



***Acquired aplastic anemia:
a best available treatment guideline for
Dutch Childhood Oncology Group centers***

**This study is developed in close collaboration with the
EWOG-AA Group,
and the EWOG-SAA 2009 protocol committee**

Disclaimer

Treatment protocol

This DCOG protocol is for treatment purposes only, and should not be copied, redistributed or used for any other purpose. The procedures in this DCOG protocol are intended only for use by pediatric oncologists in carefully structured settings where appropriate standards of care can be met. The pediatric oncologist responsible as mentioned in the Protocol should be consulted first before using or attempting any procedure as described in this DCOG protocol unless this procedure is already part of the standard treatment.

Ziekte commissie Beenmergfalen

- Dr. R.Y.J. Tamminga (voorzitter)
- Dr. M. Bierings
- Dr. M.M. van den Heuvel-Eibrink

Protocolcommissie Aplastische Anemie

- Dr. Ch. M. Zwaan (voorzitter)
Erasmus MC/ Sophia Kinderziekenhuis
Afdeling Kinderoncologie
Postbus 2060
3000 CB ROTTERDAM
E-mail: c.m.zwaan@erasmusmc.nl
Tel: +31-10-7036691
Fax: +31-10-7031134
- Dr. F.J. Smiers, LUMC
- Drs. W.A. Kors, VUMC
- Drs. K.M.J. Heitink-Polle, UMCU

Reference Pathologists

- Prof. Dr. J.G. van den Tweel
- Dr. R.J. Leguit

STICHTING KINDERONCOLOGIE NEDERLAND

RAAD VAN TOEZICHT

Prof. Dr. R. Pieters, voorzitter
Dr. M.B. Bierings
Prof. Dr. H.N. Caron
Prof. Dr. R.M. Egeler
Prof. Dr. P.M. Hoogerbrugge
Dr. E.S.J.M. de Bont
Prof. Dr. G.J.L. Kaspers

RAAD VAN BESTUUR

Dr. J.G. de Ridder-Sluis

LABORATORIUM

Dr. V. de Haas, Hoofd Laboratorium
Dr. E. Sonneveld, plv Hoofd Laboratorium

TRIALBUREAU

Dr. H. de Groot, Statisticus
Drs. W. Mahabier, Trialmanager

INDEX

1.0 Acquired Aplastic anemia in children: background	5
1.1. Classification of acquired AA	5
1.2. Differentiation from related disorders	5
1.3. Treatment of AA	7
2.0 Rationale for a Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) study	13
2.1 Background	13
2.2 Aims of this study	14
3.0 Diagnosis of acquired AA	15
4.0 Treatment guidelines for acquired AA at initial diagnosis	17
4.1 General supportive care guidelines for AA	17
4.2. Treatment options for AA at initial diagnosis	18
4.3. Treatment after response assessments at day +120 and day +180	21
4.4. Prevention of relapse and relapse during or shortly after CsA tapering	22
4.5. CsA-dependency	22
5.0 Stem cell transplantation	23
5.1 HLA-identical sibling transplantation	23
5.2 Other donors	24
6.0 Follow-up	25
6.1 Post stem-cell transplant	25
6.2 Follow-up for patients treated with IST	25
7.0 Treatment guidelines for acquired AA at relapse	26
8.0 Ethical aspects	26
Appendix 1. SPC ATG	30
Appendix 2. SPC Cyclosporine	35
Appendix 3. SPC methylprednisolone	48
Appendix 4. Advies Supportive Care Commissie	65
Appendix 5. SKION richtlijn PNH	68
Appendix 6. Add-on studie	75

1.0 Acquired Aplastic anemia in children: background

Aplastic anemia (AA) is defined as pancytopenia in combination with a hypocellular bone marrow. The bone marrow is often characterized by replacement of healthy marrow cells by fat tissue, as well as lymphocytosis.¹ Most acquired aplastic anemia is the result of immune-mediated destruction of hematopoietic stem cells causing pancytopenia, which can be successfully treated with either immunosuppressive therapy or hematopoietic stem-cell transplantation.²

To diagnose AA, at least 2 of the following criteria must be present³:

- hemoglobin <100g/l ~ 6 mmol/l
- platelet count <50x10⁹/l
- neutrophils < 1500x10⁶/l.

AA may be subdivided in inherited bone marrow failure syndromes versus acquired AA. Acquired AA may be secondary to chemical exposure, viral infections or specific immune diseases in some cases, but most frequently no cause can be identified. Fuhrer et al. have described the etiology of AA in 213 children, and found toxic causes in 4% of children, hepatitis in 9%, other viral causes in another 7%, and idiopathic AA in 80%.⁴ The pathophysiology of idiopathic aplastic anemia is known to be immune-mediated, with active destruction of blood-forming cells by lymphocytes.¹ Inherited forms of bone-marrow failure, such as Fanconi anemia, need to be excluded before a diagnosis of acquired AA can be made.

1.1. Classification of acquired AA

AA can be classified into moderate (MAA), severe (SAA) and very severe (VSAA), based on the peripheral blood values, as originally described by Camitta (Table 1).⁵

Table 1. Classification of AA.

