid (≥ 4 transfusies/jaar), PNH-gerelateerde trombose, PNH-gerelateerd nierfalen/pulmonale hypertensie, zwangerschap en ten slotte hemolyse met naast significante symptomen tevens ofwel een anemie ofwel onderlinge consensus tussen behandelaren. Daarnaast wordt eculizumab voorgeschreven in uitzonderingsgevallen na consensus tussen behandelaren. De behandeling is in het Verenigd Koninkrijk geconcentreerd in 2 expertisecentra in Leeds en Londen, van waaruit de patiënten in outreach clinics worden gezien en begeleid. De Duits/Oostenrijks/Zwitserse Onkopedia richtlijn noemt transfusie-afhankelijkheid, trombose, nierinsufficiëntie, zwangerschap, buikpijnaanvallen en/of andere ernstige PNH-gerelateerde symptomen als reden om met eculizumab te starten. In Australië is eculizumab via het "Life Savings Drugs Programme" beschikbaar voor PNH patiënten met trombose, transfusie-afhankelijkheid, anemie ($< 4,3$ mmol/L of $< 6,2$ mmol/L met symptomen), pulmonale insufficiëntie (dyspnoe of pijn op de borst NYHA klasse III of aanwezigheid van pulmonale hypertensie), nierinsufficiëntie en recidiverende ernstige pijnklachten waarvoor ziekenhuisopname of morfine(-analogen) nodig zijn. De aanbevelingen in deze Nederlandse richtlijn zijn vergelijkbaar met deze internationale richtlijnen. Gezien het beperkte aantal PNH patiënten in Nederland die behandeld worden met eculizumab en de kosten van de behandeling, wordt aanbevolen de indicatie voor en coördinatie van de behandeling vanuit een PNH expertisecentrum te laten plaatsvinden, waarbij patiënten besproken worden in het landelijke overleg van de PNH werkgroep. Om de belasting voor patiënten te reduceren bestaat vanuit het Radboudumc de mogelijkheid om in het gehele land eculizumab thuis te laten toedienen.

Bijwerkingen van eculizumab

Uitgangsvraag 2:

Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van eculizumab en hoe kunnen deze worden voorkomen/behandeld?

Aanbeveling

Gezien het risico op een levensbedreigende infectie met *N. meningitidis* dient elke PNH patiënt op de dag van start van de eculizumab gevaccineerd te worden met een quadrivalent vaccin tegen meningokokken serotypes ACW135Y. Daarbij dient de patient de eerste 14 dagen beschermd te worden met antibiotica gericht tegen meningococci. Aanbevolen wordt Ciprofloxacine 2dd 750 mg. De vaccinatie tegen meningococci (quadrivalent vaccin) wordt elke 4 jaar herhaald.

Wanneer een PNH patiënt, die met eculizumab behandeld wordt, klachten heeft die kunnen passen bij een infectie, dient direct gestart te worden met antibiotica, waarbij in ieder geval de meningococci meegedeckt moeten worden en verdere diagnostiek te worden verricht.

Onderbouwing:

Inleiding:

Eculizumab werkt door het remmen van de activatie van complement C5 en ondermijnt hiermee de werking van het complementsysteem. Het complement systeem speelt een belangrijke rol bij de afweer tegen micro-organismen, in het bijzonder gekapselde en gram-negatieve verwekkers. Het is belangrijk om te weten wat de risico's zijn van het remmen van het complement systeem middels eculizumab. Eculizumab is nog een relatief nieuw geneesmiddel en wordt toegepast in een kleine populatie van patiënten met PNH (en aHUS), waardoor de kennis van bijwerkingen nog beperkt is.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie |
|-------------------|--|
| C | Gezien het risico op een ernstige infectie met <i>N. meningitidis</i> dient elke PNH patiënt op de dag van start van de eculizumab gevaccineerd te worden met een quadrivalent vaccin tegen meningokokken serotypes ACW135Y. De vaccinatie wordt elke 4 jaar herhaald. (ref 2, 4-6, 10,11) |
| C | Wanneer een PNH patiënt, die behandeld wordt met eculizumab, klachten heeft die kunnen passen bij een infectie, dient direct gestart te worden met antibiotica waarbij in ieder geval de meningococci meegedeckt moeten worden en verdere diagnostiek te worden verricht (ref 2-6, 9-11) |

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Onderstaande tabel 1 uit de "Summary of product characteristics" van eculizumab geeft een overzicht van de vaak, weinig en zelden beschreven bijwerkingen zoals gerapporteerd in klinische studies en

post-marketing onderzoek. De beoordeling welke van deze bijwerkingen ook daadwerkelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van eculizumab, wordt bemoeilijkt door het feit dat er slechts 1 placebo-gecontroleerd onderzoek is verricht (Hillmen *et al.* NEJM 2006). Een deel van de beschreven bijwerkingen kwam in dit onderzoek ook, en soms frequenter, voor in de placebogroep (tabel 2).

Tabel 1: gemelde adverse events tijdens eculizumabgebruik in 302 PNH patiënten (bron: Eculizumab Summary of Product Characteristics)

| MedRA System Organ Class | Zeer vaak (≥1/10) | Vaak (≥1/100 tot <1/10) | Zelden (≥1/1000 tot <1/100) |
|--|-------------------|--|--|
| Infecties en infestaties | | Meningokokken sepsis, aspergillusinfectie, bacteriële artritis, bovenste LWI, nasofaryngitis, bronchitis, orale herpes, UWI, virale infectie | Meningokokken meningitis, sepsis, septische shock, pneumonie, lagere LWI, fungale infectie, H. influenzae infectie, abces, cellulitis, influenza, gastro-intestinale infectie, cystitis, gingivale infectie, infectie, sinusitis, impetigo, tandinfectie |
| Neoplasmata benigne, maligne en ongespecificeerd | | | Maligne melanoom, myelodysplastisch syndroom |
| Aandoeningen bloed en lymfesysteem | | Trombocytopenie, leukopenie, hemolyse | Coagulopathie, erythrocytenagglutinatie, abnormale stollingsfactor, anemie, lymfopenie |
| Aandoeningen immuunsysteem | | Anafylactische reactie | Hypersensitiviteit |
| Endocriene aandoeningen | | | Ziekte van Graves |
| Aandoeningen metabolisme en nutritie | | Verminderde eetlust | anorexie |
| Pschiatrische aandoeningen | | | Depressie, angst, insomnia, slaapstoornissen, abnormale dromen, stemmingswisselingen |
| Aandoeningen zenuwstelsel | Hoofdpijn | Duizeligheid, dysgeusie | Syncope, tremor, paresthesie |
| Oogaandoeningen | | | Wazige visus, irritatie conjunctiva |
| Aandoeningen oor en labyrint | | | Tinnitus, vertigo |
| Cardiale aandoeningen | | | Palpitatie |
| Vasculaire aandoeningen | | Hypotensie | Snelle verergering hypertensie, hypertensie, hematoom, opvliegers, aandoeningen venen |
| Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen | | Dyspnoe, hoesten, neusverstopping, keelpijn, rinorrhoe | Epistaxis, keelirritatie |
| Gastro-intestinale | | Diarree, braken, | Peritonitis, gastro-intestinale |

| | | | |
|--|--|---|--|
| aandoeningen | | nausea, buikpijn, obstipatie, dyspepsie | refluxziekte, opgeblazen buik, gigivapijn |
| Hepatobiliaire aandoeningen | | | icterus |
| Aandoeningen van huid en onderhuids weefsel | | Rash, alopecia, pruritus | Urticaria, dermatitis, erytheem, petechiën, depigmentatie, hyperhidrosis, droge huid |
| Musculoskeletale en bindweefsel-aandoeningen | | Artralgie, myalgie, spierspasmen, botpijn, rugpijn, nekpijn, pijn in extremiteiten | Trismus, gewrichtszwelling |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | Nierfunctiestoornissen, hematurie, dysurie |
| Aandoening van voortplantingssysteem en mammae | | | Spontane erectie, verstoorde menstruele cyclus |
| Algemene aandoeningen en problemen bij toediening | | Oedeem, klachten borst, pyrexie, rillingen, moeheid, asthenie, influenza-achtig beeld | Pijn op de borst, paresthesie infusieplaats, pijn infusieplaats, extravasatie, warm gevoel |
| Onderzoek | | Positieve Coombs test | Verhoging AF, ASAT, GGT. Daling Ht en hemoglobine |
| Verwonding, vergiftiging en procedurele complicaties | | | Infusie-gerelateerde reactie |

Tabel 2: Adverse events in placebo- versus eculizumabgroep (Hillmen et al, NEJM 2006)

| Adverse event | Placebo groep (n =44) | Eculizumab groep (n =43) |
|--|-----------------------|--------------------------|
| | No (%) | |
| Totaal aantal serious adverse events | 9 (20) | 4 (9) |
| Exacerbatie PNH | 3 (7) | 1 (2) |
| Nierkoliek | 0 | 1 (2) |
| Lumbale of sacrale diskusprolaps | 0 | 1 (2) |
| α -hemolytische streptokokken bacteriëmie | 0 | 1 (2) |
| Infecties centrale lijn en urinewegen | 1 (2) | 0 |
| Bovenste luchtweginfectie | 1 (2) | 0 |
| Probable virale infectie | 1 (2) | 0 |
| Neutropenie | 1 (2) | 0 |

| | | |
|--|---------|---------|
| Cellulitis, folliculitis, en neutropenie | 1 (2) | 0 |
| Anemie en pyrexie | 1 (2) | 0 |
| Meest frequente adverse events (≥10%) | | |
| Hoofdpijn | 12 (27) | 19 (44) |
| Nasofaryngitis | 8 (18) | 10 (23) |
| Bovenste luchtweginfectie | 10 (23) | 6 (14) |
| Rugpijn | 4 (9) | 8 (19) |
| Nausea | 5 (11) | 7 (16) |
| Hoesten | 4 (9) | 5 (12) |
| Diarree | 5 (11) | 4 (9) |
| Artralgie | 5 (11) | 3 (7) |
| Buikpijn | 5 (11) | 2 (5) |
| Duizeligheid | 5 (11) | 2 (5) |
| Braken | 5 (11) | 2 (5) |
| Moeheid | 1 (2) | 5 (12) |
| Virale infectie | 5 (11) | 1 (2) |

Zoeken en selecteren

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 2)

Overwegingen:

De mogelijke bijwerkingen van eculizumab die tot zover bekend zijn, zijn hierboven uitgebreid beschreven. De ervaring onder (inter)nationale PNH behandelaren is dat eculizumab in het algemeen goed wordt verdragen. De meest voorkomende bijwerking, namelijk hoofdpijn, verdwijnt vaak na de eerste toedieningen van eculizumab. Bij het vermoeden van een bijwerking of complicatie van behandeling met eculizumab dient nooit de eculizumab gestaakt te worden zonder overleg met een PNH expertisecentrum (in verband met het risico op massale hemolyse en trombose na staken).

De tot nu meest bedreigende bijwerking is een infectie met *N. meningitidis*. Een meningokokken infectie bij een PNH patiënt die met eculizumab behandeld wordt, kan fulminant als sepsis verlopen. Vaak ontbreken hierbij de klassieke verschijnselen van een meningitis. Dit heeft ertoe geleid dat alle patiënten die starten met eculizumab vooraf gevaccineerd worden met een quadrivalent vaccin tegen meningokokken ACW135Y. Deze vaccinatie vindt plaats op de dag van start van de eculizumab, waarbij patiënt gedurende 2 weken profylactisch met antibiotica behandeld wordt. Omdat er anekdotisch bewijs is dat een vaccinatie in de onbehandelde situatie soms kan leiden tot tijdelijke toename van hemolyse, wordt in Nederland alleen nog bij voorgenomen zwangerschap langer voor start met eculizumab (tenminste 2 weken) gevaccineerd. De vaccinatie wordt elke 4 jaar herhaald. Recent is ook

een vaccinatie tegen meningokokken B beschikbaar gekomen. Hiermee is in Nederland bij PNH patiënten nog geen ervaring opgedaan. Vandaar dat dit nu nog niet in de aanbevelingen is opgenomen. Indien een patiënt met PNH die behandeld wordt met eculizumab zich meldt met klachten die kunnen passen bij een infectie (zoals koorts, matig-ernstige hoofdpijn met misselijkheid/braken of met een stijve nek of rug, verwardheid, ernstige spierpijn in combinatie met griep-achtige verschijnselen en lichtschuwheid), dienen antibiotica gericht op meningokokken gestart te worden en verdere diagnostiek te worden verricht. Alle patiënten die behandeld worden met een complementremmer dienen altijd te beschikken over een standaard veiligheidskaartje dat instructies bevat voor de patiënt en de arts bij wie hij zich meldt (indien dit niet zijn eigen behandelaar is). Daarnaast heeft elke patiënt antibiotica (meestal ciprofloxacin 2 dd 750 mg) in huis om te starten bij een van bovengenoemde klachten.

Dosering eculizumab

Uitgangsvraag 3:

Hoe wordt eculizumab gedoseerd?

Aanbeveling

Gedurende de eerste 4 weken wordt 1 x per 7 dagen 600 mg eculizumab i.v. toegediend. In de 5^e week en vervolgens elke 14 dagen wordt 900 mg eculizumab i.v. toegediend. Bij uitzondering is het mogelijk om het interval naar 12-16 dagen aan te passen, mits het interval van opeenvolgende toedieningen gemiddeld 14 dagen blijft.

In incidentele gevallen moet de dosering van eculizumab worden verhoogd of het interval tussen 2 toedieningen worden verkort (bespreking in uitgangsvraag 14).

Onderbouwing:

Inleiding:

Eculizumab (Soliris) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam en blokkeert de activatie van complement C5 naar C5a en C5b. Het is het eerste geregistreerde geneesmiddel om de complement-gemedieerde hemolyse bij PNH te remmen. De indicaties voor eculizumab en de bijwerkingen worden besproken bij uitgangsvragen 1 en 2.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Aanbeveling |
|------------|---|
| A | Gedurende de eerste 4 weken wordt 1 x per 7 dagen 600 mg eculizumab i.v. toegediend. In de 5 ^e week en vervolgens elke 14 dagen wordt 900 mg eculizumab i.v. toegediend. Bij uitzondering is het mogelijk het interval naar 12-16 dagen aan te passen, mits het interval van opeenvolgende toedieningen gemiddeld 14 dagen blijft. |

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Voor beantwoording van deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de gegevens uit de fase II en III studies naar de effectiviteit en veiligheid van eculizumab bij patiënten bij PNH. Deze studies zijn beschreven bij uitgangsvragen 1 en 2. Daarnaast is gebruik gemaakt van de Summary of Product Characteristics.

Zoeken en selecteren

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 3)

Overwegingen:

Op basis van de verrichte klinische studies en conform het voorschrift in de Summary of Product Characteristics is het behandelingschema van eculizumab bij volwassenen als volgt (met betrekking tot kinderen: zie uitgangsvraag 15):

| Geneesmiddel | Dosis | Dag | Toedieningswijze/ opgelost in | Inlooptijd |
|--------------|--------|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| eculizumab | 600 mg | Dag 1,8,15 en 22 | Intraveneus in NaCl 0,9% | 30 minuten (mag in 25-45 minuten) |
| eculizumab | 900 mg | Vanaf dag 29 elke 14 dagen | Intraveneus in NaCl 0,9% | 30 minuten (mag in 25-45 minuten) |

Dag 1:

| Starttijd | Medicatie | Dosis | Oplosmiddel (ml) | Inlooptijd | Bijzonderheden |
|-----------|--|--------|---------------------|---------------|--|
| T=0 | Vaccinatie meningokokken ACW135Y | | | | Herhaling 1 x per 4 jaar |
| T = 0 | eculizumab | 600 mg | 120 ml naCl 0,9% | 30 minuten | Toediening in 25 – 45 minuten |
| T= 30 | | | NaCl 0,9% | | Waakinfuus verwijderen 60 minuten na inlopen van de eculizumab |

Dag 8, 15 en 22:

| Starttijd | Medicatie | Dosis | Oplosmiddel (ml) | Inlooptijd | Bijzonderheden |
|-----------|------------|--------|---------------------|---------------|--|
| T=0 | eculizumab | 600 mg | 120 ml NaCl 0,9% | 30 minuten | Toediening in 25-45 minuten |
| T = 30 | | | NaCl 0,9% | | Waakinfuus verwijderen 60 minuten na inlopen van de eculizumab |

Vanaf dag 29 (elke 14 dagen):

| Starttijd | Medicatie | Dosis | Oplosmiddel (ml) | Inlooptijd | Bijzonderheden |
|-----------|------------|--------|---------------------|---------------|--|
| T=0 | eculizumab | 900 mg | 180 ml NaCl 0,9% | 30 minuten | Toediening in 25-45 minuten |
| T = 30 | | | NaCl 0,9% | | Waakinfuus verwijderen 60 minuten na inlopen van de eculizumab |

In uitzonderingsgevallen kan het nodig zijn om de dosering van eculizumab te verhogen of het interval tussen 2 toedieningen te verkorten. Dit wordt besproken bij uitgangsvraag 14. Het normale doseringsinterval van 14 dagen (bij uitzondering 12-16 dagen) dient strikt te worden gehanteerd.

Wanneer het doseringsinterval langer is bestaat het risico op doorbraak hemolyse met een verhoogd risico op PNH-gerelateerde complicaties.

Antistolling

Uitgangsvraag 4:

Wanneer moet gestart worden met antistolling?

Aanbeveling

Tenzij er sprake is van belangrijke contra-indicaties moet gestart worden met antistolling (vitamine K antagonist/LMWH) in geval van:

- Trombose (levenslang antistolling geïndiceerd)
- Bij een PNH kloongrootte >50% (in de fractie granulocyten of monocyten)
- Bij zwangerschap (geen vitamine K antagonisten)

Onderbouwing:

Inleiding:

Trombose is de belangrijkste oorzaak van mortaliteit en blijvende invaliditeit bij patiënten met een PNH en dient dan ook voorkómen of bij diagnose direct behandeld te worden.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie |
|------------|---|
| C | Trombose (levenslang antistolling geïndiceerd) (ref 3, 4) |
| C | Bij een PNH kloongrootte >50% (in de fractie granulocyten of monocyten) (Ref 2) |
| C | Bij zwangerschap (geen vitamine K antagonisten) (Ref 5) |

Samenvatting literatuur:

De aanbevelingen zijn gedaan op basis van bestaande richtlijnen, reviews en expert opinie en case-reports.

Zoeken en selecteren

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 4)

Overwegingen:

Behandeling van trombose: tenzij er sprake is van belangrijke contra-indicaties, dient bij diagnose van een trombose in een PNH patiënt direct gestart te worden met een therapeutische dosering laag moleculair gewicht heparine (LMWH). Tegelijkertijd dient de patiënt te worden ingesteld op een vitamine K antagonist met een streef INR tussen de 2.0 en 3.0. De LMWH dient tenminste 5 dagen én totdat de INR waarde bij 2 achtereenvolgende metingen > 2.0 is, te worden gecontinueerd. De antistolling dient levenslang te worden gecontinueerd.

NB Patient heeft een indicatie voor behandeling met eculizumab (zie uitgangsvraag 1).

Bij trombopenie en of bloedingscomplicaties dient antistolling heroverwogen te worden

Er zijn geen data beschikbaar over de behandeling van trombose bij PNH patiënten met de directe orale anticoagulantia (DOAC's).

Er zijn aanwijzingen dat in geselecteerde gevallen trombolyse effectief kan zijn (case histories).

Onder therapeutische antistolling is optreden en uitbreiding van de trombose mogelijk. Een PNH patiënt met een arteriële of ernstige veneuze trombose in gang dient direct met eculizumab te starten. Wegens zeer hoge recidiefkans is een doorgemaakte trombose reden om met behandeling met eculizumab te starten. Indien trombose optreedt bij een met eculizumab behandelde patiënt kan onderdosering van de eculizumab de reden zijn en moet verhoging van de dosis worden overwogen.

Preventie van arterieel en veneuze trombose: bij patiënten met een PNH is preventie van trombose een belangrijk doel dat kan bijdragen aan reductie van de mortaliteit en blijvende invaliditeit.

Bij patiënten die niet worden behandeld met eculizumab dient primaire profylaxe met een vitamine K antagonist te worden gegeven bij een PNH kloongrootte > 50% (hoogste waarde in de fractie granulocyten of monocytten), mits er geen contra-indicaties zijn. Streef INR ligt tussen de 2.0 en 3.0.

Er zijn geen data beschikbaar over primaire of secundaire profylaxe met trombocytenuitstroomremmers. Gezien het onderliggende mechanisme van verhoogde tromboseneiging bij PNH patiënten is het echter onwaarschijnlijk dat deze effect zullen hebben.

Als bij patiënten een indicatie is voor start van eculizumab en zij worden wegens de PNH preventief behandeld met antistolling zonder doorgemaakte trombose, kan de antistolling 3 maanden na start van de eculizumab worden gestopt.

Bij patiënten in de zwangerschap wordt geadviseerd primaire tromboseprofylaxe met LMWH in therapeutische dosering te geven tot 3 maanden na de bevalling (mits geen contra-indicaties).

