

1 Richtlijn Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinurie

2 *Concept versie 20-9-2016*

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12 **Initiatief:** Landelijke werkgroep Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinurie (PNH)

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

15

16

17

18

19

20

21

22 **Colofon:**

23 Richtlijn paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie

24 © 2016

25 Landelijke werkgroep PNH

26 Radboudumc Expertise Centrum PNH

27 476 Secretariaat Hematologie

28 Postbus 9101

29 6500 HB Nijmegen

30 Tel: 024-3618800

31 Email: Saskia.Langemeijer@radboudumc.nl

32 Samenstelling van de richtlijn werkgroep

33

34 **Werkgroepleden richtlijn (landelijke werkgroep PNH / NVvH):**

- 35 • Dr. Petra Muus, internist-hematoloog
- 36 • Dr. Saskia Langemeijer, internist-hematoloog, Radboudumc
- 37 • Dr. Stijn Halkes, internist-hematoloog, LUMC
- 38 • Prof. dr. Sacha Zeerleder, internist-hematoloog, AMC
- 39 • Prof. dr. Harry Schouten, internist-hematoloog, Maastricht UMC
- 40 • Dr. Peter te Boekhorst, internist-hematoloog, Erasmus MC
- 41 • Dr. Bart Span, internist-hematoloog, UMC Groningen
- 42 • Dr. Moniek de Witte, internist-hematoloog, UMC Utrecht
- 43 • Dr. Marije Bartels, kinderarts-hematoloog, UMC Utrecht

44

45 **Met inbreng van:**

- 46 • Angeline Jansen, Stichting AA & PNH contactgroep
- 47 • Andrea Stiene, Stichting AA & PNH contactgroep
- 48 • Dr. Frank Preijers, immunoloog, Radboudumc
- 49 • Dr. Lizzy van Pampus, internist-hematoloog, transfusiearts, Radboudumc
- 50 • Drs. Dorothea Evers, internist-hematoloog, Radboudumc
- 51 • Dr. Marten Nijziel, internist-hematoloog, Radboudumc
- 52 • Dr. Britta Laros, internist-hematoloog, Radboudumc
- 53 • Dr. Olivier van der Heijden, gynaecoloog-perinatoloog, Radboudumc

54

55	Inhoudsopgave	
56	Algemeen	
57	Inleiding	pagina 4
58	Kwaliteitsindicatoren PNH 2016	pagina 7
59	Overzicht uitgangsvragen	pagina 7
60		
61	Diagnostiek	
62	Inleiding	pagina 8
63	Verdenking PNH	pagina 8
64	Primaire Diagnostiek	pagina 11
65	Aanvullend onderzoek	pagina 15
66		
67	Behandeling	
68	Inleiding	pagina 17
69		
70	Indicaties voor eculizumab	pagina 18
71	Bijwerkingen van eculizumab	pagina 22
72	Dosering eculizumab	pagina 27
73	Antistolling	pagina 30
74	ATG en ciclosporine	pagina 32
75	Corticosteroïden	pagina 35
76	Erythropoetine	pagina 37
77	Allogene stamceltransplantatie	pagina 38
78	Transfusiebeleid	pagina 41
79	Beleid rondom zwangerschap(swens)	pagina 45
80	Beleid rondom operaties	pagina 48
81	Follow-up	pagina 51
82	Staken van eculizumab	pagina 53
83	Persisterende of tijdelijke toename van hemolyse tijdens eculizumab	pagina 56
84		
85	Kinderen met PNH	pagina 59
86		
87	Verantwoording	
88	Algemeen	pagina 62
89	Werkwijze	pagina 63
90		
91	Systematische literatuuranalyses	Bijlage 1
92	Evidence tabellen	Bijlage 2

93 Algemeen

94 Inleiding

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

116 Etiologie

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

126

127 **Aanleiding**

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

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

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

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

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

151 **Doel**

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

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

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

169 **Doelgroep**

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

174 **Referenties**

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

185

186 **Kwaliteitsindicatoren PNH 2016:**

187 Diagnostiek: Deelname extern kwaliteitscontrole programma flowcytometrie

188 Behandeling: Percentage patiënten met een kloongrootte >50% dat antistolling krijgt.

189 **Overzicht uitgangsvragen:**

190 Diagnostiek

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

195 Behandeling

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

212

213

214

215 Diagnostiek

216 Inleiding

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

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

225 Verdenking PNH

226 Uitgangsvraag 1:

227 **Wanneer moet diagnostiek worden ingezet naar PNH?**

Aanbevelingen

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

- Intermitterend donker verkleurde urine en hemolyse.
- Coombs-negatieve hemolyse of onverklaarde chronische hemolyse
- Ijzerebreksanemie met tekenen van hemolyse
- 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.
- Aplastische anemie
- Hypoplastisch myelodysplastisch syndroom (MDS) of refractory cytopenia of childhood.
- Wanneer twee of meer van de volgende onverklaarde klachten aanwezig zijn: buikpijn, moeheid, dysfagie of erectiestoornissen, met name bij tekenen van hemolyse
- Onverklaarde persisterende trombopenie

Diagnostiek naar PNH moet overwogen worden bij:

- Overige onverklaarde persisterende cytopenieën
- Pre-eclampsie
- MDS
- Myeloproliferatief neoplasma (MPN)

228

229

230 **Onderbouwing:**

231 **Inleiding:**

232 Het stellen van de diagnose PNH wordt regelmatig vertraagd door het geleidelijke ontstaan, de vaak
233 aspecifieke symptomen en onbekendheid met het ziektebeeld. Dit kan leiden tot belangrijke
234 vertraging van de behandeling.

235 **Samenvatting literatuur:**

236 Er waren naar inschatting van de werkgroep weinig relevante klinische studies. Er werd gebruik
237 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)

238 **Literatuur:**

- 239 1. Aalbers et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in
240 refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia* 2014; 28:
241 189-192 (substudie binnen prospectieve klinische studie)
- 242 2. BMJ best practise guideline paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (richtlijn)
- 243 3. Hill A et al Recent developments in the understanding and management of paroxysmal
244 nocturnal haemoglobinuria *Br J Haematol.* 2007 May; 137(3):181-92. (review)
- 245 4. Kelly RJ et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N*
246 *Engl J Med.* 2015 Sep 10; 373(11):1032-9. (Retrospectieve studie)
- 247 5. Killick SB et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J*
248 *Haematol.* 2016 Jan;172(2):187-207 (richtlijn)
- 249 6. Luzzatto L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of paroxysmal nocturnal
250 hemoglobinuria. *F1000Res.* 2016 Feb 23; 5. pii: F1000 Faculty Rev-209 (review)
- 251 7. Marsh JC et al. Clinical significance of acquired somatic mutations in aplastic anaemia. *Int J*
252 *Hematol.* 2016 Aug;104(2):159-67 (review)
- 253 8. Miyasaka N et al. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal
254 hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J*
255 *Hematol.* 2016;103(6):703-12 (case series, review)
- 256 9. Onkopedia guideline paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (richtlijn)
- 257 10. Schrezenmeier H et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the
258 International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;
259 99(5):922-9 (PNH registratie studie)
- 260 11. Schubert J et al. Update on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: on the long way to
261 understand the principles of the disease. *European J of Haematology* 2015; 94(6): 464–473
262 (review)
- 263 12. Young NS et al. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia.
264 *Blood* 2006;108:2509-19 (review)

265 **Overwegingen:**

266 Het klinisch beeld van patiënten met PNH kan erg variëren. Een anemie is bij de meerderheid van de
267 patiënten aanwezig bij diagnose. Veel voorkomende klachten zijn onder meer moeheid, buikpijn,

268 dyspnoe, hoofdpijn, donkere verkleuring van de urine en erectiestoornissen. Bij kinderen moet
269 ermee rekening gehouden worden dat het voorkomen en rapporteren (soort, ernst) van somatische
270 verschijnselen afhankelijk is van de leeftijd en ontwikkelingsfase van het kind. Bij kinderen staan in
271 het algemeen moeheid en buikpijn op de voorgrond.

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

279 Ongeveer 50% van de patiënten met PNH ontwikkelt een trombose. Soms is een trombose de eerste
280 uiting van de ziekte. Aangezien behandeling met eculizumab, indien prompt gestart bij een PNH-
281 gerelateerde trombose, de uitbreiding van de trombose tot staan kan brengen en de schade mogelijk
282 kan beperken, is een trombose (dwz een arteriële of veneuze trombose op ongebruikelijke plaats of
283 trombose met tekenen van hemolyse of trombose met een onverklaarde cytopenie of trombose
284 tijdens adequaat ingestelde antistolling) een spoedindicatie voor diagnostiek naar PNH.
285

286 Een PNH kloon wordt gedetecteerd bij ongeveer 50% van de patiënten met aplastische anemie. Dit
287 kan een zeer kleine maar ook een zeer grote PNH kloon betreffen. Door de verminderde erythropoiese
288 staat de hemolyse vaak niet op de voorgrond. De PNH kloongrootte kan gedurende de follow-up van
289 patiënten met aplastische anemie veranderen. Bij patiënten met aplastische anemie moet dus altijd
290 gekeken worden naar de aanwezigheid van een PNH kloon en moet dit ook in de loop van de tijd
291 worden vervolgd (dit wordt uitgebreider besproken in de richtlijn aplastische anemie). Ook bij het
292 myelodysplastisch syndroom, met name een hypoplastisch myelodysplastisch syndroom (bij kinderen
293 een refractory cytopenia of childhood), wordt relatief vaak een PNH kloon gedetecteerd (tot 50% bij
294 hypoplastische mds). Bij een aantal andere beenmergaandoeningen is ook beschreven dat deze
295 samen kunnen gaan met een PNH kloon, maar dit komt minder frequent voor.
296

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

300 Primaire diagnostiek

301 Uitgangsvraag 2:

302 Hoe wordt de diagnose PNH bevestigd?

Aanbevelingen:

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

Flowcytometrie op een vers perifere 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 geconjugerd 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.

