

Eerstelijnsbehandeling met immuunsuppressieve therapie bij ernstige aplastische anemie: polyklonale antistoffen zijn niet zonder meer inwisselbaar

First-line immunosuppressive treatment for severe aplastic anemia: different polyclonal antibodies are not always interchangeable

C.J.M. Halkes, A. Brand, E. Backes, M.H. van Oers, J.H. Veelken en J.H.F. Falkenburg

Samenvatting

Antithymocyteglobuline (ATG) leidt in combinatie met ciclosporine bij de meerderheid van patiënten met verworven aplastische anemie tot een complete remissie en vormt de standaard eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie. Van oudsher wordt ATG gebruikt dat is verkregen door immunisatie van paarden met humane thymocyten. Sinds juni 2007 wordt het paard-ATG, dat in Europa werd gebruikt, niet meer geproduceerd en is in Nederland alleen ATG geregistreerd dat wordt geproduceerd door immunisatie van konijnen. Uit recent onderzoek is gebleken dat er duidelijke verschillen zijn tussen de verschillende soorten ATG voor wat betreft de effectiviteit bij de behandeling van ernstige aplastische anemie. Behandeling met konijn-ATG leidt in vergelijking tot paard-ATG tot een beduidend lager responspercentage. In dit overzichtsartikel wordt ingegaan op de verschillende studies en de situatie in Nederland.

(Ned Tijdschr Hematol 2012;9:263-70)

Summary

Therapy with antithymocyte globulin (ATG) together with cyclosporin is an effective treatment for patients with acquired aplastic anemia. Horse derived ATG has been used for several decades, but in June 2007, production of horse ATG for Europe was stopped, and only rabbit ATG is used in most European countries. Treatment with rabbit derived ATG, however, appears to be less efficient in the treatment of acquired aplastic anemia compared to horse ATG. In this article clinical data and the current situation in the Netherlands are reviewed.

Auteurs: dhr. dr. C.J.M. Halkes, hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, mw. prof. dr. A. Brand, hematoloog, afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, Leids Universitair Medisch Centrum, mw. drs. E. Backes, coassistent, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, dhr. prof. dr. M.H. van Oers, hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, dhr. prof. dr. J.H. Veelken, hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, dhr. prof. dr. J.H.F. Falkenburg, hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. C.J.M. Halkes, afdeling Hematologie, CR2, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, tel.: 071 526 22 61, e-mailadres: c.j.m.halkes@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: antithymocyteglobuline, ATG, aplastische anemie, immuunsuppressieve therapie, weesgeneesmiddel

Key words: antithymocyte globulin, ATG, aplastic anemia, immunosuppressive treatment, orphan drug

Inleiding

Verworven ernstige aplastische anemie (SAA) is een ziektebeeld dat wordt gekenmerkt door een hypocellulair beenmerg en pancytopenie. Het betreft een zeer zeldzame ziekte met een incidentie in Europa en Noord-Amerika van ongeveer 2 per miljoen per jaar.¹ Curatie kan worden bereikt met een allogene stamceltransplantatie. Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor het ondergaan van een allogene stamceltransplantatie als eerstelijnsbehandeling, kunnen langdurige remissies worden bereikt met immuunsuppressieve therapie (IST). IST gebaseerd op antithymocytenglobuline (ATG) in combinatie met ciclosporine leidt, afhankelijk van de leeftijd en ernst van de SAA, bij 60 tot 70% van de patiënten tot een hematologische respons.² Van oudsher wordt ATG gebruikt, geproduceerd door immunisatie van paarden (paard-ATG, in Europa Lymphoglobuline en in Amerika ATGAM). Lymphoglobuline wordt sinds juni 2007 niet meer geproduceerd en is sinds 2008 in het grootste deel van Europa, waaronder Nederland, niet meer beschikbaar. Daarom is in Nederland alleen nog ATG geregistreerd dat is gemaakt door immunisatie van konijnen (konijn-ATG; Thymoglobuline en Thymocytenglobuline). Thymoglobuline was voor 2008 gereserveerd als tweedelijnsbehandeling bij refractoriteit of terugval na paard-ATG met een respons van respectievelijk 30% en 65%.^{3,4} Sinds 2008 worden patiënten ook in eerste lijn behandeld met Thymoglobuline. Recentelijk is er twijfel ontstaan of dit konijn-ATG wel gelijkwaardig is aan paard-ATG bij de behandeling van ernstige aplastische anemie.⁵ Dit overzichtsartikel gaat in op de vraag of er vanuit kan worden gegaan dat verschillende soorten ATG gelijkwaardig zijn bij de behandeling van verworven ernstige aplastische anemie.

