

Evidence tabellen

ATGAM in eerste lijn IST

Studie	Type onderzoek	Aantal patiënten en land	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Opmerkingen
				Follow-up (FU) duur		Kwaliteitsbeoordeling
Champlin et al. NJEM 1983	Prospectief, gerandomiseerd 1979-1981	42 Verenigde Staten	Ernstige aplastische anemie: beenmerg 2 uit 3: * ANC < 1000/ul * Reti < 60x10 ³ * Trombo < 50x10 ³ Mediane leeftijd 33 jaar	ATGAM 20 mg/kg/d, 8 dagen in combinatie met Prednison 40 mg/m ² , dag 9-21 Controle groep alleen transfusies	ORR 3 maanden: 11/17 in ATGAM groep 0/14 in controle groep	Ander schema dan tegenwoordig gebruikt Andere definitie van ernstige aplastische anemie Geen ciclosporine toegevoegd Enige gerandomiseerde studie met een controle-arm zonder interventie Niveau C
Rosenfeld et al. JAMA 2003	Prospectief, single arm 1991-1999	122 Verenigde Staten	Ernstige aplastische anemie: beenmerg cellulariteit <30% en 2 uit 3: * ANC < 500/ul * Reti < 40x10 ³ * Trombo < 20x10 ³ 39% zeer ernstig (ANC<200) Mediane leeftijd 35 jaar 31 patiënten jonger dan 18 jaar	ATGAM 40 mg/kg/d, 4 dagen CsA 12-15 mg/kg/d, 6 maanden, streef CsA spiegel 200-400 ng/ml Methylprednisone 1 mg/kg/d, 2 weken	ORR (transfusie onafhankelijk en ANC > 500/ul): ORR 3 maanden 60% ORR 6 maanden 61% OS na 7 jaar: 55%	Ook pediatrische patiënten Patiënten met respons op 3 maanden hadden 5 jaar OS van 86% (versus 40% bij niet-responders) Na staken ciclosporine trad bij 35% van de responderende patiënten een relaps op. In deze groep werd uiteindelijk 60% langdurig (6-7 jaar) met ciclosporine behandeld Geen controle groep Niveau B

ATGAM in eerste lijn IST (vervolg)

Studie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Opmerkingen
				Follow-up (FU) duur		Kwaliteitsbeoordeling
Scheinberg et al. Haematologica 2009	Prospectief, gerandomiseerd 2003-2005	42 Verenigde Staten	29% zeer ernstige aplastische anemie Mediane leeftijd 25 jaar	ATGAM 40 mg/kg/d, 4 dagen ciclosporine 10-15 mg/kg/dag Vanaf dag 1, gedurende 6 maanden, streef ciclosporine spiegel 200-400 ng/ml waarna afbouwen in 18 maanden Prednison 1 mg/kg/dag, gedurende 10 dagen waarna afbouwen in 7 dagen	ORR 3 maanden 57% ORR 6 maanden 62% OS na 3 jaar: 90%	Ook pediatrie patiënten Relaps na 3 jaar bij 27% Clonale evolutie 9% na 3 jaar Experimentele arm (zelfde behandeling met daaraan toegevoegd sirolimus) toont vergelijkbare uitkomsten Niveau A
Scheinberg et al. NEJM 2011	Prospectief, gerandomiseerd 2005-2010	60 Verenigde Staten	38% zeer ernstige aplastische anemie Mediane leeftijd 37 jaar	ATGAM 40 mg/kg/d, 4 dagen ciclosporine 10-15 mg/kg/d, Vanaf dag 1, tenminste 6 maanden, streef ciclosporine spiegel 200-400 ng/ml Prednison 1 mg/kg/dag, gedurende 10 dagen waarna afbouwen in 7 dagen	ORR 3 maanden 62% ORR 6 maanden 68% OS na 3 jaar: 96%	Ook pediatrie patiënten Relaps na 3 jaar bij 23% Clonale evolutie 21% na 3 jaar Experimentele arm waarin Thymoglobuline werd gegeven i.p.v. ATGAM had significant slechtere respons en overleving Niveau A