303 **Onderbouwing:**

304 ***Inleiding:***

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

309 ***Samenvatting literatuur:***

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

314 ***Conclusies***

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

315 ***Literatuur:***

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

- 317 2. Borowitz MJ et al. On behalf of the Clinical Flow Cytometry Society. Guidelines for the
318 diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by
319 flow Cytometry - A consensus guideline. Cytometry B 2010; 78B: 211–230. (richtlijn)
320 3. Sutherland et al. Practical guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of
321 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones by flow cytometry. Cytometry B 2012; 82B:
322 195–208. (richtlijn)
323 4. Sutherland et al. High-Sensitivity Detection of PNH Red Blood Cells, Red Cell Precursors, and
324 White Blood Cells. Current Protocols in Cytometry 2015; 72: 6.37.1–6.37.29. (review)
325 5. Sutherland et al. Use of CD157 in FLAER-based assays for high-sensitivity PNH granulocyte
326 and PNH monocyte detection. Cytometry B Clin Cytom. 2014; 86: 44-55. (laboratorium
327 studie)
328 6. Richards et al. Development and evaluation of a stabilized whole-blood preparation as a
329 process control material for screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by flow
330 cytometry. Cytometry B 2009; 76B: 47–55. (laboratorium studie)

331 **Overwegingen:**

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

350 ***De bepaling van het percentage PNH cellen in verschillende cellijnen***

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

357 ***Neutrofielen en monocytten***

358 a: Selectie van neutrofielen en monocytten

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

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

367 b: Detectie en kwantificering van PNH neutrofielen en PNH monocyt

368 De PNH cellen binnen de geselecteerde neutrofielen en monocyt

369 behulp van MoAbs gericht tegen de GPI-verankerde eiwitten op deze cellen (CD24 voor neutrofielen
 370 en CD 14 voor monocyt

371 tenminste twee conjugaten gericht tegen GPI-verankerde eiwitten gebruikt te worden (neutrofielen
 372 CD24 in combinatie met FLAER; voor monocyt

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

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

		Conjugaat					
	Celpopulatie	1	2	3	4	5	6
4-kleur	Granulocyten	FLAER	CD24	CD15	CD45		
	Monocyt	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

389

390 **Erythrocyten**

391 A: Selectie van erythrocyten

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

395 b: Detectie en kwantificering PNH erythrocyten

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

399

400 **Aanvullend onderzoek**

401 **Uitgangsvraag 3:**

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

Aanbevelingen:

Aandachtspunten 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 van de urine, icterus, buikpijn, slikklachten, erectiestoornissen, verminderd concentratievermogen, functioneren school/werk/sociaal, factoren die aanleiding (kunnen) zijn tot verhoogde afbraak (bijvoorbeeld infectie).

Aandachtspunten lichamelijk onderzoek:

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

Aandachtspunten laboratoriumonderzoek:

Basis: Bloedgroep, bloedgroep antistoffen, Hb, Ht, erythrocyten, leukocyten, trombocyten, reticulocyten, MCV, microscopische differentiatie, directe antiglobuline test, elektrolyten, kreatinine, uraat, bilirubine totaal en direct, AF, ASAT, ALAT, gGT, LDH, haptoglobine, CRP, d-dimeer, Fe, TIJBC, ferritine, virusserologie (parvovirus B19). Urine zien (kleur/ aspect), onderzoek op eiwit en hemoglobinurie.

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

Aandachtspunten aanvullend onderzoek:

Basis: Beenmergaspiraats (morfologie, flowcytometrie en cytogenetica; uitsluiten van onderliggende beenmergziekte) en beenmergbiopsie (uitsluiten van onderliggende beenmergziekte, beoordelen van de ijzervoorraad en documentatie eventuele hyperplasie (vaak in de erythroïde reeks) en hypoplasie (vaak in de myeloïde en megakaryocytaire reeks), dysplasie).

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.

404 **Onderbouwing:**

405 **Inleiding:**

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

408 **Samenvatting literatuur:**

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

412 **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)

413 **Literatuur:**

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

425 **Overwegingen:**

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

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

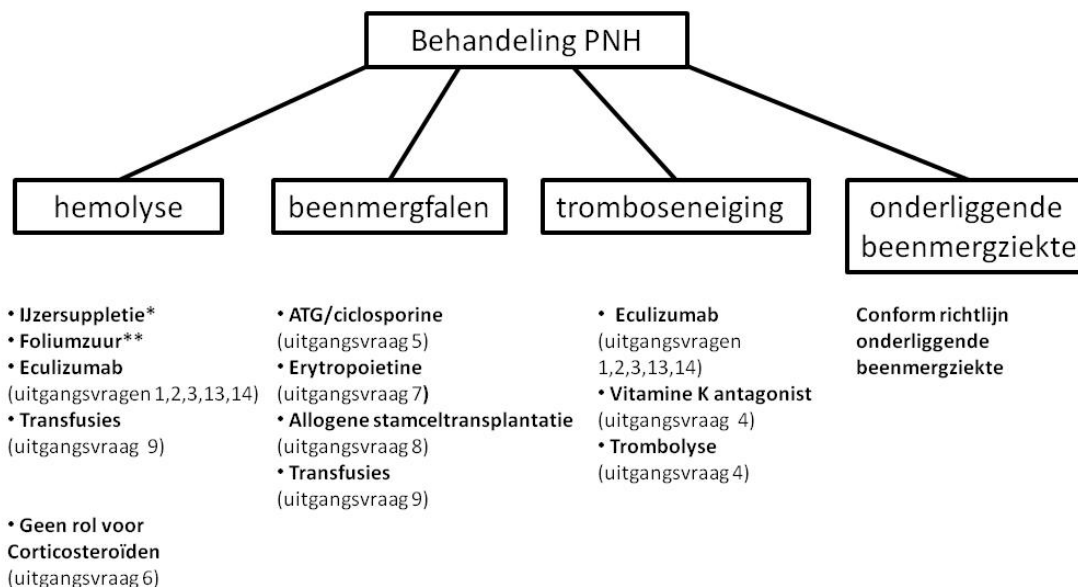
438 **Behandeling:**

439 **Inleiding**

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

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

455



*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

456

457

458

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

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

465

466 **Indicaties voor eculizumab**

467 **Uitgangsvraag 1:**

468 **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

469 **Onderbouwing:**

470 **Inleiding:**

471 PNH patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven en een verkorte overlevingsduur (*Ware*
472 *et al. NEJM 1991, Hillmen et al. NEJM 1995, Socie et al. Lancet 1996, Nishimura et al. Medicin 2004,*
473 *de Latour et al. Blood 2008*). De meest voorkomende oorzaak van blijvende schade en overlijden bij
474 onbehandelde PNH patiënten is trombose (*Socie et al. Lancet 1996, Ziakas et al. J Thromb Hemost*
475 *2007*). Belangrijke andere complicaties zijn onder meer nierfunctiestoornissen en pulmonale
476 hypertensie. De vermoeidheidsklachten die bij veel patiënten optreden leiden tot een verminderde
477 kwaliteit van leven. Jonge mensen kunnen hierdoor bijvoorbeeld hun studie niet voltooien of het
478 vinden en behouden van een baan levert problemen op. Zwangerschap bij patiënten met PNH werd
479 tot voor kort afgeraden in verband met een groot risico op mortaliteit en morbiditeit voor moeder en
480 kind (*Ziakas et al. J Thromb Hemost 2007, de Guibert et al, Haematologica 2011*).

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

484 **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

485 **Samenvatting literatuur:**

486 *Resultaten*

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

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

502 Een aanvullende studie binnen de TRIUMPH populatie liet zien dat een aantal parameters die een
503 indicatie kunnen zijn voor pulmonale hypertensie verbeterden na start van eculizumab (*Hill et al, BJH*
504 *2010*). Zo daalde het nt-proBNP met 50% bij patiënten met een verhoogde waarde bij baseline
505 binnen 2 weken na start van de behandeling en verminderde de dyspnoe klachten. Dit effect hing niet
506 samen met een verbetering in het hemoglobine gehalte van de patiënten.

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

516 De langere termijn effectiviteit en veiligheid van eculizumab in patiënten die deelnamen aan de
517 bovengenoemde studies is gepubliceerd in 2013 (*Hillmen et al, BJH 2013*). Resultaten werden
518 geanalyseerd na een follow-upduur van 36 maanden. Zoals boven voor de afzonderlijke studies
519 beschreven, daalde het aantal transfusies per maand significant en nam het aantal transfusie-
520 onafhankelijke patiënten toe, een effect wat ook bij een follow-up van 36 maanden stand hield. Het
521 risico op trombose verminderde significant van 11,1 per 100 patiëntjaren naar 2,1 per 100
522 patiëntjaren (zie ook *Hillmen et al, Blood 2007*). De nierfunctie was na 36 maanden verbeterd bij

523 44,8%, verslechterd bij 6,9% en stabiel bij 48,3% van de behandelde patiënten (zie ook: *Hillmen et al,*
524 *Am J Hematol 2010*).

525 Kelly et al rapporteerden in 2011 de ervaringen met eculizumab behandeling in het PHN
526 expertisecentrum in Leeds bij 79 patiënten (waarvan er 34 geïnccludeerd waren in een van de
527 bovengenoemde trials) (*Kelly et al, Blood 2011*). Redenen om te starten met eculizumab waren een
528 significante PNH-gerelateerde complicatie (trombose, nierfalen), ernstige PNH-gerelateerde
529 symptomen of transfusie-afhankelijkheid. De gemiddelde duur van de behandeling met eculizumab
530 was 3,3 jaar (range 0-8 jaar). Het aantal tromboses daalde significant van 5,6 per 100 patiëntjaren
531 voorafgaand aan behandeling naar 0,8 per 100 patiëntenjaren na start van eculizumab. Het
532 gemiddelde aantal transfusies daalde van 19,3 units in de 12 maanden voor start van eculizumab tot
533 5,0 units in de 12 maanden erna. 66% van de patiënten werd transfusie-onafhankelijk. De overall
534 overleving van de patiënten bleek vergelijkbaar met een voor leeftijd en geslacht gematchte
535 populatie.

536 De AEGIS-trial uit Japan was een open-label fase II studie waarin PNH patiënten werden geïnccludeerd
537 die in de voorafgaande 2 jaar tenminste 1 erythrocytentransfusie hadden ontvangen (of volgens hun
538 behandelend arts zouden moeten hebben ontvangen) (*Kanakura, Int J Hematol 2011*). Er werden 29
539 patiënten geïnccludeerd, van wie 2 nooit een transfusie hadden gehad. Bij 12 weken follow-up werd
540 een afname gezien van de transfusiebehoefte (van mediaan 2 units in de 12 weken voor start
541 behandeling naar 0 in de 12 weken erna). Ook in de extensiestudie van 2 jaar werd een positief effect
542 op de transfusiebehoefte gemeten (*Kanakura, Int J hematol, 2013*). Tijdens de studie en de extensie
543 studie traden geen tromboses op. Bij metingen met de FACIT-Fatigue score en de EORTC-QLQ-C30
544 werd verbetering gezien van onder meer moeheidsklachten, algehele gezondheid en
545 dyspnoe-klachten. Bij 41% van de patiënten trad een verbetering van de nierfunctie op (verandering
546 CKD stadium), bij 55% veranderde deze niet.

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

553 **Zoeken en selecteren**

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

555 **Overwegingen:**

556 Samenvattend laten bovengenoemde studies zien dat de transfusiebehoefte van PNH patiënten na
557 start van de behandeling met eculizumab afneemt en het percentage transfusieonafhankelijke
558 patiënten significant toeneemt. De anemie vermindert eveneens. De incidentie van trombose neemt
559 significant af. Bij een ruime meerderheid van de patiënten stabiliseert of verbetert de nierfunctie. Er
560 zijn aanwijzingen dat pulmonale hypertensie kan verbeteren door behandeling met eculizumab.
561 Metingen van de kwaliteit van leven laten op meerdere vlakken verbetering zien. Bij zwangere
562 vrouwen met PNH lijken de maternale en foetale morbiditeit en mortaliteit te dalen en deze
563 resultaten hebben ertoe geleid dat zwangerschap niet langer zonder meer wordt afgeraden aan
564 vrouwen met PNH.