ATG-producten

ATG wordt geproduceerd door een paard of konijn te injecteren met een mix van humane thymuscellen of een T-ALL-cellijn (Jurkat). De hierna geogste polyklonale paard- of konijnantistoffen zijn deels huumaanspecifiek, worden op vergelijkbare wijze gezuiverd en verwerkt, en zouden met vergelijkbare specificiteit antigenen op T-cellen herkennen. De antistofkarakteristieken zijn vanzelfsprekend verschillend. ATG wordt onder andere gebruikt als krachtige immuunsuppressieve behandeling bij (stamcel)trans-

plantaties en ernstige aplastische anemie. Van de 2 vormen van paard-ATG, Lymphoglobuline en ATGAM, is sinds 2008 alleen ATGAM (geproduceerd door Pfizer) nog beschikbaar. Dit middel is niet geregistreerd in de meeste Europese landen, maar wordt in de Verenigde Staten gebruikt. Twee vormen van konijn-ATG zijn geregistreerd in Europa. Thymoglobuline (konijn-ATG) wordt geproduceerd door Sanofi/Genzyme en Thymocytenglobuline wordt geproduceerd door Fresenius. Het laatstgenoemde preparaat wordt gemaakt door konijnen te injecteren met jurkatcellen, terwijl bij de 3 andere soorten ATG gebruik wordt gemaakt van humane thymocyten. In het algemeen wordt verondersteld dat konijn-ATG per toegediende hoeveelheid een sterker immuunsuppressief effect heeft, meer specifiek T-cellen depleteert en minder 'batch-to-batch'-variëteit kent dan paard-ATG. In *Tabel 1* staan de meest gangbare doseringen die van de verschillende types ATG worden gebruikt.

Behandeling van SAA met paard-ATG

Gerandomiseerde studies in de jaren tachtig van de vorige eeuw toonden aan dat het toevoegen van ciclosporine aan de behandeling met paard-ATG het aantal hematologische responsen verhoogde tot 60-70% bij patiënten met een ernstige aplastische anemie.² Hoewel deze behandeling wordt gekenmerkt door een mortaliteit die in oudere studies gedurende de eerste 3 maanden ongeveer 10% bedroeg en de terugvalincidentie tussen 30-40% ligt, is de driejaarsoverleving in recente Amerikaanse en Europese studies groter dan 90%.^{2,5-7} Pogingen om het responspercentage en de overlevingsduur te verhogen door toevoegen van onder andere Sirolimus, G-CSF en Cellcept hebben tot op heden geen succes gehad.⁶⁻⁸ Deze studies bevestigen echter bij vele honderden patiënten wel de effectiviteit van zowel Lymphoglobuline (paard-ATG dat werd gebruikt in Europa) en ATGAM (paard-ATG dat wordt gebruikt in de Verenigde Staten) als basis van de IST.

Behandeling van SAA met konijn-ATG

Thymoglobuline

In 2009 werd door het 'MD Anderson Cancer Centre' een kleine prospectieve studie gepubliceerd waarin 5 dagen Thymoglobuline 3,75 mg/kg werd gecom-

Tabel 1. Verschillende soorten antithymocytenoglobuline (ATG) als eerstelijnsbehandeling bij aplastische anemie.

ATG-merknaam	Cellen voor immunisatie	Gebruikte diersoort	Dosering
ATGAM	humane thymocyten	paard	40 mg/kg/dag * 4 dagen
Lymfoglobuline	humane thymocyten	paard	15 mg/kg/dag * 5 dagen
Thymoglobuline	humane thymocyten	konijn	3,75 mg/kg/dag * 5 dagen
Thymocytenoglobuline	Jurkat T-ALL-cellijn	konijn	5 mg/kg/dag * 5 dagen

