

Bijlage 2 – Evidence tabellen

Behandeling

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

Studie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Opmerkingen
				Follow-up (FU) duur		Kwaliteitsbeoordeling
Loschi et al. Am J Hematol 2016	Retrospectief	314	Hemolytische PNH en/of PNH met trombose Mediane leeftijd(jaren) 42(eculizumab) 38 (controles)	Eculizumab (n = 123) Geen eculizumab (n = 191) Mediane FU (jaren): 4,5 (eculizumab groep) 9,4 (controles)	Overall survival na 6 jr: 92% (95% CI 87-98) vs 80% (70-91). HR 0,38 (0,15-0,94 P=0,037). Incidentie trombose: 4% (1-10) vs 27% (20-34). Evolutie naar MDS/AML: 5% (2-11) (beide groepen) Multivariate analyse: geen eerdere trombose én eculizumab: betere OS Overlijden: eculizumab cohort (9): 2 trombose (voor start eculizumab begonnen), 1 bloeding, 1 MDS, 2 HSCT gerelateerd, 3 onbekend	Niet-behandelde patiënten betreft historische controles Overall survival data: alleen patiënten na 1985 meegenomen (ivm OS voor 1985 significant lager) Niveau C

					Controles (44): 13 trombose, 6 infectie, 4 bloeding, 3 AA, 1 myelofibrose, 18 onbekend.	
Kelly et al. NEJM 2015	Retrospectief	61 (75 zwangerscappen)	Zwangeren met PNH	Eculizumab	<p>Overlijden vrouw 0%, foetaal overlijden 3 (4%), miskraam 6 (8%).</p> <p>Toename transfusiebehoefte tijdens zwangerschap (0,14 U > 0,92 U per maand)</p> <p>10 bloedingen tijdens zwangerschap/post-partum</p> <p>29% prematuriteit</p> <p>2 tromboses postpartum tijdens eculizumab (1 na een plasma transfusie) + 2 tromboses postpartum na staken eculizumab (patiënten bij wie eculizumab gestaakt: n =10) (mesenteriaal trombose + Budd-Chiari)</p>	<p>Geen controle groep</p> <p>Onderzoek middels vragenlijst (naar PNH behandelaren gestuurd)</p> <p>Niveau C</p>
Reiss et al. Pediatr Blood Cancer. 2014	Prospectief Open-label Fase I/II	7	<p>Kinderen 2-17 jaar</p> <p>Hemolytische anemie (LDH > bovengrens normaal) of minimaal 1 transfusie in laatste 2 jaar</p>	Eculizumab FU 12 weken	<p>LDH : daling van mediaan 651 U/L naar normaalwaarden.</p> <p>Transfusie-afhankelijkheid (vooraf 2/7patiënten): 1/2 patiënten transfusie-onafhankelijk.</p> <p>Kwaliteit van leven (QoL): mogelijk verbetering</p>	<p>Weinig patiënten</p> <p>Geen controlegroep</p> <p>Slechts 2 patiënten vooraf transfusie-afhankelijk</p> <p>Vragenlijsten QoL slecht ingevuld.</p> <p>Niveau C</p>

Kanakura et al. Int J Hematol. 2013	Open label Extensie studie Non-comparative AEGIS trial	27	Leeftijd >12 jr LDH \geq 1,5 x bovengrens, minimaal 1 transfusie in 2 jaar of indicatie voor transfusie	Eculizumab Voor- en nameting FU 2 jaar	LDH: reductie met 86,7% Incidentie trombose: 0% FACIT-Fatigue score: verbetering met 5,2 punten. Transfusiebehoefte: daling van 4,9 Units/3 maanden naar 0,7 units/3 maanden. Transfusie-onafhankelijkheid van 41% naar 70% Hb: stijging met 31% Nierfunctie (CKD stadium): verbetering bij 41-48%, stabiel bij 48-59% QoL: verbetering op meerdere vlakken.	Japanse populatie Geen controle groep Niveau C
Hillmen et al. Br J Haematol 2013	Open label Extensie studie fase II/III	195	Zie Hillmen 2004, 2006, 2007 Brodsky 2008	Eculizumab Voor- en nameting FU 3 jaar	Overall survival na 3 jr 97,6% LDH: reductie met 87% Incidentie trombose: daling van 11,13 per 100 pt yrs naar 2,14 per 100 pt yrs (81,8%) Hb: stijging met 9,5 g/L Aantal benodigde eenheden erythrocyten: -3,6 U/3 maanden Transfusie-onafhankelijkheid van 8,2 naar 82,1%	Geen controle groep Niveau C