565 Gezien de zeldzaamheid van PNH is het aantal studies en het aantal patiënten per studie beperkt. Er
566 is 1 gerandomiseerde placebogecontroleerde studie over de effectiviteit en veiligheid van

567 eculizumab beschikbaar. Gezien de inmiddels gepubliceerde effecten van eculizumab op onder meer
568 transfusiebehoefte, anemie, incidentie van trombose, het optreden van complicaties tijdens de
569 zwangerschap, de overall overleving en de kwaliteit van leven, zijn nieuwe placebogecontroleerde
570 studies, tenzij voor een specifiek nieuw indicatie gebied, niet te verwachten. Door (inter)nationale
571 registratie van PNH patiënten zullen nadere lange termijn gegevens over de effecten van
572 behandeling met eculizumab bekend worden.

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

594

595 **Bijwerkingen van eculizumab**

596 **Uitgangsvraag 2:**

597 **Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van eculizumab en hoe kunnen deze worden**
598 **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 (of eventueel tenminste 2 weken voor start) gevaccineerd te worden met een quadrivalent vaccin tegen meningokokken serotypes ACW135Y. De vaccinatie 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 en verdere diagnostiek te worden verricht.

599 **Onderbouwing:**

600 **Inleiding:**

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

607 **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 (of eventueel ten minste 2 weken voor start) 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 en verdere diagnostiek te worden verricht (ref 2-6, 9-11)

608 **Samenvatting literatuur:**

609 **Resultaten**

610 Onderstaande tabel 1 uit de "Summary of product characteristics" van eculizumab geeft een
611 overzicht van de vaak, weinig en zelden beschreven bijwerkingen zoals gerapporteerd in klinische
612 studies en post-marketing onderzoek. De beoordeling welke van deze bijwerkingen ook

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

617 **Tabel 1:** adverse events tijdens eculizumabgebruik in 302 PNH patiënten (bron: Eculizumab Summary
 618 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 labrynt			Tinnitus, vertigo
Cardiale aandoeningen			Palpitatie
Vasculaire aandoeningen		Hypotensie	Snelle verergering hypertensie, hypertensie, hematoom, opvliegers, aandoeningen venen
Respiratoire, thoracale en mediastinale		Dyspnoe, hoesten, neusverstopping,	Epistaxis, keelirritatie

aandoeningen		keelpijn, rinorrhoe	
Gastro-intestinale aandoeningen		Diarree, braken, nausea, buikpijn, obstipatie, dyspepsie	Peritonitis, gastro-intestinale 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 urine-wegaandoeningen			Nierfunctiestoornissen, hematurie, dysurie
Aandoening van voortplantingssysteem en mammarieën			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. Dalig Ht en hemoglobine
Verwonding, vergiftiging en procedurele complicaties			Infusie-gerelateerde reactie

619 **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)

620 ***Zoeken en selecteren***

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

622 **Overwegingen:**

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

629 De tot nu meest bedreigende bijwerking is een infectie met *N. meningitidis*. Een meningokokken
630 infectie bij een PNH patiënt die met eculizumab behandeld wordt, kan fulminant verlopen. Vaak
631 ontbreken hierbij de klassieke verschijnselen van een meningitis. Dit heeft ertoe geleid dat alle
632 patiënten die starten met eculizumab vooraf gevaccineerd worden met een quadrivalent vaccin
633 tegen meningokokken ACW135Y. Deze vaccinatie kan plaatsvinden tenminste 2 weken voor start van

634 de eculizumab of op de dag van start van de eculizumab. In het laatste geval wordt de patiënt dan
635 gedurende 2 weken profylactisch met antibiotica behandeld. Omdat er anekdotisch bewijs is dat een
636 vaccinatie soms kan leiden tot tijdelijke toename van hemolyse, is het gebruikelijk om in Nederland
637 de vaccinatie pas op de dag van start van de eculizumab toe te dienen. De vaccinatie wordt elke 4
638 jaar herhaald. Recent is ook een vaccinatie tegen meningokokken B beschikbaar gekomen. Hiermee
639 is in Nederland bij PNH patiënten nog geen ervaring opgedaan. Vandaar dat dit nu nog niet in de
640 aanbevelingen is opgenomen.

641 Indien een patiënt met PNH die behandeld wordt met eculizumab zich meldt met klachten die
642 kunnen passen bij een infectie (zoals koorts, matig-ernstige hoofdpijn met misselijkheid/braken of
643 met een stijve nek of rug, verwardheid, ernstige spierpijn in combinatie met griep-achtige
644 verschijnselen en lichtschuwheid), dienen antibiotica gericht op meningokokken gestart te worden
645 en verdere diagnostiek te worden verricht. Alle patiënten die behandeld worden met een
646 complementremmer dienen altijd te beschikken over een standaard veiligheidskaartje dat instructies
647 bevat voor de patiënt en de arts bij wie hij zich meldt (indien dit niet zijn eigen behandelaar is).
648 Daarnaast heeft elke patiënt antibiotica (meestal ciprofloxacine 2 dd 750 mg) in huis om te starten bij
649 een van bovengenoemde klachten.

650

651 **Dosering eculizumab**

652 **Uitgangsvraag 3:**

653 **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).

654 **Onderbouwing:**

655 **Inleiding:**

656 Eculizumab (Soliris) is een gehumaniseerd monoklonaal (IgG_{1/2kappa}) antilichaam en blokkeert de
657 activatie van complement C5 naar C5a en C5b. Het is het eerste geregistreerde geneesmiddel om de
658 complement-gemedieerde hemolyse bij PNH te behandelen. De indicaties voor eculizumab en de
659 bijwerkingen worden besproken bij uitgangsvragen 1 en 2.

660 **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.

661 **Samenvatting literatuur:**

662 **Resultaten**

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

667 **Zoeken en selecteren**

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

669 **Overwegingen:**

670 Op basis van de verrichte klinische studies en conform het voorschrift in de Summary of Product
 671 Characteristics is het behandelschema van eculizumab bij volwassenen als volgt (met betrekking tot
 672 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)

673

674 **Dag 1:**

Starttijd					
Lijn 1	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden
T = 0	Vaccinatie meningokokken ACW135Y				Herhaling 1 x per 4 jaar
T = 90	eculizumab	600 mg	120 ml NaCl 0,9%	30 minuten	Toediening in 25-45 minuten
T = 120			NaCl 0,9%		Waakinfuus verwijderen 60 minuten na inlopen van de eculizumab

675

676 **Dag 8, 15 en 22:**

Starttijd					
Lijn 1	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

677

678 **Vanaf dag 29 (elke 14 dagen):**

Starttijd					
Lijn 1	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

679

680 In uitzonderingsgevallen kan het nodig zijn om de dosering van eculizumab te verhogen of het
681 interval tussen 2 toedieningen te verkorten. Dit wordt besproken bij uitgangsvraag 14. Het normale
682 doseringsinterval van 14 dagen (bij uitzondering 12-16 dagen) dient strikt te worden gehanteerd.
683 Wanneer het doseringsinterval langer is bestaat het risico op doorbraak hemolyse met een verhoogd
684 risico op PNH-gerelateerde complicaties.

685 Antistolling

686 Uitgangsvraag 4:

687 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)

688 Onderbouwing:

689 Inleiding:

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

692 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)

693 Samenvatting literatuur:

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

696 Zoeken en selecteren

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

698 Overwegingen:

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

705 Bij trombopenie en of bloedingscomplicaties dient antistolling heroverwogen te worden

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

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

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

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

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

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

722 Als bij patiënten een indicatie is voor start van eculizumab en zij worden preventief behandeld met
723 antistolling vanwege een kloongrootte van > 50% zonder doorgemaakte trombose, kan de
724 antistolling 3 maanden na start van de eculizumab worden gestopt.

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

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

730

731 ATG en ciclosporine

732 Uitgangsvraag 5:

733 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.

734 Onderbouwing:

735 Inleiding:

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

746 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 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)

747 **Samenvatting literatuur:**

748 **Resultaten**

749 Er zijn geen goede klinische studies naar het effect van behandeling met ciclosporine en/of ATG bij
750 patiënten met belangrijk beenmergfalen in het kader van PNH. De best beschikbare gegevens komen
751 uit studies naar de behandeling van patiënten met aplastische anemie, bij wie voor start van de
752 behandeling een PNH kloon gemeten is. De grootste studies zijn van Kulagin et al (*Br J Haematol*
753 *2014*), Scheinberg et al (*Haematologica* 2010) en Sugimori et al (*Blood*, 2006). In de studie van
754 Kulagin zijn 125 patiënten met aplastische anemie geïnccludeerd, van wie 59% een detecteerbare PNH
755 kloon had. Maar slechts 15% werd geclassificeerd als een AA met PNH op basis van een kloongrootte
756 >1% en een verhoogd LDH. Een verhoogd LDH bij een zeer kleine kloongrootte is opvallend en de
757 vraag is of het verhoogde LDH door hemolyse verklaard kan worden. In deze studie leek de
758 aanwezigheid van een PNH kloon een positieve voorspellende waarde te hebben voor
759 hematologische respons (definitie respons zie *Camitta, Acta Haematologica* 2000) op ATG en
760 ciclosporine (OR 2,56) en failure-free survival. Er zijn echter weinig gegevens beschikbaar over de
761 specifieke groep met een kloongrootte >1% en hemolyse voorafgaand aan de behandeling. In de
762 studie van Scheinberg zijn 207 patiënten met een severe aplastische anemie beschreven van wie 40%
763 een PNH kloongrootte >1% had (mediaan 9,7%, inter quartile range 3,5-29%). Er werd geen verschil
764 in respons op ATG en ciclosporine gezien tussen de patiënten met en zonder PNH kloon. Bij de
765 meerderheid nam de kloongrootte af na behandeling, bij 25% steeg de kloongrootte. Bij <5% van de
766 patiënten werd tijdens follow-up na de ATG behandeling een specifieke behandeling voor PNH (zoals
767 eculizumab) gegeven. In de studie van Sugimori et al werden 122 patiënten met aplastische anemie,
768 die behandeling met ATG en ciclosporine ondergingen, vergeleken op basis van de aanwezigheid van
769 een PNH kloon. Hierbij was in de groep met PNH kloon, de kloongrootte bij de meeste patiënten
770 overigens zeer klein (bij 40% kleiner dan 0,1%). Bij de groep met PNH kloon trad vaker (bij 91%) een
771 PR of CR op in vergelijking met de groep zonder PNH kloon (48%). Er is een aantal kleine case series
772 en case-reports van behandeling van PNH patiënten met of zonder beenmerghypoplasie in het biot
773 met ciclosporine en/of ATG. Op basis van de beperkte gegevens lijken de cytopeniën bij een aantal
774 patiënten te verbeteren na behandeling, maar is er geen effect op de hemolyseparameters.