Voor kinderen in het algemeen geldt dat het risico op trombose toeneemt met het doormaken van de puberteit. Behandeling met vitamine K antagonisten is lastiger bij kinderen en dient per patiënt zorgvuldig te worden overwogen (zie ook uitgangsvraag 15).

ATG en ciclosporine

Uitgangsvraag 5:

Wat is de rol van ATG en ciclosporine bij PNH?

Aanbeveling

- Bij patiënten met een aplastische anemie en een kleine PNH kloon zonder tekenen van hemolyse wordt behandeling van de aplastische anemie aanbevolen conform de richtlijn aplastische anemie (link).
- Bij patiënten met een aplastische anemie en een grote PNH kloon al dan niet met tekenen van hemolyse wordt behandeling van de aplastische anemie aanbevolen conform de richtlijn aplastische anemie. Daarnaast moet behandeling van de PNH overwogen worden. Er is nog onvoldoende bekend over de effectiviteit van immuunsuppressieve behandeling bij patiënten met PNH en tekenen van significant beenmergfalen zonder duidelijke diagnose van aplastische anemie. Behandeling met ATG en/of ciclosporine kan worden overwogen.

Onderbouwing:

Inleiding:

Behandeling met ciclosporine en/of ATG wordt toegepast bij patiënten met aplastische anemie. Bij een aanzienlijk deel (tot > 50%) van de patiënten met aplastische anemie kan een PNH-kloon worden aangetoond bij diagnose of in de loop van de tijd. Meestal gaat het om een kleine PNH kloon zonder tekenen van hemolyse en heeft dit geen directe consequenties voor de behandeling van de aplastische anemie. De kloongrootte moet wel worden vervolgd omdat het beeld in de loop van de tijd aan verandering onderhevig kan zijn. Soms is bij aplastische anemie echter sprake van een grotere PNH kloon en verhoogde hemolyseparameters. In andere gevallen is bij patiënten met een diagnose PNH sprake van een pancytopenie waarbij beenmergfalen een belangrijke rol lijkt te spelen, zonder dat wordt voldaan aan de criteria voor de diagnose aplastische anemie. De vraag is of bij deze patiëntengroep behandeling met ciclosporine en/of ATG ook zinvol kan zijn.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie |
|------------------------------|---|
| Richtlijn aplastische anemie | Bij patiënten met een aplastische anemie en een kleine PNH kloon zonder tekenen van hemolyse wordt behandeling van de aplastische anemie aanbevolen conform de richtlijn aplastische anemie (link). (Ref 2, 5, 8, 11) |
| C | Bij patiënten met een aplastische anemie en een grote PNH kloon met tekenen van hemolyse en/of trombose wordt behandeling van de aplastische anemie aanbevolen conform de richtlijn aplastische anemie. Daarnaast moet behandeling van de PNH overwogen worden. (Ref 2, 5, 8, 11) |
| C | Er is nog onvoldoende bekend over de effectiviteit van immuunsuppressieve behandeling bij patiënten met PNH en tekenen van significant beenmergfalen, zonder |

duidelijke diagnose van aplastische anemie. Behandeling met ATG en/of ciclosporine kan worden overwogen. (Ref 1- 4, 6, 7, 9, 10)

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Er zijn geen goede klinische studies naar het effect van behandeling met ciclosporine en/of ATG bij patiënten met belangrijk beenmergfalen in het kader van PNH. De best beschikbare gegevens komen uit studies naar de behandeling van patiënten met aplastische anemie, bij wie voor start van de behandeling een PNH kloon gemeten is. De grootste studies zijn van Kulagin et al (*Br J Haematol* 2014), Scheinberg et al (*Haematologica* 2010) en Sugimori et al (*Blood*, 2006). In de studie van Kulagin zijn 125 patiënten met aplastische anemie geïnccludeerd, van wie 59% een detecteerbare PNH kloon had. Maar slechts 15% werd geclassificeerd als een AA met PNH op basis van een kloongrootte >1% en een verhoogd LDH. Een verhoogd LDH bij een zeer kleine kloongrootte is opvallend en de vraag is of het verhoogde LDH door hemolyse verklaard kan worden. In deze studie leek de aanwezigheid van een PNH kloon een positieve voorspellende waarde te hebben voor hematologische respons (definitie respons zie *Camitta, Acta Haematologica* 2000) op ATG en ciclosporine (OR 2,56) en failure-free survival. Er zijn echter weinig gegevens beschikbaar over de specifieke groep met een kloongrootte >1% en hemolyse voorafgaand aan de behandeling. In de studie van Scheinberg zijn 207 patiënten met een severe aplastische anemie beschreven van wie 40% een PNH kloongrootte >1% had (mediaan 9,7%, inter quartile range 3,5-29%). Er werd geen verschil in respons op ATG en ciclosporine gezien tussen de patiënten met en zonder PNH kloon. Bij de meerderheid nam de kloongrootte af na behandeling, bij 25% steeg de kloongrootte. Bij <5% van de patiënten werd tijdens follow-up na de ATG behandeling een specifieke behandeling voor PNH (zoals eculizumab) gegeven. In de studie van Sugimori et al werden 122 patiënten met aplastische anemie, die behandeling met ATG en ciclosporine ondergingen, vergeleken op basis van de aanwezigheid van een PNH kloon. Hierbij was in de groep met PNH kloon, de kloongrootte bij de meeste patiënten overigens zeer klein (bij 40% kleiner dan 0,1%). Bij de groep met PNH kloon trad vaker (bij 91%) een PR of CR op in vergelijking met de groep zonder PNH kloon (48%). Er is een aantal kleine case series en case-reports van behandeling van PNH patiënten met of zonder beenmerghypoplasie in het biopt met ciclosporine en/of ATG. Op basis van de beperkte gegevens lijken de cytopeniën bij een aantal patiënten te verbeteren na behandeling, maar is er geen effect op de hemolyseparameters.

Zoeken en selecteren

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 5)

Overwegingen:

Op basis van de beschikbare literatuur zijn er onvoldoende gegevens om een advies te geven over behandeling van patiënten met PNH en tekenen van beenmerghypoplasie (zonder diagnose aplastische anemie) met ciclosporine en/of ATG. De Best Practice guideline PNH van het British Medical Journal adviseert behandeling met ciclosporine/ATG te overwegen bij beenmerghypoplasie in het kader van PNH, conform de behandeling van aplastische anemie. De Duits/Oostenrijks/Zwitserse Onkopedia richtlijn geeft geen concrete adviezen in dit geval.

Wanneer sprake is van een diagnose aplastische anemie wordt geadviseerd de patiënt te behandelen volgens de NVvH richtlijn aplastische anemie. Wanneer er bij een diagnose aplastische anemie sprake is van een grote PNH kloon met tekenen van hemolyse kan er een indicatie bestaan om voor start van

behandeling van de aplastische anemie te starten met behandeling met eculizumab. Er dient rekening mee gehouden te worden dat gedurende de (behandeling van) aplastische anemie bij patiënten met een grote PNH kloon er PNH-gerelateerde complicaties kunnen ontstaan zoals trombose of een (tijdelijke) toename van hemolyse. Het vervolgen van de PNH kloon na behandeling van aplastische anemie komt aan bod in de NVvH richtlijn aplastische anemie.

Corticosteroiden

Uitgangsvraag 6:

Is er een rol voor corticosteroiden?

Aanbeveling

Er is geen aangetoonde meerwaarde van corticosteroiden bij de behandeling van PNH

Onderbouwing:

Inleiding:

Voor de ontwikkeling van complementinhibitoren, werden corticosteroiden vaak voorgeschreven aan patiënten met PNH in een poging de duur van een hemolytische crisis te verkorten of ter preventie van hemolytische crises. De duur van behandeling en de hoogte van de dosering corticosteroiden varieerden hierbij sterk.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie |
|------------|---|
| C | Er is geen aangetoonde meerwaarde van corticosteroiden bij de behandeling van PNH (Ref 1-6) |

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Er zijn geen goede prospectieve studies naar het gebruik van corticosteroiden bij PNH. De beschikbare gegevens in de literatuur bestaan, naast case-reports en expert opinies, uit 1 grotere retrospectieve studie uit China (*Zhao et al, 2002*) en 1 prospectieve studie waarin om de dag een hoge dosis corticosteroiden gegeven wordt (*Issaragrisil et al, 1987*). In de prospectieve studie van Issaragrisil kregen 19 patiënten met PNH om de dag een hoge dosering corticosteroiden en werd bij 8 patiënten een goede (stijging Hb en transfusie-onafhankelijkheid) en bij 3 patiënten een redelijke respons gezien. 2/8 patiënten met een goede respons waren al voor aanvang van de studie transfusie onafhankelijk. Langere termijn effecten zijn niet beschreven.

Zoeken en selecteren

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 6)

Overwegingen:

Er zijn nauwelijks studies naar het effect van corticosteroiden bij de behandeling van PNH. De meeste studies dateren uit de tijd voordat eculizumab beschikbaar was. In de beschikbare studies en case-reports wordt beschreven dat behandeling met een hoge dosis (0,25-1 mg/kg/dag) corticosteroiden bij een deel van de patiënten tot een respons leidt. Omdat de frequentie, ernst en de duur van een PNH crisis echter erg kan variëren, ook in een individuele patiënt in de loop van de tijd, is het effect van een behandeling op de duur van de crisis moeilijk betrouwbaar te meten. Hoewel kortdurende behandeling met corticosteroiden de duur van een hemolytische crisis mogelijk kan verkorten, is het effect op PNH-

gerelateerde complicaties niet aangetoond. Het is niet duidelijk of corticosteroiden het trombose-risico kunnen verlagen of in potentie juist verhogen. Het mogelijke effect van corticosteroiden is bovendien slechts tijdelijk. Langdurige onderhoudsbehandeling met hoge dosis prednisolon wordt als andere behandeloptie genoemd. Exacerbaties van hemolyse treden echter ondanks onderhoudsbehandeling toch op en leiden vaak tot verdere ophoging van de dosering corticosteroiden. Het is niet onderzocht of langdurig gebruik van corticosteroiden enig effect heeft op belangrijke PNH-gerelateerde complicaties zoals trombose of nierinsufficiëntie of op kwaliteit van leven en overleving. De bijwerkingen van langdurig gebruik van corticosteroiden zijn aanzienlijk. Door internationale experts op het gebied van PNH wordt langdurig gebruik van corticosteroiden dan ook afgeraden. Kortdurend gebruik tijdens een ernstige hemolytische crisis wordt door sommigen toegepast (zie onder andere BMJ Best medical Practice en de Onkopedia richtlijn PNH). Gezien onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en de mogelijke bijwerkingen, raadt de werkgroep het gebruik van corticosteroiden bij PNH af.

Erythropoetine

Uitgangsvraag 7:

Is er een rol voor erythropoetine?

Aanbeveling

Er is onvoldoende bewijs voor een positief effect van erythropoetine bij de behandeling van PNH.

Onderbouwing:

Inleiding:

De hemolyse die bij PNH optreedt zou moeten leiden tot een compensatoire toename van de erythropoïese. De mate waarin dit gebeurt wisselt per patiënt. Mogelijk zou behandeling met erythropoetine bij patiënten de erythropoïese kunnen bevorderen.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie |
|------------|---|
| C | Er is onvoldoende bewijs voor een positief effect van erythropoetine bij de behandeling van PNH. (Ref 1- 6) |

Samenvatting literatuur:

Resultaten

In de literatuur wordt behandeling met erythropoetine alleen beschreven in een zeer kleine prospectieve studie met 3 PNH patiënten, een aantal case-reports en een retrospectieve studie in 6 patiënten met PNH. In deze laatste studie wordt bij 2 patiënten een positief effect beschreven. Er is op basis van de beschikbare gegevens geen duidelijke overeenkomst te vinden tussen de patiënten die met een Hb-stijging of vermindering van de transfusiebehoefte reageren op behandeling met erythropoetine. De gegevens over de patiënten zijn vaak beperkt. Het is bijvoorbeeld niet altijd duidelijk of het uitgangshemoglobine gemeten is tijdens opname voor een hemolytische crisis of in de periode tussen crisis in.

Zoeken en selecteren

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 7)

Overwegingen:

Er is in de literatuur slechts anekdotisch bewijs voor een positief effect van toediening van erythropoetine op het hemoglobine gehalte van patiënten met PNH. Er is geen bewijs dat toediening van erythropoetine de frequentie of ernst van hemolytische crises kan verminderen of PNH-gerelateerde complicaties kan voorkomen. Gebruik van erythropoetine wordt dan ook in het algemeen niet geadviseerd. Mogelijk draagt erythropoetine bij een subgroep van PNH patiënten bij aan verbetering van het hemoglobine gehalte, bijvoorbeeld bij nierfunctiestoornissen of bij een andere onderliggende aandoening zoals myelodysplastisch syndroom. Het gebruik van erythropoetine kan in dergelijke gevallen bij individuele patiënten worden overwogen.

Allogene stamceltransplantatie

Uitgangsvraag 8:

Wat is de rol van allogene stamceltransplantatie bij PNH?

Aanbeveling

1. Bij patiënten met een PNH kloon, bij wie een andere hematologische ziekte het klinisch beeld bepaalt kan een allogene stamceltransplantatie conform de richtlijnen voor de desbetreffende ziekte worden overwogen.
2. Bij patiënten met PNH zonder andere onderliggende hematologische ziekte wordt een allogene stamceltransplantatie niet geadviseerd. Een allogene stamceltransplantatie kan in uitzonderingsgevallen worden overwogen, bij voorbeeld bij persisterende, levensbedreigende cytopenieën, wanneer andere behandelmogelijkheden niet effectief zijn.
3. Er moet bij een allogene stamceltransplantatie rekening worden gehouden met een verhoogd risico op complicaties door aanwezigheid van de PNH kloon. Er kan overwogen worden om rond de transplantatie eculizumab te geven om de kans op deze complicaties te verkleinen.
4. Er zijn onvoldoende gegevens om aanbevelingen te doen met betrekking tot de conditionering voor een allogene stamceltransplantatie bij PNH.
5. Omdat allogene stamceltransplantatie een curatieve behandeling is en de risico's van deze behandeling bij kinderen in vergelijking met volwassenen in zijn algemeenheid kleiner zijn, kan dit in specifieke gevallen een reden zijn om bij kinderen met PNH te besluiten tot een behandeling met SCT.

Onderbouwing:

Inleiding:

Een allogene stamceltransplantatie is vooralsnog de enige mogelijk genezende behandeling voor patiënten met PNH. Echter, deze behandeling gaat gepaard met een hoog risico op morbiditeit en mortaliteit. Sinds de beschikbaarheid van eculizumab wordt een allogene stamceltransplantatie bij PNH afgeraden gezien de effectiviteit en veiligheid van eculizumab en de hoge transplantatie gerelateerde mortaliteit bij PNH. Allogene stamceltransplantatie wordt dan ook alleen in uitzonderingssituaties toegepast.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie |
|-------------------|--|
| B | Bij patiënten met een PNH kloon, bij wie een andere hematologische ziekte het klinisch beeld bepaalt, kan een allogene stamceltransplantatie conform de richtlijnen voor de desbetreffende ziekte worden overwogen. |
| B | Bij patiënten met PNH zonder andere onderliggende hematologische ziekte wordt een allogene stamceltransplantatie niet geadviseerd. Een allogene stamceltransplantatie kan in uitzonderingsgevallen worden overwogen, bij voorbeeld bij persisterende, levensbedreigende cytopenieën, wanneer andere behandelmogelijkheden niet |

| | |
|---|---|
| | effectief zijn. (Ref 1-17) |
| C | Er moet bij een allogene stamceltransplantatie rekening worden gehouden met een verhoogd risico op complicaties door aanwezigheid van de PNH kloon. Er kan overwogen worden om rond de transplantatie eculizumab te geven om de kans op deze complicaties te verkleinen. (Ref 1-17) |
| C | Er zijn onvoldoende gegevens om aanbevelingen te doen met betrekking tot de conditionering voor een allogene stamceltransplantatie bij PNH (Ref 1-17) |
| C | Omdat allogene stamceltransplantatie een curatieve behandeling is en de risico's van deze behandeling bij andere indicaties bij kinderen in vergelijking met volwassenen kleiner zijn, kan dit in specifieke gevallen een reden zijn om bij kinderen met PNH te besluiten tot een behandeling met SCT. (zie uitgangsvraag 15) |

Samenvatting literatuur:

Resultaten

De beschikbare literatuur over allogene stamceltransplantatie bij PNH betreft grotendeels kleine, retrospectieve studies, die verricht zijn voor het beschikbaar komen van eculizumab. De 3 grootste retrospectieve studies bevatten gegevens over respectievelijk 211 (*Peffault de Latour R et al Haematologica 2012*), 57 (*Saso R et al Br J Haematol 1999*) en 26 patiënten met PNH (*Santarone S et al, Haematologica. 2010*). In de studie van Peffault de Latour et al had 45% van de getransplanteerde patiënten een “klassieke” PNH, de rest PNH met een andere onderliggende beenmergaandoening. Bij de meerderheid (65%) was een HLA-identieke donor beschikbaar. Conditionering bestond uit cyclofosfamide met ofwel busulfan ofwel TBI ofwel ATG bij 70% en een fludarabine-bevattend schema bij bijna 30%. De mediane follow-up duur was 5 jaar. Acute en chronische GVHD kwamen voor bij 85 respectievelijk 24 patiënten. De 5-jaars OS was 68,3± 3%. Patiënten die een trombose hadden doorgemaakt voorafgaand aan de stamceltransplantatie, deden het relatief slecht (5-jaars OS bij eerdere trombose 54±7, 69±5 bij aplastische anemie zonder trombose en 86±6 bij recidiverende hemolyse zonder trombose of AA). De studie van Saso et al betreft grotendeels patiënten met PNH zonder aplastische anemie (39/57). Conditionering bestond merendeels uit een myelo-ablatief cyclofosfamide-bevattend schema. Van de patiënten met een HLA-identieke sibling (n=48) was de 2-jaars OS 56%. 1 van de 6 patiënten met een MUD was na 5 jaar nog in leven. De studie van Santarone et al beschrijft 26 patiënten met PNH van wie 15% een aplastische anemie heeft. Conditionering bestond ook in deze studie meestal uit een cyclofosfamide-bevattend schema. De 10-jaars ziekte-vrije overleving was 57%. De meeste patiënten overleden ten gevolge van de behandeling.

Prospectieve studies zijn nauwelijks verricht. In de grootste studie (*Pantin J et al Biol Blood Marrow Transplant. 2014*) zijn 17 patiënten geïnccludeerd (mediane kloongrootte 81,6%). Inclusie-criteria waren PNH met transfusie-afhankelijkheid of trombose of recidiverende ernstige hemolytische crises. Patiënten kregen geen eculizumab in verband met beenmergfalen, of vanwege de eigen voorkeur of omdat eculizumab niet beschikbaar was. Alle patiënten werden getransplanteerd met een HLA-identieke donor na conditionering met cyclofosfamide, fludarabine ± ATG (dit laatste bij een hoge transfusielast voorafgaand aan stamceltransplantatie). De mediane follow-up was bijna 6 jaar met een OS van 87,8%. Acute en chronische GVHD traden op bij 8 resp 11 patiënten. In bovengenoemde studies trad zover bekend bij 1 patiënt een recidief van de PNH op.

Zoeken en selecteren

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 8)

Overwegingen:

Een allogene stamceltransplantatie is vooralsnog de enige mogelijk genezende behandeling voor patiënten met PNH. De kans op een recidief van de PNH na allogene stamceltransplantatie lijkt op basis van de beschikbare gegevens klein. Hier staan echter de grote transplantatie-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit tegenover. In de 3 grootste retrospectieve studies wisselt de overall survival tussen 56% (na 2 jaar), 68% (na 5 jaar) en 57% (na 10 jaar). Een doorgemaakte trombose voorafgaand aan stamceltransplantatie en een MUD donor lijken in de studies een negatieve impact op overleving te hebben. De voornaamste doodsoorzaken bij de patiënten zijn behandlings-gerelateerd. Mogelijk is de overleving beter bij een minder intensief conditoneringschema zoals toegepast in de studie van Pantin et al, maar deze studie bevat slechts 17 patiënten. Morbiditeit wordt met name bepaald door het optreden van graft-versus host ziekte.