bineerd met ciclosporine en G-CSF als eerstelijnsbehandeling van patiënten met ernstige aplastische anemie. Dit leidde bij 12 van de 13 patiënten tot een hematologische respons (5 complete remissie en 7 partiële remissie) met een totale overleving na 1 jaar van 92%.⁹ Exclusiecriteria voor deelname aan deze studie was de aanwezigheid van een actieve infectie, waardoor het de vraag is of dit een goede representatie is van patiënten met een ernstige aplastische anemie. Recentelijk werden de definitieve resultaten van deze studie gepubliceerd.¹⁰ Het totale aantal patiënten met aplastische anemie was uitgebreid naar 24, waarvan er 14 een respons hadden na Thymoglobuline (64%). De auteurs hadden geen verklaring voor het verschil in responspercentage tussen het eerst gepubliceerde cohort (94%) en de later toegevoegde patiënten (18%).

De meeste ervaring met Thymoglobuline is beschreven als behandeling voor patiënten die refractair zijn of een terugval hebben na behandeling met paard-ATG. In een Italiaanse multicentrumstudie werden 30 patiënten (gemiddelde leeftijd 19 jaar, range tussen 2-67) die transfusieafhankelijk bleven na behandeling met paard-ATG, behandeld met Thymoglobuline 3,5 mg/kg/dag gedurende 5 dagen in combinatie met G-CSF en ciclosporine.⁴ Na mediaan 95 dagen (range 14-377) was 77% van de patiënten (23 van de 30) transfusieonafhankelijk. De tijd tussen de eerste en tweede ATG-behandeling was relatief kort (151 dagen mediaan, range 58-361), waardoor een deel van deze responsen mogelijk nog toe te schrijven was aan het eerder toegediende paard-ATG. Een 'National Institutes of Health' (NIH)-analyse bij 22 paard-ATG-refractaire patiënten, die na mediaan 205 dagen werden behandeld met Thymoglobuline als

tweede lijn, toonde slechts een hematologische respons bij 27% van de patiënten.³ Gegevens over patiënten die na falen of terugval na konijn-ATG een tweede maal konijn-ATG ontvingen ontbreken (nog).

Vergelijkende studies tussen paard-ATG en Thymoglobuline als eerstelijnsbehandeling

Studies met een historische controlegroep

Tot heden zijn 5 retrospectieve vergelijkende studies naar de effecten van paard-ATG en het konijn-ATG Thymoglobuline als eerste behandeling voor aplastische anemie patiënten gepubliceerd (zie Tabel 2, pagina 266). Alle studies hadden een historische controlegroep. In een studie uit Korea bleek de respons na paard-ATG en Thymoglobuline na 6 maanden niet significant te verschillen (52% versus 48%).¹¹ Een studie uit Spanje toonde eveneens geen verschil (48% versus 46%).¹² Voor beide studies geldt dat het percentage hematologische responsen na paard-ATG relatief laag is ten opzichte van studies in grotere cohorten en dat niet duidelijk wordt gemaakt op grond waarvan de beslissing werd genomen om een patiënt met paard-ATG dan wel Thymoglobuline te behandelen. Een Braziliaanse studie vergelijkt een cohort patiënten tussen 2006 en 2008 met Thymoglobuline behandeld met een historisch cohort tussen 2000 en 2005 behandeld met paard-ATG. Na paard-ATG was er een hoger percentage hematologische respons na 6 maanden (60% versus 35%), alsmede een betere overleving na 2 jaar (78% versus 55%).¹³ Deze studie is bekritiseerd, omdat de gemiddeld toegediende dosis Thymoglobuline (2,5 mg/kg/dag) lager was dan de algemeen gebruikelijke dosering

Tabel 2. Vergelijkende studies Thymoglobuline en paard-antithymocytenoglobuline (ATG).