	Moderate (MAA)	Severe (SAA)	Very severe (VSAA)
Bone marrow cellularity	Hypocellular marrow	<25%	<25%
Absolute neutrophil count	>500x10 ⁶ /l <1500x10 ⁶ /l	<500x10 ⁶ /l	<200x10 ⁶ /l
Platelets	>20x10 ⁹ /l <100x10 ⁹ /l	<20x10 ⁹ /l	<20x10 ⁹ /l
Reticulocytes (normal = 25-120x10 ⁹ /l)	<40x10 ⁹ /l	<20x10 ⁹ /l	<20x10 ⁹ /l

1.2. Differentiation from related disorders

Bone marrow aspirations and trephine biopsies from AA patients characteristically show a hypocellular marrow without signs of myelodysplasia (MDS), and usually with an increase of marrow fat and remaining lymphocytosis. However, different from adults, myelodysplastic syndrome (MDS) in children is also frequently characterized by a hypocellular marrow, making the differentiation between hypocellular MDS and AA sometimes difficult.⁶ MDS is characterized by the presence of dysplastic megakaryopoiesis, an increase and left shift in erythrocyte progenitors, and a decrease in myelopoiesis.⁷ In particular, the presence of patchy dispersed islands of hyperplastic erythrocyte progenitors (left shift) might favor a diagnosis of MDS over AA (Baumann I, personal communication, 2006). It may also be necessary to repeat the trephine biopsy or to perform bilateral biopsies to increase the reliability of a correct diagnosis. Especially small trephine biopsies may not show patchy areas with islands of erythropoiesis, hence obscuring a correct diagnosis of MDS.

Clonal abnormalities may or may not be present at initial diagnosis both in AA as well as in MDS, although a large clone of monosomy 7 or 5q- is probably more suggestive of MDS than of AA. It remains questionable whether reported cases of AA with clonal abnormalities should not be classified as hypoplastic MDS. In such cases one could consider repeating the trephines as mentioned above. In one study, 4% of typical AA patients (n=176) diagnosed with trephine biopsies were reported to have clonal cytogenetic abnormalities at diagnosis.⁸ These abnormalities may disappear spontaneously or may disappear after immunosuppressive treatment (IST), without compromising survival.⁹ However, newly developing clonal aberrations after treatment may be associated with progression to MDS/AML.¹⁰⁻¹²

Newer techniques may focus on demonstrating typical immunological changes, such as T-cell receptor oligoclonality in AA cases.¹³ However, in a recent study by De Vries et al. such changes were not exclusively linked to cases diagnosed as AA. Moreover, there is now evidence that patients with MDS may respond to IST, further complicating the distinction between AA and hypoplastic MDS. Clearly, most of these developments need further validation and can currently only be performed on research basis. This means that we are mainly dependent on morphological evaluation of both the marrow aspirate as well as trephine biopsies to differentiate the 2 conditions. For this reason central morphology review has been organized in the Netherlands, and in difficult cases we can be provided with further expertise from the EWOG group.

A negative *mitomycin-C test* (or DEB test) is needed in all cases to rule out Fanconi Anemia, even in case of absence of other clinical features indicative of Fanconi Anemia (note: in case of strong suspicion of Fanconi anemia a negative mitomycin C test may not be sufficient, and a mitomycin-C test on fibroblasts may be required, as mosaicism may obscure a correct diagnosis).¹⁴

Differentiation from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) requires peripheral blood flowcytometry for glycosphosphoinositol-linked cell surface membrane proteins (*CD55/CD59*). PNH is clinically associated with intravascular hemolysis, nocturnal hemoglobinuria, thrombosis and marrow failure, and is caused by a mutation in the *PIG-A* (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class A) gene in the hematopoietic stem cell, rendering cells susceptible to complement-mediated hemolysis. Patients with AA often have small PNH-clones, but do not display the characteristic clinical phenotype of PNH.¹⁵ Clone size is an important predictor of clinical symptoms, especially considering the risk for thrombosis.¹⁶ The DCOG has separate guidelines for patients with the clinical phenotype of PNH, which are attached to this protocol. Patients with small PNH-clones should be followed-up at regular intervals for potential progression/evolution of these clones, and/or development of the clinical phenotype of PNH.

In a minority of cases, loss-of-function mutations in telomerase complex genes may underlie disease development.²

1.3. Treatment of AA

Treatment first of all depends on the severity of the disease:

- MAA is treated with immunosuppression, and, even in case of an available HLA-identical donor, transplantation is usually reserved for refractory cases.
- In more severe cases of AA, stem cell transplantation (SCT) is the treatment of choice in case an HLA-identical sibling donor is available. Otherwise immune suppression is the preferred mode of treatment. Given that IST may result in a partial remission only, and the late effects of SCT are limited given that only a moderate dose of cyclophosphamide is used for conditioning, the preferred treatment option for newly diagnosed patients with SAA or VSAA is SCT with an HLA-identical sibling donor. However, unrelated donor transplantation is usually reserved for refractory cases, poor responders to IST, or relapsing AA. We here discuss the respective treatment options in more detail. Hence in the absence of a HLA-identical sibling donor, IST is the preferred treatment option.

HLA-identical stem cell transplantation

HLA-identical sibling SCT is the treatment of choice in patients with SAA and VSAA and an available HLA-identical donor, as it provides definite cure for the disease. Nowadays, survival rates of approximately 90% have been reported after SCT.¹⁷⁻¹⁹ In a recent pediatric study, children with SAA experienced a 5-year survival of 96% (n=27), versus 89% for VSAA (n=40) after HLA-identical sibling SCT.⁴ Conditioning is ATG/cyclophosphamide based, or consists of single-agent cyclophosphamide.^{4,20} It has been shown that the combination of methotrexate and cyclosporine to prevent graft-versus-host disease is more efficacious than cyclosporine or methotrexate alone.^{21,22}

Unrelated donor stem cell transplantation

Although in the past unrelated donor SCT was characterized by a high morbidity and mortality due to graft rejection, graft-versus-host disease and infections,²³⁻²⁵ recently more encouraging data have been published.²⁶