775 **Zoeken en selecteren**

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

777 **Overwegingen:**

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

784 Wanneer sprake is van een diagnose aplastische anemie wordt geadviseerd de patiënt te behandelen
785 volgens de NVvH richtlijn aplastische anemie. Wanneer er bij een diagnose aplastische anemie sprake

786 is van een grote PNH kloon met tekenen van hemolyse kan er een indicatie bestaan om voor start
787 van behandeling van de aplastische anemie te starten met behandeling met eculizumab. Er dient
788 rekening mee gehouden te worden dat gedurende de (behandeling van) aplastische anemie bij
789 patiënten met een grote PNH kloon er PNH-gerelateerde complicaties kunnen ontstaan zoals
790 trombose of een (tijdelijke) toename van hemolyse. Het vervolgen van de PNH kloon na behandeling
791 van aplastische anemie komt aan bod in de NVvH richtlijn aplastische anemie.

792 **Corticosteroiden**

793 **Uitgangsvraag 6:**

794 **Is er een rol voor corticosteroiden?**

Aanbeveling

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

795 **Onderbouwing:**

796 **Inleiding:**

797 Voor de ontwikkeling van complementinhibitors, werden corticosteroiden geregeld voorgeschreven
798 aan patiënten met PNH in een poging de duur van een hemolytische crisis te verkorten of ter
799 preventie van hemolytische crises. De duur van behandeling en de hoogte van de dosering
800 corticosteroiden varieerde hierbij sterk.

801 **Conclusie(s):**

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

802 **Samenvatting literatuur:**

803 **Resultaten**

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

812 **Zoeken en selecteren**

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

814 **Overwegingen:**

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

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

835

836 Erythropoietine

837 Uitgangsvraag 7:

838 Is er een rol voor erythropoietine?

Aanbeveling

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

839 Onderbouwing:

840 Inleiding:

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

844 Conclusie(s):

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

845 Samenvatting literatuur:

846 Resultaten

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

855 Zoeken en selecteren

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

857 Overwegingen:

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

866 **Allogene stamceltransplantatie**

867 **Uitgangsvraag 8:**

868 **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 kleiner zijn, kan dit in specifieke gevallen een reden zijn om bij kinderen met PNH te besluiten tot een behandeling met SCT.

869 **Onderbouwing:**

870 **Inleiding:**

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

877 **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 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)

878 **Samenvatting literatuur:**

879 *Resultaten*

880 De beschikbare literatuur over allogene stamceltransplantatie bij PNH betreft grotendeels kleine,
881 retrospectieve studies, die verricht zijn voor het beschikbaar komen van eculizumab. De 3 grootste
882 retrospectieve studies bevatten gegevens over respectievelijk 211 (*Peffault de Latour R et al*
883 *Haematologica* 2012), 57 (*Saso R et al Br J Haematol* 1999) en 26 patiënten met PNH (*Santarone S et*
884 *al, Haematologica*. 2010). In de studie van Peffault de Latour et al had 45% van de getransplanteerde
885 patiënten een “klassieke” PNH, de rest PNH met een andere onderliggende beenmergaandoening. Bij
886 de meerderheid (65%) was een HLA-identieke donor beschikbaar. Conditionering bestond uit
887 cyclofosfamide met ofwel busulfan ofwel TBI ofwel ATG bij 70% en een fludarabine-bevattend
888 schema bij bijna 30%. De mediane follow-up duur was 5 jaar. Acute en chronische GVHD kwamen
889 voor bij 85 respectievelijk 24 patiënten. De 5-jaars OS was 68,3± 3%. Patiënten die een trombose
890 hadden doorgemaakt voorafgaand aan de stamceltransplantatie, deden het relatief slecht (5-jaars OS
891 bij eerdere trombose 54±7, 69±5 bij aplastische anemie zonder trombose en 86±6 bij recidiverende
892 hemolyse zonder trombose of AA). De studie van Saso et al betreft grotendeels patiënten met PNH
893 zonder aplastische anemie (39/57). Conditionering bestond merendeels uit een myelo-ablatief
894 cyclofosfamide-bevattend schema. Van de patiënten met een HLA-identieke sibling (n=48) was de 2-
895 jaars OS 56%. 1 van de 6 patiënten met een MUD was na 5 jaar nog in leven. De studie van Santarone
896 et al beschrijft 26 patiënten met PNH van wie 15% een aplastische anemie heeft. Conditionering
897 bestond ook in deze studie meestal uit een cyclofosfamide-bevattend schema. De 10-jaars ziekte-
898 vrije overleving was 57%. De meeste patiënten overleden ten gevolge van de behandeling.
899 Prospectieve studies zijn nauwelijks verricht. In de grootste studie (*Pantin J et al Biol Blood Marrow*
900 *Transplant*. 2014) zijn 17 patiënten geïncludeerd (mediane kloongrootte 81,6%). Inclusie-criteria
901 waren PNH met transfusie-afhankelijkheid of trombose of recidiverende ernstige hemolytische
902 crises. Patiënten kregen geen eculizumab in verband met beenmergfalen, of vanwege de eigen
903 voorkeur of omdat eculizumab niet beschikbaar was. Alle patiënten werden getransplanteerd met
904 een HLA-identieke donor na conditionering met cyclofosfamide, fludarabine ± ATG (dit laatste bij een
905 hoge transfusielast voorafgaand aan stamceltransplantatie). De mediane follow-up was bijna 6 jaar
906 met een OS van 87,8%. Acute en chronische GVHD traden op bij 8 resp 11 patiënten. In
907 bovengenoemde studies trad zover bekend bij 1 patiënt een recidief van de PNH op.

908 **Zoeken en selecteren**

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

910 **Overwegingen:**

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

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

940

941

942 **Transfusiebeleid**

943 **Uitgangsvraag 9:**

944 **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. Patiënten met tekenen van hemolyse, die niet behandeld worden met eculizumab: Bij minor ABO incompatibiliteit kan overwogen worden om trombocyten als geconcentreerd product toe te dienen (alternatief: trombocyten in PAS of ander plasma-arm bewaarmedium).
4. Patiënten die behandeld worden met eculizumab: er wordt geadviseerd geen plasmaproducten toe te dienen en trombocyten als geconcentreerd product toe te dienen (alternatief: trombocyten in PAS of ander plasma-arm bewaarmedium). Indien transfusie van niet-geconcentreerde trombocyten of plasma onvermijdelijk is, dient zo spoedig mogelijk overlegd te worden met een PNH-expertise centrum ten aanzien van de noodzaak tot en dosis van additionele toediening van eculizumab.
5. Bij patiënten met transfusie-afhankelijkheid ondanks eculizumab behandeling dient men alert te zijn op het ontstaan van ijzerstapeling.
6. Conform overige patiënten met chronische hemolyse kan voor transfusie-afhankelijke PNH patiënten overwogen worden om naast ABO/RhD tevens CcEe en K (en zo mogelijk ook Jk^a) compatibele rode bloedcelproducten te transfunderen.

945 **Onderbouwing:**

946 **Inleiding**

947 Een deel van de patiënten met PNH is transfusie-afhankelijk, waarbij soms sprake is van een
948 chronische transfusiebehoefte en soms van een incidentele transfusiebehoefte, bijvoorbeeld bij een
949 sterke Hb-daling tijdens een infectie. Bij het transfusiebeleid lijkt het van belang om een onderscheid
950 te maken tussen patiënten die met eculizumab behandeld worden (en bij wie het
951 complementsysteem dus geremd is) en zij die niet met eculizumab behandeld worden.

952 **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	Patiënten met tekenen van hemolyse, die niet behandeld worden met eculizumab: Bij minor ABO incompatibiliteit kan overwogen worden om trombocyten als geconcentreerd product toe te dienen (alternatief: trombocyten in PAS of ander plasma-arm bewaarmedium). (Ref 2, 6, 13)
C	Patiënten die behandeld worden met eculizumab: er wordt geadviseerd geen plasmaproducten toe te dienen en trombocyten als geconcentreerd product toe te dienen (alternatief: trombocyten in PAS of ander plasma-arm bewaarmedium). Indien transfusie van niet-geconcentreerde trombocyten of plasma onvermijdelijk is, dient 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	Bij patiënten met transfusie-afhankelijkheid ondanks eculizumab behandeling dient men alert te zijn op het ontstaan van ijzerstapeling. (Ref 11)
C	Conform overige patiënten met chronische hemolyse kan voor transfusie-afhankelijke PNH patiënten overwogen worden om naast ABO/RhD tevens CcEe en K (en zo mogelijk ook Jk ^a) compatibele rode bloedcelproducten te transfunderen. (Ref 4)

953 **Samenvatting literatuur:**

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

956 **Literatuur:**

- 957 1. Abe et al. Neutropenia due to parvovirus B19 infections in patients with paroxysmal
958 nocturnal hemoglobinuria. Blood transfusion and natural infection cases. Acta Haematol.
959 2006;116(4):245-8 (case report)
- 960 2. Brecher et al Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells,
961 a myth revisited. Transfusion 1989;29(8):681-5 (retrospectieve studie)
- 962 3. CBO richtlijn Bloedtransfusie, versie 2011 (richtlijn)
- 963 4. Evers et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their
964 immunogenicity: a cohort study. Lancet Haematol. 2016;3(6):e284-92 (case-cohort studie)
- 965 5. Fitzgerald al. Transfusion in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a change of policy.
966 Transfus Med. 1994;4(3):245
- 967 6. Jackson et al. Severe haemolysis and renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal
968 haemoglobinuria. J Clin Pathol. 1992;45(2):176-7 (case report)
- 969 7. Kelly et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N
970 Engl J Med 2015;373(11):1032-9 (retrospectieve studie)
- 971 8. Kooistra et al. Epidemiology of high-level parvovirus B19 viraemia among Dutch donors,
972 2003-2009. Vox Sang. 2011;100(3):261-6 (retrospectieve studie)
- 973 9. Kranenburg et al. Bloedtransfusie: niet voor iedereen weggelegd. Ned Tijdschr geneeskd.
974 2015; 159:A9408 (review)
- 975 10. Marano et al. Human Parvovirus B19 and blood product safety: a tale of twenty years of
976 improvements. Blood Transfus. 2015;13(2):184-96 (review)
- 977 11. Olutogun et al. Complement-mediated hemolysis and the role of blood transfusion. Blood
978 Transfus. 2015;13(3):363-9 (review)