Studie	Patiënten Leeftijd	Behandeling	Vroege mortaliteit	Aantal responsen na 6 maanden	Overleving	Recidief percentage
retrospectief ¹¹ 1994 - 2007 Korea single center	(V)SAA 15-78	ATGAM 40 mg/kg/dag, 4 dagen (n=29) <i>versus</i> Thymoglobuline 3,5 mg/kg/dag 5 dagen (n=33)	8% (eerste 3 maanden in gehele groep)	52% 48%	82% (2 jaar, gehele groep)	onbekend
retrospectief ¹² 2003-2008 Spanje multicenter keuze van soort ATG door arts gepubliceerd als abstract	(V)SAA 1-66	Lymphoglobuline 15 mg/kg/dag 5 dagen (n=29) <i>versus</i> Thymoglobuline 2,5 mg/kg/dag 5 dagen (n=72)	geen toxiciteit van behandeling gemeld	48% 46%	onbekend	onbekend
retrospectief ¹³ cohort (2006-2008) met historisch controlecohort (2000-2005) Brazilië single center	(V)SAA 1-66	Lymphoglobuline 15 (range 10-21,4) mg/kg/dag 5 dagen (n=42) <i>versus</i> Thymoglobuline 2,5 (range 1,5-3) mg/kg/dag 5 dagen (n=29)	11,9% (eerste 60 dagen) 24,1% (eerste 60 dagen)	60% 35% [#]	78% (2 jaar) 55% (2 jaar) ^{##}	36% 30%
prospectief ¹⁴ tussen 2005 en 2009 en historisch controlecohort tussen 1996 en 2010 Verenigde Staten single center	(V)SAA 3-80	ATGAM 40 mg/kg/dag 4 dagen (n=67)^a <i>versus</i> Thymoglobuline 3,5 mg/kg/dag 5 dagen (n=20)^a	9% (3 maanden) 10% (3 maanden)	58% 45%	76% (2 jaar, gehele groep)	5% 16%
prospectief ¹⁵ tussen 2008 en 2010 en historisch controlecohort tussen 2000 en 2008 Nederland	(V)SAA 18-63	Lymphoglobuline 15 mg/kg/dag 5 dagen (n=13) <i>versus</i> Thymoglobuline 5 mg/kg/dag 5 dagen (n=9)	0% (6 maanden)	69%	100% (1 jaar)	onbekend
prospectief ⁵ gerandomiseerd in VS tussen 2005 en 2010 single center	(V)SAA 2-77	ATGAM 40 mg/kg/dag 4 dagen (n=60) <i>versus</i> Thymoglobuline 3,5 mg/kg/dag 5 dagen (n=60)	0% (3 maanden) 5% (3 maanden)	68% 37% [*]	96% (3 jaar) 76% (3 jaar) ^{**}	28% (3 jaar) 11% (3 jaar)

[#] p=0,05, ^{##} p=0,03 versus Lymphoglobuline, ^{*} p<0,001 versus ATGAM, ^{**} p=0,04 versus ATGAM, SAA=ernstige aplastische anemie, VSAA=zeer ernstige aplastische anemie.

Tabel 3. Vergelijkende studies Thymocytenglobuline (ATG-F) en paard-antithymocytenglobuline (ATG).

Studie	Patiënten Leeftijd	Behandeling	Vroege mortaliteit	Aantal responsen na 6 maanden	Overleving	Recidief percentage
prospectief gerandomiseerd ¹⁷ Rusland 1991-2000	(V)SAA 2-71	Lymphoglobuline 12 mg/kg/dag 5 dagen (n=30) <i>versus</i> ATG-F 5 mg/kg/dag 5 dagen (n=32)	13% (6 maanden) 22% (6 maanden)	73%* 53%**	83% (1 jaar) 78%	onbekend
prospectief gerandomiseerd ¹⁸ China 2000-2003	(V)SAA 2,5-18	ATGAM 160 mg/kg (n=15) <i>versus</i> ATG-F 40 mg/kg (n=17)	onbekend	93% 47%***	onbekend	onbekend

*Dit betreft de maximale respons, geen specifieke respons na 6 maanden gegeven, ** p<0,05 versus Lymphoglobuline, *** p<0,01 versus ATGAM
SAA=ernstige aplastische anemie, VSAA=zeer ernstige aplastische anemie, ATG-F=ATG Fresenius (Thymocytenglobuline).