Kojima et al. describe the results of 154 patients with SAA undergoing unrelated donor SCT in Japan with a median age of 17 years (range 1-46 years). Seventy-nine patients had fully matched unrelated donors - the others had 1 or 2 mismatches. The 5-year overall survival was 56%, but dependent on age: patients under 20 years of age had a pOS of 69% vs. 45% in older patients. Early or late graft rejection occurred in 11% of patients.²⁷ Bacigalupo et al. reported the results of unrelated donor SCT using reduced intensity conditioning in 38 patients with a median age of 14 years (range 3-37 years). The 2-year survival was 73%, with 84% in younger patients below 14 years of age.²⁸ Vassiliou et al. reported on 8 children with non-response to immunosuppressive treatment using alternative donor SCT, and all children were alive median 32 months after SCT.²⁹ No significant differences in survival were found by Kennedy et al. when comparing results of unrelated with related transplants (89% versus 93%) in a pediatric population.³⁰ More recently Inamoto et al showed no difference in survival between alternative and HLA identical donor transplantation in an adult population (survival 81%).³¹ Perez-Albuerne et al. summarize the results on 195 children with acquired SAA who underwent unrelated donor transplantation between 1989 and 2003.³² 5-year probabilities of overall survival after HLA-A, -B, -C, -DRB1 matched and mismatched transplants adjusted for donor and recipient age were 57% and 39%, respectively (P = 0.008).

Given these improvements in outcome after unrelated donor SCT, this may be the preferred treatment in patients who are refractory or who are poor responders to one course of IST. A distinction should be made between good partial response (GPR) and poor partial response (PPR). A GPR is defined as an ANC ≥ 1000 - $<1500 \times 10^6/l$, platelet count ≥ 50 - $<150 \times 10^9/L$, and a hemoglobin > 6.0 mmol/l, versus a PPR which is defined as ANC ≥ 500 - $<1000 \times 10^6/l$ or a platelet count between ≥ 20 - $<50 \times 10^9/L$ and a hemoglobin > 6.0 mmol/l. Unpublished data (personal communication Fuhrer and Niemeyer et al., 2008) suggest that a patient with a PPR 4 months post IST has very little chance to convert to a GPR or even CR either spontaneously or after a second course of IST. This was also shown in a recent study from Japan, where the failure free rate for non-responders with IST was only 9.5%, versus $>80\%$

for those transplanted with an unrelated donor, although there was no difference in overall survival.³³ In contrast, patients with a GPR have a fair chance to convert to a CR with or without an additional course of IST. Given these improved outcome data and new insight in the prognosis of partial responders, we feel that an unrelated donor search has to be initiated soon after a diagnosis of AA has been made, in case no HLA-identical donor is available. The decision to go to bone marrow transplant should be considered 4 month after IST for non-responders or Poor Partial Responders, if a 10/10 or 9/10 matched unrelated donor or a 5/6 or 6/6 cord blood donor is available. In all other cases, or in patients with a good partial response to IST, one might consider a second IST-course, or alternative donor transplants such as haplo-identical SCT.

A difficult and different group of patients is that with cyclosporine dependence > 2 years. It is left to the treating physician and bone marrow transplant centre whether such a patient is eligible for bone marrow transplant or not.

Conditioning regimen

The conditioning regimen for HLA-identical sibling transplants historically comprised both ATG and cyclophosphamide. However, the results of HLA identical SCT without ATG in the preparation regimen do not seem to differ in survival nor in risk of rejection.^{21,34} We therefore will not use ATG in patients who have not yet been heavily transfused (arbitrarily set at less than 10 transfusions prior to transplant) in the HLA identical donor setting.

For alternative donor transplants the eligible patients usually have received many transfusions, resulting in a higher chance of rejection due to sensibilization, and a higher chance of opportunistic infections due to being immune-compromised during a prolonged period of time. The conditioning regimen in those patients will contain ATG and Fludarabine. Appropriate antifungal prophylaxis is part of the standard supportive care in those patients. Viral reactivations will be monitored closely after bone marrow transplant.

Table 2. Conditioning Regimen (V)SAA for HLA id or MUD transplant

Type of donor	Regimen	Dose	On days (prior to reinfusion)
HLA identical donor	Cyclophosphamide	50 mg/kg/day	Day -5-4-3-2
Matched Unrelated Donor	Cyclophosphamide	50 mg/kg/day	Day -5-4-3-2
	ATG	2.5 mg/kg/day	Day -7-6-5-4
	Fludarabine	30 mg/m ²	Day -8-7-6-5-4

Immunosuppressive therapy

Immunosuppressive therapy (IST) is the treatment of choice for patients without an available HLA-identical donor. This modality was developed after observations of autologous recovery following graft failure in transplanted patients.²⁰ The use of ATG for AA was first demonstrated in 2 prospective studies, when compared with supportive care only.^{35,36} In subsequent studies, the addition of cyclosporine to the IST regimen was studied, and the 3-drug regimen showed superior results to ATG combined with steroids alone (response rate 70% vs. 46% at 6 months, respectively).³⁷ This superiority was also shown for patients with MAA.³⁸ Hence, the combination of cyclosporine with ATG is nowadays considered the gold standard of IST for AA. In general, approximately 70% of patients respond to IST after 1 course.^{18,39} Response, however, is often defined as transfusion independent, and hence does not necessarily imply that the patient is cured. Many patients remain cyclosporine dependent after IST or develop a relapse, although there are no well-established data on the number of patients that are cured with sufficiently long follow-up (at least 10 years). In a recent study, patients with VSAA responded better than patients with SAA (best response after 1 year of 69% vs. 44%),

which translated in a survival difference (5-year survival 93 vs. 81%).⁴ Responses in SAA/VSAA may be classified as described in Table 2.