Thymoglobuline in eerste lijn IST

Studie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Opmerkingen
				Follow-up (FU) duur		Kwaliteitsbeoordeling
Atta et al. Ann Hemat 2010	Retrospectief 1 centrum	29 Brazilië	Ernstige aplastische anemie: beenmerg cellulariteit <30% en (2/3:) * ANC < 500/ul * Reti <40x10 ³ * Trombo < 20x10 ³ 48% zeer ernstig Mediane leeftijd 21	Thymoglobuline 3.5 mg/kg/dag gedurende 5 dagen ciclosporine 10-15 mg/kg/d, vanaf dag 1, tenminste 6 maanden, streef ciclosporine spiegel 200-400 ng/ml Prednison 1 mg/kg/d, gedurende 10 dagen waarna afbouwen in 7 dagen	ORR 6 maanden: 34.5% OS na 2 jaar: 55%	Historische controle met ATGAM (2 jaar OS 78%) Niveau C
Scheinberg et al. NEJM 2011	Prospectief, gerandomiseerd 2005-2010	60 Verenigde Staten	43% zeer ernstig Mediane leeftijd 31 jaar	Thymoglobuline 3.5 mg/kg/d, 5 dagen ciclosporine 10-15 mg/kg/d, vanaf dag 1, tenminste 6 maanden, streef ciclosporine spiegel 200-400 ng/ml Prednison 1 mg/kg/d, gedurende 10 dagen waarna afbouwen in 7 dagen	ORR 3 maanden 33% ORR 6 maanden 37% OS na 3 jaar: 76%	Ook pediatrie patiënten Relaps na 3 jaar bij 11% Clonale evolutie 14% na 3 jaar Niveau A
Afable et al. Haematologica 2011	Prospectief	20 Verenigde Staten	Mediane leeftijd 55 (19-90)	Thymoglobuline 2.5 tot 4 mg/kg/d, 5 dagen In combinatie met ciclosporine, geen details Gemiddelde follow-up 45 maanden	ORR 3 maanden 40% ORR 6 maanden 45% Overlijden <4 maanden 12% 2 jaar OS inclusief historische ATGAM groep 70%	2 jaar OS inclusief historische ATGAM groep 70% Niveau B

Thymoglobuline in eerste lijn IST (vervolg)

Studie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Opmerkingen
				Follow-up (FU) duur		Kwaliteitsbeoordeling
Marsh 2012 Blood	Prospectief	35 Europa	20% VSAA 54% SAA 26% NSAA Mediane leeftijd 36 jaar (17-75)	Thymoglobuline 3.75 mg/kg/dag gedurende 5 dagen ciclosporine 5 mg/kg/d, vanaf dag 6, tenminste 6 maanden, streef ciclosporine spiegel 150-250 ng/ml	ORR 3 months 34% ORR 6 months 40% OS 2 jaar 68%	Mortaliteit 28.5% Niveau B
Kadia et al. BJH 2012	Prospectieve fase II studie startte in 2015 in patiënten met MDS en AA; resultaten van de 24 AA patiënten worden apart beschreven	24 Verenigde Staten	Ernstige aplastische anemie: beenmerg cellulariteit <30% en (2/3:) * ANC < 500/ul * Hb <8 g/l * Trombo < 20x10 ³ Mediane ANC 400/ul Leeftijd vanaf 15 jaar Mediane leeftijd 55 jaar	Thymoglobuline 3.5 mg/kg/d, 5 dagen ciclosporine 5 mg/kg/d, vanaf dag 6, tenminste 6 maanden, streef ciclosporine spiegel 200-400 ng/ml (Methyl)prednison 1 mg/kg/d, In 28 dagen afbouwen	Cumulatieve ORR 64% OS na 3 jaar 70%	2 patiënten kort na behandeling lost to follow-up Opvallend verschil met eerder gemelde ORR van 92% bij analyse in eerste 13 aplastische anemie patiënten. Niveau C
Li et al. PlosOne, 2013	Retrospectief 1 centrum 2004-2006	51 China	Zeer ernstige aplastische anemie: 55% Mediane leeftijd 18 (5-62) jaar	Thymoglobuline 3.55 mg/kg/dag gedurende 5 days ciclosporine 3 mg/kg/dag	ORR 3 maanden 26% ORR 6 maanden 41% Mortaliteit eerste 3 maanden 20% OS 50% na 5 jaar	uitkomsten van deze studie worden vergeleken met een volgend cohort waar een lagere dosis ATG gedurende 9 dagen wordt gegeven. Niveau C

Thymoglobuline in eerste lijn IST (vervolg)