					Nierfunctie: 44,8% verbetering, 48,3% stabilisatie	
Roth et al. Int J Hematol. 2011	Retrospectief	19	≥ 18 jaar Symptomatische hemolyse	Ecuzumab Voor- en nameting FU 6-46 maanden	LDH: daling met 85% Transfusiebehoefte: daling van 20 U/jaar naar 2,9 U/jaar	Geen controle groep Populatie bevat ook patiënten uit TRIUMPH/Shepherd studies Niveau C
Kelly RJ et al. Blood 2011	Prospectieve observatieve studie	79	Startcriteria, ecuzumab Leeds: ≥ 12 jaar , transfusie-afhankelijk (4 of meer transfusies in 12 maanden) of een significante PNH gerelateerde complicatie (bijv. trombose of nierfunctiestoornis) onafhankelijk van transfusiehistorie of ernstige symptomen	Ecuzumab Voor- en nameting of vergelijking historisch cohort (onbehandelde Patiënten n=30) FU gemiddeld 39 maanden, range 1-98)	Overleving: vergelijkbaar met leeftijd/sekse gematchte UK populatie Mate van hemolyse (LDH mediaan van 2872 U/L naar 477 U/L) Incidentie trombose: van 5,6 per 100 pt yrs naar 0,8 per 100 pt yrs Aantal benodigde eenheden erythrocyten van 19,3 U/jaar naar 5,0 U/jaar. 66% transfusie- onafhankelijk geworden.	Geen controle groep (buiten historische controles) Observatieve studie. 34 /79 patiënten hebben deelgenomen aan 1 van de eerdere prospectieve klinische onderzoeken. Niveau C
Kanakura et al. Int J Hematol. 2011	Open-label Single arm	29	Leeftijd >12 LDH ≥ 1,5 x bovengrens, minimaal 1 transfusie	Ecuzumab Voor- en nameting	LDH: daling met 87% Incidentie trombose: 0%	Japane populatie Geen controle groep

	AEGIS trial		in 2 jaar of indicatie voor transfusie (maar niet gekregen)	FU 12 weken	<p>FACIT-Fatigue score: 66% relevante verbetering</p> <p>Transfusiebehoefte: van 2,0/12 weken naar 0,0 per 12 weken (mediaan)</p> <p>Hb: stijging van mediaan 7,6 g/dL naar 9,0 g/dL</p> <p>Nierfunctie (CKD stadium): 41% verbetering, 55% stabiel</p> <p>QoL: verbetering algehele gezondheid, rol/lichamelijk en emotioneel functioneren, moeheid, dyspnoe en eetlust.</p>	Niveau C
Hillmen P et al. Am J Hematol. 2010	Open label Extensie studie	195	Zie Hillmen 2004, 2006, 2007 Brodsky 2008	Eculizumab FU 18 maanden	Nierfunctie: 34% van pt verbetering in nierfunctie. Van patiënten met CKD st 3-5: 22,9% van pt verbetering, 71,4% stabiele nierfunctie. 21% van pt met CKD: niet langer CKD.	Patiënten uit de Fase 2 pilot studie, en Fase 3 TRIUMPH, SHEPHERD en gezamenlijke extensiestudie Niveau C
Hill A et al. Br J Haematol. 2010	dubbelblind, gerandomiseerd fase III; TRIUMPH	87	Zie Hillmen 2006	Eculizumab Placebo FU 26 weken	<p>NO-consumptie: 67,1% reductie bij ecullizumab vs 14,9% toename bij placebo.</p> <p>Nt-proBNP: mediane daling van 560 pg/ml (eculizumab) vs stijging met 135 pg/ml (placebo)</p> <p>Dyspnoe: significante daling dyspnoescore</p>	Substudie binnen studie van Hillmen et al, 2006. Niveau A2