Horse versus rabbit ATG

Thymocyte immune-globulins can be divided in products harvested from horses immunized with human thymocytes (lymphocyte-globulin or ALG; Lymphoglobuline® from Genzyme), or from rabbits (anti-thymocyte immune-globulins; Thymoglobuline® from Genzyme, or ATG-Fresenius®). These anti-sera result in prolonged depletion of T-cells, which may result in eradication of the aberrant clone involved in the auto-immune process of AA. The only product registered for use in AA in the Netherlands is the horse-derived ALG Lymphoglobuline. However, this product has been taken of the market, and hence is no longer available in Europe. There is one other horse-ALG product from Pfizer (Atgam®), but this product is not registered in Europe. The rabbit ATG Thymoglobulin has a label for prevention of rejection after organ transplantation, but is not registered for use in AA. There are limited data on the use of this rabbit ATG to treat AA. First there are reported differences in the mechanism of action with regards to the effect on regulatory T-cells, in fact such T-cells are upregulated by rabbit but not by horse ATG.⁴⁰ Two recent studies describe re-treatment of patients after failure of the first IST course, using rabbit-ATG as second-line treatment.^{41,42} In the first study, the overall response rate was 30% in patients who were refractory to horse-ALG, and 65% in patients who had relapsed following horse-ALG.⁴¹ In the other study, overall response, defined as transfusion independence, was achieved in 23/30 (77%) patients after a median time of 95 days (range 14-377). No significant safety issues occurred in either of the studies. A recent study in which rabbit ATG was used, however, suggests that rabbit ATG may be less effective than horse ALG (OS 81 versus 66%).⁴³ Side-effects of these compounds include serum sickness, infusion-related side-effects, anaphylaxis, and thrombocytopenia. There are some hints that rabbit ATG (thymoglobuline) may result in a slightly higher rate of EBV lymphoproliferative disease. There are still insufficient data on the other rabbit ATG (from Fresenius) – a drug produced by sensitizing the animals against Jurkat-cells. Given the fact that Lymphoglobuline has been taken of the market, we currently have no other choice than the off-label use of rabbit ATG (Thymoglobulin).

Prognostic factors and response to IST

In the recent pediatric study by Fuhrer et al., children with VSAA showed a better response to IST than children with SAA.⁴ In earlier studies, the opposite was usually the case – i.e. less severe cases responded better. This may have changed due to better supportive care and more intensive immunosuppression.⁴⁴ In most patients, response to IST has been obtained within 3-4 months – and only few cases respond after this time-period.³⁹ Outcome for non-responders is generally worse than for responders.³² Children with CR after IST have a 5-year survival of 100%, partial responders of 97% (95% CI 92-100%), versus 67% for non-responders (48-86%).⁴

Within the EWOG-AA group it was felt that we needed to further differentiate between patients with a poor partial response (PPR) and those with a good partial response (GPR), as described above. This is important, as patients with a good partial response may receive a second course of IST, whereas patients with a poor partial response are preferably treated with a matched unrelated donor.

Table 3 summarizes the response criteria after IST, including the criteria for PPR and GPR.

Table 3. Response assessment after IST

Response should at least be determined on the following time-points after starting IST: day 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240 and 300.

Responses	Criteria
Complete	<i>All criteria given below need to be fulfilled for CR:</i> - No transfusion support* - Hemoglobin, normal according to age and gender [#] : • 0.5-2 years of age: 10.5g/dl ~ 6.5 mmol/l • 2-14 years of age: 11.5 g/dl ~ 7.2 mmol/l • 15-18 years of age - girls: 12.0 g/dl ~ 7.5 mmol/l; • 15-18 years of age – boys: 13.0 g/dl ~ 8.1 mmol/l - Neutrophils $\geq 1500 \times 10^6/l$ [#] - Platelets $\geq 150 \times 10^9/l$ [#]
Good partial response	<i>All criteria given below need to be fulfilled for PR:</i> No transfusion support* Self-sustained hemoglobin > 6.0 g/dl ~ 3.8 mmol/l Neutrophils $\geq 1000 - < 1500 \times 10^6/l$ [#] Platelets $\geq 50 - < 150 \times 10^9/l$ [#]
Poor partial response	<i>All criteria given below need to be fulfilled for PR:</i> No transfusion support* Self-sustained hemoglobin > 6.0 g/dl ~ 3.8 mmol/l Neutrophils $\geq 500 - < 1000 \times 10^6/l$ [#] Platelets $\geq 20 - < 50 \times 10^9/l$ [#]
None	Not qualifying for any of the above

* Defined as the first day these criteria are met with a minimum of 28 days after the last red blood cell or platelet transfusion.

[#] PR and CR should sustain over a minimum of 3 consecutive complete blood counts over at least a 4-week period.

Growth factors and their use in immunosuppressive therapy

GCSF has been added to the immunosuppressive regimen with the aim to shorten the duration of neutropenia, and to improve the rate and response to immunosuppressive therapy. There has been one randomized trial addressing the benefit of GCSF, which showed an increase in the number of patients with adequate neutrophil responses, and a shorter duration of neutropenia, but no difference in hematological response rate or overall survival.⁴⁵ In a Japanese study, patients receiving ATG, danazol and cyclosporine were randomized for GSCF (35 vs. 34 patients).⁴⁶ GCSF did not result in better outcome in this small study. The hematological response rate at 6 months was even somewhat lower in the GCSF treated group. There was no difference in the number of febrile episodes.