(3,5 of 3,75 mg/kg/dag). Een Amerikaanse cohortstudie waarbij tussen 2005 en 2009 20 patiënten werden behandeld met 3,5 mg/kg/dag toonde een groter aantal responsen (45%). Dit was niet significant verschillend van de 58% hematologische respons verkregen in een historisch cohort dat vanaf 1996 werd behandeld met paard-ATG.¹⁴ Opvallend aan deze analyse is dat er een overlappende periode lijkt te zijn waarin patiënten of met paard-ATG dan wel met Thymoglobuline werden behandeld. De tweejaarsoverleving voor de gehele groep in deze studie is met 76% lager dan die in recente Amerikaanse en Europese studies wordt bereikt, mogelijk gerelateerd aan het feit dat een deel van de historische controlegroep voor 2000 werd behandeld. In het Leids Universitair Medisch Centrum werden vanaf 2008 9 volwassen patiënten met een ernstige aplastische anemie zonder geschikte verwante donor behandeld met Thymoglobuline in een relatief hoge dosering (5 mg/kg/dag gedurende 5 dagen). Na 6 maanden was de respons 33% vergeleken met 69% in een historische controlegroep behandeld tussen 2000 en 2007 met paard-ATG als eerste lijn.¹⁵ Een prospectieve Europese studie van de 'EBMT aplastic anemia working party', waarin 35 patiënten

zijn behandeld met Thymoglobuline, toont een lager responspercentage en een kortere overleving aan na Thymoglobuline ten opzichte van een historische controlegroep.¹⁶ Recentelijk werd van deze studie een update gepresenteerd (J. Marsh, Barcelona, november 2011). De tweejaarsoverleving bleek 56% in de Thymoglobulinegroep en 84% in de historische controlegroep (p=0,001).

Gerandomiseerd onderzoek met paard-ATG en Thymoglobuline

Thymoglobuline (konijn-ATG) heeft in vergelijking met paard-ATG een meer specifiek anti-T-celeffect en op basis van in-vitrotesten werd verondersteld dat het de ontwikkeling van regulatoire T-cellen faciliteert. Met als hypothese dat behandeling met konijn-ATG daarom zou leiden tot meer responsen in vergelijking met paard-ATG, is het NIH in 2005 een studie gestart waarin werd gerandomiseerd tussen paard-ATG en Thymoglobuline.⁵ In eerste instantie was alemtuzumab nog als derde behandelmogelijkheid toegevoegd, maar na 16 patiënten die met alemtuzumab waren behandeld, werd deze groep op advies van de 'Data Safety Monitoring Board' (DSMB) ge-

sloten in verband met hoge toxiciteit en lage effectiviteit. In augustus 2011 werden de resultaten van deze studie gepubliceerd.⁵ Zes maanden na start van de behandeling bleek de Thymoglobulinegroep een significant lagere respons te hebben (37%) dan de paard-ATG-groep (68%). Ook bleek een significant lagere driejaarsoverleving (76% versus 96%). De auteurs concluderen dat Thymoglobuline als eerstelijnsbehandeling voor aplastische anemie inferieur is ten opzichte van paard-ATG.

Thymocytenoglobuline (ATG-Fresenius/ATG-F)

Er zijn 2 studies gepubliceerd waarin werd gekeken naar de effectiviteit van het konijn-ATG Thymocytenoglobuline (ATG-F, Tabel 3, pagina 267). In een Russische studie bij kinderen met verworven aplastische anemie (gepubliceerd als abstract) werd gerandomiseerd tussen ATGAM (160 mg/kg) en ATG-F (40 mg/kg). Beide middelen werden gecombineerd met ciclosporine.¹⁷ Na 6 maanden was het percentage hematologische responsen 93% in de ATGAM-groep en 47% in de ATG-F-groep ($p < 0,01$). Met betrekking tot de directe toxiciteit werd gemeld dat 1 patiënt in de ATGAM-groep binnen een maand overleed aan een *Aspergillus*-infectie. Er wordt in het abstract geen uitspraak gedaan over recidiefpercentage en langere termijnoverleving. In een Chinese gerandomiseerde studie werd Lymphoglobuline (60 mg/kg) vergeleken met ATG-F (25 mg/kg).¹⁸ Beide behandelingen werden gecombineerd met ciclosporine, 'granulocyte macrophage colony-stimulating factor' (GM-CSF) en erythropoëtine (EPO). De infectiegerelateerde mortaliteit binnen 6 maanden was respectievelijk 13% en 22%. De percentages responsen na 6 maanden waren respectievelijk 73% en 53% ($p < 0,05$). Op basis hiervan wordt ATG-F als inferieur beschouwd voor de behandeling van aplastische anemie en is het dan ook niet opgenomen in bijvoorbeeld de recent verschenen Britse richtlijnen.¹