Brodsky RA et al. Blood. 2008	open label fase III; SHEPHERD	97	≥ 18 jaar; ≥ 1 transfusies in afgelopen 24 maanden; ≥ 10% type III PNH erythrocyten; aantal trombocyten ≥ 30 x 10 ⁹ L; LDH ≥ 1,5 X bovengrens normaal	Eculizumab FU 52 weken	LDH: mediaan 2201 naar 297 na 12 mnd Transfusie behoefte van 8/jaar naar 0/jaar (mediaan). 52% transfusie-onafhankelijk FACIT-Fatigue score: gemiddeld 12,2 punten verbeterd tov baseline. EORTC QoL; verbetering algehele gezondheid, functioneren (5/5), symptomenschaal (3/5) en single item measures (4/6)	Geen controle groep Niveau C
Hillmen P et al. Blood. 2007	Fase 2 pilot, fase III TRIUMPH, SHEPHERD, extensie studie; fase III	195	≥ 18 jaar; ≥ 1 transfusies in afgelopen 24 mnd; ≥ 10% type III PNH erythrocyten; aantal bloedplaatjes ≥ 30 x 10 ⁹ L	Eculizumab FU 102 weken	-Tromboembolische episodes: 7.37/100 patient-yrs (124 total events) voor start eculizumab naar 1.07/100 patient-yrs (3 total events) met Eculizumab. Tijdens placebo (TRIUMPH) 2.34 /100 patient-yrs vooraf naar 4.38/ 100 patient-yrs.	Geen controle groep (alleen TRIUMPH) Niveau C
Hillmen P et al. N Engl J Med. 2006	dubbelblind, gerandomiseerd fase III TRIUMPH	87	PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 4 transfusies in afgelopen 12 mnd;	Eculizumab Placebo FU 26 weken	-Stabilisering hemoglobinespiegel: 49% vs 0% Aantal benodigde eenheden Erythrocyten: mediaan van 9 naar 0 per 6 maanden vs van 8.5 naar 10 per 6 maanden	Niveau A2

			<p>≥ 10% type III PNH erythrocyten;</p> <p>aantal bloedplaatjes ≥ 100 x 10⁹/L;</p> <p>LDH ≥ 1,5 X bovengrens normaal</p>		<p>Verbetering FACIT-Fatigue: gemiddeld + 6,4 vs -4,0.</p> <p>Verbetering EORTC QLQ-C30: verbetering globale gezondheid, 5/5 functionering, 2/3 symptoomschalen 3/6 single-item schalen</p>	
Hill A et al Blood. 2005	Open label extensie studie	11	Zie Hillmen 2004	<p>Eculizumab</p> <p>FU 64 weken</p>	<p>Transfusie behoefte (mediaan): 1.8/maand naar 0,3 per maand</p> <p>QoL (EORTC): verbetering globale gezondheid, functioneren, moeheid, dyspnoe, slapeloosheid, pijn.</p>	<p>Geen controle groep</p> <p>Niveau C</p>
Hillmen P et al. N Engl J Med. 2004	open label fase II	11	<p>PNH;</p> <p>≥ 18 jaar;</p> <p>≥ 4 transfusies in afgelopen 12 mnd;</p> <p>≥ 10% type III erythrocyten; LDH min 1,5 x bovengrens normaal</p>	<p>Eculizumab</p> <p>FU 12 weken</p>	<p>Verschil LDH: daling van gemiddeld 3111 naar 594 U/L (ULN 480)</p> <p>Aantal benodigde eenheden</p> <p>Erythrocyten: mediaan 1,8 U/maand naar 0.</p> <p>Kwaliteit van leven: verbetering globale gezondheid, functioneren, moeheid, dyspnoe, slapeloosheid</p>	<p>Geen controle groep</p> <p>Niveau C</p>

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

Studie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling Follow-up duur	Relevante uitkomstmaten	Opmerkingen Kwaliteitsbeoordeling
Hillmen P et al Am J Hematol. 2016	Laboratorium substudie	75	Patiënten uit de open-label extensie studie (Hillmen 2013)	Eculizumab Mediane duur behandeling 7,5 jaar	Aanwezigheid van humane anti-eculizumab antilichamen niet aangetoond	Patiënten uit de open-label extensie studie (Hillmen 2013)
Kelly RJ et al N Engl J Med. 2015	Retrospectief	61 (75 zwangerschappen)	Zwangeren met PNH	Eculizumab	Overlijden vrouw 0%, foetaal overlijden 3 (4%), miskraam 6 (8%). Toename transfusiebehoefte (0,14 U > 0,92 U per maand) 10 bloedingen 2 tromboses postpartum tijdens eculizumab (1 na een plasma transfusie) 29% prematuriteit	Geen controle groep Niveau C