- 979 12. Ottens et al. Rapidly evolving skin manifestations due to progressive thrombosis in a patient
980 with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria resolved with prompt initiation of eculizumab.
981 *Br J Dermatol* 2014;171(4): 908-910.
- 982 13. Rosse. Transfusion in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, to wash or not to wash.
983 *Transfusion* 1989;29(8):663-4 (editorial)
- 984 14. Schutgens et al. A cascade of thromboembolic processes in a patient with paroxysmal
985 nocturnal haemoglobinuria terminated by treatment with eculizumab. *Thromb Haemost.*
986 2011;106(2):383-5.
- 987 15. Servant-Delmas et al. Update of the human parvovirus B19 biology. *Transfus Clin Biol.*
988 2016;23(10):5-12 (review)
- 989 16. Sirchia et al. Transfusion to PNH patients. *Transfusion.* 1990;30(5):479 (ingezonden brief)

990 **Overwegingen:**

991 Acute exacerbaties van PNH kunnen gepaard gaan met een sterke Hb-daling waarvoor (tijdelijke)
992 ondersteuning met bloedtransfusies nodig kan zijn. Voor de chronisch, stabiele situatie is er, conform
993 de algemene patiëntenpopulatie, geen vaste drempelwaarde van het Hb-gehalte waarbij een
994 bloedtransfusie gegeven dient te worden. De indicatiestelling voor een bloedtransfusie verschilt
995 daarmee niet met overige aandoeningen van hemodynamisch stabiele patiënten met een chronische
996 anemie (*CBO richtlijn 2011, Kranenburg et al, NTVG 2015*). Het transfusiebeleid dient derhalve per
997 individuele patiënt bepaald te worden, waarbij anemie-gerelateerde klinische symptomen, de
998 snelheid van Hb dalingen alsmede de mate waarin en snelheid waarmee patiënten zelf de afbraak
999 kunnen compenseren moeten worden meegewogen conform de adviezen in de landelijke CBO
1000 richtlijn Bloedtransfusie 2011 (deze wordt momenteel herzien).

1001

1002 Een primo infectie met het ParvoB19 virus kan bij patiënten met chronisch hemolytische anemie
1003 leiden tot een aplastische crisis met ernstige reticulopenie (*Servant-Dalmas et al, Transfus Clin Biol*
1004 *2016 en Abe et al, Acta Haematol 2006*). Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogd risico op
1005 ernstige PNH gerelateerde trombose tijdens een Parvo B19 infectie (*Schutgens et al, Thromb*
1006 *Haemost 2011 en Ottens et al, Br J Dermatol 2014*). Het ParvoB19 virus wordt met name via de
1007 respiratoire route overgedragen, maar transmissie via bloedproducten is ook beschreven (*Marano et*
1008 *al, Blood Transfus. 2015 en Kooistra et al, Vox Sang 2011*). Een Nederlandse studie toonde aan dat
1009 tussen 2003 en 2009 0.006% van de Nederlandse donoren ten tijde van donatie een ParvoB19
1010 infectie doormaakte met een virale load $> 1 \times 10^5$ IU/ml (*Marano et al, Blood Transfus. 2015*).
1011 Alhoewel het risico op transmissie dus zeer gering is, wordt conform de huidige CBO richtlijn
1012 Bloedtransfusie 2011 vooralsnog geadviseerd patiënten met PNH zonder beschermende ParvoB19
1013 IgG antistoffen te transfunderen met ParvoB19 veilige bloedproducten

1014

1015 In de literatuur zijn er geen vermeldingen van een ongunstig effect van transfusie van plasma-
1016 bevattende erythrocyten, mits deze leukocyten gereduceerd zijn (hetgeen in Nederland standaard
1017 procedure betreft) (*Sirchia et al, Transfusion 1990 en Fitzgerald et al, Transfusion Med 1994*).
1018 Derhalve bestaat er geen indicatie tot het wassen van erythrocyten.

1019 Anders lijkt dit bij transfusie van plasma-bevattende trombocyten van een ABO minor gemismatchte
1020 donor (bv patiënt met bloedgroep AB, A, of B en donor met bloedgroep O). Enkele case reports
1021 vermelden een exacerbatie van PNH na transfusie van een (niet-leukogedepleteerd) trombocyten
1022 product met daarin complement-activerende ABO-antistoffen (*Brecher et al, Transfusion 1989,*
1023 *Rosse, Transfusion 1989 en Jackson et al, J Clin Pathol 1992*). Op basis hiervan kan overwogen worden
1024 om bij minor ABO incompatibiliteit geconcentreerde trombocyten producten toe te dienen.

1025 Bij patiënten die met eculizumab behandeld worden kan potentieel doorbraakhemolyse geïnduceerd
1026 worden door toediening van plasma-bevattende producten. Hoewel hier geen studies naar verricht
1027 zijn, is op basis hiervan het beleid om PNH patiënten die met eculizumab behandeld worden
1028 geconcentreerde trombocyten te geven en toediening van plasmaproducten te vermijden. Een
1029 recente studie in 75 zwangerschappen bij 61 met eculizumab behandelde PNH vermeldde één
1030 trombose na plasmatransfusie vanwege een postpartum bloeding (*Kelly et al, N Engl J Med 2015*). De
1031 auteurs refereren aan deze casus ter ondersteuning van vigerend beleid voor het vermijden van
1032 transfusies van plasmarijke producten aan met eculizumab behandelde patiënten. Op basis van deze
1033 beperkte casuïstiek met de achterliggende theoretische overwegingen dat infusie van complement
1034 dan wel transfusie-gerelateerde inflammatie zouden kunnen leiden tot exacerbaties van PNH, kan
1035 daarom overwogen worden om transfusie van plasmarijke producten zoveel als mogelijk te
1036 vermijden.

1037
1038 In het onvermijdelijke geval van plasmatransfusie van aan een met eculizumab behandelde patiënt,
1039 dient zo spoedig mogelijk overlegd te worden met het PNH-expertise centrum ten aanzien van
1040 noodzaak tot en dosis van additionele eculizumab toediening. In het expertise centrum heeft men tot
1041 nu toe het beleid gehanteerd om per 900 ml plasma een dosis van 900 mg eculizumab toe te dienen.

1042
1043 PNH patiënten hebben in tegenstelling tot patiënten met andere aandoeningen met chronische
1044 hemolyse in het algemeen een ijzergebrek door de chronische *intravasculaire* hemolyse en de
1045 daarmee samengaande hemoglobinurie en hemosiderinurie (*Olutogun, Blood Transfus 2015*).
1046 Eculizumab blokkeert de vorming van het terminale complement complex (C5b-9) en de daaruit
1047 voortvloeiende complement-gemedieerde *intravasculaire* hemolyse. Door een persisterende
1048 *extravasculaire* hemolyse veroorzaakt door rode bloedcel opsonisatie met C3 blijven enkele
1049 patiënten desondanks persisterend transfusie-afhankelijkheid. Omdat de hemolyse zich nu met
1050 name tot het extravasculaire compartiment beperkt en het overmatig ijzer niet renaal geklaard
1051 wordt, zijn deze patiënten at risk voor het ontwikkelen van ijzertoxiciteit. De ijzerstatus dient daarom
1052 regelmatig gecontroleerd te worden en zo nodig dient chelatie therapie gestart te worden.

1053
1054 Alhoewel hier geen studies naar zijn verricht, kan voor chronisch transfusie-afhankelijke PNH
1055 patiënten vanwege het cumulatief verhoogde risico op alloimmunisatie overwogen worden om naast
1056 standaard ABO/RhD matching tevens CcEe en K, en zo mogelijk ook Jk^a, compatibel bloed te geven.
1057 Het Jk^a antigen is hoog immunogeen (*Evers et al, Lancet Haematol 2016*) en kan anti-Jka is een
1058 complement activerende antistof.

1059
1060

1061 **Beleid rondom zwangerschap(swens)**

1062 **Uitgangsvraag 10:**

1063 **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 mogelijk 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 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.

1064 **Onderbouwing:**

1065 **Inleiding:**

1066 In het verleden werd patiënten met PNH ontraden om zwanger te worden in verband met het
1067 verhoogde risico op complicaties tijdens en kort na de zwangerschap, zoals verergering van
1068 hemolyse, toegenomen risico op infecties, bloedingen als gevolg van het ontstaan of verergeren van
1069 trombopenie, en levensbedreigende tromboembolieën, m.n. in de vena cava inferior, milt, lever,
1070 cerebrale venen en de placenta. Daarnaast geeft PNH een verhoogd risico op miskramen en
1071 prematuriteit. Hoewel zwangerschap bij PNH nog altijd risico's met zich mee brengt, heeft de
1072 beschikbaarheid van eculizumab zwangerschap bij patiënten met PNH mogelijk gemaakt. De
1073 optimale behandelstrategie voor vrouwen met PNH tijdens de zwangerschap is nog niet
1074 uitgekristalliseerd.

1075 **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 mogelijk eerder bij aanwijzingen voor toegenomen hemolyse of andere belangrijke PNH-gerelateerde complicaties. (Ref 1-13)
C	Vaccinatie tegen meningokokken 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)

1076 **Samenvatting literatuur:**

1077 **Resultaten**

1078 Eculizumab tijdens de zwangerschap lijkt niet schadelijk te zijn voor moeder en kind. In alle case-
1079 reports beschreven in de literatuur zijn de kinderen gezond ter wereld gekomen en is de eculizumab
1080 niet te meten in de borstvoeding. In een recente internationale studie zijn 75 zwangerschappen bij
1081 61 vrouwen met PNH tijdens behandeling met eculizumab geëvalueerd. Bij deze zwangerschappen
1082 werd 29% van de kinderen te vroeg geboren en waren er 3 foetale doden, en 6 miskramen in het 1e
1083 trimester. In deze studie kregen 25 baby's borstvoeding en bij 10 van deze gevallen werd de
1084 borstvoeding geanalyseerd op de aanwezigheid van eculizumab en kon dit niet worden aangetoond.