Het aantal en de kwaliteit van de beschikbare studies naar de morbiditeit en mortaliteit van een allogene stamceltransplantatie is beperkt. De meeste studies zijn retrospectief en omvatten streng geselecteerde, kleine aantallen patiënten. De patiënten zijn meestal jong, in de 30 of 40, ten tijde van de transplantatie. De meeste studies zijn verricht voordat eculizumab beschikbaar was. Sinds het beschikbaar komen van eculizumab zijn de indicaties voor allogene stamceltransplantatie internationaal veranderd. De behandeling met eculizumab heeft de overleving bij PNH sterk verbeterd. Op grond van deze resultaten moet naar de mening van de werkgroep en conform internationale richtlijnen de indicatie voor stamceltransplantatie bij PNH aangescherpt worden. Voor patiënten met een "klassieke" PNH bij wie hemolyse en hemolyse-gerelateerde complicaties op de voorgrond staan, wordt allogene stamceltransplantatie gezien de hoge morbiditeit en mortaliteit niet aangeraden. Bij patiënten met PNH bij wie het beenmergfalen op de voorgrond staat en zo ernstig is dat het leidt tot levensbedreigende cytopenieën en bij wie andere behandelingen niet effectief of mogelijk zijn, kan een allogene stamceltransplantatie overwogen worden, met name wanneer een HLA-identieke sibling beschikbaar is. Wanneer bij een patiënt met PNH sprake is van een andere onderliggende beenmergziekte, wordt geadviseerd de patiënt te behandelen conform de richtlijnen voor deze onderliggende beenmergziekte. Omdat in een aantal studies beschreven is dat in de periode rondom stamceltransplantatie trombose of een hemolytische crisis op kan treden, moet bij patiënten die niet behandeld worden met eculizumab, overwogen worden dit rondom de periode van stamceltransplantatie wel toe te dienen. Hierover zijn geen verdere studies beschikbaar.

Transfusiebeleid

Uitgangsvraag 9:

Waar moet rekening mee worden gehouden bij transfusies?

Aanbeveling

1. De indicatiestelling voor een bloedtransfusie geschiedt conform de meest recente CBO richtlijn Bloedtransfusie.
2. Bij parvovirus B19-seronegatieve PNH patiënten dienen parvovirus B19-veilige bloedproducten te worden getransfundeerd.
3. Transfundeer PNH patiënten met transfusie-afhankelijkheid met ABO identieke, D, CcEe en K (en zo mogelijk ook Jk^a) compatibele rode bloedcelproducten.
4. Bij patiënten met transfusie-afhankelijkheid ondanks eculizumab behandeling dient men alert te zijn op het ontstaan van ijzerstapeling.
5. Vermijd bij een trombocyten transfusie aan PNH patiënten ABO major en zoveel mogelijk ook ABO minor incompatibiliteit . In geval van ABO minor incompatibiliteit wordt aangeraden trombocyten te concentreren om complementactivatie als gevolg van een eventuele trombocytentransfusiereactie te voorkomen. Indien transfusie van niet-geconcentreerde trombocyten onvermijdelijk is hebben trombocyten in PAS of ander plasma-arm bewaarmedium de voorkeur.
6. Indien suppletie met stollingsfactoren is geïndiceerd heeft gerichte suppletie d.m.v. stollingfactor concentraten de voorkeur. Indien plasma toediening onvermijdelijk is, dient bij eculizumab behandelde patiënten zo spoedig mogelijk overlegd te worden met een PNH-expertise centrum ten aanzien van de noodzaak tot en dosis van additionele toediening van eculizumab.

Onderbouwing:

Inleiding

Bij transfusie van de patiënten met PNH en chronische hemolyse dient bij patiënten zonder en met eculizumab behandeling elke antigeen-antistof interactie inclusief ABO minor incompatibiliteit te worden vermeden teneinde complementactivatie te voorkomen.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie |
|-----------------------------------|---|
| Zie CBO richtlijn bloedtransfusie | De indicatiestelling voor een bloedtransfusie geschiedt conform de meest recente CBO richtlijn Bloedtransfusie. (Ref 3, 9) |
| C | Bij parvovirus B19-seronegatieve PNH patiënten dienen parvovirus B19-veilige bloedproducten te worden getransfundeerd. (Ref 1, 8, 10, 12, 14, 15) |
| C | Transfundeer PNH patiënten met transfusie-afhankelijkheid met als oorzaak |

| | |
|---|---|
| | chronische hemolyse met ABO identieke enD, CcEe en K (en zo mogelijk ook Jk ^a) compatibele rode bloedcelproducten (Ref 3, 4). |
| C | Bij patiënten met transfusie-afhankelijkheid ondanks eculizumab behandeling dient men alert te zijn op het ontstaan van ijzerstapeling. (Ref 11) |
| C | Transfundeer PNH patiënten met ABO major compatibele trombocyten. Er wordt geadviseerd trombocyten in ieder geval bij ABO minor incompatibiliteit als geconcentreerd product toe te dienen. Indien transfusie van niet-geconcentreerde trombocyten onvermijdelijk is, hebben trombocyten in PAS of ander plasma-arm bewaarmedium de voorkeur (Ref, 6,7, 13). |
| C | Indien suppletie met stollingsfactoren is geïndiceerd, heeft gerichte suppletie d.m.v. stollingsfactor concentraten de voorkeur. Indien plasma toediening onvermijdelijk is, dient bij eculizumab behandelde patiënten zo spoedig mogelijk overlegd te worden met een PNH-expertise centrum ten aanzien van de noodzaak tot en dosis van additionele toediening van eculizumab. (Ref 7) |
| C | |

Samenvatting literatuur:

Er waren naar inschatting van de werkgroep weinig relevante klinische studies. Er werd gebruik gemaakt van andere recente en internationale richtlijnen, aangevuld met expert opinion en reviews

Literatuur:

1. Abe et al. Neutropenia due to parvovirus B19 infections in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood transfusion and natural infection cases. Acta Haematol. 2006;116(4):245-8 (case report)
2. Brecher et al Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells, a myth revisited. Transfusion 1989;29(8):681-5 (retrospectieve studie)
3. CBO richtlijn Bloedtransfusie, versie 2011 (richtlijn)
4. Evers et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. Lancet Haematol. 2016;3(6):e284-92 (case-cohort studie)
5. Fitzgerald al. Transfusion in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a change of policy. Transfus Med. 1994;4(3):245
6. Jackson et al. Severe haemolysis and renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. J Clin Pathol. 1992;45(2):176-7 (case report)
7. Kelly et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2015;373(11):1032-9 (retrospectieve studie)
8. Kooistra et al. Epidemiology of high-level parvovirus B19 viraemia among Dutch donors, 2003-2009. Vox Sang. 2011;100(3)261-6 (retrospectieve studie)
9. Kranenburg et al. Bloedtransfusie: niet voor iedereen weggelegd. Ned Tijdschr geneesk. 2015; 159:A9408 (review)
10. Marano et al. Human Parvovirus B19 and blood product safety: a tale of twenty years of improvements. Blood Transfus. 2015;13(2):184-96 (review)
11. Olutogun et al. Complement-mediated hemolysis and the role of blood transfusion. Blood Transfus. 2015;13(3):363-9 (review)
12. Ottens et al. Rapidly evolving skin manifestations due to progressive thrombosis in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria resolved with prompt initiation of eculizumab. Br J Dermatol 2014;171(4): 908-910.
13. Rosse. Transfusion in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, to wash or not to wash. Transfusion 1989;29(8):663-4 (editorial)

14. Schutgens et al. A cascade of thromboembolic processes in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria terminated by treatment with eculizumab. *Thromb Haemost.* 2011;106(2):383-5.
15. Servant-Delmas et al. Update of the human parvovirus B19 biology. *Transfus Clin Biol.* 2016;23(10):5-12 (review)
16. Sirchia et al. Transfusion to PNH patients. *Transfusion.* 1990;30(5):479 (ingezonden brief)

Overwegingen:

Episoden met toegenomen afbraak bij PNH kunnen gepaard gaan met een snelle en sterke Hb-daling waarvoor (tijdelijke) ondersteuning met een of meerdere bloedtransfusies nodig kan zijn. Voor de chronisch, stabiele situatie is er, conform de algemene patiëntenpopulatie, geen vaste drempelwaarde van het Hb-gehalte waarbij een bloedtransfusie gegeven dient te worden. De indicatiestelling voor een bloedtransfusie verschilt daarmee niet met overige aandoeningen van hemodynamisch stabiele patiënten met een chronische anemie (*CBO richtlijn 2011, Kranenburg et al, NTVG 2015*). Het transfusiebeleid dient derhalve per individuele patiënt bepaald te worden, waarbij anemiegerelateerde klinische symptomen, de snelheid van Hb dalingen alsmede de mate waarin en snelheid waarmee patiënten zelf de afbraak kunnen compenseren moeten worden meegewogen conform de adviezen in de landelijke CBO richtlijn Bloedtransfusie 2011 (deze wordt momenteel herzien).

Een primo infectie met het ParvoB19 virus kan bij patiënten met chronisch hemolytische anemie leiden tot een aplastische crisis met ernstige reticulopenie (*Servant-Dalmas et al, Transfus Clin Biol 2016 en Abe et al, Acta Haematol 2006*). Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige PNH gerelateerde trombose tijdens een Parvo B19 infectie (*Schutgens et al, Thromb Haemost 2011 en Ottens et al, Br J Dermatol 2014*). Het ParvoB19 virus wordt met name via de respiratoire route overgedragen, maar transmissie via bloedproducten is ook beschreven (*Marano et al, Blood Transfus. 2015 en Kooistra et al, Vox Sang 2011*). Een Nederlandse studie toonde aan dat tussen 2003 en 2009 0.006% van de Nederlandse donoren ten tijde van donatie een ParvoB19 infectie doormaakte met een virale load $> 1 \times 10^6$ IU/ml (*Marano et al, Blood Transfus. 2015*). Alhoewel het risico op transmissie dus zeer gering is, wordt conform de huidige CBO richtlijn Bloedtransfusie 2011 vooralsnog geadviseerd patiënten met PNH zonder beschermende ParvoB19 IgG antistoffen te transfunderen met ParvoB19 veilige bloedproducten

In de literatuur zijn er geen vermeldingen van een ongunstig effect van transfusie van plasma-bevattende erythrocyten, mits deze leukocyten gereduceerd zijn (hetgeen in Nederland standaard procedure betreft) en ABO identiek (*Sirchia et al, Transfusion 1990 en Fitzgerald et al, Transfusion Med 1994*). Derhalve bestaat er geen indicatie tot het wassen van ABO identieke erythrocyten concentraten. Naar analogie van casuïstiek met hemolyse bij een patiënt met sikkelcelziekte na transfusie van een minor ABO incompatibel erythrocytenconcentraat valt echter te overwegen ook bij PNH patiënten met chronische hemolyse minor ABO incompatibele erythrocyten transfusies te vermijden.

Transfusie van plasma-bevattende trombocyten van een ABO minor gemismatchte donor (bv patiënt met bloedgroep AB, A, of B en donor met bloedgroep O) dient te worden vermeden. Enkele case reports vermelden een exacerbatie van PNH na transfusie van een (niet-leukogedepleteerd) trombocyten product met daarin complement-activerende ABO-antistoffen (*Brecher et al, Transfusion 1989, Rosse, Transfusion 1989 en Jackson et al, J Clin Pathol 1992*). Op basis hiervan wordt geadviseerd om bij minor ABO incompatibiliteit geconcentreerde trombocyten producten toe te dienen. Indien transfusie van niet-geconcentreerde trombocyten onvermijdelijk is, hebben trombocyten in PAS of ander plasma-arm bewaarmedium de voorkeur.

Vanwege het potentiële risico van complementactivatie geïnduceerd door een trombocyten product gerelateerde transfusiële reactie bij zowel patiënten zonder en met eculizumab behandeling bestaat er ook in overige situaties (op theoretisch grond) een (relatieve) contra-indicatie tegen het toedienen van plasma-bevattende cellulaire bloedproducten. Hoewel hier geen studies naar verricht zijn, is op basis hiervan het beleid om PNH patiënten met chronische hemolyse geconcentreerde trombocyten te geven en toediening van plasma te vermijden. Een recente studie in 75 zwangerschappen bij 61 met eculizumab behandelde PNH vermeldde één trombose na plasmatransfusie vanwege een postpartum bloeding (*Kelly et al, N Engl J Med 2015*). De auteurs refereren aan deze casus ter ondersteuning van vigerend beleid voor het vermijden van transfusies van plasmarijke producten aan met eculizumab behandelde patiënten. Op basis van deze beperkte casuïstiek met de achterliggende theoretische overwegingen dat infusie van complement dan wel transfusie-gerelateerde inflammatie zouden kunnen leiden tot exacerbaties van PNH, heeft gerichte suppletie middels stollingsfactor concentraten de voorkeur in situaties waarin correctie van de secundaire hemostase is geïndiceerd..

In het onvermijdelijke geval van plasmatransfusie aan een met eculizumab behandelde patiënt, dient zo spoedig mogelijk overlegd te worden met het PNH-expertise centrum ten aanzien van noodzaak tot en dosis van additionele eculizumab toediening. In het expertise centrum heeft men tot nu toe het beleid gehanteerd om na 600 ml (2^E) omniplasma zo spoedig mogelijk (bij voorkeur binnen uren) een extra dosis van 300 mg en na 4^E 600 mg eculizumab toe te dienen

PNH patiënten hebben in tegenstelling tot patiënten met andere aandoeningen met chronische hemolyse in het algemeen een ijzeregebrek door de chronische *intravasculaire* hemolyse en de daarmee samengaande hemoglobulinurie en hemosiderinurie (*Olutogun, Blood Transfus 2015*). Eculizumab blokkeert de vorming van het terminale complement complex (C5b-9) en de daaruit voortvloeiende complement-gemedieerde *intravasculaire* hemolyse. Door een persisterende *extravasculaire* hemolyse veroorzaakt door rode bloedcel opsonisatie met C3 blijven enkele patiënten desondanks persisterend transfusie-afhankelijk. Omdat de hemolyse zich nu met name tot het extravasculaire compartiment beperkt en het overmatig ijzer niet renaal geklaard wordt, zijn deze patiënten at risk voor het ontwikkelen van ijzertoxiciteit. De ijzerstatus dient daarom regelmatig gecontroleerd te worden en zo nodig dient chelatie therapie gestart te worden.

Alhoewel hier geen studies naar zijn verricht, kan voor chronisch transfusie-afhankelijke PNH patiënten vanwege het cumulatief verhoogde risico op alloimmunisatie overwogen worden om naast standaard ABO identieke erythrocyten, tevens D, CcEe en K, en zo mogelijk ook Jk^a, compatibel bloed te geven. Het Jk^a antigen is hoog immunogeen (*Evers et al, Lancet Haematol 2016*) en anti-Jk^a is een complement activerende antistof.

Beleid rondom zwangerschap(swens)

Uitgangsvraag 10:

Hoe is de behandeling bij een zwangerschapswens?

Aanbeveling

1. Begeleiding van de zwangere PNH patiënt dient plaats te vinden in een PNH expertisecentrum met een nauwe samenwerking tussen hematoloog en gynaecoloog-perinatoloog. Patiënten met zwangerschapswens dienen verwezen te worden voor preconceptionele adviezen.
2. Indien de zwangere vrouw nog niet met eculizumab werd behandeld, dient behandeling gestart te worden aan het begin van het 2^e trimester en eerder bij aanwijzingen voor toegenomen hemolyse of andere belangrijke PNH-gerelateerde complicaties. Behandeling dient te worden gecontinueerd tot tenminste 3 maanden postpartum.
3. Vaccinatie tegen meningokokken (typen ACW135Y) wordt indien mogelijk al voor de conceptie verricht.
4. Behandeling met laag-moleculair gewicht heparine in therapeutische dosering wordt aanbevolen tijdens de zwangerschap tot minimaal 3 maanden postpartum, mits er geen contra-indicaties zijn.
5. Borstvoeding tijdens behandeling met eculizumab lijkt niet schadelijk voor het kind.

Onderbouwing:

Inleiding:

In het verleden werd patiënten met PNH ontraden om zwanger te worden in verband met het verhoogde risico op complicaties tijdens en kort na de zwangerschap, zoals verergering van hemolyse, toegenomen risico op infecties, bloedingen als gevolg van het ontstaan of verergeren van trombopenie, en levensbedreigende tromboembolieën, m.n. in de vena cava inferior, milt, lever, cerebrale venen en de placenta. Daarnaast geeft PNH een verhoogd risico op miskramen en prematuriteit. Hoewel zwangerschap bij PNH nog altijd risico's met zich mee brengt, heeft de beschikbaarheid van eculizumab zwangerschap bij patiënten met PNH mogelijk gemaakt. De optimale behandelstrategie voor vrouwen met PNH tijdens de zwangerschap is nog niet uitgekristalliseerd.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie |
|------------|---|
| C | Begeleiding van de zwangere PNH patiënt dient plaats te vinden in een PNH expertisecentrum met een nauwe samenwerking tussen hematoloog en gynaecoloog-perinatoloog. Patiënten met zwangerschapswens dienen verwezen te worden voor preconceptionele adviezen. (Ref 1-13) |
| C | Indien de zwangere vrouw nog niet met eculizumab werd behandeld, dient behandeling gestart te worden aan het begin van het 2 ^e trimester en eerder bij aanwijzingen voor toegenomen hemolyse of andere belangrijke PNH-gerelateerde |

| | |
|---|---|
| | complicaties. (Ref 1-13) |
| C | Vaccinatie tegen meningokokken (ACW135Y) wordt indien mogelijk al voor de conceptie verricht. |
| C | Behandeling met laag-moleculair gewicht heparine in therapeutische dosering wordt aanbevolen tijdens de zwangerschap tot minimaal 3 maanden postpartum, mits er geen contra-indicaties zijn. (Ref 1-13) |
| C | Borstvoeding tijdens behandeling met eculizumab lijkt niet schadelijk voor het kind. (Ref 7) |

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Eculizumab tijdens de zwangerschap lijkt niet schadelijk te zijn voor moeder en kind. In alle case-reports beschreven in de literatuur zijn de kinderen gezond ter wereld gekomen en is de eculizumab niet te meten in de borstvoeding. In een recente internationale studie zijn 75 zwangerschappen bij 61 vrouwen met PNH tijdens behandeling met eculizumab geëvalueerd. Bij deze zwangerschappen werd 29% van de kinderen te vroeg geboren en waren er 3 foetale doden, en 6 miskramen in het 1e trimester. In deze studie kregen 25 baby's borstvoeding en bij 10 van deze gevallen werd de borstvoeding geanalyseerd op de aanwezigheid van eculizumab en kon dit niet worden aangetoond.

Zoeken en selecteren

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 10)

Overwegingen:

Eculizumab vermindert de hemolyse en reduceert het risico op trombo-embolische complicaties buiten de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap verandert de balans tussen pro- en anticoagulante systemen en fibrinolyse naar een hypercoagulabele situatie. In de onbehandelde situatie blijven veneuze tromboembolieën en longembolieën de belangrijkste oorzaken van maternale morbiditeit en mortaliteit. Het relatieve risico op trombo-embolische events onder gezonder zwangere vrouwen of vrouwen in de postpartum periode is rond de 4.3. Bij zwangere patiënten met PNH is er een sterk verhoogd risico op overlijden (11.6%), waarbij de belangrijkste doodsoorzaak tromboembolieën zijn (60%). Om deze reden wordt aanbevolen om, indien de zwangere vrouw nog niet met eculizumab werd behandeld, behandeling te starten aan het begin van het 2e trimester en eerder bij aanwijzingen voor toegenomen hemolyse of andere belangrijke PNH-gerelateerde complicaties. Eculizumab biedt geen absolute bescherming tegen trombose in de zwangerschap, maar leidt wel tot een reductie in het aantal trombotische events. In de diverse case-reports werd slechts bij 1 vrouw postpartum een vena mesenterica trombose vastgesteld, en een 2 -tal postpartum longembolieën. In een recente internationale studie onder 61 vrouwen met PNH werden 2 tromboses gezien in de postpartum periode en 10 bloedingen. Het geven van antistolling bij zwangere vrouwen met PNH naast de eculizumab berust op expert opinion. Het wordt aanbevolen om patiënten te behandelen met laag-moleculair gewicht heparine in therapeutische dosering vanaf het moment dat de zwangerschap bekend is tot minimaal 3 maanden postpartum. Het risico op pre-eclampsie bij onbehandelde vrouwen met PNH is verhoogd. Pre-eclampsie kan ook optreden ondanks behandeling met eculizumab. Er werden in de literatuur geen gevallen van maternale sterfte beschreven bij vrouwen die behandeld werden met eculizumab. Doorbraakhemolyse kwam wel frequent voor tijdens de zwangerschap wat

aanleiding is om de dosering van eculizumab of de frequentie van toediening te verhogen. In de grote internationale studie werd doorbraakhemolyse gezien bij 54% van de zwangerschappen.

Beleid rondom operaties

Uitgangsvraag 11:

Welke maatregelen zijn nodig rondom een operatie?