					Ontwikkelingsmijlpalen behaald: 64/64, behalve wat betreft spraak en taal: 63/64	
Kanakura Y et al. Int J Hematol. 2013	Open label Extensie studie Non- comparative AEGIS trial	27	Leeftijd >12 jr LDH \geq 1,5 x bovengrens, minimaal 1 transfusie in 2 jaar of indicatie voor transfusie	Eculizumab Voor- en nameting FU 2 jaar	Bijwerkingen >10%: nasofaryngitis, bovenste LWI, hoofdpijn, gastro-enteritis, anemie, diarree, pneumonie, pyrexie, verhoogd AF, contusie, epistaxis, faryngitis SAE: mn infecties (7 patiënten) pneumonie, bronchitis, cellulitis, herpes, sepsis, BLWI, virale gastro-enteritis	Japane populatie Geen controle groep Niveau C
Hillmen P et al Br J Haematol. 2013	Open label Extensie studie fase II/III	195	Zie Hillmen 2004, 2006, 2007 Brodsky 2008	Eculizumab Voor- en nameting FU 3 jaar	Bijwerkingen >10%: Hoofdpijn, nasofaryngitis, BLWI, diarree, nausea, braken, rugpijn, buikpijn, artralgie, keelpijn, pyrexie, hoesten, duizeligheid, pijn extremiteit, griep-achtige klachten, UWI, virale infectie, obstipatie, contusie, myalgie, moeheid, buikpijn, insomnia, sinusitis, epistaxis, oedeem, pruritus, rash SAE (infecties, 40 ptn): koorts, viraal, LWI, UWI, cellulitis, meningokokken sepsis, pneumonie, sepsis, virale gastro- enteritis.	Geen controle groep Niveau C
Kanakura Y et al	Open-label	29	Leeftijd >12 jr	Eculizumab	Bijwerkingen >10%:	Japane populatie

Int J Hematol. 2011	Single arm AEGIS trial		LDH $\geq 1,5$ x bovengrens, minimaal 1 transfusie in 2 jaar of indicatie voor transfusie	Voor- en nameting FU 12 weken	Hoofdpijn, nasofaryngitis, nausea, diarree, eczeem, pyrexie, braken SAE (1 pt): koorts	Geen controle groep Niveau C
Brodsky RA et al. Blood. 2008	open label fase III SHEPHERD	97	≥ 18 jaar; ≥ 1 transfusies in afgelopen 24 maanden; $\geq 10\%$ type III PNH erythrocyten; aantal trombocyten ≥ 30 $\times 10^9$ L; LDH $\geq 1,5$ X bovengrens normaal	Eculizumab FU 52 weken	Bijwerkingen $>10\%$: Hoofdpijn, nasofaryngitis, BLWI, nausea, pyrexie, rugpijn, duizeligheid, UWI, artralgie, diarree, buikpijn, myalgie, braken SAE (7 mogelijk eculizumab- gerelateerd): pyrexie, hoofdpijn, opgeblazen buik, virale infectie, angst, nierfunctiestoornissen	Geen controle groep Niveau C
Hillmen P et al N Engl J Med. 2006	dubbelblind, gerandomiseerd fase III TRIUMPH	87	PNH; ≥ 18 jaar; ≥ 4 transfusies in afgelopen 12 maanden; $\geq 10\%$ type III PNH erythrocyten;	Eculizumab Placebo FU 26 weken	Bijwerkingen in eculizumab groep (% incidentie placebo vs eculizumab groep): SAE: Exacerbatie PNH (7 vs 3), nierkoliek (7 vs 2), diskus prolaps (0 vs 2), bacteriemie alfa- hemolytische streptokokken (0 vs 2). AE ($>10\%$): hoofdpijn (27 vs 44), nasofaryngitis (18 vs 23), BLWI	Niveau A2