GCSF use has been associated with an increased risk of developing secondary MDS/AML with monosomy 7 in patients with AA from Japan.^{12,47} This may also have been related to the relatively high dosages (10 microgram/kg or higher) and long duration (>1 year) of GCSF treatment in these studies. A study from the Italian group, however, did not find evidence for an increased risk with GCSF use⁴⁸, nor did another retrospective study from Japan.⁴⁹ Moreover, no GCSF receptor mutations were detected in the patients who developed MDS/AML.⁵⁰ Hence, the risk may be population dependent, or be secondary to the underlying refractory disease, which in itself is a risk factor for clonal evolution. Based on these considerations, in this protocol use of GCSF will be restricted to patients with severe neutropenia, and the duration of GCSF administration will be limited.

Partial responses to IST

Responses to IST are usually relatively slow, and often incomplete. In patients with a CR, CsA must be continued until day 180, after which it can be tapered slowly (dose-reduction of 10% per month). In patients with a GPR, CsA may be continued without tapering for another 4 months post-day 180, to allow further improvement of blood counts. If a CR is subsequently reached at day 300, one may consider tapering CsA as mentioned above; if this is not successful the patient may develop CsA dependence. In cases with relapse a 2nd IST course should be considered. Patients who are non-responders or who have a PPR, which may be determined as early as day +120 following the start of IST, will be eligible for a MUD-SCT, in case a 9/10 or 10/10 matched unrelated donor is available, or a well-matched cord blood donor (5/6 or 6/6).

Cyclosporine A dependence

CsA dependence may become evident when trying to taper CsA, which then results in decreasing blood counts. This is often reversible after re-escalating the dose of CsA to the original level. The aim is to identify the lowest dose of CsA at which the blood levels remain stable. In a paper describing the long-term follow-up of AA patients, Frickhofen et al. showed that approximately 26% of patients had CsA dependent remissions, after an initial response to first- or second line IST.¹¹ In 5 patients, CsA could finally be tapered and stopped after 5.5-8.7 years, whilst 6 other patients were still treated 9.7-12 years after their first IST course. Bacigalupo et al. reported a 38% actuarial probability of discontinuation of cyclosporine – again showing that most patients needed prolonged immune suppression.¹⁸ Saracco et al. reported CsA-dependence in 18% of responders.⁵¹ Probability of discontinuing CsA was 60.5% at 10 years; a slow CsA tapering schedule was performed in 84% of patients; the cumulative incidence of relapse was 16% at 10 years. Relapse risk was significantly associated with rapid CsA discontinuation: 60% compared to 7.6% in the slow tapering group. Hence, at least a subgroup of children responding to IST will not experience full recovery of peripheral blood values and become CsA dependent. However, many of these patients do become transfusion-independent, which is an important goal to achieve. Patients without full recovery need to be followed carefully for late clonal evolution (see below). Some patients in whom CsA has been stopped may show drops in counts during episodes of infection, and immediate re-treatment with CsA may prevent full-blown relapse. Within the EWOG-AA group it was decided not to consider CsA dependence as an event for failure-free survival, and to define CsA dependence when a patient is still in need of CsA 2 years after the initial IST course.

Non-responders to IST

Approximately 30% patients do not respond to IST. In non-responders, as well as patients with a poor partial response, several options exist:

- Re-treatment with IST: this has been reported to result in 64% transfusion independent hematopoiesis in primary non-responders, of which approximately 2/3 were complete responses and 1/3 partial responses.⁵² Responses were slow, and lasted longer than 6 months in 25% of patients. Nine of 16 non-responders that were re-treated remain in CCR after a median of 109 months. Re-treatment is usually performed 3-6 months after initial IST. Patients were usually switched from a horse to a rabbit-derived product, which did not give rise to serious safety problems.^{41,42} Given the unavailability of horse ALG this is no longer possible. There are very scarce data on repeating IST courses using the same antithymocyte globulin.
- Another option is to choose for a matched unrelated donor (MUD-) SCT. This depends heavily on the availability of a well-matched donor, and the general condition of the patient. Prognosis tends to decline with an increasing HLA-barrier that needs to be bridged. However, given the better outcome results for patients with MUD-SCT, as described earlier in this chapter, there is a tendency to transplant patients who did not

- Finally, more experimental treatment options are available, for instance using cyclophosphamide. However, a randomized trial between regular IST and cyclophosphamide/cyclosporine was stopped because of excessive toxicity in the cyclophosphamide arm.⁵³ Brodsky et al. have shown that cyclophosphamide may be beneficial as salvage treatment.⁵⁴ Other agents are under investigation, such as alemtuzumab, sirolimus and mycophenolate mofetil (see www.clinicaltrials.gov), but they should preferably be given in the context of a clinical trial. Sirolimus, for instance, did not improve results of IST.⁵⁵ In such patients we advise to contact the study committee for advice.

Relapses after IST

Relapse following IST occurs relatively frequently, and may only become apparent when tapering cyclosporine A. If the patient responded to a prior course of IST this may be repeated, but in selected cases with a well-matched unrelated donor, SCT may be the treatment of choice.