Studie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling Follow-up (FU) duur	Relevante uitkomstmaten	Opmerkingen Kwaliteitsbeoordeling
Shin et al. Ann Hematol 2013	Retrospectief 2006-2010	53 Korea	Zeer ernstige aplastische anemie; 42% Mediane leeftijd 37 (15-66)	Thymoglobuline 2.5 mg/kg/dag 5 dagen ciclosporine 5 mg/kg/d, vanaf dag 6, tenminste 6 maanden, streef ciclosporine spiegel 150-300 ng/ml (Methyl)prednison 1 mg/kg/d, In 28 dagen afbouwen	ORR 3 months 36% ORR 6 months 45% 7.5% mortaliteit in 2 maanden OS na 5 jaar 84%	Retrospectief Niveau C
Song et al. Leuk Res 2015	Retrospectief 4 centra	62 Korea	Zeer ernstige aplastische anemie; 16% Mediane leeftijd 51 jaar	Thymoglobuline 3.5 mg/kg/dag 5 dagen ciclosporine met streefspiegel 200-400 ng/ml Methylprednison 2mg/kg/dag 5 dagen waarna afbouwen	ORR 3 maanden 43.5% ORR 6 maanden 53.1%	Retrospectief Niveau C
Vallejo et al. Ann. Hematol 2015	Retrospectief, 33 centra, 2001-2012	169 Spanje	zeer ernstige aplastische anemie: 22.5% niet ernstige aplastische anemie: 51% Mediane leeftijd 45 jaar	Thymoglobuline 2.5-4 mg/kg/dag gedurende 5 dagen In combinatie met ciclosporine, geen details Gemiddelde follow up tijd 45 maanden	ORR 3 maanden 62.5% ORR 6 maanden 73.2% Overlijden <4 maanden 12%	Lange termijn OS niet duidelijk. Forse vroege mortaliteit in groep met >50% patiënten met niet ernstige aplastische anemie Onduidelijk waarom deze patiënten met Thymoglobuline werden behandeld, in dezelfde periode ook patiënten met ATGAM en Lymphoglobuline Niveau C

Thymoglobuline in eerste lijn IST (vervolg)

Studie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiënt kenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Opmerkingen
				Follow-up (FU) duur		
Kwaliteitsbeoordeling						
Zhang Exp Hemat 2015	Retrospectief 2003-2012	292 China	zeer ernstige aplastische anemie: 51% Mediane leeftijd 18 jaar	Thymoglobuline 3.5-3.75 mg/kg/d, 5 dagen ciclosporine 6 mg/kg/dag vanaf dag 1, tenminste 6 maanden, streef ciclosporine spiegel 150-250 ng/ml Prednison 1 mg/kg/dag gedurende 14 dagen waarna afbouwen in 7 dagen Follow up: 34 months	ORR 3 maanden 49% ORR 6 maanden 60% Vroege sterfte 5.5% OS na 5 jaar 83%	50% pediatische patiënten Aziatische populatie Niet duidelijk waarom voor Thymoglobuline werd gekozen bij deze patiënten Niveau C
Liu Ann Hematol 2015	Retrospectief, 2005-2013	32 China	zeer ernstige aplastische anemie: 34% Mediane leeftijd 23 jaar	Thymoglobuline 3.5 mg/kg/d, 5 dagen Ciclosporine 3-5 mg/kg/d, vanaf dag 1, streef ciclosporine spiegel 200-250	ORR 3 months 41% ORR 6 months 61% OS na 2 jaar: 83%	Retrospectief >40% kinderen Niveau C

<p>Suzuki et al. Int J Hemat 2016</p>	<p>Retrospectief, 1 centrum</p> <p>1998-2015</p>	<p>22</p> <p>Japan</p>	<p>zeer ernstige aplastische anemie: 45.5%</p> <p>Mediane leeftijd 53 jaar</p>	<p>Thymoglobuline 3.5 mg/kg/dag gedurende 5 dagen</p> <p>ciclosporine 5-6 mg/kg/dag vanaf dag 1, tenminste 6 maanden, streef ciclosporine spiegel 150-250 ng/ml</p>	<p>ORR 3 months 55%</p> <p>ORR 6 months 65%</p> <p>OS na 2 jaar: 90%</p>	<p>68% had bij diagnose aantoonbare PNH kloon</p> <p>Niveau C</p>
<p>Chuncharune e Int J Hemat 2016</p>	<p>Retrospectief, Multicenter</p> <p>2006-2012</p>	<p>97</p> <p>Thailand, China, Taiwan, Maleisië</p>	<p>zeer ernstige aplastische anemie:13%</p> <p>Mediane leeftijd 34 jaar</p>	<p>Thymoglobuline in verschillende doseringen daarnaast ook verschillende andere medicatie</p>	<p>ORR 3 months 6%</p> <p>ORR 6 months 24%</p> <p>OS na 2 jaar: 83%</p>	<p>Retrospectief</p> <p>Niveau C</p>