Alternatieve immuunsuppressieve behandelingen als eerstelijnsbehandeling

Hoge dosis cyclofosfamide

Tussen 1996 en 2008 werden 44 patiënten met (V) SAA in het Johns Hopkins instituut behandeld met

hoge doses cyclofosfamide (50 mg/kg/dag gedurende 4 dagen), met profylactisch G-CSF en zonder ciclosporine.¹⁹ Hoewel behandeling met cyclofosfamide (in combinatie met ciclosporine) in een eerder gepubliceerde kleinere studie geassocieerd was met een hoge incidentie van invasieve schimmelinfecties, bleek de toxiciteit in de Hopkins-studie mee te vallen (1 van de 44 patiënten overleed in de eerste 3 maanden).^{19,20} Het responspercentage was 71% met een mediane tijd tot respons van 5 maanden. Slechts 2 van de 31 responderende patiënten hadden een terugval (6,5%) en de tienjaarsoverleving was 88%.¹⁹ Het NIH heeft een studie geopend waarin een lagere dosis cyclofosfamide wordt onderzocht (30 mg/kg/dag gedurende 4 dagen; <http://clinicaltrials.gov>: NCT 01193283)

Alemtuzumab

Er zijn 'case reports' en 1 fase II-studie beschreven over de effectiviteit van alemtuzumab als IST bij SAA.²¹ Deze kleine Italiaanse fase II-studie bij 11 SAA-patiënten toonde bij 5 patiënten een complete respons en bij 3 een partiële respons. Zoals eerder beschreven, werd de derde groep in de Scheinberg-studie (alemtuzumab 10 mg per dag gedurende 10 dagen) na inclusie van 16 patiënten op advies van de DSMB gesloten. In een recent overzicht gebaseerd op deze en 2 andere NIH-studies bleek de respons op alemtuzumab in de eerste lijn 19% ($n=16$), bij patiënten met een terugval na eerdere respons op ATG 56% ($n=25$) en bij patiënten met refractaire ziekte 37% ($n=27$).²² Voor zowel alemtuzumab en cyclofosfamide is daarom op dit moment buiten studieverband geen plaats bij de eerstelijnsbehandeling van ernstige aplastische anemie.

Conclusie

Op basis van de gerandomiseerde studies van Mashan en Zheng en de gerandomiseerde studie van Scheinberg kan worden geconcludeerd dat bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met verworven ernstige aplastische anemie, beide konijn-ATG-preparaten resulteren in een respons die inferieur is aan de respons die wordt verkregen met paard-ATG. De totale overleving na ATG-F is niet bekend, maar de totale overleving na Thymoglobuline is in de meeste studies inferieur aan de totale overleving na behandeling

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De behandeling van verworven ernstige aplastische anemie (SAA) bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie bestaat uit immuunsuppressieve therapie met antithymocytenoglobuline (ATG) in combinatie met ciclosporine.
2. Uit verschillende studies is gebleken dat het ATG dat wordt geproduceerd door immunisatie van paarden effectiever is dan ATG dat wordt geproduceerd door immunisatie van konijnen. Aangezien paard-ATG leidt tot meer responsen en een betere totale overleving, heeft paard-ATG de voorkeur boven konijn-ATG als eerstelijnsbehandeling van SAA.
3. Behandeling met ATG bij aplastische anemie dient plaats te vinden in gespecialiseerde centra met ervaring op het gebied van gestandaardiseerde zorg en follow-up van deze patiëntengroep.

met paard-ATG. Voor wat betreft Thymoglobuline wordt dit ondersteund door de prospectieve EBMT-studie en een Braziliaanse cohortstudie. Studies waarin dit verschil niet wordt gezien, worden gekenmerkt door een relatief lage respons na paard-ATG, zijn alleen als abstract gepubliceerd of maken niet duidelijk op grond waarvan patiënten met paard- dan wel konijn-ATG werden behandeld. Gezien de ervaring in het Leids Universitair Medisch Centrum lijkt niet te verwachten dat het ophogen van de dosis konijn-ATG tot een betere respons zal leiden. Deze uitkomsten onderschrijven het gegeven dat er niet automatisch vanuit kan worden gegaan dat op verschillende manieren geproduceerde polyklonale antistoffen op dezelfde manier kunnen worden ingezet. Dit vormt een probleem bij zeldzame ziekten zoals SAA, waarbij het werkingsmechanisme van ATG-behandeling onbekend is en op surrogaatparameters (T-celdepletie) wordt gevaren.