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

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

Studie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Opmerkingen
				Follow-up duur		Kwaliteitsbeoordeling
Kulagin A et al. Br J Haematol. 2014	Prospectieve studie	125	Patiënten (alle leeftijden) met aplastische anemie, die behandeling ondergaan met ATG en ciclosporine 59,2%: PNH kloon detecteerbaar Kloongrootte: Granulocyten: mediaan 0,6% (range 0,01-51,48) Erytrocyten: mediaan 0,15% (range 0,01-9.15) 15% geassocieerd als AA-PNH op basis van kloongrootte >1% en verhoogd LDH	ATG en ciclosporine	Multivariate analyse: aanwezigheid PNH kloon positieve voorspellende waarde voor respons (OR 2,56) en voor failure free survival	Geen gespecificeerd behandelprotocol. Bij analyse geen onderscheid tussen AA met PNH kloon en AA-PNH (grotere kloon en verhoogd LDH) Geen controlegroep Niveau C
Scheinberg P et al. Haematologica. 2010	Retrospectieve studie	207	Patiënten (alle leeftijden) met SAA, die behandeling met ATG en ciclosporine hebben ondergaan	ATG en ciclosporine (99 pt tevens MMF, 35 pt tevens sirolimus)	Respons: geen verschil op basis van aanwezigheid PNH kloon bij diagnose.	Patienten met AA en daarbij PNH-kloon.

			<p>40% PNH kloon:</p> <p>Aanwezigheid PNH kloon gedefinieerd als afwezigheid van GPI-verankerde CD55/59 op >1% van de granulocyten/erythrocyten. Mediane kloongrootte 9,7% (IQR 3,5-29)</p>		<p>Bij 25% toename PNH kloongrootte na behandeling, bij 15% toename kloongrootte tot >50%</p> <p>Bij <5% specifieke interventie voor PNH nodig.</p>	<p>Geen aparte groep AA-PNH benoemd.</p> <p>Geen controlegroep</p> <p>Niveau C</p>
<p>Boschetti C et al. Am J Hematol. 2004</p>	<p>Retrospectieve studie Beschrijvend</p>	23	<p>Patienten ≥ 14 jaar</p> <p>19 PNH met hemolyse</p> <p>3 AA-PNH</p> <p>1 MDS-PNH</p>	<p>ATG/cyclosporine (1 pt met AA-PNH)</p> <p>Ciclosporine (1 pt met PNH en hemolyse)</p> <p>Overige patiënten: andere behandeling</p> <p>Mediane follow-up 6 jaar</p>	<p>Partiële respons in patient met AA-PNH</p> <p>Respons op ciclosporine in andere patiënt niet bekend</p>	<p>Zeer beperkte data</p> <p>Geen controlegroep</p> <p>Niveau C</p>
<p>Schubert J et al. Ann Hematol 1997</p>	<p>Klinische studie</p>	4	<p>Leeftijd 25-42</p> <p>PNH kloongrootte >80%</p> <p>Ernstige trombopenie (14-28 x 10⁹/L), neutropenie (0,8-1,2 x 10⁹/L) en hemolytische anemie (70-97 g/L)</p> <p>Hypoplastisch beenmerg</p>	<p>G-CSF/ciclosporine</p>	<p>Alle 4: verbetering cytopeniën (mn granulopenie en trombopenie)</p> <p>1 patiënt: tijdelijke verbetering</p> <p>1 patiënt: partiële verbetering. Later in</p>	<p>Zeer weinig patiënten</p> <p>Geen controlegroep</p> <p>Niveau C</p>

					<p>beloop opnieuw G-CSF nodig.</p> <p>1 patiënt: complete respons (28 weken na staken behandeling)</p> <p>1 patiënt: lost to follow-up</p>	
Sugimori et al. Blood 2006	Retrospectieve studie	122	<p>Patiënten met AA die behandeling met ATG/ciclosporine hebben gekregen</p> <p>68% van de patiënten heeft PNH kloon (van 0,005 tot 23,1 %, bij 40% van deze patiënten granulocytenkloon <0,1%). Beschouwd als "PNH+" groep.</p> <p>Deze groep wordt vergeleken met "PNH-" groep.</p>	<p>ATG/ciclosporine</p> <p>mediane FU 26,4 maanden</p>	<p>91% van PNH + groep heeft CR/PR 12 maanden na therapie vs 48% van PNH- groep.</p> <p>Geen significant verschil bij vergelijking verschillende kloongroottes.</p> <p>OS vergelijkbaar in PNH+ en PNH- groep</p>	<p>Patiënten met kleine PNH kloon</p> <p>Niveau C</p>

Uitgangsvraag 6: Is er een rol voor corticosteroiden?