Fuhrer et al. described relapse in almost 10% of children, of which 7 relapsed after cessation of cyclosporine A, and the others during continued cyclosporine A treatment.¹⁰ Tichelli et al. report a 25% relapse rate in 89 patients responding to the 1st course of IST. Eighteen patients were retreated with ATG, with a response rate of 61%.⁵² Schrezenmeier et al. found an actuarial risk of relapse after IST of 35%, which was dependent on the time interval between initial diagnosis and response to IST; i.e. rapid responders had a higher risk of relapse.⁵⁶ It was also noted that more patients relapsed after a long time interval between initial diagnosis and first immunosuppressive treatment. Approximately 50% of patients responded to re-treatment with IST. Successful re-treatment after relapse predicted relatively good survival of 86%, versus 49% in non-responders.

Scheinberg et al. describe a cohort of 77 patients with an overall response rate at 6 months of 74% (57/77); the cumulative incidence of relapse at 10 years was 33%, and the median time to relapse was 558 days.⁵⁷

Clonal evolution after IST

Clonal evolution following IST has been described.⁵⁸ Fuhrer et al. described 4 patients with AML which developed 3-19 months after IST, however, in 2 of these patients an aberrant clone (-7; 5q-) was detected in diagnostic material.¹⁰ Tichelli et al. describe a high frequency of late clonal evolutions, i.e. in 34 of 139 patients, including: myelodysplasia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and, infrequently, solid tumors.⁵² Socie et al. compared the risk of secondary malignancies between IST and transplantation, and found 5% after IST vs. 1% after SCT.⁵⁹ Schneiberg et al. report a cumulative incidence of evolution after IST of 8.5%; all 3 such events occurring in partial responders.⁵⁷

Cytogenetic abnormalities may either be present at diagnosis and persist during treatment, or occur de novo following IST. In some patients these abnormalities are transient. In general, they are regarded as a risk factor for malignant transformation. The most frequent aberrations are monosomy 7 and trisomy 8. One study suggested that evolving trisomy 8 in patients with AA does not carry a very poor prognosis, and mainly occurs in patients with chronic CsA use, whereas the development of monosomy 7 is a high-risk factor.⁶⁰ The potential relationship with GCSF administration is discussed elsewhere in this introduction.¹²

2.0 Rationale for a Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) study

2.1 Background

It is assumed that approximately 5-10 children per year are diagnosed with acquired AA in the Netherlands, although so far no nation-wide registration has been conducted.

Until now, these patients were treated according to guidelines provided by the Hematology/Oncology Working Party of the Dutch Pediatric Association, or according to institutional guidelines. In general, allogeneic bone marrow transplantation was advised in case of an available HLA-identical sibling donor, or immunosuppressive treatment if no donor was available. The data from transplanted patients were collected by the transplant centers, and forwarded to the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) by the transplant centers. No central registry or nation-wide treatment protocol was enforced.

In 2006, the Dutch Childhood Oncology Group installed a Disease Committee for Bone-Marrow Failure. The committee was requested to come up with an approach for bone marrow failure (including AA) for the participating DCOG centers.

The protocol committee sought contact with other groups that were actively involved in treating AA in children, including the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Until recently, the EBMT had an open phase III study for AA (study SAA-G-CSF; ISRCTN41980964), which was prematurely closed after recruiting 205/340 planned subjects. Currently there are only several phase II studies available, which can be found on www.clinicaltrials.gov or through the EBMT website (www.ebmt.org), but there is no open phase III study, certainly not aimed at the enrollment of children only. The Children's Oncology Group (COG) does not perform studies in AA as bone marrow failure is excluded because it is not a malignant disease.

The EWOG group (European Working Group of MDS and JMML in Childhood; www.ewog-mds.org) also showed interest to start a pediatric protocol for AA. This has several potential advantages, including: 1. this study will be restricted to children with AA; 2) the EWOG group runs a protocol for pediatric MDS, which often presents with a hypocellular bone-marrow. Distinction between hypocellular MDS and AA is difficult, and central review of morphology and cytogenetics in one datacenter will boost our knowledge in this respect; 3) the EWOG has an existing infrastructure in Europe, and a EWOG-AA study can in this way be easily implemented as a European study.

Currently, a draft EWOG-SAA 2009 protocol has been circulated, but it will take some time before this protocol can be implemented. This protocol will include a standard treatment for AA in children, as currently no clinical relevant questions can be formulated which would justify a randomized clinical trial. However, the EWOG-SAA 2009 protocol will probably follow the same set-up as the EWOG-MDS study, which means that the primary objectives are biology-driven questions, rather than a protocol providing a best available treatment guideline.

In the DCOG AA protocol committee we felt that our primary aim was to provide an integrated treatment approach for children with AA in the Netherlands. Biology driven research studies may be added to such a protocol. Therefore we drafted a DCOG protocol, summarizing 'best available treatment guidelines'. They are, however, completely in line with the EWOG-SAA 2009 study, with the aim to add the data from the Dutch patients to the EWOG-AA database.

2.2 Aims of this study

Primary objective

To provide a standardized best available treatment guideline for children with aplastic anemia diagnosed in the Netherlands

Secondary objectives

- a. To develop a nation-wide registry on pediatric aplastic anemia at the DCOG trial office including data on all patients diagnosed with AA in the Netherlands in children below 19 years of age, and to add these data to the EWOG-AA database
- b. To improve the quality of the diagnosis of aplastic anemia by setting up a standardized central review process of blood and bone marrow smears and trephine biopsies
- c. To build up a cell bank at the DCOG laboratory from left over material from peripheral blood and bone marrow for further research and add-on studies

BEST AVAILABLE TREATMENT GUIDELINES

3.0 Diagnosis of acquired AA

1. For the differential diagnosis of AA, as well as the differentiation between acquired and inherited AA, please refer to the attached document entitled "diagnostiek beenmergfalen".