Gevolgen voor de situatie in Europa en Nederland

In juli 2011 publiceerde de 'EBMT Working Party Severe Aplastic Anemia' een brief, waarin werd gesteld dat bij patiënten met een ernstige aplastische anemie die niet in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie de preferentiële behandeling bestaat uit paard-ATG in combinatie met ciclosporine.²³ Tegelijkertijd is contact opgenomen met Pfizer (producent van ATGAM, het paard-ATG dat in Amerika wordt gebruikt) en de 'European Medicines Agency' (EMA) om paard-ATG beschik-

baar te krijgen in Europa. Wanneer paard-ATG niet beschikbaar is, stelt de 'Working Party' dat behandeling met konijn-ATG te prefereren is boven geen behandeling. In Nederland heeft het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) van de situatie op de hoogte gebracht. Paard-ATG (ATGAM, Pfizer) is te bestellen via Pfizer Nederland. Zie voor aanvullende informatie hierover ook de mededeling op de NVvH-site (www.hematologienederland.nl/node/592). Omdat de kosten voor paard-ATG driemaal hoger zijn dan die voor konijn-ATG en de behandeling moet worden bekostigd vanuit het ziekenhuisbudget, heeft de NVvH samen met het SKION de vergoedingsstatus aangekaart bij het College voor Zorgverzekeringen.

Referenties

1. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009;147:43-70.
2. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporine A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003;101:1236-42.
3. Scheinberg P, Nunez O, Youn NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2006;133:622-7.
4. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1999;107:330-4.
5. Scheinberg P, Nunez OR, Weinstein BR, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 2011;365:430-8.

6. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2011;117:4434-41.
7. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica* 2009;94:348-354.
8. Scheinberg P, Nunez O, Wu CO, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol* 2006;133:606-11.
9. Garg R, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Phase II study of rabbit antithymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2009;23:1297-1302.
10. Kadia TM, Borthakur G, Garcia-Manero G, et al. Final results of the phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, ciclosporin, methylprednisone, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2012;157:312-20.
11. Chang MH, Kim KH, Kim HS, et al. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia. *Eur J Haematol* 2009;84:154-9.
12. Vallejo C, Montesinos P, Rosell A, et al. Comparison between lymphoglobuline- and thymoglobuline-based immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anemia. *Blood* 2009;114:3194, abstract.
13. Atta EH, Dias SP, Marra VL, et al. Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol* 2010;89:851-9.
14. Afable MG, Shaik M, Sugimoto Y, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. *Haematologica* 2011;96:1269-75.
15. Halkes CJ, Veelken JH, Falkenburg JH. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2011;365:1842-3.
16. Marsh J, on behalf of the EBMT Severe Aplastic Anemia (SAA) Working Party. Prospective phase 2 pilot study of rabbit antithymocyte globulin with ciclosporin for patients with acquired aplastic anaemia and matched pair analysis with patients treated with horse ATG and ciclosporin. 27th Annual Meeting of the European Group for Blood and marrow Transplantation; Paris, France; April 3-6, 2011: 208, abstract.
17. Maschan MA, Novichkova G, Baidildina DD, et al. Horse ATG (ATGAM) versus rabbit ATG (Fresenius) for treatment of aplastic anaemia in children: results of prospective double-blind randomized single-centre trial. *Abstract Bone Marrow Transplant* 2004;1S:S27.
18. Zheng Y, Liu Y, Chu Y. Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): a prospective comparison of four different regimens. *Experimental Hematology* 2006;34:826-31.
19. Brodsky RA, Chen AR, Dorr D, et al. High-dosed cyclophosphamide for severe aplastic anemia: long-term follow-up. *Blood* 2010;115:2136-41.
20. Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:1554-9.
21. Risitano AM, Selleri C, Serio B, et al. Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anaemia and single-lineage marrow failure: a pilot study and a survey from the EBMT WPSAA. *Br J Haematol* 2010;148:791-6.
22. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naïve, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. *Blood* 2011;119:345-54.
23. Marsh J. Rabbit ATG for aplastic anaemia treatment: a backward step? *Lancet* 2011;378:1831-3.

Ontvangen 31 mei 2012, geaccepteerd 17 augustus 2012.