1085 **Zoeken en selecteren**

1086 Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 10)

1087 **Overwegingen:**

1088 Eculizumab vermindert de hemolyse en reduceert het risico op trombo-embolische complicaties
1089 buiten de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap verandert de balans tussen pro- en anticoagulante
1090 systemen en fibrinolyse naar een hypercoagulabele situatie. In de onbehandelde situatie blijven
1091 veneuze tromboembolieën en longembolieën de belangrijkste oorzaken van maternale morbiditeit
1092 en mortaliteit. Het relatieve risico op tromboembolische events onder gezonder zwangere vrouwen
1093 of vrouwen in de postpartum periode is rond de 4.3. Bij zwangere patiënten met PNH is er een sterk
1094 verhoogd risico op overlijden (11.6%), waarbij de belangrijkste doodsoorzaak tromboembolieën zijn
1095 (60%). Om deze reden wordt aanbevolen om, indien de zwangere vrouw nog niet met eculizumab
1096 werd behandeld, behandeling te starten aan het begin van het 2e trimester en mogelijk eerder bij
1097 aanwijzingen voor toegenomen hemolyse of andere belangrijke PNH-gerelateerde complicaties.
1098 Eculizumab biedt geen absolute bescherming tegen trombose in de zwangerschap, maar lijkt wel een
1099 reductie in het aantal trombotische events te geven. In de diverse case-reports werd slechts bij 1
1100 vrouw postpartum een vena mesenterica trombose vastgesteld, en een 2 -tal postpartum
1101 longembolieën. In een recente internationale studie onder 61 vrouwen met PNH werden 2
1102 tromboses gezien in de postpartum periode en 10 bloedingen. Het geven van antistolling bij
1103 zwangere vrouwen met PNH naast de eculizumab berust op expert opinion. Het wordt aanbevolen
1104 om patiënten te behandelen met laag-moleculair gewicht heparine in therapeutische dosering vanaf
1105 het moment dat de zwangerschap bekend is tot minmaal 3 maanden postpartum. Het risico op pre-
1106 eclampsie bij onbehandelde vrouwen met PNH is verhoogd. Pre-eclampsie kan ook optreden

1107 ondanks behandeling met eculizumab. Er werden in de literatuur geen gevallen van maternale sterfte
1108 beschreven bij vrouwen die behandeld werden met eculizumab. Doorbraakhemolyse kwam wel
1109 frequent voor tijdens de zwangerschap wat aanleiding is om de dosering van eculizumab of de
1110 frequentie van toediening te verhogen. In de grote internationale studie werd doorbraakhemolyse
1111 gezien bij 54% van de zwangerschappen.

1112 **Beleid rondom operaties**

1113 **Uitgangsvraag 11:**

1114 **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 Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose

1115 **Onderbouwing:**

1116 **Inleiding:**

1117 Chirurgische ingrepen kunnen leiden tot toename van complementproductie en activatie. Bij
1118 patiënten met PNH kan dit aanleiding geven tot toename van hemolyse, een verdere stijging van het
1119 tromboserisico en andere PNH-gerelateerde complicaties. Het is onduidelijk welke peri-operatieve
1120 maatregelen nodig zijn om de kans op complicaties zo klein mogelijk te maken.

1121 **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

1122 ***Samenvatting literatuur:***

1123 ***Resultaten***

1124 Er zijn geen prospectieve of retrospectieve studies naar het effect van verschillende peri-operatieve
 1125 maatregelen bij patiënten met PNH. De beschikbare literatuur over dit onderwerp bestaat uit case-
 1126 reports. Hierin worden verscheidene maatregelen genoemd die de kans op PNH-gerelateerde
 1127 complicaties zouden kunnen verminderen. Een aantal case-reports beschrijft een ongecompliceerd
 1128 beloop van onder meer een open-hart operatie bij PNH patiënten die behandeld worden met
 1129 eculizumab. In 1 case-report wordt eculizumab alleen in de periode rondom de operatie gegeven. Er
 1130 zijn ook case-reports, met name uit de tijd voordat eculizumab beschikbaar kwam, waarbij een
 1131 operatie ook zonder eculizumab ongecompliceerd verliep. Peri-operatieve maatregelen die genoemd
 1132 worden zijn onder meer het toedienen van transfusies voorafgaand aan de operatie, profylactische
 1133 antistolling met heparine of LMWH, profylactische toediening van antibiotica, het zorgen voor een
 1134 ruime hydratatie en terughoudendheid met toediening van trombocyten en FFPs.

1135 ***Zoeken en selecteren:***

1136 Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 11)

1137 ***Overwegingen:***

1138 Klinische studies op het gebied van peri-operatieve maatregelen bij patiënten met PNH ontbreken.
 1139 De aanbevelingen berusten dus op gegevens uit case-reports en expert-opinie. Bij chirurgische
 1140 ingrepen moet rekening gehouden worden met toename van hemolyse, trombose, infectierisico en
 1141 bloedingen (bij trombopenie, gebruik antistolling of bijvoorbeeld bij uitgebreide collateraalvorming
 1142 wanneer in een gebied geopereerd wordt waar eerder trombose is opgetreden). Complicaties lijken
 1143 zich soms al bij relatief kleine ingrepen voor te kunnen doen, zoals na het inbrengen van een centraal
 1144 veneuze katheter. Een goede samenwerking tussen chirurg en PNH behandelaar is belangrijk om een
 1145 peri-operatief behandelplan op te stellen, aangepast aan de individuele patiënt en de aard van de
 1146 geplande ingreep. Aspecten die hierbij aan de orde moeten komen zijn het transfusie-beleid,
 1147 antistolling, profylactische antibiotica en het peri-operatief monitoren van de hemolyseparameters.
 1148 Er is niet bekend of tijdelijke toediening van eculizumab rondom een operatie (bij patiënten die
 1149 anderszins nog geen indicatie hiervoor hadden) de kans op complicaties kan verkleinen. Het weer
 1150 staken van eculizumab kan op zichzelf ook aanleiding tot complicaties geven.

1151 Bij patiënten die reeds met eculizumab behandeld worden, dient een geplande ingreep plaats te
 1152 vinden in de eerste dagen na een eculizumabtoediening om de kans op doorbraakhemolyse te
 1153 verkleinen. Afhankelijk van het per- en postoperatieve beloop (bijvoorbeeld de mate van
 1154 bloedverlies, het verloop van de hemolyseparameters, het optreden van trombose) kan de volgende
 1155 gift eculizumab al dan niet vervroegd worden gegeven. Er is geen bewijs dat profylactische
 1156 antibiotica de kans op infecties rondom een operatie verkleinen bij patiënten die eculizumab

1157 gebruiken. De afweging om profylactisch antibiotica te geven hangt af van het type operatie en
1158 andere factoren (bijvoorbeeld een granulocytopenie) die bij kunnen dragen aan verhoogde
1159 infectiegevoeligheid van de patiënt.

1160

1161 **Follow-up**

1162 **Uitgangsvraag 12:**

1163 **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

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.

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.

1164 **Onderbouwing:**

1165 **Inleiding:**

1166 Bij de follow-up van patiënten met PNH moet steeds opnieuw aandacht worden besteed aan
1167 (veranderingen in) de mate van hemolyse, beenmergfalen, tromboseneiging en (het ontstaan van)
1168 andere onderliggende beenmergaandoeningen, zoals myelodysplastisch syndroom of aplastische
1169 anemie. Belangrijk is om te bespreken hoe het klachtenbeloop is en in welke mate de kwaliteit van
1170 leven hierdoor wordt beïnvloed.

1171 **Conclusie(s):**

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

1172 **Samenvatting literatuur**

1173 **Resultaten**

1174 Gezien het ontbreken van gerichte studies op dit gebied is er is geen systematische
1175 literatuuronderzoek gedaan naar aanbevelingen voor follow-up van patiënten met PNH, maar
1176 gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen, reviews, expert-opinie en de mening van de
1177 werkgroepleden.

1178 **Literatuur:**

- 1179 1. BMJ Best Practice guidelines paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (richtlijn)
- 1180 2. Brodksy. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2009; 113(26): 6522-6527
1181 (review/expert opinie)
- 1182 3. Luzzatto L et al. Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a personal view. Br
1183 J Haematol. 2011 Jun;153(6):709-20 (review/expert opinie)
- 1184 4. Onkopedia guideline paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (richtlijn)
- 1185 5. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement
1186 inhibitory therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011:21-9 (review/expert
1187 opinie)
- 1188 6. Röth et al. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. Eur J
1189 Haematol. 2011 Dec;87(6):473-9 (review)

1190 **Overwegingen:**

1191 Bij follow-up moet steeds aandacht worden besteed aan veranderingen in het klinisch beeld van de
1192 PNH. De mate van hemolyse, beenmergfalen en tromboseneiging moeten worden geëvalueerd,
1193 evenals de impact van de klachten op het dagelijks leven van de patiënt. Daarnaast moet gelet
1194 worden op aanwijzingen voor een zich ontwikkelende andere beenmergziekte zoals een aplastische
1195 anemie. Vanzelfsprekend moeten patiënten geïnstrueerd worden om tussentijds klachten die
1196 kunnen wijzen op bijvoorbeeld toename van hemolyse of trombose te melden. Met name indien er
1197 aanwijzingen zijn voor trombose, moet direct contact worden opgenomen omdat dit met spoed
1198 starten van eculizumab noodzakelijk kan maken (eculizumab kan mogelijk verdere voortgang van de
1199 trombose remmen indien dit in de acute fase gestart wordt). Het effect van de PNH behandeling en
1200 de therapietrouw van patiënten moeten worden beoordeeld en bij patiënten die met eculizumab
1201 behandeld worden moet speciaal aandacht worden besteed aan de veiligheidsmaatregelen zoals het
1202 op voorraad hebben van antibiotica en de vaccinatiestatus van de patiënt (met betrekking tot de
1203 meningokokkenvaccinatie).

1204 **Staken van eculizumab**

1205 **Uitgangsvraag 13:**

1206 **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.

1207 **Onderbouwing:**

1208 **Inleiding:**

1209 PNH is een chronische ziekte. Behandeling met eculizumab geneest de PNH niet.
1210 Stamceltransplantatie is de enige mogelijk curatieve behandeling. Dit betekent dat als er een
1211 indicatie is voor behandeling met eculizumab, deze behandeling in principe levenslang geïndiceerd is.
1212 Bij een enkele patiënt neemt de PNH kloon in de loop van de tijd spontaan af in grootte.

1213 **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)

1214 **Samenvatting literatuur:**

1215 *Resultaten*

1216 Eculizumab wordt zelden gestaakt, aangezien PNH een chronische ziekte betreft die door eculizumab
 1217 niet te genezen is. Er zijn dan ook geen klinische studies naar het effect van het stoppen van
 1218 eculizumab.