Minimum diagnostic peripheral blood criteria which raise suspicion to diagnose AA, consist of the following, of which at least 2 need to be present³:

- hemoglobin <10.0g/dl ~ 6 mmol/l
- platelet count <50x10⁹/l
- neutrophils < 1500x10⁶/l.

AA can be classified into moderate (MAA), severe (SAA) and very severe (VSAA), based on the peripheral blood values, as originally described by Camitta et al. (Table 4).⁵

Table 4. Classification of severity of AA.

	Moderate (MAA)	Severe (SAA)	Very severe (VSAA)
Bone marrow cellularity	Hypocellular marrow	<25%	<25%
Absolute neutrophil count	>500x10 ⁶ /l <1500x10 ⁶ /l	<500x10 ⁶ /l	<200x10 ⁶ /l
Platelets	>20x10 ⁹ /l <100x10 ⁹ /l	<20x10 ⁹ /l	<20x10 ⁹ /l
Reticulocytes (normal = 25-120x10 ⁹ /l)	<40x10 ⁹ /l	<20x10 ⁹ /l	<20x10 ⁹ /l

2. Minimal diagnostic requirements to diagnose acquired AA include:

- bone marrow aspiration and trephine biopsy. The discrimination between hypocellular MDS and AA may be difficult on the first aspirate and biopsy. It is advised to *repeat bilateral trephine biopsies in 2-4 weeks* before proceeding to treatment in all patients. Repeated bone marrow assessments may also be necessary to rule out spontaneous recovery of hematopoiesis after a viral infection.
- cytogenetics, including FISH for monosomy 7. In case of a cytogenetic clone a diagnosis of hypocellular MDS may be preferred over AA.
- a negative mitomycin-C test on PB lymphocytes (or, in case of a clinical phenotype suggestive of FA, a negative test on fibroblasts)
- exclusion of other inherited bone marrow failure syndromes
- flow cytometry for CD55/CD59 in erythroid cells (before red cell transfusion !!) or granulocytes to detect small PNH clones associated with AA, and to rule out frank PNH.

3. All patients in whom a diagnosis of acquired AA is suspected should be registered at the central office of the DCOG (basis-registratie), and the "pre-CRF bone-marrow failure/MDS" should be send to the DCOG by the site data management as soon as possible.

4. Bone marrow as well as peripheral blood should be send to the central laboratory for centralized morphological review, using the same logistics as for leukemia patients. Left-over material will be banked for add-on studies.

5. The DCOG will organize the central review of the trephine biopsies by the review pathologists. As soon as the review of the smears and the trephine biopsies has been completed the physician will be notified and the patient may be allocated to the AA protocol in case of an unequivocal diagnosis of AA.

6. Perform HLA-typing of the index-patient and the family

7. Perform further laboratory research on the cause of AA once the diagnosis is anticipated.

8. Determine EBV viral load.

Most cases of acquired AA are idiopathic, but the following data and test results should be collected to rule out underlying causes:

Table 5. Causes of acquired aplastic anemia

History for exposure to drugs and /or chemicals	Irradiation cytotoxic agents benzene chloramphenicol NSAIDs furosemide anti-epileptics gold (and many others).
Viral infections	EBV Hepatitis (A, B, C, seronegative cases) HHV-6 Parvo-B19 (often red cell aplasia only)
Immune diseases	HIV SLE Thymoma and thymic carcinoma GVHD in immunocompromised host
Pregnancy	Pregnancy test if clinically indicated
Hypothyroidism	Thyroid function testing
Anorexia nervosa/starvation	
Infections	Q-fever, Legionnaires' disease TBC and other mycobacterium infections

4.0 Treatment guidelines for acquired AA at initial diagnosis

4.1 General supportive care guidelines for AA

4.1.1. Blood products/transfusions:

In case of anemia or thrombocytopenia the standard leukocyte-depleted blood products should be used. In addition, we advise to use irradiated blood products, unless the patient has lymphocyte counts of $>500 \times 10^6/l$ and/or is not treated with immunosuppressive therapy. When available, the use of single-donor products is preferred over multiple donors products. We advise to use Parvo B-19 negative blood products until the results of serologic testing for Parvo-B19 are available. Parvo B-19 negative blood products should be continued in case the patient is sero-negative.

There is one report showing that a restrictive platelet transfusion policy in AA is possible, with a transfusion threshold of $<5 \times 10^9/l$ platelets in stable patients, and $5-10 \times 10^9/l$ in patients with fever or hemorrhagic signs.⁶¹ It has to be stressed that this concerned a study in adults only. However, in most DCOG centers it was already current practice to only transfuse platelets based on clinical signs of bleeding. Therefore, the use of prophylactic platelet transfusions can be restricted, and provided only for indications such as operations, punctures, trauma and/or clinical bleeding symptoms.

4.1.2. In patients with neutropenia ($<500 \times 10^9/l$) the use of prophylactic antibiotics (selective gut decontamination) and/or antifungals (aimed at candida and aspergillus) is strongly advised, according to institutional guidelines. In case of febrile neutropenia, IV antibiotics should be given.

4.1.3. Antifungal medication (azoles) interfere with cyclosporine as they significantly increase the cyclosporine plasma levels - therefore during the addition or withdrawal of azoles the cyclosporine blood levels need to be checked frequently until a new steady state has been reached. Other drugs may also interfere with cyclosporine plasma levels, for instance macrolide antibiotics.

4.1.4. Patients treated with immunosuppressive therapy should receive cotrimoxazole prophylaxis against pneumocystis carinii (15/3 mg/kg, QD, 3 days per week).