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

					(Melphalan 2 - 6 mg x d(-1); Prednison 0.5 mg x kg(-1) x d(-1)). 5 van hen (62.5%) lieten een respons zien.	Niveau C
--	--	--	--	--	---	----------

Uitgangsvraag 7: Is er een rol voor erythropoietine?

Studie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Opmerkingen
				Follow-up duur		Kwaliteitsbeoordeling
Boschetti C et al Am J Hematol. 2004	Retrospectief	23	6 patiënten behandeling met erythropoietine	rHu epo 150 U/kg/dag gedurende 60 dagen, daarna 3 x per week	1 patiënt transfusie-onafhankelijk gedurende 8 maanden, daarna epo gestaakt vanwege koorts en polymyalgie waarvoor steroïden	Geen duidelijk verschil patiënt kenmerken responder/non responder Weinig patiënten Geen controlegroep

					1 patiënt stijging Hb 1,5 g/dL; Hb >9 g/dL gedurende 54 maanden	Niveau C
Stebler C et al. Exp Hematol. 1990	Prospectieve studie	4	Patiënten met myelodysplastisch syndroom of PNH	rHu epo 50 U/kg 3 x per week, geleidelijk verhoging tot maximaal 500 U/kg 3 x per week	Respons bij 1 patiënt met myelodysplastisch syndroom en 1 patiënt met PNH	Geen controlegroep Weinig patiënten Niveau C

Uitgangsvraag 8: Wat is de rol van allogene stamceltransplantatie?

Studie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Opmerkingen
				Follow-up duur		Kwaliteitsbeoordeling
Chen F et al. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2015	retrospectief	18	Klassieke PNH (n=4) AA-PNH (n=14)	HLA-haplo identieke donor (n =9) HLA-identieke sibling (n =7) HLA-identieke MUD (n =2) Conditionering: Busulfan/cyclofosfamide (n=13) Fludarabine/ATG met cyclofosfamide of busulfan (n =5) FU mediaan 14,6 maanden	Engraftement succesvol 18/18 Acute GVHD: n= 3 Chronische GVHD: n=2 Overlijden: n=3 5-jaars RFS: 80,5%	Chinees, alleen abstract beschikbaar, dus beperkte gegevens. Geen controlegroep Niveau C

Scholnik-Cabrera A et al. Haematologica 2012	Prospectieve studie	6	PNH met hypoplasie (<10% cellulariteit beenmerg) 1 patiënt milde hemolyse PNH-kloon: 63-94%, onbekend bij 2 patiënten	HLA-identieke sibling Conditionering: fludarabine/cyclofosfamide/busulfan	Engraftment succesvol 6/6 Acute GVHD: n=1 Chronische GVHD: n=1 Overlijden: n= 1	Studie in slechts 6 Mexicaanse patiënten Geen controlegroep Niveau C
Pantin J et al Biol Blood Marrow Transplant. 2014	Prospectieve studie	17	PNH met transfusie-afhankelijkheid of trombose of recidiverende ernstige hemolytische crises Geen eculizumab in verband met beenmergfalen, voorkeur patiënt of niet beschikbaar Mediane kloongrootte 81,6% (range 5,5-99%)	HLA-identieke sibling Conditionering: cyclofosfamide/fludarabine met of zonder ATG FU mediaan bijna 6 jaar	Engraftment succesvol 17/17 Acute GVHD: n=8 Chronische GVHD:n= 11 OS na 6 jaar: 87,8% Recidief PNH: geen	Geen controlegroep Niveau C
Peffault de Latour R et al Haematologica. 2012	Retrospectief	211 (transplantatie) 402 (geen transplantatie, geen eculizumab: matched pair analysis voor	PNH Klassieke PNH: 45%	HLA-identieke sibling: 65%	Engraftment succesvol: 93%	Niveau C