1219 **Zoeken en selecteren:**

1220 Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 13)

1221 **Overwegingen:**

1222 Aangezien PNH een chronische ziekte betreft die door eculizumab niet te genezen is, wordt
 1223 eculizumab zelden gestaakt. Er is dan ook geen klinisch onderzoek verricht naar het effect van het
 1224 staken. Door het staken van eculizumab vervalt de remming van complement en zal de hemolyse
 1225 toenemen en de kans op trombose stijgen. In de literatuur wordt een aantal maal melding gemaakt
 1226 van het optreden van trombose in de eerste dagen of weken na het staken van eculizumab. Ook
 1227 onder (internationale) PNH behandelaren is casuïstiek hierover bekend. De werkgroep heeft een
 1228 aantal situaties gedefinieerd waarin het staken van eculizumab verantwoord wordt geacht. In de
 1229 eerste plaats wanneer eculizumab niet effectief is op basis van een polymorfisme in complement C5,
 1230 waardoor eculizumab niet goed aan C5 kan binden. Een dergelijk polymorfisme is beschreven bij
 1231 ongeveer 3,5% van de Japanse populatie. In Nederland is 1 patiënt bekend zonder Aziatische
 1232 voorouders die een vergelijkbaar polymorfisme heeft en gestopt is met eculizumab. De patiënt wordt
 1233 inmiddels in studieverband met een nieuwe complementinhibitor behandeld. In de tweede plaats
 1234 kan eculizumab gestaakt worden wanneer de PNH kloongrootte daalt tot onder de 10% (bij herhaling
 1235 gemeten). Deze grens is arbitrair. Een dergelijke afname van de PNH kloon komt zelden voor. In de
 1236 derde plaats kan eculizumab gestaakt worden wanneer een PNH patiënt een allogene
 1237 stamceltransplantatie ondergaat en de PNH kloon daarna niet meer detecteerbaar is. Er is
 1238 internationaal geen consensus over de exacte duur van de eculizumab behandeling na transplantatie.
 1239 De werkgroep adviseert de eculizumab te staken wanneer na repopulatie de PNH kloon bij herhaling
 1240 niet meer detecteerbaar is. Ten slotte kan bij vrouwen die minimaal 3 maanden geleden bevallen zijn
 1241 en voor de zwangerschap geen indicatie hadden voor behandeling met eculizumab worden
 1242 overwogen om de behandeling met eculizumab te staken. De risico's van staken van de behandeling
 1243 (massale hemolyse, optreden trombose) dienen op individuele basis afgewogen te worden en met de

1244 betreffende vrouw te worden besproken. Wanneer besloten wordt de eculizumab te staken wordt
1245 geadviseerd om, vanaf 14 dagen na de laatste toediening, de eerste 8 weken ten minste wekelijks te
1246 controleren op toename van hemolyse of andere PNH-gerelateerde complicaties.

1247 Aanvullende Literatuur:

- 1248 1. Nishimura et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. N Engl J Med. 2014
1249 Feb 13;370(7):632-9
- 1250 2. Langemeijer et al. 12 weeks safety and efficacy results of the novel C5 inhibitor coversin in
1251 PNH with resistance to eculizumab due to complement C5 polymorphism. Poster EHA annual
1252 congress 2016.
- 1253 3. van Bijnen et al. Possible high risk of thrombotic events in patients with paroxysmal nocturnal
1254 haemoglobinuria after discontinuation of eculizumab. Br J Haematol. 2012 Jun;157(6):762-3.
- 1255 4. Kelly et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N
1256 Engl J med 2015;373:1032-1039 (Retrospectief onderzoek)

1257 **Persisterende of tijdelijke toename van hemolyse tijdens eculizumab**

1258 **Uitgangsvraag 14:**

1259 **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.

1260 **Onderbouwing:**

1261 **Inleiding:**

1262 Normaal gesproken wordt na start van eculizumab een snelle daling gezien van de
1263 hemolyseparameters. Die daling zet al in na de eerste toediening van eculizumab. De
1264 hemolyseparameters normaliseren niet bij iedere patiënt volledig, ondanks een adequate dosering
1265 eculizumab. Zo is het LDH vaak nog licht verhoogd, evenals het bilirubine en het aantal reticulocyten.
1266 Het haptoglobine blijft bij bijna alle patiënten onmeetbaar. Deze waarnemingen betekenen niet dat
1267 de eculizumab onvoldoende werkt. Soms komt het echter voor dat er gedurende de behandeling met
1268 eculizumab opnieuw een duidelijke (tijdelijke) toename van hemolyse wordt gezien of (zelden) dat
1269 de hemolyseparameters niet dalen.

1270 **Conclusie(s):**

SORT Grade	Conclusie:
C	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 (Ref 1,2, 4-6): <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)

1271 **Samenvatting literatuur:**

1272 **Resultaten**

1273 Er zijn geen klinische studies verricht die zich specifiek bezig houden met het optreden van
 1274 doorbraakhemolyse of persisterende hemolyse bij eculizumab. In verschillende studies naar het
 1275 effect van eculizumab (zie met name uitgangsvraag 1) wordt wel melding van doorbraakhemolyse
 1276 gemaakt. In de open label extensie studie van Hillmen et al (2013) wordt genoemd dat bij 21 van de
 1277 195 patiënten het standaard dosisinterval van 14 dagen 1 of meerdere malen is verkort. Kelly et al
 1278 (2011) hebben in hun prospectieve studie bij 4 van de 21 patiënten die transfusie-afhankelijk bleven
 1279 in verband met doorbraakhemolyse de dosis verhoogd naar 1200 mg per 14 dagen. In de Shepherd
 1280 studie (Brodsky et al, 2008) werd bij 8/97 patiënten het doseringsinterval verkort naar 12 dagen in
 1281 verband met een toename van complement-activiteit en hemolyse in de 1-2 dagen voor een
 1282 geplande eculizumabtoediening. Bij zwangere patiënten die eculizumab gebruikten (Kelly et al, 2015)
 1283 werd bij 54% de dosis verhoogd of het doseringsinterval aangepast in verband met
 1284 doorbraakhemolyse.

1285 **Zoeken en selecteren:**

1286 Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 14)

1287 **Overwegingen:**

1288 Normaal gesproken wordt na start van eculizumab een snelle daling van de hemolyseparameters
 1289 (met name het LDH gezien). In de literatuur en in de ervaring van de werkgroep is een aantal
 1290 situaties te onderscheiden waarin ondanks behandeling met eculizumab toch een tijdelijke of
 1291 persisterende toename van hemolyse wordt gezien.

1292 Eenmalige, tijdelijke toename van hemolyse: dit kan bijvoorbeeld optreden op het moment van een
 1293 infectie. Door de toegenomen activiteit van complement is de complementremming op dat moment
 1294 onvoldoende. Meestal verdwijnt de toegenomen hemolyse snel na adequate behandeling van de
 1295 infectie. Daarom is de werkgroep van mening dat terughoudendheid gewenst is met het vervroegen
 1296 van de volgende eculizumabdoserings. Maar bij fors toegenomen en aanhoudende hemolyse kan dit
 1297 worden overwogen in overleg met een PNH expertisecentrum.

1298 Terugkerende, tijdelijke toename van hemolyse: hiermee wordt bedoeld dat juist voor de volgende
1299 dosis eculizumab de symptomen van de PNH terugkeren en de hemolyse parameters in het bloed
1300 stijgen. De eculizumabconcentratie is gedaald tot beneden het minimum om complement te kunnen
1301 remmen. Men kan dit vaststellen door bloedafname op dag 3-6, dag 7-11 en juist voor een nieuwe
1302 eculizumab toediening (en dat tijdens 2 cycli). Bij doorbraak hemolyse zijn de hemolyse parameters
1303 kort na de eculizumab toediening goed en stijgen ze korter of langer vóór de volgende toediening.
1304 Het meten van de complementactiviteit (CH50) en eculizumabdalspiegel (bepaling in het
1305 Radboudumc Expertisecentrum PNH) kan hierbij helpen. Bij terugkerende doorbraakhemolyse moet
1306 overwogen worden om de dosering eculizumab te verhogen naar 1200 mg per 14 dagen of het
1307 dosisinterval te verkorten.

1308 Persisterende hemolyse tijdens gebruik van eculizumab: hierbij dalen de hemolyseparameters niet
1309 na start van de eculizumab of er treedt later tijdens de behandeling een persisterende stijging van de
1310 hemolyseparameters op. De laatste situatie zou in theorie kunnen ontstaan door vorming van
1311 humane antilichamen tegen eculizumab. Dit lijkt echter niet of nauwelijks op te treden en heeft,
1312 zover bekend, nooit geleid tot een toegenomen hemolyse tijdens behandeling. Bij ontbreken van een
1313 andere verklaring moet hieraan gedacht worden. Indien eculizumab vanaf de start niet effectief is in
1314 het reduceren van hemolyse, kan sprake zijn van een C5 polymorfisme waardoor eculizumab niet
1315 goed aan C5 kan binden. Dit lijkt vaker voor te komen in de Japanse populatie. In Nederland is 1
1316 patiënt beschreven met een C5 polymorfisme. Deze patiënt wordt inmiddels in studieverband
1317 behandeld met een nieuwe generatie complementinhibitor (klinische studie Radboudumc).

1318 Ten slotte acht de werkgroep het belangrijk om de observatie te benoemen dat tijdens
1319 eculizumabgebruik extravasculaire hemolyse kan optreden. Dit komt doordat eculizumab het
1320 complement C3 niet remt en dit door binding aan de celmembraan van de erythrocyt kan leiden tot
1321 afbraak in lever of milt. Er is geen goede behandeling hiervoor beschreven.

1322 **Kinderen met PNH**

1323 **Uitgangsvraag 15:**

1324 **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 antagonisten is lastiger bij kinderen en er zijn geen studies naar het effect hiervan bij kinderen met PNH gedaan. De beslissing om profylactisch 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 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.

1325 **Onderbouwing:**

1326 **Inleiding:**

1327 Hoewel PNH zich met name presenteert bij volwassenen rond de 30-40 jaar, presenteert de ziekte
1328 zich ook op kinderleeftijd (mediane leeftijd 14 jaar). Door de zeldzaamheid zijn beschikbare gegevens
1329 hierover schaars.

1330 **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 antagonisten is lastiger bij kinderen en er zijn geen studies naar het effect hiervan bij kinderen met PNH gedaan. De beslissing om profylactisch 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)

1331 **Samenvatting literatuur:**

1332 *Resultaten*

1333 De beschikbare gegevens over PNH bij kinderen komen uit case-reports, kleine case-series en recent
1334 uit de internationale PNH registry (PNHR). De meeste klinische data stammen uit de tijd voor het
1335 beschikbaar komen van eculizumab. De belangrijkste case-series beschrijven respectievelijk 26
1336 patiënten (*Ware et al.*), 11 patiënten (*van den Heuvel et al.*), 18 patiënten (*Naithani et al.*) en 12
1337 patiënten (*Curran et al.*). In deze studies wordt in een meerderheid van de patiënten een
1338 onderliggende beenmergziekte (AA of MDS) aangetoond, variërend van 9/18 (*Naithani et al.*) tot
1339 11/11 (*van den Heuvel et al.*). De incidentie van trombose in deze studies varieert van 1/18 (*Nathani*
1340 *et al.*) tot 6/12 (*Curran et al.*). Meer recente prospectieve studies in pediatrische patiënten met AA of
1341 MDS (met name refractory cytopenia of childhood, "hypoplastische MDS") rapporteren de
1342 aanwezigheid van significante PNH klonen in 21.4% en 53% (*Yoshida et al.*, *Timeus et al.*) in AA en
1343 41% (*Aalbers et al.*) in RCC. Klinische verschijnselen in kinderen met PNH komen grotendeels overeen
1344 met volwassen patiënten (*Ware et al.*, *Schrezenmeier et al.*). Recente data uit de PNHR m.b.t. 94
1345 pediatrische PNH patiënten suggereren een lagere actuele incidentie van trombose (2.1% versus
1346 8.7%) en een hogere incidentie van patiënten met AA en klachten van buikpijn (*Urbano-Ispizua et*
1347 *al.*). Tevens lijkt er op basis van de oude case series bij kinderen met PNH frequenter sprake van
1348 diagnostic delay (*Ware et al.*, *van den Heuvel et al.*).