Aanbeveling

1. Gezien de verhoogde kans op toegenomen hemolyse en trombose wordt geadviseerd om het beleid rondom een operatie bij een PNH patiënt af te stemmen met een hematoloog met ervaring op het gebied van PNH.
2. Bij een patiënt die met eculizumab behandeld wordt, wordt aanbevolen om geplande ingrepen te verrichten binnen enkele dagen na de meest recente eculizumab toediening. Postoperatief moet dagelijks tot aan de geplande volgende dosis eculizumab gelet worden op tekenen van doorbraakhemolyse en trombotische complicaties. Zo nodig moet de volgende gift eculizumab vervroegd worden gegeven.
3. Bij PNH patiënten die een abdominale trombose hebben doorgemaakt, moet bij operaties in het gebied van de eerdere trombose, rekening gehouden worden met (uitgebreide) collateraalvorming en peroperatieve bloedingscomplicaties.
4. Bij PNH patiënten die behandeld worden met vitamine K antagonisten, kan bridging plaatsvinden conform de richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Tromboembolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose

Onderbouwing:

Inleiding:

Chirurgische ingrepen kunnen leiden tot toename van complementproductie en activatie. Bij patiënten met PNH kan dit aanleiding geven tot toename van hemolyse, een verdere stijging van het tromboserisico en andere PNH-gerelateerde complicaties. Het is onduidelijk welke peri-operatieve maatregelen nodig zijn om de kans op complicaties zo klein mogelijk te maken.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie |
|------------|---|
| C | Gezien de verhoogde kans op toegenomen hemolyse en trombose wordt geadviseerd om het beleid rondom een operatie bij een PNH patiënt af te stemmen met een PNH expert. (Ref 1-21) |
| C | Bij een patiënt die met eculizumab behandeld wordt, wordt aanbevolen om geplande ingrepen te verrichten binnen enkele dagen na de meest recente eculizumab toediening. Postoperatief moet dagelijks tot aan de geplande volgende dosis eculizumab gelet worden op tekenen van doorbraakhemolyse en trombotische complicaties. Zo nodig moet de volgende gift eculizumab vervroegd worden gegeven. (Ref 1,2,8,11, 16,17, 19) |

| | |
|---|--|
| C | Bij PNH patiënten die een abdominale trombose hebben doorgemaakt , moet bij operaties in het gebied van de eerdere trombose, rekening gehouden worden met (uitgebreide) collateraalvorming en peroperatieve bloedingscomplicaties. |
| C | Bij PNH patiënten die behandeld worden met vitamine K antagonisten, kan bridging plaatsvinden conform de richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose |

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Er zijn geen prospectieve of retrospectieve studies naar het effect van verschillende peri-operatieve maatregelen bij patiënten met PNH. De beschikbare literatuur over dit onderwerp bestaat uit case-reports. Hierin worden verscheidene maatregelen genoemd die de kans op PNH-gerelateerde complicaties zouden kunnen verminderen. Een aantal case-reports beschrijft een ongecompliceerd beloop van onder meer een open-hart operatie bij PNH patiënten die behandeld worden met eculizumab. In 1 case-report wordt eculizumab alleen in de periode rondom de operatie gegeven. Er zijn ook case-reports, met name uit de tijd voordat eculizumab beschikbaar kwam, waarbij een operatie ook zonder eculizumab ongecompliceerd verliep. Peri-operatieve maatregelen die genoemd worden zijn onder meer het toedienen van transfusies voorafgaand aan de operatie, profylactische antistolling met heparine of LMWH, profylactische toediening van antibiotica, het zorgen voor een ruime hydratatie en terughoudendheid met toediening van trombocyten en FFPs.

Zoeken en selecteren:

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 11)

Overwegingen:

Klinische studies op het gebied van peri-operatieve maatregelen bij patiënten met PNH ontbreken. De aanbevelingen berusten dus op gegevens uit case-reports en expert-opinie. Bij chirurgische ingrepen moet rekening gehouden worden met toename van hemolyse, trombose, infectierisico en bloedingen (bij trombopenie, gebruik antistolling of bijvoorbeeld bij uitgebreide collateraalvorming wanneer in een gebied geopereerd wordt waar eerder trombose is opgetreden). Complicaties lijken zich soms al bij relatief kleine ingrepen voor te kunnen doen, zoals na het inbrengen van een centraal veneuze katheter. Een goede samenwerking tussen chirurg en PNH behandelaar is belangrijk om een peri-operatief behandelplan op te stellen, aangepast aan de individuele patiënt en de aard van de geplande ingreep. Aspecten die hierbij aan de orde moeten komen zijn het transfusie-beleid, antistolling, profylactische antibiotica en het peri-operatief monitoren van de hemolyseparameters. Er is niet bekend of tijdelijke toediening van eculizumab rondom een operatie (bij patiënten die anderszins nog geen indicatie hiervoor hadden) de kans op complicaties kan verkleinen. Het weer staken van eculizumab kan op zichzelf ook aanleiding tot complicaties geven.

Bij patiënten die reeds met eculizumab behandeld worden, dient een geplande ingreep plaats te vinden in de eerste dagen na een eculizumabtoediening om de kans op doorbraakhemolyse te verkleinen. Afhankelijk van het per- en postoperatieve beloop (bijvoorbeeld de mate van bloedverlies, het verloop van de hemolyseparameters, het optreden van trombose) kan de volgende gift eculizumab al dan niet vervroegd worden gegeven. Er is geen bewijs dat profylactische antibiotica de kans op infecties rondom een operatie verkleinen bij patiënten die eculizumab gebruiken. De afweging om

profylactisch antibiotica te geven hangt af van het type operatie en andere factoren (bijvoorbeeld een granulocytopenie) die bij kunnen dragen aan verhoogde infectiegevoeligheid van de patiënt.

Follow-up

Uitgangsvraag 12:

Hoe is de follow-up bij patiënten met PNH?

Aanbeveling

Frequentie van poliklinische follow-up:

- Bij een PNH kloon <10% zonder tekenen van hemolyse, beenmergfalen of trombose (en stabiel beeld in de maanden na diagnose): minimaal 1 x per jaar
- Bij een PNH kloon >10% of bij tekenen van hemolyse, beenmergfalen, doorgemaakte trombose: minimaal 1 x per 3 maanden
- Bij gebruik van eculizumab: minimaal 1 x per 3 maanden
- Bij PNH in het kader van een onderliggende beenmergziekte: mede afhankelijk van de aard en behandeling van de onderliggende ziekte

NB patiënt dient geïnstrueerd te worden over PNH gerelateerde klachten en veranderingen waarbij hij niet moet wachten tot de volgende afspraak maar direct contact moet opnemen met zijn specialist.

Aandachtspunten bij poliklinische follow-up:

Anamnese: aanwijzingen voor (doorgemaakte) trombose en infecties, bloedingen, moeheid, dyspnoe, kleur van de urine, icterus, buikpijn, hoofdpijn, slikklachten, erectiestoornissen, verminderd concentratievermogen, functioneren school/werk/sociaal, zwangerschap(swens), transfusies, bijwerkingen medicatie en therapietrouw. Meest recente vaccinatie tegen meningokokken (bij eculizumab).

Lichamelijk onderzoek: bloeddruk, pols, icterus, dyspnoe, hart en vaten, lever -en miltgrootte, mogelijke tekenen van doorgemaakte trombose, groei (bij kinderen)

Laboratoriumonderzoek: Hb en Ht, leukocyten met differentiatie, trombocyten, reticulocyten, MCV, kreatinine/MDRD, bilirubine totaal en direct, AF, ASAT, ALAT, gGT, LDH, CRP, Fe, TIJBC en ijzerverzadiging, ferritine. PNH kloongrootte (minimaal 1 x per 6 maanden, bij veranderingen in kloongrootte minimaal 1 x per 3 maanden). Ter overweging: d-dimeer, nt-proBNP en erytrocytenkloon.

Aanvullend onderzoek: Echo of CT abdomen (bij patiënten die geen eculizumab krijgen minimaal 1 x per 1-2 jaar), ECG (minimaal 1 x per jaar). Ter overweging: beenmergonderzoek, analyse naar pulmonale hypertensie.

Onderbouwing:

Inleiding:

Bij de follow-up van patiënten met PNH moet steeds opnieuw aandacht worden besteed aan (veranderingen in) de mate van hemolyse, beenmergfalen, tromboseneiging en (het ontstaan van) andere onderliggende beenmergaandoeningen, zoals myelodysplastisch syndroom of aplastische anemie. Belangrijk is om te bespreken hoe het klachtenbeloop is en in welke mate de kwaliteit van leven hierdoor wordt beïnvloed.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Aanbeveling |
|-------------------|-------------------------------|
| C | Frequentie van follow-up |
| C | Aandachtspunten bij follow-up |

Samenvatting literatuur

Resultaten

Gezien het ontbreken van gerichte studies op dit gebied is er is geen systematische literatuuronderzoek gedaan naar aanbevelingen voor follow-up van patiënten met PNH, maar gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen, reviews, expert-opinie en de mening van de werkgroepleden.

Literatuur:

1. BMJ Best Practice guidelines paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (richtlijn)
2. Brodsky. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009; 113(26): 6522-6527 (review/expert opinie)
3. Luzzatto L et al. Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a personal view. *Br J Haematol.* 2011 Jun;153(6):709-20 (review/expert opinie)
4. Onkopedia guideline paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (richtlijn)
5. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011:21-9 (review/expert opinie)
6. Röth et al. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Eur J Haematol.* 2011 Dec;87(6):473-9 (review)

Overwegingen:

Bij follow-up moet steeds aandacht worden besteed aan veranderingen in het klinisch beeld van de PNH. De mate van hemolyse, beenmergfalen en tromboseneiging moeten worden geëvalueerd, evenals de impact van de klachten op het dagelijks leven van de patiënt. Daarnaast moet gelet worden op aanwijzingen voor een zich ontwikkelende andere beenmergziekte zoals een aplastische anemie. Vanzelfsprekend moeten patiënten geïnstrueerd worden om tussentijds klachten die kunnen wijzen op bijvoorbeeld toename van hemolyse of trombose te melden. Met name indien er aanwijzingen zijn voor trombose, moet direct contact worden opgenomen omdat dit met spoed starten van eculizumab noodzakelijk kan maken (eculizumab kan mogelijk verdere voortgang van de trombose remmen indien dit in de acute fase gestart wordt). Het effect van de PNH behandeling en de therapietrouw van patiënten moeten worden beoordeeld en bij patiënten die met eculizumab behandeld worden moet speciaal aandacht worden besteed aan de veiligheidsmaatregelen zoals het op voorraad hebben van antibiotica en de vaccinatiestatus van de patiënt (met betrekking tot de meningokokkenvaccinatie).

Staken van eculizumab

Uitgangsvraag 13:

Wanneer kan eculizumab gestaakt worden?

Aanbeveling

In verband met de kans op het ontstaan van ernstige hemolyse en trombose na staken van eculizumab, is het advies om eculizumab alleen in uitzonderingsgevallen te staken:

1. Bij resistentie tegen eculizumab door een polymorfisme in complement C5, waarbij eculizumab niet aan C5 kan binden.
2. Bij (spontane) afname van de PNH kloon naar <10% (tenminste 2 x gemeten met een tussenpoze van 2-3 maanden).
3. Indien na een allogene stamceltransplantatie de PNH kloon bij herhaling niet meer aantoonbaar is.
4. Staken kan overwogen worden bij vrouwen die minimaal 3 maanden geleden bevallen zijn en vóór de zwangerschap geen indicatie voor behandeling met eculizumab hadden.

In de eerste periode na staken van eculizumab (tenminste gedurende 8 weken) moet wekelijks gecontroleerd worden op eventuele toename van hemolyse of mogelijke andere PNH-gerelateerde complicaties.

Onderbouwing:

Inleiding:

PNH is een chronische ziekte. Behandeling met eculizumab geneest de PNH niet. Stamceltransplantatie is de enige mogelijk curatieve behandeling. Dit betekent dat als er een indicatie is voor behandeling met eculizumab, deze behandeling in principe levenslang geïndiceerd is. Bij een enkele patiënt neemt de PNH kloon in de loop van de tijd spontaan af in grootte.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Aanbeveling |
|------------|--|
| C | <p>In verband met de kans op het ontstaan van ernstige hemolyse en trombose na staken van eculizumab, is het advies om eculizumab alleen in uitzonderingsgevallen te staken:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bij resistentie tegen eculizumab door een polymorfisme in complement C5, waarbij eculizumab niet aan C5 kan binden. (Ref 1,2)2. Bij (spontane) afname van de PNH kloon naar <10% (tenminste 2 x gemeten met een tussenpoze van 2-3 maanden). |

| | |
|---|---|
| | <p>3. Indien na een allogene stamceltransplantatie de PNH kloon bij herhaling niet meer aantoonbaar is.</p> <p>4. Staken kan overwogen worden bij vrouwen die minimaal 3 maanden geleden bevallen zijn en voor de zwangerschap geen indicatie voor behandeling met eculizumab hadden. (Ref 4)</p> |
| C | In de eerste periode na staken van eculizumab (tenminste gedurende 8 weken) moet wekelijks gecontroleerd worden op eventuele toename van hemolyse of mogelijke andere PNH-gerelateerde complicaties. (Ref 3) |

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Eculizumab wordt zelden gestaakt, aangezien PNH een chronische ziekte betreft die door eculizumab niet te genezen is. Er zijn dan ook geen klinische studies naar het effect van het stoppen van eculizumab.

Zoeken en selecteren:

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 13)

Overwegingen:

Aangezien PNH een chronische ziekte betreft die door eculizumab niet te genezen is, wordt eculizumab zelden gestaakt. Er is dan ook geen klinisch onderzoek verricht naar het effect van het staken. Door het staken van eculizumab vervalt de remming van complement en zal de hemolyse toenemen en de kans op trombose stijgen. In de literatuur wordt een aantal maal melding gemaakt van het optreden van trombose in de eerste dagen of weken na het staken van eculizumab. Ook onder (internationale) PNH behandelaren is casuïstiek hierover bekend. De werkgroep heeft een aantal situaties gedefinieerd waarin het staken van eculizumab verantwoord wordt geacht. In de eerste plaats wanneer eculizumab niet effectief is op basis van een polymorfisme in complement C5, waardoor eculizumab niet goed aan C5 kan binden. Een dergelijk polymorfisme is beschreven bij ongeveer 3,5% van de Japanse populatie. In Nederland is 1 patiënt bekend zonder Aziatische voorouders die een vergelijkbaar polymorfisme heeft en gestopt is met eculizumab. De patiënt wordt inmiddels in studieverband met een nieuwe complementinhibitor behandeld. In de tweede plaats kan eculizumab gestaakt worden wanneer de PNH kloongrootte daalt tot onder de 10% (bij herhaling gemeten). Deze grens is arbitrair. Een dergelijke afname van de PNH kloon komt zelden voor. In de derde plaats kan eculizumab gestaakt worden wanneer een PNH patiënt een allogene stamceltransplantatie ondergaat en de PNH kloon daarna niet meer detecteerbaar is. Er is internationaal geen consensus over de exacte duur van de eculizumab behandeling na transplantatie. De werkgroep adviseert de eculizumab te staken wanneer na repopulatie de PNH kloon bij herhaling niet meer detecteerbaar is. Ten slotte kan bij vrouwen die minimaal 3 maanden geleden bevallen zijn en voor de zwangerschap geen indicatie hadden voor behandeling met eculizumab worden overwogen om de behandeling met eculizumab te staken. De risico's van staken van de behandeling (massale hemolyse, optreden trombose) dienen op individuele basis afgewogen te worden en met de betreffende vrouw te worden besproken. Wanneer besloten wordt de eculizumab te staken wordt geadviseerd om, vanaf 14 dagen na de laatste toediening, de

eerste 8 weken ten minste wekelijks te controleren op toename van hemolyse of andere PNH-gerelateerde complicaties.

Aanvullende Literatuur:

1. Nishimura et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med.* 2014 Feb 13;370(7):632-9
2. Langemeijer et al. 12 weeks safety and efficacy results of the novel C5 inhibitor coversin in PNH with resistance to eculizumab due to complement C5 polymorphism. Poster EHA annual congress 2016.
3. van Bijnen et al. Possible high risk of thrombotic events in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria after discontinuation of eculizumab. *Br J Haematol.* 2012 Jun;157(6):762-3.
4. Kelly et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J med* 2015;373:1032-1039 (Retrospectief onderzoek)

Persisterende of tijdelijke toename van hemolyse tijdens eculizumab

Uitgangsvraag 14:

Wat te doen bij persisterende of tijdelijke toename van hemolyse tijdens eculizumab?

Aanbeveling

In het geval van persisterende/tijdelijke toename van hemolyse wordt geadviseerd om te overleggen met een PNH expert.

In geval van eenmalige tijdelijke toename hemolyse:

- Zoek naar een uitlokkende oorzaak, bijvoorbeeld een infectie, chirurgische ingreep
- Overweeg om de volgende dosering eculizumab eenmalig te vervroegen.

Bij terugkerende tijdelijke toename hemolyse zonder duidelijke oorzaak:

- Overweeg om de dosering eculizumab te verhogen of het interval tussen opeenvolgende doseringen te verkorten.

Bij continu persisterende hemolyse ondanks eculizumabgebruik:

- Indien na 6 -10 weken nog steeds geen adequate remming van hemolyse bereikt is: DNA onderzoek naar C5 polymorfisme (indien andere niet-PNH gerelateerde oorzaken met hemolyse zijn uitgesloten) via PNH expertisecentrum.
- indien aanvankelijk wel adequate remming van hemolyse: sluit de vorming van humane antilichamen tegen eculizumab uit via PNH expertisecentrum.

Onderbouwing:

Inleiding:

Normaal gesproken wordt na start van eculizumab een snelle daling gezien van de hemolyseparameters. Die daling zet al in na de eerste toediening van eculizumab. De hemolyseparameters normaliseren niet bij iedere patiënt volledig, ondanks een adequate dosering eculizumab. Zo is het LDH vaak nog licht verhoogd, evenals het bilirubine en het aantal reticulocyten. Het haptoglobine blijft bij bijna alle patiënten onmeetbaar. Deze waarnemingen betekenen niet dat de eculizumab onvoldoende werkt. Soms komt het echter voor dat er gedurende de behandeling met eculizumab opnieuw een duidelijke (tijdelijke) toename van hemolyse wordt gezien of (zelden) dat de hemolyseparameters niet dalen.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie: |
|------------|---|
| C | <p>In het geval van persisterende/tijdelijke toename van hemolyse wordt geadviseerd om te overleggen met een PNH expert.</p> <p>In geval van eenmalige tijdelijke toename hemolyse (Ref 1,2, 4-6):</p> <ul style="list-style-type: none">• Zoek naar een uitlokkende oorzaak, bijvoorbeeld een infectie, chirurgische |

| | |
|---|---|
| | ingreep <ul style="list-style-type: none"> • Overweeg om de volgende dosering eculizumab eenmalig te vervroegen |
| C | Bij terugkerende tijdelijke toename hemolyse zonder duidelijke oorzaak (Ref 1,2, 4-6): <ul style="list-style-type: none"> • Overweeg om de dosering eculizumab te verhogen of het interval tussen opeenvolgende doseringen te verkorten. |
| C | Bij continu persisterende hemolyse ondanks eculizumabgebruik: <ul style="list-style-type: none"> • Indien na 6 -10 weken nog steeds geen adequate remming van hemolyse bereikt is: DNA onderzoek naar C5 polymorfisme (indien andere niet-PNH gerelateerde oorzaken met hemolyse zijn uitgesloten) via PNH expertisecentrum. (zie uitgangsvraag 13) indien aanvankelijk wel adequate remming van hemolyse: sluit de vorming van humane antilichamen tegen eculizumab uit via PNH expertisecentrum. (Ref 3) |

Samenvatting literatuur:

Resultaten

Er zijn geen klinische studies verricht die zich specifiek bezig houden met het optreden van doorbraakhemolyse of persisterende hemolyse bij eculizumab. In verschillende studies naar het effect van eculizumab (zie met name uitgangsvraag 1) wordt wel melding van doorbraakhemolyse gemaakt. In de open label extensie studie van Hillmen et al (2013) wordt genoemd dat bij 21 van de 195 patiënten het standaard dosisinterval van 14 dagen 1 of meerdere malen is verkort. Kelly et al (2011) hebben in hun prospectieve studie bij 4 van de 21 patiënten die transfusie-afhankelijk bleven in verband met doorbraakhemolyse de dosis verhoogd naar 1200 mg per 14 dagen. In de Shepherd studie (Brodsky et al, 2008) werd bij 8/97 patiënten het doseringsinterval verkort naar 12 dagen in verband met een toename van complement-activiteit en hemolyse in de 1-2 dagen voor een geplande eculizumabtoediening. Bij zwangere patiënten die eculizumab gebruikten (Kelly et al, 2015) werd bij 54% de dosis verhoogd of het doseringsinterval aangepast in verband met doorbraakhemolyse.

Zoeken en selecteren:

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 14)

Overwegingen:

Normaal gesproken wordt na start van eculizumab een snelle daling van de hemolyseparameters (met name het LDH gezien). In de literatuur en in de ervaring van de werkgroep is een aantal situaties te onderscheiden waarin ondanks behandeling met eculizumab toch een tijdelijke of persisterende toename van hemolyse wordt gezien.

Enmalige, tijdelijke toename van hemolyse: dit kan bijvoorbeeld optreden op het moment van een infectie. Door de toegenomen activiteit van complement is de complementremming op dat moment onvoldoende. Meestal verdwijnt de toegenomen hemolyse snel na adequate behandeling van de infectie. Daarom is de werkgroep van mening dat terughoudendheid gewenst is met het vervroegen van de volgende eculizumabdoserings. Maar bij fors toegenomen en aanhoudende hemolyse kan dit worden overwogen in overleg met een PNH expertisecentrum.