		verschillende subgroepen)	PNH bij andere beenmergaandoening: 54%	Conditionering Cyclofosfamide/busulfan 33% Cyclofosfamide/TBI: 15% Cyclofosfamide/ATG: 22% Fludaranbine-bevattend schema: 29% FU mediaan 5 jaar	Acute GVHD n=85 Chronische GVHD: n=24 Recidief PNH: 1 patiënt 5-jaars OS: 68,3± 3% (bij eerdere trombose 54±7, 69±5 bij aplastische anemie zonder trombose en 86±6 bij recidiverende hemolyse zonder trombose of AA)	
Santarone S et al Haematologica. 2010	Retrospectief	26	PNH 46% doorgemaakte trombose 15% aplastische anemie	HLA-identieke sibling (n = 22) HLA-identieke MUD (n =1) HLA-mismatched (n= 3) Conditionering: Busulfan/cyclofosfamide (n =15) Cyclofosfamide (n=1)	Engraftment succesvol 92% Acute GVDH: 42% Chronische GVHD: 50% TRM 42% 10-jaar DFS: 57%	Geen controlegroep Niveau C

				<p>Cyclofosfamide/thiotepa (n=1)</p> <p>Cyclofosfamide/fludarabine (n=1)</p> <p>Cyclofosfamide/fludarabine/TBI (n=5)</p> <p>Fludarabine/thiotepa/melfalan (n=3)</p> <p>FU mediaan 131 maanden</p>	Geen recidief ziekte	
<p>Srinivasan R et al</p> <p>Br J Haematol. 2006</p>	Prospectieve studie	<p>26 (van wie 12 met PNH)</p> <p>Patiënten met PNH geïncubeerd bij doorgemaakte trombose, transfusie-afhankelijkheid of ernstige cytopenie</p>	<p>9 PNH patiënten met name hemolyse, 3 patiënten met name beenmergfalen,</p> <p>3 patiënten doorgemaakte trombose</p>	<p>Conditionering: Cyclofosfamide/fludarabine ± ATG</p> <p>FU mediaan 21 maanden</p>	<p>Engraftment succesvol in alle patiënten.</p> <p>Acute GVHD: 50%</p> <p>Chronische GVHD 33%.</p> <p>TRM: 0%</p> <p>3 patiënten: niet volledige dosis ATG (1 patiënt trombose vena porta, 1 patiënt</p>	<p>Geen controlegroep</p> <p>Niveau C</p>

					ernstige buikpijn, hemolyse en hypertensie, 1 patiënt onder andere hypotensie, longoedeem)	
Hegenbart U et al Biol Blood Marrow Transplant. 2003	Prospectieve studie	7	PNH patiënten: Pancytopenie n=1 Trombose n= 4 Trombopenie n =1 Infecties n =3 Transsuie-afhankelijk n = 2	HLA-matche donor (5 MUD, 2 sibling) Conditionering: fludarabine/TBI	Engraftment in 100% TRM: n =3 Acute GVHD: n =5 Chronische GVHD: n = 3 Geen recidief ziekte	Kleine studie Geen controlegroep Niveau C
Bemba M et al. Br J Haematol. 1999	Retrospectief	16	6 AA-PNH 10 de novo PNH Geen patiënten met trombose	HLA-identieke sibling Conditionering: cyclofosfamide + thoraco-abdominale RT: n =8 cyclofosfamide/TBI: n=1 cyclofosfamide/busulfan : n=6 cyclofosfamide/ATG: n=1	Engraftment 100% 5-jaars OS: 58±13%	Patiënten tussen 1978 en 1999 Geen controlegroep Niveau C

Raiola AM et al. Haematologica. 2000	Retrospectief	7	PNH Alle patiënten transfusie-afhankelijk 1 patiënt doorgemaakte trombose	HLA-identieke sibling Conditionering: cyclofosfamide/busulfan FU mediaan 51 maanden	Engraftment 100% Overlijden: geen Acute GVHD (status >I): n= 4 Chronische GVHD (ext): n =2 Recidief ziekte: geen	Kleine studie Geen controlegroep Niveau C
Saso R et al. Br J Haematol. 1999	Retrospectief	57	alleen PNH: n=39 ontwikkeling saa voorafgaand aan SCT: n=16 PNH na aa: n=2 49 transfusie-afhankelijk voor transplantatie	HLA-identieke sibling: n=48 Identieke tweeling: n=2 Ouder n=1 MUD: n=6 Conditonering:	HLA-identieke sibling: Engraftment: 37/48 Acute GVHD: 16/47 Chronische GVHD: 13/39 2-jaars OS: 56% Overlijden:	Patiënten tussen 1978 en 1995 Geen controlegroep Niveau C