1349 De incidentie en het risico op het krijgen van trombose voor kinderen met PNH is grotendeels
1350 onbekend. In de oudere case series werd in 22/82 patiënten een thrombose is vastgesteld
1351 (gemiddeld 26.8%, spreiding 0-50%). Volgens de meest recente data uit de PNHR is de incidentie van
1352 trombose 2.1% (versus 8.7% bij volwassenen) gebaseerd op data van 94 pediatrische patiënten,
1353 (*Urbano-Ispizua et al.*) inclusief patiënten die worden behandeld met eculizumab. Het is onbekend of
1354 er een indicatie is voor het profylactisch ontstollen van alle pediatrische patiënten met een grote
1355 PNH kloon (>50%). In het algemeen wordt aangenomen dat het risico op trombose toeneemt met de
1356 leeftijd van kinderen en met name het doormaken van de puberteit (*Toulon*, *Ishola et al.*, *Andrew et*
1357 *al.*). Het (profylactisch) behandelen van kinderen met VKA is moeilijker dan bij volwassenen en vraagt
1358 een leeftijdsspecifieke strategie (*Spoor et al.*).

1359 De ervaring met allogene SCT bij kinderen met klassieke PNH is minimaal en kent bij volwassenen
1360 zeer wisselende resultaten (zie eerder).

1361 De behandeling van AA en RCC (+/- kleine PNH kloon) op de kinderleeftijd middels (upfront) allogene
1362 stamceltransplantatie kent zeer goede resultaten, gekenmerkt door een zeer lage mortaliteit en
1363 acceptabele morbiditeit (*Samarasinghe et al.*, *Dufour et al.*).

1364 **Zoeken en selecteren:**

1365 Zie voor de systematische literatuuranalyse: bijlage 1 (uitgangsvraag 15)

1366 **Overwegingen:**

1367 Door de zeldzaamheid van de ziekte zijn de gegevens over de presentatie, het beloop en de
1368 behandeling van PNH bij kinderen erg beperkt. In vergelijking met volwassenen lijkt bij presentatie
1369 het beenmergfalen meer op de voorgrond te staan dan de hemolyse. De manier waarop kinderen de
1370 klachten uiten is mede afhankelijk van hun leeftijd en ontwikkelingsfase. Hierdoor, maar ook door de
1371 (net als bij volwassenen) vaak specifieke symptomen en door de zeldzaamheid van de ziekte wordt
1372 de diagnose vaak pas laat gesteld. Trombose komt ook bij kinderen met PNH, die niet behandeld
1373 worden met eculizumab, vaak voor (bij 18-50%) en kan fataal verlopen. Er zijn geen studies verricht
1374 naar profylactische antistolling bij kinderen met PNH. Gezien de implicaties van deze behandeling bij
1375 kinderen en bijvoorbeeld problemen wat betreft therapietrouw, moet de afweging om profylactische
1376 antistolling te starten op individuele basis worden gemaakt. Bij kinderen met PNH wordt in
1377 vergelijking met volwassenen vaker gekozen voor behandeling met een
1378 stamcel/beenmergtransplantatie. Gezien het ontbreken van goede studies op dit gebied moet ook
1379 dit op individuele basis worden beoordeeld en afgewogen worden tegen een behandeling met
1380 eculizumab. De dosering van eculizumab is niet goed onderzocht bij kinderen van PNH. Er zijn wel
1381 doseringsschema's die bijvoorbeeld ook in het kader van aHUS bij kinderen worden gebruikt. Bij
1382 kinderen die meer dan 40 kg wegen wordt vooralsnog geadviseerd om het volwassen
1383 doseringsschema aan te houden totdat er meer gegevens hierover bekend zijn.

1384

1385 **Verantwoording PNH 2016**

1386 **Algemeen**

1387 ***Autorisatiedatum en geldigheid***

1388 Autorisatiedatum: [volgt]

1389 Geldigheid: uiterlijk in 2019 bepaalt de werkgroep PNH of deze richtlijn of module nog
1390 actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De
1391 geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding
1392 zijn een herzieningstraject te starten. De landelijke werkgroep PNH is als houder van deze
1393 richtlijn de eerst verantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere
1394 aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de
1395 richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over
1396 relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

1397 ***Initiatief en autorisatie***

1398 Initiatief: landelijke werkgroep PNH

1399 Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

1400 ***Algemene gegevens***

1401 De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door de NVvH werkgroep Benigne Hematologie
1402 (subwerkgroep congenitale en verworven anemieën)

1403 ***Doel en doelgroep***

1404 Doel: Ontwikkelen van een multidisciplinaire kwaliteitsrichtlijn voor PNH. Doelgroep: De
1405 richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan alle professionals die betrokken zijn bij
1406 de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met PNH, zoals internist-
1407 hematologen, internisten, maag-darm-leverartsen, nefrologen, gynaecologen, chirurgen,
1408 neurologen, urologen, transfusieartsen, radiologen, klinisch chemici en huisartsen. Op de
1409 website www.hematologienederland.nl wordt de patiëntinformatie aangepast aan de
1410 inhoud van deze richtlijn.

1411 ***Implementatie***

1412 In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de
1413 implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.
1414 Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk
1415 kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante
1416 beroepsgroepen. Daarnaast wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het
1417 Nederlands tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website
1418 van de NVvH.

1419

1420

1421 **Werkwijze**

1422 **Samenstelling werkgroep**

1423 De werkgroep die zich bezig heeft gehouden met de richtlijn ontwikkeling bestaat uit de leden van de
1424 Landelijke Werkgroep PNH, die sinds maart 2013 4 x per jaar bij elkaar komen voor overleg over de
1425 begeleiding van patiënten met PNH, het bespreken van wetenschappelijk onderzoek en het
1426 bevorderen van kennis over PNH bij de werkgroepleden onderling en collega's uit elke regio. De
1427 werkgroep wordt voorgezeten door de internist-hematoloog van het Radboudumc Expertisecentrum
1428 PNH. De hoofden van de afdelingen hematologie van de UMC's en het hoofd van de afdeling
1429 kinderhematologie van het UMCU hebben ieder een vast vertegenwoordigend staf lid hematoloog als
1430 lid van de werkgroep aangewezen; twee vaste vertegenwoordigers van de Stichting AA & PNH
1431 contactgroep maken eveneens deel uit van de werkgroep. Vanuit deze werkgroep zijn overige
1432 specialisten benaderd, die vanuit hun aandachtgebied, zoals de immunologie en
1433 transfusiegeneeskunde inzicht hebben in specifieke aspecten van de diagnostiek en behandeling van
1434 PNH.

1435 De werkgroep werkte gedurende 1 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is
1436 verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

1437 **Belangenverklaringen**

1438 De werkgroepleden hebben inzicht gegeven in relaties en belangen van met commerciële bedrijven,
1439 organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn (zie tabel
1440 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	-	-
-----------------------------	---	---

1441 De schriftelijke belangenverklaringen kunt u bij het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor
 1442 Hematologie inzien.

1443 **Inbreng patiëntenperspectief**

1444 In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door twee afgevaardigden van de Stichting
 1445 AA & PNH contactgroep.

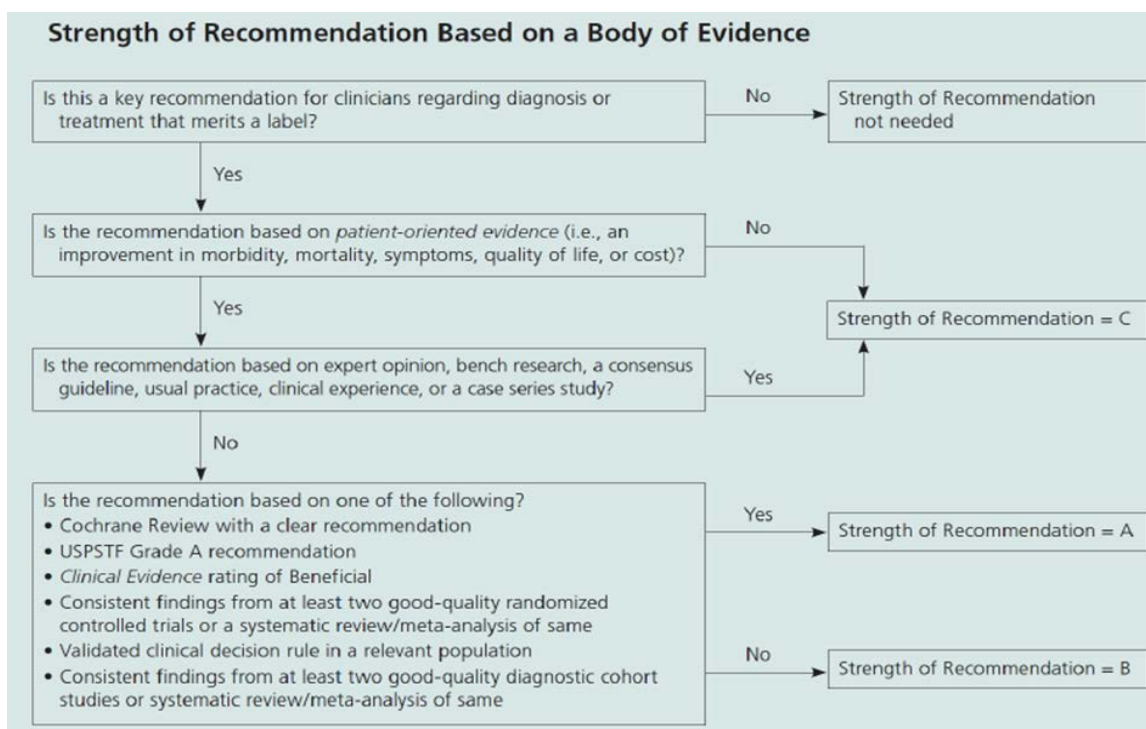
1446 **Methode ontwikkeling**

1447 Evidence based. Indien consensus based is dit is bij de uitgangsvraag weergegeven.

1448 **Werkwijze**

1449 Er werd voor alle afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar
 1450 gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases van Medline, Pubmed,
 1451 Cochrane en, zo nodig, Embase. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de
 1452 literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de
 1453 hoogste mate van bewijs. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te
 1454 beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de
 1455 zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module van de desbetreffende
 1456 uitgangsvraag. Daarnaast is gebruik gemaakt van internationale expertise op het gebied van PNH
 1457 zoals neergelegd van bestaande richtlijnen op het gebied van PNH. Tevens zijn de Samenvatting van
 1458 de productkenmerken (SMPC) van het registratiedossier van Eculizumab en de European Public
 1459 Assessment Report (EPAR) en de extension of indication variation assessment report van de
 1460 European Medicines Agency (EMA) gebruikt.

1461 **Sort sytematiek**



1462