Terugkerende, tijdelijke toename van hemolyse: hiermee wordt bedoeld dat juist voor de volgende dosis eculizumab de symptomen van de PNH terugkeren en de hemolyse parameters in het bloed stijgen. De eculizumabconcentratie is gedaald tot beneden het minimum om complement te kunnen

remmen. Men kan dit vaststellen door bloedafname op dag 3-6, dag 7-11 en juist voor een nieuwe eculizumab toediening (en dat tijdens 2 cycli). Bij doorbraak hemolyse zijn de hemolyse parameters kort na de eculizumab toediening goed en stijgen ze korter of langer vóór de volgende toediening. Het meten van de complementactiviteit (CH50) en eculizumabdalspiegel (bepaling in het Radboudumc Expertisecentrum PNH) kan hierbij helpen. Bij terugkerende doorbraakhemolyse moet overwogen worden om de dosering eculizumab te verhogen naar 1200 mg per 14 dagen of het dosisinterval te verkorten.

Persisterende hemolyse tijdens gebruik van eculizumab: hierbij dalen de hemolyseparameters niet na start van de eculizumab of er treedt later tijdens de behandeling een persisterende stijging van de hemolyseparameters op. De laatste situatie zou in theorie kunnen ontstaan door vorming van humane antilichamen tegen eculizumab. Dit lijkt echter niet of nauwelijks op te treden en heeft, zover bekend, nooit geleid tot een toegenomen hemolyse tijdens behandeling. Bij ontbreken van een andere verklaring moet hieraan gedacht worden. Indien eculizumab vanaf de start niet effectief is in het reduceren van hemolyse, kan sprake zijn van een C5 polymorfisme waardoor eculizumab niet goed aan C5 kan binden. Dit lijkt vaker voor te komen in de Japanse populatie. In Nederland is 1 patiënt beschreven met een C5 polymorfisme. Deze patiënt wordt inmiddels in studieverband behandeld met een nieuwe generatie complementinhibitor (klinische studie Radboudumc).

het is van belang te beseffen dat tijdens eculizumabgebruik extravasculaire hemolyse kan optreden. Dit komt doordat eculizumab het complement C3 niet remt en dit door binding aan de celmembraan van de erythrocyt kan leiden tot afbraak in lever of milt. Er is geen goede behandeling hiervoor beschreven.

Kinderen met PNH

Uitgangsvraag 15:

Wat zijn specifieke aandachtspunten bij kinderen met PNH?

Aanbeveling

- Bij de anamnese moet er mee rekening gehouden worden dat het voorkomen en rapporteren (soort, ernst) van somatische verschijnselen afhankelijk is van de leeftijd en ontwikkelingsfase van het kind.
- Het risico op trombose bij PNH is kleiner dan bij volwassenen. Kinderen die postpuberaal zijn, dienen te worden beschouwd als volwassenen. Behandeling met vitamine K antagonist is lastiger bij kinderen en er zijn geen studies naar het effect hiervan bij kinderen met PNH gedaan. De beslissing om profylactisch te ontstollen dient per patiënt zorgvuldig te worden overwogen.
- Het is niet onderzocht wat het juiste doseringsschema is van eculizumab bij kinderen met PNH. Bij kinderen vanaf 40 kg wordt vooralsnog geadviseerd om de dosering volgens het schema voor volwassenen aan te houden. Bij kinderen onder de 40 kg kan geen standaarddoseringsschema worden geadviseerd.
- Omdat allogene stamceltransplantatie een curatieve behandeling is en de risico's van deze behandeling bij kinderen bij andere indicaties in vergelijking met volwassenen kleiner zijn, kan dit in specifieke gevallen een reden zijn om bij kinderen met PNH te besluiten tot een behandeling met SCT.

Onderbouwing:

Inleiding:

Hoewel PNH zich met name presenteert bij volwassenen rond de 30-40 jaar, presenteert de ziekte zich ook op kinderleeftijd (mediane leeftijd 14 jaar). Door de zeldzaamheid zijn beschikbare gegevens hierover schaars.

Conclusie(s):

| SORT Grade | Conclusie |
|-------------------|---|
| C | Bij de anamnese moet er mee rekening gehouden worden dat het voorkomen en rapporteren (soort, ernst) van somatische verschijnselen afhankelijk is van de leeftijd en ontwikkelingsfase van het kind. (Ref 3, 6, 7, 9, 12, 15, 16) |
| C | Het risico op trombose bij PNH is kleiner dan bij volwassenen. Kinderen die postpuberaal zijn, dienen te worden beschouwd als volwassenen. Behandeling met vitamine K antagonist is lastiger bij kinderen en er zijn geen studies naar het effect hiervan bij kinderen met PNH gedaan. De beslissing om profylactisch te ontstollen dient per patiënt zorgvuldig te worden overwogen. (Ref 2,3, 8-10, 14, 15) |
| C | Het is niet onderzocht wat het juiste doseringsschema is van eculizumab bij kinderen met PNH. Bij kinderen vanaf 40 kg wordt vooralsnog geadviseerd om de dosering |

| | |
|---|---|
| | volgens het schema voor volwassenen aan te houden. Bij kinderen onder de 40 kg kan geen standaarddoseringsschema worden geadviseerd. |
| C | Omdat allogene stamceltransplantatie een curatieve behandeling is en de risico's van deze behandeling bij kinderen in vergelijking met volwassenen kleiner zijn, kan dit in specifieke gevallen een reden zijn om bij kinderen met PNH te besluiten tot een behandeling met SCT. (Ref 4, 5, 11) |

Samenvatting literatuur:

Resultaten

De beschikbare gegevens over PNH bij kinderen komen uit case-reports, kleine case-series en recent uit de internationale PNH registry (PNHR). De meeste klinische data stammen uit de tijd voor het beschikbaar komen van eculizumab. De belangrijkste case-series beschrijven respectievelijk 26 patiënten (*Ware et al.*), 11 patiënten (*van den Heuvel et al.*), 18 patiënten (*Naithani et al.*) en 12 patiënten (*Curran et al.*). In deze studies wordt in een meerderheid van de patiënten een onderliggende beenmergziekte (AA of MDS) aangetoond, variërend van 9/18 (*Naithani et al.*) tot 11/11 (*van den Heuvel et al.*). De incidentie van trombose in deze studies varieert van 1/18 (*Nathani et al.*) tot 6/12 (*Curran et al.*). Meer recente prospectieve studies in pediatrie patiënten met AA of MDS (met name refractory cytopenia of childhood RCC, "hypoplastische MDS") rapporteren de aanwezigheid van significante PNH klonen in 21.4% en 53% (*Yoshida et al.*, *Timeus et al.*) in AA en 41% (*Aalbers et al.*) in RCC. Klinische verschijnselen in kinderen met PNH komen grotendeels overeen met volwassen patiënten (*Ware et al*, *Schrezenmeier et al*). Recente data uit de PNHR m.b.t. 94 pediatrie PNH patiënten suggereren een lagere actuele incidentie van trombose (2.1% versus 8.7%) en een hogere incidentie van patiënten met AA en klachten van buikpijn (*Urbano-Ispizua et al.*). Tevens lijkt er op basis van de oude case series bij kinderen met PNH frequenter sprake van diagnostic delay (*Ware et al*, *van den Heuvel et al*).

De incidentie en het risico op het krijgen van trombose voor kinderen met PNH is grotendeels onbekend. In de oudere case series werd in 22/82 patiënten een thrombose is vastgesteld (gemiddeld 26.8%, spreiding 0-50%). Volgens de meest recente data uit de PNHR is de incidentie van trombose 2.1% (versus 8.7% bij volwassenen) gebaseerd op data van 94 pediatrie patienten, (*Urbano-Ispizua et al.*) inclusief patiënten die worden behandeld met eculizumab. Het is onbekend of er een indicatie is voor het profylactisch ontstollen van alle pediatrie patiënten met een grote PNH kloon (>50%). In het algemeen wordt aangenomen dat het risico op trombose toeneemt met de leeftijd van kinderen en met name het doormaken van de puberteit (*Toulon*, *Ishola et al*, *Andrew et al.*). Het (profylactisch) behandelen van kinderen met VKA is moeilijker dan bij volwassenen en vraagt een leeftijdsspecifieke strategie (*Spoor et al.*).

De ervaring met allogene SCT bij kinderen met klassieke PNH is minimaal De behandeling van AA en RCC (+/- kleine PNH kloon) op de kinderleeftijd middels (upfront) allogene stamceltransplantatie kent zeer goede resultaten, gekenmerkt door een zeer lage mortaliteit en acceptabele morbiditeit (*Samarasinghe et al.*, *Dufour et al.*).

Zoeken en selecteren:

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 15)

Overwegingen:

Door de zeldzaamheid van de ziekte zijn de gegevens over de presentatie, het beloop en de behandeling van PNH bij kinderen erg beperkt. In vergelijking met volwassenen lijkt bij presentatie het beenmergfalen meer op de voorgrond te staan dan de hemolyse. De manier waarop kinderen de klachten uiten is mede afhankelijk van hun leeftijd en ontwikkelingsfase. Hierdoor, maar ook door de (net als bij volwassenen) vaak aspecifieke symptomen en door de zeldzaamheid van de ziekte wordt de diagnose vaak pas laat gesteld. Trombose komt ook bij kinderen met PNH, die niet behandeld worden met eculizumab, vaak voor (bij 18-50%) en kan fataal verlopen. Er zijn geen studies verricht naar profylactische antistolling bij kinderen met PNH. Gezien de implicaties van deze behandeling bij kinderen en bijvoorbeeld problemen wat betreft therapietrouw, moet de afweging om profylactische antistolling te starten op individuele basis worden gemaakt. Bij kinderen met PNH wordt in vergelijking met volwassenen vaker gekozen voor behandeling met een stamcel/beenmergtransplantatie. Gezien het ontbreken van goede studies op dit gebied moet ook dit op individuele basis worden beoordeeld en afgewogen worden tegen een behandeling met eculizumab. De dosering van eculizumab is niet goed onderzocht bij kinderen van PNH. Er zijn wel doseringsschema's die bijvoorbeeld ook in het kader van aHUS bij kinderen worden gebruikt. Bij kinderen die meer dan 40 kg wegen wordt vooralsnog geadviseerd om het volwassen doseringsschema aan te houden totdat er meer gegevens hierover bekend zijn.

Verantwoording PNH 2016

Algemeen

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 23 november 2016

Geldigheid: uiterlijk in 2019 bepaalt de werkgroep PNH of deze richtlijn of module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De landelijke werkgroep PNH is als houder van deze richtlijn de eerst verantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief en autorisatie

Initiatief: landelijke werkgroep PNH

Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door de NVvH werkgroep Benigne Hematologie (subwerkgroep congenitale en verworven anemieën)

Doel en doelgroep

Doel: Ontwikkelen van een multidisciplinaire kwaliteitsrichtlijn voor PNH. Doelgroep: De richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met PNH, zoals internist-hematologen, internisten, maag-darm-leverartsen, nefrologen, gynaecologen, chirurgen, neurologen, urologen, transfusieartsen, radiologen, klinisch chemici en huisartsen. Op de website www.hematologienederland.nl wordt de patiëntinformatie aangepast aan de inhoud van deze richtlijn.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de NVvH.

Werkwijze

Samenstelling werkgroep

De werkgroep die zich bezig heeft gehouden met de richtlijn ontwikkeling bestaat uit de leden van de Landelijke Werkgroep PNH, die sinds maart 2013 4 x per jaar bij elkaar komen voor overleg over de begeleiding van patiënten met PNH, het bespreken van wetenschappelijk onderzoek en het bevorderen van kennis over PNH bij de werkgroepleden onderling en collega's uit elke regio. De werkgroep wordt voorgezeten door de internist-hematoloog van het Radboudumc Expertisecentrum PNH. De hoofden van de afdelingen hematologie van de UMC's en het hoofd van de afdeling kinderhematologie van het UMCU hebben ieder een vast vertegenwoordigend staf lid hematoloog als lid van de werkgroep aangewezen; twee vaste vertegenwoordigers van de Stichting AA & PNH contactgroep maken eveneens deel uit van de werkgroep. Vanuit deze werkgroep zijn overige specialisten benaderd, die vanuit hun aandachtgebied, zoals de immunologie en transfusiegeneeskunde inzicht hebben in specifieke aspecten van de diagnostiek en behandeling van PNH.

De werkgroep werkte gedurende 1 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben inzicht gegeven in relaties en belangen van met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn (zie tabel hieronder).

| | | |
|------------------------------|-----------------------|---|
| Dr. Petra Muus | Alexion Ra Pharma | Sprekersfee, Consulting Consulting |
| Dr. Saskia Langemeijer, | - | - |
| Dr. Stijn Halkes | - | - |
| Prof. dr. Sacha Zeerleder | Alexion Viropharma | Consulting Consulting |
| Prof. dr. Harry Schouten | Alexion | Vergoeding voor bijwonen symposium, vergoeding lid personeel, fondsen voor onderzoek |
| Dr. Peter te Boekhorst | Alexion | Sprekersfee |
| Dr. Bart Span | Alexion | Vergoeding voor bijwonen symposium, sprekersfee, vergoeding voor organiseren onderwijs |
| Dr. Moniek de Witte | - | - |
| Dr. Marije Bartels | - | - |
| Angeline Jansen | - | - |
| Andrea Stiene | - | - |
| Dr. Frank Preijers | Alexion | Sprekersfee, vergoeding organiseren onderwijs, fondsen voor onderzoek |
| Dr. Lizzy van Pampus | - | - |
| Drs. Dorothea Evers | - | - |
| Dr. Marten Nijziel | - | - |
| Dr. Britta Laros | Alexion | Vergoeding voor bijwonen symposium |

| | | |
|-----------------------------|---|---|
| Dr. Olivier van der Heijden | - | - |
|-----------------------------|---|---|

De schriftelijke belangenverklaringen kunt u bij het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie inzien.

Inbreng patiëntenperspectief

In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door twee afgevaardigden van de Stichting AA & PNH contactgroep.

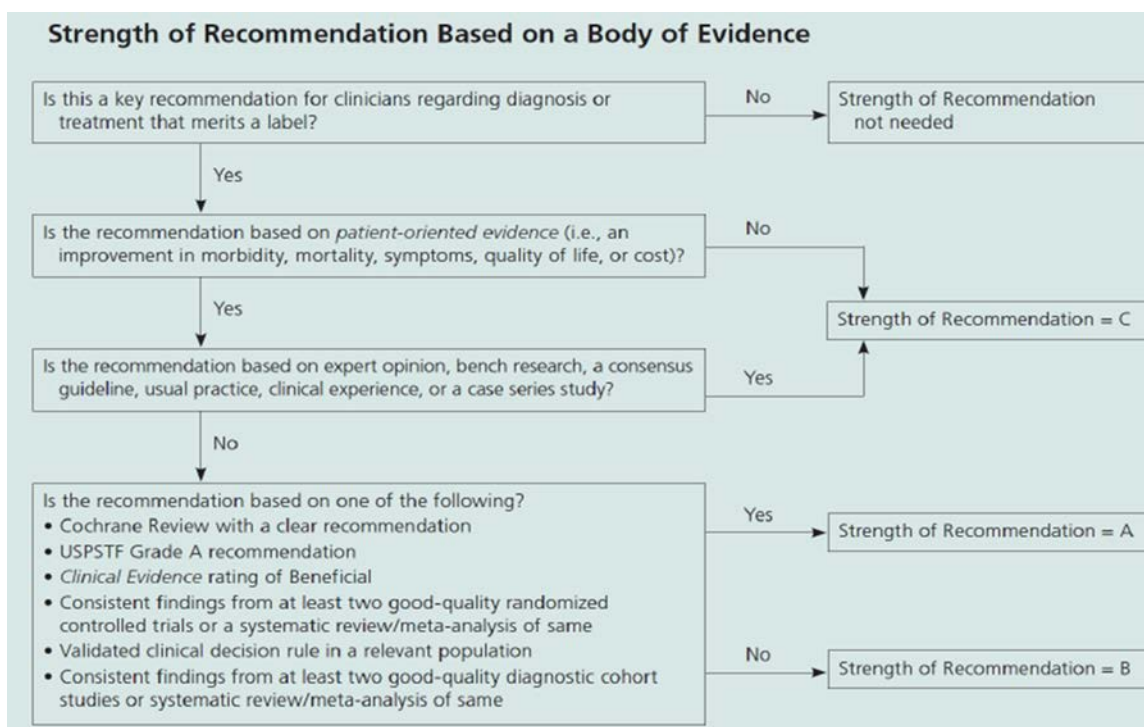
Methode ontwikkeling

Evidence based. Indien consensus based is dit is bij de uitgangsvraag weergegeven.

Werkwijze

Er werd voor alle afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases van Medline, Pubmed, Cochrane en, zo nodig, Embase. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module van de desbetreffende uitgangsvraag. Daarnaast is gebruik gemaakt van internationale expertise op het gebied van PNH zoals neergelegd van bestaande richtlijnen op het gebied van PNH. Tevens zijn de Samenvatting van de productkenmerken (SMPC) van het registratiedossier van Eculizumab en de European Public Assessment Report (EPAR) en de extension of indication variation assessment report van de European Medicines Agency (EMA) gebruikt.

Sort systematiek



Bijlage 1 – systematische literatuuranalyse

Behandeling

Uitgangsvraag 1 - Wat zijn de indicaties voor behandeling met eculizumab?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

PICO 1

- Populatie: patiënten met PNH
- Interventie: eculizumab
- Comparison: geen eculizumab
- Outcome: Afname hemolyse, verandering hemoglobine, transfusie-behoefte, optreden van transfusie-onafhankelijkheid, incidentie trombose, overall survival, kwaliteit van leven, nierfunctie, uitkomst zwangerschap

Relevante uitkomstmaten

Afname hemolyse, verandering hemoglobine, transfusie-behoefte, optreden van transfusie-onafhankelijkheid, incidentie trombose, overall survival, kwaliteit van leven, nierfunctie, uitkomst zwangerschap.

Zoeken en selecteren (methode)

In de database Pubmed is op 4-8-2016 met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovengenoemde uitgangsvraag

De resultaten staan onder vermeld:

15 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse.

1. Brodsky et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7 (prospectieve klinische studie)
2. Hill et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106(7):2559-65 (prospectieve klinische studie)
3. Hill et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2010; 149(3):414-25 (prospectieve klinische studie)
4. Hillmen et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004; 350(6):552-9. (prospectieve klinische studie)
5. Hillmen et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355(12):1233-43 (prospectieve klinische studie)
6. Hillmen et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-8 (prospectieve klinische studie)

7. Hillmen et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 2010; 85(8):553-9 (prospectieve klinische studie)
8. Hillmen et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with PNH Br J Haematol 2013 (prospectieve klinische studie)
9. Kanakura et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. Int J Hematol. 2011; 93(1):36-46 (prospectieve klinische studie)
10. Kanakura et al. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. Int J Hematol. 2013 (prospectieve klinische studie)
11. Kelly et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. Blood 2011;117:6786–6792. (prospectieve klinische studie)
12. Kelly et al. Eculizumab in pregnant patients with PNH. NEJM 2015;373(11):1032-9 (retrospectieve studie)
13. Loschi et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. Am J Hematol 2016; 91(4): 366-70 (retrospectieve studie)
14. Reiss et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with PNH. Pediatr Blood Cancer. 2014 (prospectieve klinische studie)
15. Roth et al. Chronic treatment of PNH patients with Eculizumab: safety, efficacy and unexpected laboratory phenomena. Int J Hematol. 2011 (retrospectieve klinische studie)

De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn als bijlage toegevoegd.

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|----------|--|----------|-------------|
| Pubmed | ("eculizumab" [Supplementary Concept]) AND ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "phosphatidylinositol glycan-class A protein" [Supplementary Concept]) | 4-8-2016 | 187 |

Evidence:

Evidencetabellen – zie bijlage 2

Uitgangsvraag 2 - Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van eculizumab en hoe kunnen deze worden voorkomen/behandeld?

Zoeken en selecteren:

Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 2)

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

PICO 1

- Populatie: patiënten met PNH
- Interventie: eculizumab
- Comparison: geen eculizumab
- Outcome: bijwerkingen

Relevante uitkomstmaten

Bijwerkingen

Zoeken en selecteren (methode)

In de database Pubmed is op 7-8-2016 met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovengenoemde uitgangsvraag

De resultaten staan hieronder weergegeven

8 onderzoeken (overig 4 case-reports) zijn opgenomen in de literatuuranalyse.