				<p>Busulfan/cyclofosfamide: n =30</p> <p>Cyclofosfamide/TBI ± andere therapie : n=12</p> <p>Cyclofosfamide/limited field RT ± andere therapie: n=11</p> <p>Alleen cyclofosfamide; N=3</p> <p>Geen: n=1</p> <p>FU mediaan 44 maanden</p>	<p>Graft failure (n=7)</p> <p>Interstitiele pneumonitis (n=4)</p> <p>GVHD (n=3)</p> <p>Infectie (n=3)</p> <p>ARDS (n=2)</p> <p>Bloeding (n=1)</p> <p>MUD donor: 1/6 in leven na 5 jaar</p>	
Takahashi et al. Blood 2004	Prospectieve studie	5	PNH met transfusie- afhankelijkheid (n=4)/trombose (n=3)/ernstige pancytopenie (n=3)	<p>HLA-identieke sibling</p> <p>HLA-identieke (6/6) moeder</p> <p>Conditionering: cyclofosfamide/fludarabi ne/ATG</p> <p>FU mediaan 356 dagen</p>	<p>Engraftment: 100%</p> <p>Acute GVHD: n=2</p> <p>Limited cGVHD: n= 3</p> <p>Overlijden: geen</p> <p>Recidief ziekte geen</p>	<p>Kleine studie</p> <p>Geen controlegroep</p> <p>Niveau C</p>

Uitgangsvraag 10: Hoe is de behandeling bij een zwangerschapswens?

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

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

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

Hillmen et al. Br J Haematol 2013	Open label Extensie studie fase II/III	195	Zie Hillmen 2004, 2006, 2007 Brodsky 2008	Eculizumab Voor- en nameting FU 3 jaar	Overall survival na 3 jr 97,6% LDH: reductie met 87% Incidentie trombose: daling van 11,13 per 100 pt yrs naar 2,14 per 100 pt yrs (81,8%) Hb: stijging met 9,5 g/L Aantal benodigde eenheden erythrocyten: - 3,6 U/3 maanden Transfusie-onafhankelijkheid van 8,2 naar 82,1% Nierfunctie: 44,8% verbetering, 48,3% stabilisatie 14 patiënten: dosisinterval eculizumab verkort, bij 7 succesvol in verminderen doorbraakhemolyse.	Geen controle groep Weinig gegevens over doorbraakhemolyse Niveau C
Roth et al. Int J Hematol. 2011	Retrospectief	19	≥ 18 jaar Symptomatische hemolyse	Eculizumab Voor- en nameting	LDH: daling met 85% Transfusiebehoefte: daling van 20 U/jaar naar 2,9 U/jaar	Geen controle groep Weinig gegevens over doorbraakhemolyse

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

					Van patiënten die tijdens eculizumab nog transfusies nodig hadden (n=21): bij 4 patiënten vanwege doorbraakhemolyse: dosering eculizumab verhoogd.	
Brodsky RA et al. Blood. 2008	open label fase III; SHEPHERD	97	<p>≥ 18 jaar;</p> <p>≥ 1 transfusies in afgelopen 24 maanden;</p> <p>≥ 10% type III PNH erythrocyten;</p> <p>aantal trombocyten ≥ 30 x 10⁹ L;</p> <p>LDH ≥ 1,5 X bovengrens normaal</p>	<p>Ecuzumab</p> <p>FU 52 weken</p>	<p>LDH: mediaan 2201 naar 297 na 12 mnd</p> <p>Transfusie behoefte van 8/jaar naar 0/jaar (mediaan). 52% transfusie-onafhankelijk</p> <p>FACIT-Fatigue score: gemiddeld 12,2 punten verbeterd tov base-line. EORTC QoL; verbetering algehele gezondheid, functioneren (5/5), symptomenschaal (3/5) en single item measures (4/6)</p> <p>8 patiënten: hemolyse gedurende laatste 1-2 dagen van 14-daags doseringsinterval eculizumab. Dosisinterval succesvol aangepast (n=6)</p>	<p>Geen controle groep</p> <p>Niveau C</p>