1. Balagula et al. Photodermatitis associated with eculizumab (Soliris): a novel monoclonal antibody directed against the complement protein C5. *Am J Hematol.* 2010; 85(5):392-3. (case report)
2. Brodsky et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008; 111(4):1840-7 (prospectieve klinische studie)
3. Gleesing et al. Gonococcal septic shock associated with eculizumab treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(5):543 (case report)
4. Hillmen et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004; 350(6):552-9 (prospectieve klinische studie)
5. Hillmen et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006; 355(12):1233-43 (prospectieve klinische studie)
6. Hillmen et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2013; 162(1):62-73 (prospectieve klinische studie)
7. Hillmen et al. Assessment of human antihuman antibodies to eculizumab after long-term treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2016;91(3):E16-7 (laboratoriumstudie)
8. Kelly et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1032-9 (retrospectieve studie)
9. Hublikar et al. Disseminated gonococcal infection and eculizumab--a "high risk" connection? *Sex Transm Dis.* 2014; 41(12):747-8 (case report)

10. Kanakura et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. *Int J Hematol.* 2011; 93(1):36-46 (prospectieve klische studie)
11. Kanakura et al. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. *Int J Hematol.* 2013; 98(4):406-16 (prospectieve klische studie)
12. Knoll et al. Life-threatening desquamating rash and hyperammonemia following administration of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2008; 83(11):881-3 (case report)

De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn als bijlage toegevoegd

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|----------|---|----------|-------------|
| Medline | ((("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "phosphatidylinositol glycan-class A protein" [Supplementary Concept]) AND "eculizumab" [Supplementary Concept]) AND ("adverse effects" [Subheading] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) | 7-8-2016 | 51 |

Evidence:

Evidencetabellen – zie bijlage 2

Uitgangsvraag 3 - Hoe wordt eculizumab gedoseerd?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

PICO 1

Zie uitgangsvragen 1 en 2

Relevante uitkomstmaten

Dosering

Zoeken en selecteren (methode)

Zie uitgangsvragen 1 en 2

Evidence:

geen evidence tabellen

Uitgangsvraag 4 - Wanneer moet gestart worden met antistolling?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

PICO 1

- Populatie: patiënten met PNH
- Interventie: anticoagulantia
- Comparison: geen anticoagulantia
- Outcome: trombose

Relevante uitkomstmaten

Trombose

Zoeken en selecteren (methode)

In de databases Pubmed is met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovenstaande uitgangsvraag

De resultaten staan hieronder vermeld.

1. Araten et al. Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literature. *Haematologica*. 2012 Mar;97(3):344-52 (case series en review)
2. Hall et al. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2003 Nov 15;102(10):3587-91 (retrospectieve studie)
3. Hill et al. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):4985-96 (review)
4. Hillmen et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007 Dec 1;110(12):4123-8 (prospectieve klinische studie)
5. Kelly et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015 Sep 10;373(11):1032-9 (retrospectieve studie)

0 onderzoeken (alleen reviews, bestaande richtlijnen, expert opinion) zijn opgenomen in de literatuuranalyse.

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|----------|---|-------|-------------|
| Pubmed | PNH patients, anticoagulans, thrombosis | | 38 |

Evidence:

Geen evidence tabellen

Uitgangsvraag 5 - Wat is de rol van ATG/cyclosporine bij PNH?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

PICO 1

- Populatie: patiënten met PNH
- Interventie: cyclosporine en/of ATG
- Comparison: geen cyclosporine of ATG
- Outcome: Afname hemolyse, verandering hemoglobine, transfusie-behoefte, optreden van transfusie-onafhankelijkheid, incidentie trombose, overall survival, kwaliteit van leven, nierfunctie, uitkomst zwangerschap

Relevante uitkomstmaten

Afname hemolyse, verandering hemoglobine, transfusie-behoefte, optreden van transfusie-onafhankelijkheid, incidentie trombose, overall survival, kwaliteit van leven, nierfunctie, uitkomst zwangerschap

Zoeken en selecteren (methode)

In de database Pubmed is op 7-8-2016 met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovenstaande uitgangsvraag

De resultaten staan hieronder vermeld:

1. Asano et al. Effects of immunosuppressive therapy in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (AA-PNH) syndrome during ongoing eculizumab treatment. *Int Med.* 2014;53(2):125-8 (case report)
2. Boschetti et al. Clinical and molecular aspects of 23 patients affected by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2004;77(1):36-44 (retrospectieve studie)
3. Ebenbichler et al. Anti-thymocyte globulin treatment of a patient for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria-aplastic anaemia syndrome: complement activation and transient decrease of the PNH clone. *Immunobiology* 1996-1997;196(5):513-21 (case report)
4. van Kamp et al. The effect of cyclosporine on haematological parameters in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 1995;89(1):79-82 (case report)
5. Kulagin et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. *Br J Haematol.* 2014;164(4):546-54 (prospectieve klinische studie)
6. Nakao et al. Expansion of a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) clone after cyclosporine therapy for aplastic anemia/PNH syndrome. *Blood.* 1992;80(11):2943-4 (case report)
7. Paquette et al, Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 1997;96(1):92-7 (case series)
8. Scheinberg et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine. *Haematologica.* 2010;95(7):1075-80 (retrospectieve studie)
9. Schubert et al. G-CSF and cyclosporin induce an increase of normal cells in hypoplastic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol* 1997;74(5):225-30 (klinische studie)
10. Stoppa et al. Correction of aplastic anaemia complicating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: absence of eradication of the PNH clone and dependence of response on cyclosporin A administration. *Br J Haematol.* 1996;93(1):42-4 (case series)

11. Sugimori et al. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. Blood 2006;107(4):1308-14 (retrospectieve studie).

7 onderzoeken (overig 6 case-reports/case-series) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn als bijlage toegevoegd.

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|----------|---|----------|-------------|
| Pubmed | ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "phosphatidylinositol glycan-class A protein" [Supplementary Concept]) AND ("Cyclosporine"[Mesh]OR "anti-thymocyte globulin" OR ATG) | 7-8-2016 | 54 |

Evidence:

Evidencetabellen – zie bijlage 2

Uitgangsvraag 6 - Is er een rol voor corticosteroiden?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

PICO 1

- Populatie: patiënten met PNH
- Interventie: corticosteroiden
- Comparison: geen corticosteroiden
- Outcome: Afname hemolyse, verandering hemoglobine, transfusie-behoefte, optreden van transfusie-onafhankelijkheid, incidentie trombose, overall survival, kwaliteit van leven, nierfunctie, uitkomst zwangerschap

Relevante uitkomstmaten

Afname hemolyse, verandering hemoglobine, transfusie-behoefte, optreden van transfusie-onafhankelijkheid, incidentie trombose, overall survival, kwaliteit van leven, nierfunctie, uitkomst zwangerschap

Zoeken en selecteren (methode)

In de databases Pubmed is op 7-8-2016 met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovenstaande uitgangsvraag

De resultaten staan hieronder vermeld

1. Bourantas K. High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids for treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Acta Haematol 1994;91:62–5 (case series)
2. Brodsky RA. . How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2009;13:6522–7 (review)
3. Issaragrisil S, Piankijagum A, Tang-naitrisorana Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 1987;25:77–83 (prospectieve studie)
4. Parker C, Omine M, Richards S, et al. International PNHIG: diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Blood 2005;106:3699–709 (review)
5. Rosse WF. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1982;60 :20–3 (review)
6. Röth A et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: to prednisone or not to prednisone?--a case report of a patient previously treated with steroids for 15 yrs and significant response on eculizumab. Eur J Haematol. 2015 Aug;95(2):177-80 (case report)
7. Zhao M et al. Clinical analysis of 78 cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed in the past ten years. Chin Med J (Engl). 2002;115:398-401 (retrospectieve studie)

2 onderzoeken (overig 2 case-reports/case-series en 3 reviews) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn als bijlage toegevoegd.

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|----------|---|----------|-------------|
| Pubmed | ("Prednisone"[Mesh] OR corticosteroid*) AND ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "phosphatidylinositol glycan-class A protein" [Supplementary Concept]) | 7-8-2016 | 51 |

Evidence:

Evidencetabellen – zie bijlage 2

Uitgangsvraag 7 - Is er een rol voor erythropoietine?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

PICO 1

- Populatie: patiënten met PNH
- Interventie: erythropoietine
- Comparison: geen erythropoietine
- Outcome: Hb, transfusie-afhankelijkheid

Relevante uitkomstmaten

Hb, transfusie-afhankelijkheid

Zoeken en selecteren (methode)

In de databases Pubmed is op 20-8-2016 met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovenstaande uitgangsvraag

De resultaten staan hieronder vermeld

1. Astori et al. Treatment with recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: evaluation of membrane proteins CD55 and CD59 with cytofluorometric assay. Br J Haematol. 1997;97(3):586-8 (case report)
2. Balleari et al. Recombinant human erythropoietin for long-term treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 1996 Mar-Apr;81(2):143-7 (case report)
3. Boschetti et al. Clinical and molecular aspects of 23 patients affected by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 2004;77(1):36-44 (retrospectieve studie)
4. Bourantas K. High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids for treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Acta Haematol 1994;91:62-5 (case series)
5. Hill et al. Erythropoietin treatment during complement inhibition with eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2007;92(3):e31-3 (case report)
6. Stebler et al. High-dose recombinant human erythropoietin for treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a pilot study. Exp Hematol. 1990;18(11):1204-8 (prospectieve studie)

2 onderzoeken (overig 4 case-reports) is opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn als bijlage toegevoegd.

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|----------|--|-----------|-------------|
| Pubmed | ("Erythropoietin"[Mesh] OR "Epoetin Alfa"[Mesh] OR "Darbepoetin alfa"[Mesh]) AND ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR | 20-8-2016 | 25 |

| | | | |
|--|---|--|--|
| | "phosphatidylinositol glycan-class A protein" [Supplementary Concept]) | | |
|--|---|--|--|

Evidence:

Evidencetabellen – zie bijlage 2

Uitgangsvraag 8 - Wat is de rol van stamceltransplantatie bij PNH?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

PICO 1

- Populatie: patiënten met PNH
- Interventie: allogene stamceltransplantatie
- Comparison: geen allogene stamceltransplantatie
- Outcome: morbiditeit, mortaliteit

Relevante uitkomstmaten

Morbiditeit, mortaliteit

Zoeken en selecteren (methode)

In de databases Pubmed is op 17-8-2016 met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovenstaande uitgangsvraag

De resultaten staan hieronder:

1. Antin et al. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: eradication of the PNH clone and documentation of complete lymphohematopoietic engraftment. *Blood*. 1985 Dec;66(6):1247-50 (case-series)
2. Bemba et al. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 1999 May;105(2):366-8 (retrospectief onderzoek)
3. Brodsky et al. Reduced intensity HLA-haploidentical BMT with post transplantation cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:523-527 (case-series)
4. Chen et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 18 patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015;36(12):1005-10 (retrospectief onderzoek)
5. Hegenbart et al. Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003 Nov;9(11):689-97 (prospectief onderzoek)
6. Kawahara et al. Marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1992;39:283-288 (case series)
7. Lee et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*. 2003 Aug;71(2):114-8 (case series)
8. Pantin et al. Long-term outcome of fludarabine-based reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for debilitating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1435-9 (prospectief onderzoek)
9. Peffault de Latour et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012;97(11):1666-73 (retrospectief onderzoek)
10. Raiola et al. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2000;85(1):59-62 (retrospectief onderzoek)
11. Santarone et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*. 2010;95(6):983-8 (retrospectief onderzoek)

12. Saso et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 1999;104(2):392-6 (retrospectief onderzoek)
13. Szer et al. Long-term survival after marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with aplastic anemia. Ann Intern Med. 1984;101(2):193-5 (case series)
14. Schcolnik-Cabrera et al. Reduced-intensity stem cell allografting for PNH patients in the eculizumab era: The Mexican experience. Haematologica. 2012;97(11):1666-7 (prospectief onderzoek)
15. Srinivasan et al. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol. 2006;133(3):305-14 (prospectief onderzoek)
16. Suenaga et al. Successful application of nonmyeloablative transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Exp Hematol. 2001;29(5):639-42 (case report)
17. Takahashi et al. In vitro and in vivo evidence of PNH cell sensitivity to immune attack after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2004;103:1383-1390 (prospectief onderzoek)

11 onderzoeken (overig case-series/case-reports) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn als bijlage toegevoegd.

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|----------|--|-----------|-------------|
| Pubmed | ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "phosphatidylinositol glycan-class A protein" [Supplementary Concept]) AND ("Cord Blood Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Peripheral Blood Stem Cell Transplantation"[Mesh]) | 17-8-2016 | 85 |

Evidence:

Evidencetabellen – zie bijlage 2

Uitgangsvraag 10 - Hoe is de behandeling bij een zwangerschapswens?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

PICO 1

- Populatie: patiënten met PNH
- Interventie: eculizumab
- Comparison: geen eculizumab
- Outcome: zwangerschapsuitkomst

Relevante uitkomstmaten

zwangerschapsuitkomst

Zoeken en selecteren (methode)

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is op 28-7-2016 met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovengenoemde uitgangsvraag.

De resultaten staan hieronder vermeld:

1. Danilov et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and pregnancy in the era of eculizumab. *Leuk Res* 2009;33:e4-5 (case report)
2. Danilov et al. Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in the era of Eculizumab. *Leuk Res* 2010; 34 (5): 566-571 (review)
3. Gessoni G et al. Postpartum thrombotic complication in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26:458-463 (case report)
4. Hallstensen RF et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology* 2015;220:452-459 (case report)
5. Jochmans et al. Postpartum life-threatening thromboembolic complications in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a "rescuer" role for eculizumab? *Abstract Thrombosis Research* 127 (2011) S143 (case report)
6. Kelly R. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 2010;149:446-450 (case report)
7. Kelly et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J med* 2015;373:1032-1039 (Retrospectief onderzoek)
8. Marasca R et al. Pregnancy in PNH: another eculizumab baby. *Br J Haematol*. 2010;150:707-708 (case report)
9. Miyasaka N et al. pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab; a Japanese experience and updated review. *Int J hematol* 2016;103: 703-712 (case-reports en review)
10. Patriquin C et al. Increased eculizumab requirements during pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: case report and review of the literature. *Clin Case Rep* 2015; 3:88-91 (case report en review)
11. Sharma R et al. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leuk Res Rep*. 2015;4:36-38 (case report)
12. Vekemans MC et al. Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on long-term eculizumab. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26:464-466 (case report)

13. Gatewood et al. A case report of a successful pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving Eculizumab. Journal of investigative medicine. Conference American Federation for Medical Research Southern Regional Meeting 2011; 59(2): pp521 (case report)

1 retrospectief onderzoek (overig case-reports, reviews) is opgenomen in de literatuuranalyse.

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|-----------------|---|--------------|--------------------|
| Medline | PNH pregnancy eculizumab | 28 juli 2016 | 19 |
| Embase | PNH pregnancy eculizumab, full text human english | 28 juli 2016 | 18 |
| Cochrane | PNH pregnancy eculizumab | 28 juli 2016 | - |

Evidence:

Evidencetabellen – zie bijlage 2

Uitgangsvraag 11 - Welke maatregelen zijn nodig rondom een operatie?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

PICO 1

- Populatie: patiënten met PNH
- Interventie: peri-operatieve maatregelen
- Comparison: geen specifieke peri-operatieve maatregelen
- Outcome: peri-operatieve complicaties

Relevante uitkomstmaten

peri-operatieve complicaties

Zoeken en selecteren (methode)

In de databases Pubmed is op 23-8-2016 met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovenstaande vraag

De resultaten staan hieronder vermeld.

1. Ando K et al. Successful cholecystectomy in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab treatment. *Ann Hematol.* 2012;91(12):1987-8 (case report)
2. van Bijnen et al. Cardiopulmonary bypass in a patient with classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during treatment with eculizumab. *Eur J Haematol.* 2011;87(4):376-8 (case report)
3. Chu et al. Cardiac surgery in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2011 Feb;19(1):61-3 (case report)
4. Cohen et al. Periodontal surgery for a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Periodontol.* 1988 Feb;59(2):115-7 (case report)
5. Dinesh et al. Cardiopulmonary bypass surgery in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Transfus Med.* 2006 Jun;16(3):206-8 (case report)
6. Ghoreishi et al. Aortic valve bypass for aortic stenosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jul;90(1):279-81 (ingezonden brief)
7. Ito S et al. Hemolytic episode following an upper gastrointestinal endoscopy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Dig Endosc.* 2011 Jan;23(1):99 (case report)
8. Kawano et al. Successful management of obstructive jaundice due to gallstones with eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Intern Med.* 2012;51(18):2613-6 (case report)
9. Knobloch et al. Cardiac surgery in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2002 Aug;87(8):ECR29 (case report)
10. Knobloch et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria--pre- and perioperative rationale during cardiac surgery using extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Nov;26(5):1058-9 (ingezonden brief)
11. Kurita et al. Perisurgical induction of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: its inhibition of surgery-triggered hemolysis and the consequence of subsequent discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(6):658-62 (case report)
12. Lopez et al. Cardiac surgery and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2003 Jun;88(6):ELT19 (case report)

13. Makino et al. Off-pump coronary artery bypass grafting in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Oct;52(10):469-72 (case report)
14. Naito et al. Successful CABG in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Mar;25(3):468-70 (case report)
15. Ogin. Cholecystectomy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: anesthetic implications and management in the perioperative period. *Anesthesiology.* 1990 Apr;72(4):761-4 (case report)
16. Risitano et al. Hemoglobin normalization after splenectomy in a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient treated by eculizumab. *Blood.* 2008 Jul 15;112(2):449-51 (case report)
17. Singer et al. Successful liver transplantation for Budd-Chiari syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with the anti-complement antibody eculizumab. *Liver Transpl.* 2009 May;15(5):540-3 (case report)
18. Taylor et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Peri-operative management of a patient with Budd-Chiari syndrome. *Anaesthesia.* 1987 Jun;42(6):639-42 (case report)
19. Vargas et al. Anaesthesia and orphan disease: laparoscopic cholecystectomy with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and human mAb therapy. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(12):770-2 (case report)
20. Yamamura. Open heart surgery in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Jun;53(6):336 (case report)
21. Yedibela et al. Liver transplant for Budd-Chiari syndrome caused by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Clin Transplant.* 2008 Sep;6(3):180-3 (case report)

0 onderzoeken (alleen case reports) zijn opgenomen in de literatuuranalyse.

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|----------|--|-----------|-------------|
| Pubmed | ("General Surgery"[Mesh] OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR "surgery" [Subheading]) AND ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "phosphatidylinositol glycan-class A protein" [Supplementary Concept]) | 23-8-2016 | 331 |

Evidence:

Geen evidence tabellen

Uitgangsvraag 13 - Wanneer kan eculizumab gestaakt worden?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

PICO 1

- Populatie: patiënten met PNH
- Interventie: staken eculizumab
- Comparison: eculizumab
- Outcome: morbiditeit, mortaliteit

Relevante uitkomstmaten

morbiditeit, mortaliteit

Zoeken en selecteren (methode)

In de databases [Medline (OVID), Embase and Cochrane] is op 28-8-2016 met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovenstaande vraag

0 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse.

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|----------|--|-----------|-------------|
| Pubmed | ("eculizumab" [Supplementary Concept]) AND ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "phosphatidylinositol glycan-class A protein" [Supplementary Concept]) | 24-8-2016 | 188 |

Evidence:

Geen evidence tabellen

Uitgangsvraag 14 - Wat te doen bij persistente of tijdelijke toename van hemolyse tijdens eculizumab?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

PICO 1

- Populatie: patiënten met PNH
- Interventie: eculizumab
- Comparatie: geen eculizumab
- Outcome: doorbraak hemolyse of persistente hemolyse

Relevante uitkomstmaten

doorbraak hemolyse of persistente hemolyse

Zoeken en selecteren (methode)

In de databases Pubmed is op 28-8-2016 met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovenstaande uitgangsvraag

De resultaten staan hieronder vermeld:

1. Brodsky RA et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7 (prospectieve klinische studie)
2. Hillmen et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013; 162(1):62-73 (prospectieve klinische studie)
3. Hillmen et al, Assessment of human antihuman antibodies to eculizumab after long-term treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2016 Mar;91(3):E16-7 (laboratoriumstudie)
4. Kelly et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011;117:6786–6792. (prospectieve klinische studie)
5. Kelly et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *NEJM* 2015; 373(11):1032-9 (retrospectieve studie)
6. Roth et al. Chronic treatment of PNH patients with Eculizumab: safety, efficacy and unexpected laboratory phenomena. *Int J Hematol*. 2011 (retrospectieve studie)

5 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn eerder besproken (uitgangsvraag 1, behandeling)

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|----------|----------------------------|-------|-------------|
|----------|----------------------------|-------|-------------|

| | | | |
|--------|--|-----------|-----|
| Pubmed | ("eculizumab" [Supplementary Concept]) AND ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "phosphatidylinositol glycan-class A protein" [Supplementary Concept]) | 4-8-2016 | 187 |
| Pubmed | "breakthrough hemolysis" OR "persistent hemolysis" | 28-8-2016 | 25 |

Evidence:

Geen evidence tabellen

Uitgangsvraag 15 - Wat zijn specifieke aandachtspunten bij kinderen met PNH?

Zoeken en selecteren:

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

PICO 1

- Populatie: kinderen met PNH
- Interventie: transplantatie, eculizumab, anders
- Comparison: niet gespecificeerd
- Outcome: morbiditeit, mortaliteit

Relevante uitkomstmaten

morbiditeit, mortaliteit

Zoeken en selecteren (methode)

In de database Pubmed is op 14-9-2016 met relevante zoektermen gezocht naar het antwoord op bovenstaande vraag

De resultaten staan hieronder vermeld (inclusief aanvullende literatuurreferenties):

1. Aalbers et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia*. 2014 Jan;28(1):189-92 (prospectieve studie)
2. Andrew et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83(5):1251-7 (retrospectieve studie)
3. Curran et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Sep;59(3):525-9. (case-series).
4. Dufour et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015;171(4):585-94 (retrospectieve studie)
5. Flotho et al. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in childhood. *Br J Haematol*. 2002;118(1):124-7 (case report).
6. van den HeuveUitgangsvraag Eibrink et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *Br J Haematol*. 2005;128(4):571-7. (case-series, review).
7. van den HeuveUitgangsvraag Eibrink. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children. *Paediatr Drugs*. 2007;9(1):11-6. (review).
8. Ishola et al. Risk factors and co-morbidities in adolescent thromboembolism are different than those in younger children. *Thromb Res* 2016; 141:178-82
9. Naithani et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence--a retrospective analysis of 18 cases. *Indian J Pediatr*. 2008;57(6):575-8 (case series)
10. Spoor et al. Phenprocoumon and acenocoumarol treatment in paediatric patients. *Thromb Haemost*. 2012; 108(6):1238-41 (retrospectieve studie)
11. Samaringhe et al. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentre retrospective experience. *Br J Haematol*. 2012; 157(3):339-46 (retrospectieve studie)

12. Schrezenmeier et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014; 99(5):922-9
13. Timeus et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in children with acquired aplastic anemia: a multicentre study. *PLoS One*. 2014 Jul 9;9(7):e101948 (prospectieve studie)
14. Toulon. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol.*;38 Suppl 1:66-77 (review)
15. Urbano-Ispizua et al. Different Clinical Characteristics of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Pediatric and Adult Patients. *Blood* 2015 126:3341 (ASH abstract).
16. Ware et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 1991 Oct 3;325(14):991-6 (case series).
17. Yoshida et al. Clinical impact of HLA-DR15, a minor population of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria-type cells, and an aplastic anaemia-associated autoantibody in children with acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2008;142(3):427-35 (prospectieve studie)

Zoekverantwoording:

| Database | zoektermen / zoekstrategie | Datum | Aantal hits |
|----------|---|-----------|-------------|
| Pubmed | ("Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh] OR "phosphatidylinositol glycan-class A protein"[Supplementary Concept]) AND ("Pediatrics"[Mesh] OR childhood): 25 hits | 14-9-2016 | 25 |

Evidence:

Geen evidence tabellen

Bijlage 2 – Evidence tabellen

Behandeling

Uitgangsvraag 1: Wat zijn de indicaties voor behandeling met eculizumab?

| Studie | Type onderzoek | Aantal patiënten | Patiënt kenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling | Relevante uitkomstmaten | Opmerkingen |
|---------------------------------|----------------|--------------------------|--|---|---|--|
| | | | | Follow-up (FU) duur | | Kwaliteitsbeoordeling |
| Loschi et al. Am J Hematol 2016 | Retrospectief | 314 | Hemolytische PNH en/of PNH met trombose Mediane leeftijd(jaren) 42(eculizumab) 38 (controles) | Eculizumab (n = 123) Geen eculizumab (n = 191) Mediane FU (jaren): 4,5 (eculizumab groep) 9,4 (controles) | Overall survival na 6 jr: 92% (95% CI 87-98) vs 80% (70-91). HR 0,38 (0,15-0,94 P=0,037). Incidentie trombose: 4% (1-10) vs 27% (20-34). Evolutie naar MDS/AML: 5% (2-11) (beide groepen) Multivariate analyse: geen eerdere trombose én eculizumab: betere OS Overlijden: eculizumab cohort (9): 2 trombose (voor start eculizumab begonnen), 1 bloeding, 1 MDS, 2 HSCT gerelateerd, 3 onbekend Controles (44): 13 trombose, 6 infectie, 4 bloeding, 3 AA, 1 myelofibrose, 18 onbekend. | Niet-behandelde patiënten betreft historische controles Overall survival data: alleen patiënten na 1985 meegenomen (ivm OS voor 1985 significant lager) Niveau C |
| Kelly et al. NEJM 2015 | Retrospectief | 61 (75 zwangerschap pen) | Zwangeren met PNH | Eculizumab | Overlijden vrouw 0%, foetaal overlijden 3 (4%), miskraam 6 (8%). Toename transfusiebehoefte tijdens zwangerschap (0,14 U > 0,92 U per maand) 10 bloedingen tijdens zwangerschap/post-partum | Geen controle groep Onderzoek middels vragenlijst (naar PNH behandelaren gestuurd) Niveau C |

| | | | | | | |
|---|--|-----|---|--|---|---|
| | | | | | <p>29% prematuriteit</p> <p>2 tromboses postpartum tijdens eculizumab (1 na een plasma transfusie) + 2 tromboses postpartum na staken eculizumab (patiënten bij wie eculizumab gestaakt: n =10) (mesenteriaal trombose + Budd-Chiari)</p> | |
| Reiss et al. Pediatr Blood Cancer. 2014 | Prospectief Open-label Fase I/II | 7 | Kinderen 2-17 jaar Hemolytische anemie (LDH > bovengrens normaal) of minimaal 1 transfusie in laatste 2 jaar | Ecuzumab FU 12 weken | <p>LDH : daling van mediaan 651 U/L naar normaalwaarden.</p> <p>Transfusie-afhankelijkheid (vooraf 2/7patiënten): 1/2 patiënten transfusie-onafhankelijk.</p> <p>Kwaliteit van leven (QoL): mogelijk verbetering</p> | <p>Weinig patiënten Geen controlegroep Slechts 2 patiënten vooraf transfusie-afhankelijk Vragenlijsten QoL slecht ingevuld.</p> <p>Niveau C</p> |
| Kanakura et al. Int J Hematol. 2013 | Open label Extensie studie Non-comparative AEGIS trial | 27 | Leeftijd >12 jr LDH \geq 1,5 x bovengrens, minimaal 1 transfusie in 2 jaar of indicatie voor transfusie | Ecuzumab Voor- en nameting FU 2 jaar | <p>LDH: reductie met 86,7%</p> <p>Incidentie trombose: 0%</p> <p>FACIT-Fatigue score: verbetering met 5,2 punten.</p> <p>Transfusiebehoefte: daling van 4,9 Units/3 maanden naar 0,7 units/3 maanden. Transfusie-onafhankelijkheid van 41% naar 70%</p> <p>Hb: stijging met 31%</p> <p>Nierfunctie (CKD stadium): verbetering bij 41-48%, stabiel bij 48-59%</p> <p>QoL: verbetering op meerdere vlakken.</p> | <p>Japanse populatie Geen controle groep</p> <p>Niveau C</p> |
| Hillmen et al. Br J Haematol 2013 | Open label Extensie studie fase II/III | 195 | Zie Hillmen 2004, 2006, 2007 Brodsky 2008 | Ecuzumab Voor- en nameting FU 3 jaar | <p>Overall survival na 3 jr 97,6%</p> <p>LDH: reductie met 87%</p> <p>Incidentie trombose: daling van 11,13 per 100 pt yrs naar 2,14 per 100 pt yrs (81,8%)</p> <p>Hb: stijging met 9,5 g/L</p> <p>Aantal benodigde eenheden</p> | <p>Geen controle groep</p> <p>Niveau C</p> |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|---|-----|---|---|--|--|
| | | | | | erythrocyten: -3,6 U/3 maanden Transfusie-onafhankelijkheid van 8,2 naar 82,1% Nierfunctie: 44,8% verbetering, 48,3% stabilisatie | |
| Roth et al. Int J Hematol. 2011 | Retrospectief | 19 | ≥ 18 jaar Symptomatische hemolyse | Eculizumab Voor- en nameting FU 6-46 maanden | LDH: daling met 85% Transfusiebehoefte: daling van 20 U/jaar naar 2,9 U/jaar | Geen controle groep Populatie bevat ook patiënten uit TRIUMPH/Shepherd studies Niveau C |
| Kelly RJ et al. Blood 2011 | Prospectieve observatieve studie | 79 | Startcriteria, eculizumab Leeds: ≥ 12 jaar , transfusie-afhankelijk (4 of meer transfusies in 12 maanden) of een significante PNH gerelateerde complicatie (bijv. trombose of nierfunctiestoornis) onafhankelijk van transfusiehistorie of ernstige symptomen | Eculizumab Voor- en nameting of vergelijking historisch cohort (onbehandelde patiënten n=30) FU gemiddeld 39 maanden, range 1-98) | Overleving: vergelijkbaar met leeftijd/sekse gematchte UK populatie Mate van hemolyse (LDH mediaan van 2872 U/L naar 477 U/L) Incidentie trombose: van 5,6 per 100 pt yrs naar 0,8 per 100 pt yrs Aantal benodigde eenheden erythrocyten van 19,3 U/jaar naar 5,0 U/jaar. 66% transfusie-onafhankelijk geworden. | Geen controle groep (buiten historische controles) Observatieve studie. 34 /79 patiënten hebben deelgenomen aan 1 van de eerdere prospectieve klinische onderzoeken. Niveau C |
| Kanakura et al. Int J Hematol. 2011 | Open-label Single arm AEGIS trial | 29 | Leeftijd >12 LDH ≥ 1,5 x bovengrens, minimaal 1 transfusie in 2 jaar of indicatie voor transfusie (maar niet gekregen) | Eculizumab Voor- en nameting FU 12 weken | LDH: daling met 87% Incidentie trombose: 0% FACIT-Fatigue score: 66% relevante verbetering Transfusiebehoefte: van 2,0/12 weken naar 0,0 per 12 weken (mediaan) Hb: stijging van mediaan 7,6 g/dL naar 9,0 g/dL Nierfunctie (CKD stadium): 41% verbetering, 55% stabiel QoL: verbetering algehele gezondheid, rol/lichamelijk en emotioneel functioneren, moeheid, dyspnoe en eetlust. | Japanees populatie Geen controle groep Niveau C |
| Hillmen P et al. Am J | Open label | 195 | Zie Hillmen 2004, | Eculizumab | Nierfunctie: 34% van pt | Patiënten uit de Fase 2 pilot studie, en |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|---|-----|--|--|---|---|
| Hematol. 2010 | Extensie studie | | 2006, 2007 Brodsky 2008 | FU 18 maanden | verbetering in nierfunctie. Van patiënten met CKD st 3-5: 22,9% van pt verbetering, 71,4% stabiele nierfunctie. 21% van pt met CKD: niet langer CKD. | Fase 3 TRIUMPH, SHEPHERD en gezamenlijke extensiestudie Niveau C |
| Hill A et al. Br J Haematol. 2010 | dubbelblind, gerandomiseerd fase III; TRIUMPH | 87 | Zie Hillmen 2006 | Eculizumab Placebo FU 26 weken | NO-consumptie: 67,1% reductie bij ecullizumab vs 14,9% toename bij placebo. Nt-proBNP: mediane daling van 560 pg/ml (eculizumab) vs stijging met 135 pg/ml (placebo) Dyspnoe: significante daling dyspnoescore | Substudie binnen studie van Hillmen et al, 2006. Niveau A2 |
| Brodsky RA et al. Blood. 2008 | open label fase III; SHEPHERD | 97 | ≥ 18 jaar; ≥ 1 transfusies in afgelopen 24 maanden; ≥ 10% type III PNH erythrocyten; aantal trombocyten ≥ 30 x 10 ⁹ L; LDH ≥ 1,5 X bovengrens normaal | Eculizumab FU 52 weken | LDH: mediaan 2201 naar 297 na 12 mnd Transfusie behoefte van 8/jaar naar 0/jaar (mediaan). 52% transfusie-onafhankelijk FACIT-Fatigue score: gemiddeld 12,2 punten verbeterd tov base-line. EORTC QoL; verbetering algehele gezondheid, functioneren (5/5), symptomenschaal (3/5) en single item measures (4/6) | Geen controle groep Niveau C |
| Hillmen P et al. Blood. 2007 | Fase 2 pilot, fase III TRIUMPH, SHEPHERD, extensie studie; fase III | 195 | ≥ 18 jaar; ≥ 1 transfusies in afgelopen 24 mnd; ≥ 10% type III PNH erythrocyten; aantal bloedplaatjes ≥ 30 x 10 ⁹ L | Eculizumab FU 102 weken | -Tromboembolische episodes: 7.37/100 patient-yrs (124 total events) voor start eculizumab naar 1.07/100 patient-yrs (3 total events) met Eculizumab. Tijdens placebo (TRIUMPH) 2.34 /100 patient-yrs vooraf naar 4.38/ 100 patient-yrs. | Geen controle groep (alleen TRIUMPH) Niveau C |
| Hillmen P et al. N Engl J Med. 2006 | dubbelblind, gerandomiseerd fase III TRIUMPH | 87 | PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 4 transfusies in afgelopen 12 mnd; ≥ 10% type III PNH erythrocyten; aantal | Eculizumab Placebo FU 26 weken | -Stabilisering hemoglobinespiegel: 49% vs 0% Aantal benodigde eenheden Erythrocyten: mediaan van 9 naar 0 per 6 maanden vs van 8.5 naar 10 per 6 maanden Verbetering FACIT-Fatigue: gemiddeld + 6,4 vs -4,0. | Niveau A2 |

| | | | | | | |
|--|-------------------------------|----|--|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| | | | bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$; LDH $\geq 1,5 \times$ bovengrens normaal | | Verbetering EORTC QLQ-C30: verbetering globale gezondheid, 5/5 functionering, 2/3 symptoomschalen 3/6 single- item schalen | |
| Hill A et al Blood. 2005 | Open label extensie studie | 11 | Zie Hillmen 2004 | Eculizumab FU 64 weken | Transfusie behoefte (mediaan): 1.8/maand naar 0,3 per maand QoL (EORTC): verbetering globale gezondheid, functioneren, moeheid, dyspnoe, slapeloosheid, pijn. | Geen controle groep Niveau C |
| Hillmen P et al. N Engl J Med. 2004 | open label fase II | 11 | PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 4 transfusies in afgelopen 12 mnd; $\geq 10\%$ type III erythrocyten; LDH min $1,5 \times$ bovengrens normaal | Eculizumab FU 12 weken | Verschil LDH: daling van gemiddeld 3111 naar 594 U/L (ULN 480) Aantal benodigde eenheden Erythrocyten: mediaan 1,8 U/maand naar 0. Kwaliteit van leven: verbetering globale gezondheid, functioneren, moeheid, dyspnoe, slapeloosheid | Geen controle groep Niveau C |

Uitgangsvraag 2: Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van eculizumab en hoe kunnen deze worden voorkomen/behandeld?

| Studie | Type onderzoek | Aantal patiënten | Patiënt kenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling Follow-up duur | Relevante uitkomstmaten | Opmerkingen Kwaliteitsbeoordeling |
|--|---|------------------------|--|--|---|--|
| Hillmen P et al Am J Hematol. 2016 | Laboratorium substudie | 75 | Patiënten uit de open-label extensie studie (Hillmen 2013) | Eculizumab Mediane duur behandeling 7,5 jaar | Aanwezigheid van humane anti-eculizumab antilichamen niet aangetoond | Patiënten uit de open-label extensie studie (Hillmen 2013) |
| Kelly RJ et al N Engl J Med. 2015 | Retrospectief | 61 (75 zwangerschapen) | Zwangeren met PNH | Eculizumab | Overlijden vrouw 0%, foetaal overlijden 3 (4%), miskraam 6 (8%). Toename transfusiebehoefte (0,14 U > 0,92 U per maand) 10 bloedingen 2 tromboses postpartum tijdens eculizumab (1 na een plasma transfusie) 29% prematuriteit Ontwikkelingmijlpalen behaald: 64/64, behalve wat betreft spraak en taal: 63/64 | Geen controle groep Niveau C |
| Kanakura Y et al. Int J Hematol. 2013 | Open label Extensie studie Non-comparative AEGIS trial | 27 | Leeftijd >12 jr LDH \geq 1,5 x bovengrens, minimaal 1 transfusie in 2 jaar of indicatie voor transfusie | Eculizumab Voor- en nameting FU 2 jaar | Bijwerkingen >10%: nasofaryngitis, bovenste LWI, hoofdpijn, gastro-enteritis, anemie, diarree, pneumonie, pyrexie, verhoogd AF, contusie, epistaxis, faryngitis SAE: mn infecties (7 patiënten) pneumonie, bronchitis, cellulitis, herpes, sepsis, BLWI, virale gastro-enteritis | Japanse populatie Geen controle groep Niveau C |
| Hillmen P et al | Open label | 195 | Zie Hillmen 2004, | Eculizumab | Bijwerkingen >10%: | Geen controle groep |

| | | | | | | |
|---|---|----|---|--|--|---|
| Br J Haematol. 2013 | Extensie studie fase II/III | | 2006, 2007 Brodsky 2008 | Voor- en nameting FU 3 jaar | Hoofdpijn, nasofaryngitis, BLWI, diarree, nausea, braken, rugpijn, buikpijn, artralgie, keelpijn, pyrexie, hoesten, duizeligheid, pijn extremiteit, griep-achtige klachten, UWI, virale infectie, obstipatie, contusie, myalgie, moeheid, buikpijn, insomnia, sinusitis, epistaxis, oedeem, pruritus, rash SAE (infecties, 40 ptn): koorts, viraal, LWI, UWI, cellulitis, meningokokken sepsis, pneumonie, sepsis, virale gastro-enteritis. | Niveau C |
| Kanakura Y et al Int J Hematol. 2011 | Open-label Single arm AEGIS trial | 29 | Leeftijd >12 jr LDH $\geq 1,5$ x bovengrens, minimaal 1 transfusie in 2 jaar of indicatie voor transfusie | Ecilizumab Voor- en nameting FU 12 weken | Bijwerkingen >10%: Hoofdpijn, nasofaryngitis, nausea, diarree, eczeem, pyrexie, braken SAE (1 pt): koorts | Japane populatie Geen controle groep Niveau C |
| Brodsky RA et al. Blood. 2008 | open label fase III SHEPHERD | 97 | ≥ 18 jaar; ≥ 1 transfusies in afgelopen 24 maanden; $\geq 10\%$ type III PNH erythrocyten; aantal trombocyten ≥ 30 $\times 10^9$ L; LDH $\geq 1,5$ X bovengrens normaal | Ecilizumab FU 52 weken | Bijwerkingen >10%: Hoofdpijn, nasofaryngitis, BLWI, nausea, pyrexie, rugpijn, duizeligheid, UWI, artralgie, diarree, buikpijn, myalgie, braken SAE (7 mogelijk ecilizumab- gerelateerd): pyrexie, hoofdpijn, opgeblazen buik, virale infectie, angst, nierfunctiestoornissen | Geen controle groep Niveau C |
| Hillmen P et al N Engl J Med. 2006 | dubbelblind, gerandomiseerd fase III TRIUMPH | 87 | PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 4 transfusies in afgelopen 12 maanden; $\geq 10\%$ type III PNH erythrocyten; aantal bloedplaatjes \geq | Ecilizumab Placebo FU 26 weken | Bijwerkingen in ecilizumab groep (% incidentie placebo vs ecilizumab groep): SAE: Exacerbatie PNH (7 vs 3), nierkoliek (7 vs 2), diskus prolaps (0 vs 2), bacteriemie alfa- hemolytische streptokokken (0 vs 2). AE (>10%): hoofdpijn (27 vs 44), | Niveau A2 |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------|----|---|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| | | | 100 x 10 ⁹ /L; LDH ≥ 1,5 X bovengrens normaal | | nasofaryngitis (18 vs 23), BLWI (23 vs 14), rugpijn (9 vs 19), nausea (11 vs 16), hoesten (9 vs 12), diarree (11 vs 9), artralgie (11 vs 7), buikpijn (11 vs 5), duizeligheid (11 vs 5), braken (11 vs 5), moeheid (2 vs 12), virale infectie (11 vs 2) | |
| Hillmen P et al N Engl J Med. 2004 | open label fase II | 11 | PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 4 transfusies in afgelopen 12 mnd; ≥ 10% type III erythrocyten; LDH min 1,5 x boven normaal | Eculizumab FU 12 weken | Bijwerkingen: 3 pt: hoofdpijn (3 pt), BLWI (3 pt) 2 pt: griep-achtige symptomen (2 pt), rillingen (2 pt), duizeligheid (2 pt), nausea (2 pt), neusverstopping (2 pt), gewrichtspijn (2 pt). SEA: virale LWI (1 pt), combinatie van nausea, braken, hoofdpijn, duizeligheid, rillen (1 pt) | Geen controle groep Niveau C |

Uitgangsvraag 5: Wat is de rol van ATG en ciclosporine bij PNH?

| Studie | Type onderzoek | Aantal patiënten | Patiënt kenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling | Relevante uitkomstmaten | Opmerkingen |
|--|------------------------------------|------------------|---|---|--|---|
| | | | | Follow-up duur | | Kwaliteitsbeoordeling |
| Kulagin A et al. Br J Haematol. 2014 | Prospectieve studie | 125 | Patiënten (alle leeftijden) met aplastische anemie, die behandeling ondergaan met ATG en ciclosporine 59,2%: PNH kloon detecteerbaar Kloongrootte: Granulocyten: mediaan 0,6% (range 0,01-51,48) Erytrocyten: mediaan 0,15% (range 0,01-9,15) 15% geclassificeerd als AA-PNH op basis van kloongrootte >1% en verhoogd LDH | ATG en ciclosporine | Multivariate analyse: aanwezigheid PNH kloon positieve voorspellende waarde voor respons (OR 2,56) en voor failure free survival | Geen gespecificeerd behandelprotocol. Bij analyse geen onderscheid tussen AA met PNH kloon en AA-PNH (grotere kloon en verhoogd LDH) Geen controlegroep Niveau C |
| Scheinberg P et al. Haematologica. 2010 | Retrospectieve studie | 207 | Patiënten (alle leeftijden) met SAA, die behandeling met ATG en ciclosporine hebben ondergaan 40% PNH kloon: Aanwezigheid PNH kloon gedefinieerd als afwezigheid van GPI-verankerde CD55/59 op >1% van de granulocyten/erytrocyten. Mediane kloongrootte 9,7% (IQR 3,5-29) | ATG en ciclosporine (99 pt tevens MMF, 35 pt tevens sirolimus) | Respons: geen verschil op basis van aanwezigheid PNH kloon bij diagnose. Bij 25% toename PNH kloongrootte na behandeling, bij 15% toename kloongrootte tot >50% Bij <5% specifieke interventie voor PNH nodig. | Patienten met AA en daarbij PNH-kloon. Geen aparte groep AA-PNH benoemd. Geen controlegroep Niveau C |
| Boschetti C et al. Am J Hematol. 2004 | Retrospectieve studie Beschrijvend | 23 | Patienten ≥ 14 jaar 19 PNH met hemolyse 3 AA-PNH 1 MDS-PNH | ATG/cyclosporine (1 pt met AA-PNH) Ciclosporine (1 pt met PNH en hemolyse) Overige patiënten: andere behandeling Mediane follow-up 6 | Partiële respons in patient met AA-PNH Respons op ciclosporine in andere patiënt niet bekend | Zeër beperkte data Geen controlegroep Niveau C |

| | | | | | | |
|------------------------------------|-----------------------|-----|---|---|---|---|
| Schubert J et al. Ann Hematol 1997 | Klinische studie | 4 | Leeftijd 25-42 PNH kloongrootte >80% Ernstige trombopenie (14-28 x 10 ⁹ /L), neutropenie (0,8-1,2 x 10 ⁹ /L) en hemolytische anemie (70-97 g/L) Hypoplastisch beenmerg | jaar G-CSF/ciclosporine | Alle 4: verbetering cytopeniën (mn granulopenie en trombopenie) 1 patiënt: tijdelijke verbetering 1 patiënt: partiële verbetering. Later in beloop opnieuw G-CSF nodig. 1 patiënt: complete respons (28 weken na staken behandeling) 1 patiënt: lost to follow-up | Zeer weinig patiënten Geen controlegroep Niveau C |
| Sugimori et al. Blood 2006 | Retrospectieve studie | 122 | Patiënten met AA die behandeling met ATG/ciclosporine hebben gekregen 68% van de patiënten heeft PNH kloon (van 0,005 tot 23,1 %, bij 40% van deze patiënten granulocytenkloon <0,1%). Beschouwd als "PNH+" groep. Deze groep wordt vergeleken met "PNH-" groep. | ATG/ciclosporine mediane FU 26,4 maanden | 91% van PNH + groep heeft CR/PR 12 maanden na therapie vs 48% van PNH- groep. Geen significant verschil bij vergelijking verschillende kloongroottes. OS vergelijkbaar in PNH+ en PNH- groep | Patiënten met kleine PNH kloon Niveau C |

Uitgangsvraag 6: Is er een rol voor corticosteroiden?

| Studie | Type onderzoek | Aantal patiënten | Patiënt kenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling | Relevante uitkomstmaten | Opmerkingen |
|---------------------------------------|---------------------|------------------|---|--|--|--|
| | | | | Follow-up duur | | Kwaliteitsbeoordeling |
| Issaragrisil et al. Am J Hematol 1987 | Prospectieve studie | 19 | Patiënten met PNH (Ham's test positief en hemosiderinurie) Mediane leeftijd 26 jaar (13-56) Hb 3,5-6,8 g/dl | Prednisolon 60 mg om de dag gedurende tenminste 3 maanden FU niet vermeld | 8 pt goede respons (stijging Hb en transfusie-onafhankelijkheid) 3 pt redelijke respons (stijging Hb, geen transfusie-onafhankelijkheid) 8 pt geen respons Bij goede respons tapering steroïden tot 20-40 mg om de dag | 2 van 8 patiënten met goede respons waren al bij aanvang transfusie-onafhankelijk. Geen controlegroep Niveau C |
| Zhao M et al. Chin Med J (Engl). 2002 | Retrospectief | 78 | Patiënten met PNH (niet verder gespecificeerd in abstract) | Adrenocorticaal hormoon, dosis niet gespecificeerd | Adrenocorticaal hormoon was effectief bij 83.8% van de patiënten, maar bij 54.2% relapse binnen een jaar. 8 refractaire patiënten werden behandeld met chemotherapie (Melphalan 2 - 6 mg x d(-1); Prednison 0.5 mg x kg(-1) x d(-1)). 5 van hen (62.5%) lieten een respons zien. | Alleen abstract beschikbaar Bepaalde gegevens Geen controle groep Niveau C |

Uitgangsvraag 7: Is er een rol voor erythropoietine?

| Studie | Type onderzoek | Aantal patiënten | Patiënt kenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling | Relevante uitkomstmaten | Opmerkingen |
|---|---------------------|------------------|---|--|---|---|
| | | | | Follow-up duur | | Kwaliteitsbeoordeling |
| Boschetti C et al Am J Hematol. 2004 | Retrospectief | 23 | 6 patiënten behandeling met erythropoietine | rHu epo 150 U/kg/dag gedurende 60 dagen, daarna 3 x per week | 1 patiënt transfusie-onafhankelijk gedurende 8 maanden, daarna epo gestaakt vanwege koorts en polymyalgie waarvoor steroïden 1 patiënt stijging Hb 1,5 g/dL; Hb >9 g/dL gedurende 54 maanden | Geen duidelijk verschil patiënt kenmerken responder/non responder Weinig patiënten Geen controlegroep Niveau C |
| Stebler C et al. Exp Hematol. 1990 | Prospectieve studie | 4 | Patiënten met myelodysplastisch syndroom of PNH | rHu epo 50 U/kg 3 x per week, geleidelijk verhoging tot maximaal 500 U/kg 3 x per week | Respons bij 1 patiënt met myelodysplastisch syndroom en 1 patiënt met PNH | Geen controlegroep Weinig patiënten Niveau C |

Uitgangsvraag 8: Wat is de rol van allogene stamceltransplantatie?

| Studie | Type onderzoek | Aantal patiënten | Patiënt kenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling | Relevante uitkomstmaten | Opmerkingen Kwaliteitsbeoordeling |
|---|---------------------|------------------|---|--|--|--|
| Chen F et al. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2015 | retrospectief | 18 | Klassieke PNH (n=4) AA-PNH (n=14) | <p>HLA-haplo identieke donor (n=9) HLA-identieke sibling (n=7) HLA-identieke MUD (n=2)</p> <p>Conditionering: Busulfan/cyclofosfamide (n=13) Fludarabine/ATG met cyclofosfamide of busulfan (n=5)</p> <p>FU mediaan 14,6 maanden</p> | <p>Engraftment succesvol 18/18</p> <p>Acute GVHD: n= 3 Chronische GVHD: n=2</p> <p>Overlijden: n=3 5-jaars RFS: 80,5%</p> | <p>Chinees, alleen abstract beschikbaar, dus beperkte gegevens. Geen controlegroep</p> <p>Niveau C</p> |
| Scholnik-Cabrera A et al. Haematologica 2012 | Prospectieve studie | 6 | <p>PNH met hypoplasie (<10% cellulariteit beenmerg)</p> <p>1 patiënt milde hemolyse</p> <p>PNH-kloon: 63-94%, onbekend bij 2 patiënten</p> | <p>HLA-identieke sibling</p> <p>Conditionering: fludarabine/cyclofosfamide/busulfan</p> | <p>Engraftment succesvol 6/6</p> <p>Acute GVHD: n=1 Chronische GVHD: n=1</p> <p>Overlijden: n= 1</p> | <p>Studie in slechts 6 Mexicaanse patiënten Geen controlegroep</p> <p>Niveau C</p> |
| Pantin J et al Biol Blood Marrow Transplant. 2014 | Prospectieve studie | 17 | <p>PNH met transfusie-afhankelijkheid of trombose of recidiverende ernstige hemolytische crises</p> <p>Geen eculizumab in verband met beenmergfalen, voorkeur</p> | <p>HLA-identieke sibling</p> <p>Conditionering: cyclofosfamide/fludarabine met of zonder ATG</p> <p>FU mediaan bijna 6 jaar</p> | <p>Engraftment succesvol 17/17</p> <p>Acute GVHD: n=8 Chronische GVHD:n= 11</p> <p>OS na 6 jaar: 87,8%</p> <p>Recidief PNH: geen</p> | <p>Geen controlegroep</p> <p>Niveau C</p> |

| | | | | | | |
|--|---------------|--|---|---|---|------------------------------------|
| | | | patiënt of niet beschikbaar | | | |
| | | | Mediane kloongrootte 81,6% (range 5,5-99%) | | | |
| Peffault de Latour R et al Haematologica. 2012 | Retrospectief | 211 (transplantatie) 402 (geen transplantatie, geen eculizumab: matched pair analysis voor verschillende subgroepen) | PNH Klassieke PNH: 45% PNH bij andere beenmergaandoening: 54% | HLA-identieke sibling: 65% Conditionering Cyclofosfamide/busulfan 33% Cyclofosfamide/TBI: 15% Cyclofosfamide/ATG: 22% Fludarabine-bevattend schema: 29% FU mediaan 5 jaar | Engraftment succesvol: 93% Acute GVHD n=85 Chronische GVHD: n=24 Recidief PNH: 1 patiënt 5-jaars OS: 68,3± 3% (bij eerdere trombose 54±7, 69±5 bij aplastische anemie zonder trombose en 86±6 bij recidiverende hemolyse zonder trombose of AA) | Niveau C |
| Santarone S et al Haematologica. 2010 | Retrospectief | 26 | PNH 46% doorgemaakte trombose 15% aplastische anemie | HLA-identieke sibling (n = 22) HLA-identieke MUD (n =1) HLA-mismatched (n= 3) Conditionering: Busulfan/cyclofosfamide (n =15) Cyclofosfamide (n=1) Cyclofosfamide/thiotepa (n=1) Cyclofosfamide/fludarabine (n=1) Cyclofosfamide/fludarabine/TBI (n =5) Fludarabine/thiotepa/melalan (n=3) FU mediaan 131 | Engraftment succesvol 92% Acute GVDH: 42% Chronische GVHD: 50% TRM 42% 10-jaar DFS: 57% Geen recidief ziekte | Geen controlegroep Niveau C |

| | | | | | | |
|---|---------------------|--|---|---|--|---|
| Srinivasan R et al Br J Haematol. 2006 | Prospectieve studie | 26 (van wie 12 met PNH) Patiënten met PNH geïnccludeerd bij doorgemaakte trombose, transfusie-afhankelijkheid of ernstige cytopenie | 9 PNH patiënten met name hemolyse, 3 patiënten met name beenmergfalen, 3 patiënten doorgemaakte trombose | maanden Conditionering: Cyclofosfamide/fludarabine ± ATG FU mediaan 21 maanden | Engraftment succesvol in alle patiënten. Acute GVHD: 50% Chronische GVHD 33%. TRM: 0% 3 patiënten: niet volledige dosis ATG (1 patiënt trombose vena porta, 1 patiënt ernstige buikpijn, hemolyse en hypertensie, 1 patiënt onder andere hypotensie, longoedeem) | Geen controlegroep Niveau C |
| Hegenbart U et al Biol Blood Marrow Transplant. 2003 | Prospectieve studie | 7 | PNH patiënten: Pancytopenie n=1 Trombose n= 4 Trombopenie n =1 Infecties n =3 Transfusie-afhankelijk n = 2 | HLA-matche donor (5 MUD, 2 sibling) Conditionering: fludarabine/TBI | Engraftment in 100% TRM: n =3 Acute GVHD: n =5 Chronische GVHD: n = 3 Geen recidief ziekte | Kleine studie Geen controlegroep Niveau C |
| Bemba M et al. Br J Haematol. 1999 | Retrospectief | 16 | 6 AA-PNH 10 de novo PNH Geen patiënten met trombose | HLA-identieke sibling Conditionering: cyclofosfamide + thoraco-abdominale RT: n =8 cyclofosfamide/TBI: n=1 cyclofosfamide/busulfan : n=6 cyclofosfamide/ATG: n=1 | Engraftment 100% 5-jaars OS: 58±13% | Patiënten tussen 1978 en 1999 Geen controlegroep Niveau C |
| Raiola AM et al. Haematologica. 2000 | Retrospectief | 7 | PNH Alle patiënten transfusie-afhankelijk | HLA-identieke sibling Conditionering: cyclofosfamide/busulfan | Engraftment 100% Overlijden: geen | Kleine studie Geen controlegroep Niveau C |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------|----|--|---|---|--|
| | | | 1 patiënt doorgemaakte trombose | FU mediaan 51 maanden | Acute GVHD (status >I): n= 4 Chronische GVHD (ext): n =2 Recidief ziekte: geen | |
| Saso R et al. Br J Haematol. 1999 | Retrospectief | 57 | alleen PNH: n=39 ontwikkeling saa voorafgaand aan SCT: n=16 PNH na aa: n=2 49 transfusie-afhankelijk voor transplantatie | HLA-identieke sibling: n=48 Identieke tweeling: n=2 Ouder n-=1 MUD: n=6 Conditonering: Busulfan/cyclofosfamide: n =30 Cyclofosfamide/TBI ± andere therapie : n=12 Cyclofosfamide/limited field RT ± andere therapie: n=11 Alleen cyclofosfamide; N=3 Geen: n=1 FU mediaan 44 maanden | HLA-identieke sibling: Engraftment: 37/48 Acute GVHD: 16/47 Chronische GVHD: 13/39 2-jaars OS: 56% Overlijden: Graft failure (n=7) Interstitiele pneumonitis (n=4) GVHD (n=3) Infectie (n=3) ARDS (n=2) Bloeding (n=1) MUD donor: 1/6 in leven na 5 jaar | Patiënten tussen 1978 en 1995 Geen controlegroep Niveau C |
| Takahashi et al. Blood 2004 | Prospectieve studie | 5 | PNH met transfusie- afhankelijkheid (n=4)/trombose (n=3)/ernstige pancytopenie (n=3) | HLA-identieke sibling HLA-identieke (6/6) moeder Conditionering: cyclofosfamide/fludarabi ne/ATG FU mediaan 356 dagen | Engraftment: 100% Acute GVHD: n=2 Limited cGVHD: n= 3 Overlijden: geen Recidief ziekte geen | Kleine studie Geen controlegroep Niveau C |

Uitgangsvraag 10: Hoe is de behandeling bij een zwangerschapswens?

| Studie | Type onderzoek | Aantal patiënten | Patiënt kenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling | Relevante uitkomstmaten | Opmerkingen |
|------------------------|----------------|-------------------------|-------------------|--|--|--|
| | | | | Follow-up duur | | |
| Kelly et al. NEJM 2015 | Retrospectief | 61 (75 zwangerschappen) | Zwangeren met PNH | Eculizumab | <p>Overlijden vrouw 0%, foetaal overlijden 3 (4%), miskraam 6 (8%).</p> <p>Toename transfusiebehoefte tijdens zwangerschap (0,14 U > 0,92 U per maand)</p> <p>10 bloedingen tijdens zwangerschap/postpartum</p> <p>29% prematuriteit</p> <p>2 tromboses postpartum tijdens eculizumab (1 na een plasma transfusie) + 2 tromboses postpartum na staken eculizumab (patiënten bij wie eculizumab gestaakt: n =10) (mesenteriaal trombose + Budd-Chiari)</p> | <p>Geen controle groep</p> <p>Onderzoek middels vragenlijst (naar PNH behandelaren gestuurd)</p> <p>Niveau C</p> |

Uitgangsvraag 14: Wat te doen bij persistente of tijdelijke toename van hemolyse tijdens eculizumab?

| Studie | Type onderzoek | Aantal patiënten | Patiënt kenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling | Relevante uitkomstmaten | Opmerkingen |
|-----------------------------------|---|-------------------------|--|--|---|---|
| | | | | Follow-up duur | | Kwaliteitsbeoordeling |
| Kelly et al. NEJM 2015 | Retrospectief Vragenlijst naar artsen gestuurd | 61 (75 zwangerschappen) | Zwangeren met PNH | Eculizumab | Overlijden vrouw 0%, foetaal overlijden 3 (4%), miskraam 6 (8%). Toename transfusiebehoefte tijdens zwangerschap (0,14 U > 0,92 U per maand) 10 bloedingen tijdens zwangerschap/postpartum 29% prematuriteit 2 tromboses postpartum tijdens eculizumab (1 na een plasma transfusie) + 2 tromboses postpartum na staken eculizumab (n =10) (mesenteriaal trombose + Budd-Chiari) | Geen controle groep Onderzoek middels vragenlijst (naar PNH behandelaren gestuurd) Weinig gegevens over doorbraakhemolyse Niveau C |
| Hillmen et al. Br J Haematol 2013 | Open label Extensie studie fase II/III | 195 | Zie Hillmen 2004, 2006, 2007 Brodsky 2008 | Eculizumab Voor- en nameting FU 3 jaar | Overall survival na 3 jr 97,6% LDH: reductie met 87% Incidentie trombose: daling van 11,13 per 100 pt yrs naar 2,14 per 100 pt yrs (81,8%) Hb: stijging met 9,5 g/L Aantal benodigde eenheden erythrocyten: - 3,6 U/3 maanden Transfusie- | Geen controle groep Weinig gegevens over doorbraakhemolyse Niveau C |

| | | | | | | |
|---------------------------------|------------------------------------|----|--|--|---|---|
| | | | | | <p>onafhankelijkheid van 8,2 naar 82,1% Nierfunctie: 44,8% verbetering, 48,3% stabilisatie</p> <p>14 patiënten: dosisinterval eculizumab verkort, bij 7 succesvol in verminderen doorbraakhemolyse.</p> | |
| Roth et al. Int J Hematol. 2011 | Retrospectief | 19 | ≥ 18 jaar Symptomatische hemolyse | Eculizumab Voor- en nameting FU 6-46 maanden | <p>LDH: daling met 85% Transfusiebehoefte: daling van 20 U/jaar naar 2,9 U/jaar</p> <p>Geen controle groep Populatie bevat ook patiënten uit TRIUMPH/Shepherd studies</p> <p>Ondanks behandeling met eculizumab soms doorbraakhemolyse, bv bij bacteriële infectie</p> | <p>Geen controle groep Weinig gegevens over doorbraakhemolyse</p> <p>Niveau C</p> |
| Kelly RJ et al. Blood 2011 | Prospectieve observationele studie | 79 | Startcriteria, eculizumab Leeds: ≥ 12 jaar, transfusie-afhankelijk (4 of meer transfusies in 12 maanden) of een significante PNH gerelateerde complicatie (bijv. trombose of nierfunctiestoornis) onafhankelijk van transfusiehistorie of ernstige symptomen | Eculizumab Voor- en nameting of vergelijking historisch cohort (onbehandelde Patiënten n=30) FU gemiddeld 39 maanden, range 1-98 | <p>Overleving: vergelijkbaar met leeftijd/sekse gematchte UK populatie Mate van hemolyse (LDH mediaan van 2872 U/L naar 477 U/L) Incidentie trombose: van 5,6 per 100 pt yrs naar 0,8 per 100 pt yrs Aantal benodigde eenheden erythrocyten van 19,3 U/jaar naar 5,0 U/jaar. 66% transfusie-onafhankelijk geworden.</p> | <p>Geen controle groep (buiten historische controles)</p> <p>Niveau C</p> |

| | | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|----|---|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| | | | | | Van patiënten die tijdens eculizumab nog transfusies nodig hadden (n=21): bij 4 patiënten vanwege doorbraakhemolyse: dosering eculizumab verhoogd. | |
| Brodsky RA et al. Blood. 2008 | open label fase III; SHEPHERD | 97 | ≥ 18 jaar; ≥ 1 transfusies in afgelopen 24 maanden; ≥ 10% type III PNH erytrocyten; aantal trombocyten ≥ 30 x 10 ⁹ L; LDH ≥ 1,5 X bovengrens normaal | Eculizumab FU 52 weken | LDH: mediaan 2201 naar 297 na 12 mnd Transfusie behoefte van 8/jaar naar 0/jaar (mediaan). 52% transfusie-onafhankelijk FACIT-Fatigue score: gemiddeld 12,2 punten verbeterd tov base-line. EORTC QoL; verbetering algehele gezondheid, functioneren (5/5), symptomenschaal (3/5) en single item measures (4/6) 8 patiënten: hemolyse gedurende laatste 1-2 dagen van 14-daags doseringsinterval eculizumab. Dosisinterval succesvol aangepast (n=6) | Geen controle groep Niveau C |