4.1.5. The use of growth factors may be considered in patients with very low granulocyte counts (ANC $<200 \times 10^6/l$) when a decision to transplant the patient has been made. In addition, growth factors may be used in case of very severe infections where neutrophil recovery is considered essential for cure. Growth factors are also used routinely in IST treatment courses for patients with neutrophil counts below $200 \times 10^6/l$. Prolonged use (>1 year) of high-dose GCSF must be restricted, given the risk for clonal evolution as discussed above.

4.1.6. In patients with severe life-threatening infections and deep neutropenia ($<100 \times 10^6/l$), please consider the use of granulocyte transfusions (according to the DCOG guidelines for granulocyte transfusions).

4.2. Treatment options for AA at initial diagnosis

Treatment for AA depends on the severity of the disease:

4.2.1. *Moderate AA:*

In case of moderate AA at first a 'watch and wait' strategy is initiated, with regular follow-up of peripheral blood values. In case of progression, patients may be treated according to the guidelines for SAA/VSAA. In case of persisting MAA with transfusion dependency we advise to treat with IST, as specified below.³⁸

4.2.2. *Severe and very severe AA:*

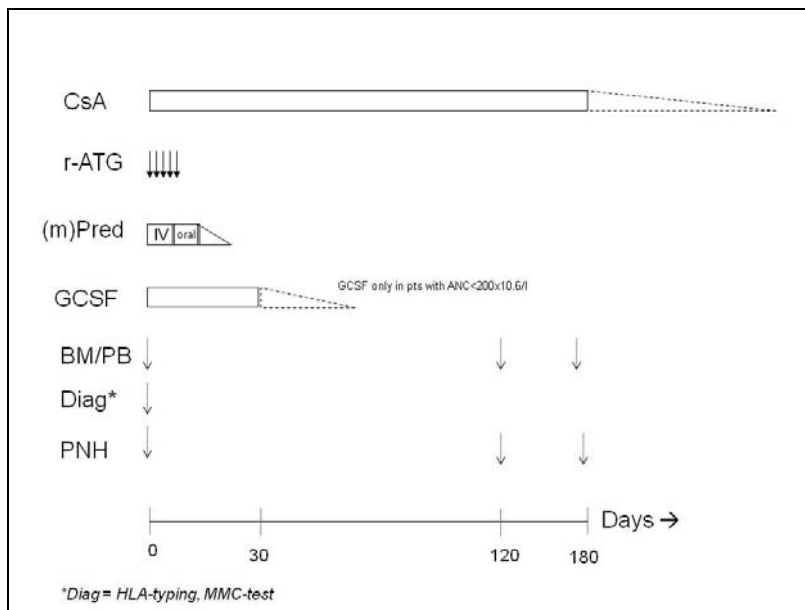
a. In case of an available HLA-identical sibling donor the patient should be referred to a transplant center to undergo stem cell transplantation. Meanwhile supportive care should be provided as described earlier.

b. In case an HLA-identical donor is not available, the patient will be treated with immunosuppressive therapy according to Bacigalupo et al., which is nowadays considered standard treatment for this disease, and which includes GCSF.^{18,62}

4.2.3. The standard IST treatment (see also Figure 1) schedule consists of:

- rabbit ATG (Thymoglobuline[®]) 3.75 mg/kg/day in 6-8 hours IV for 5 consecutive days. Infusion-related side-effects should be prevented with anti-histamines and methylprednisolone (see below).
- CsA 5 mg/kg once daily, orally, for at least 6 months, after which it should be slowly tapered (see below) in patients who have achieved a CR, or continued in patients with a GPR. Through CsA levels need to be checked regularly, and should be in the 200-400 ng/ml range when using a polyclonal assay, or in the 150-250 ng/ml range when using a monoclonal assay. Tapering of CsA treatment is discussed below.
- Methylprednisolone 1 mg/kg/day IV for 5 days, as a 30 min. infusion shortly before the first and subsequent ATG infusions. Patients with infusion-related side-effects may need additional dosages of methylprednisolone (1-2 mg/kg IV) during the ATG infusion. Methylprednisolone is also given to reduce the likelihood of serum-sickness.
- From day 6-14 use oral prednisolone 1 mg/kg/day divided in 3 dosages. At day 14 start tapering the dose by 50% every 5 days, until it stops at day 29.
- GCSF 5 µg/kg s.c., once daily, will be given to patients with granulocyte counts below $500 \times 10^6/l$, until day 28. If there is a granulocyte response ($ANC > 500 \times 10^6/l$, at at least 2 consecutive checks), the dose may be tapered by lengthening the injection interval from 24 to 48 hrs, and subsequently to 72 hrs., after which it may be stopped. In case the patient has persistent neutropenia after day +28, the dose of GCSF should be increased to 10 µg/kg s.c., once daily. If a dose-increase does not result in neutrophil recovery at day +56, the GCSF may be stopped. GCSF therapy should not last longer than 100 days in total.

Figure 1. Standard IST course for patients with AA.



4.2.4. Immune-suppressive treatment may cause specific side-effects, such as

1) Methylprednisolone:

- Arrhythmias and/or circulatory collapse may occur with rapid IV administration, slow administration may diminish this risk.
- Steroid-induced diabetes mellitus
- Hypertension
- Gastritis, hence consider prophylaxis according to institutional guidelines
- Hypocortisolism, in case of stress following tapering and/or stopping of methylprednisolone consider hydrocortisone substitution/stress dosage.

2) Rabbit ATG:

- Phlogistic reactions and/or allergic reactions with skin rash, asthma or wheezing, hypotension, fever and rigors are possible during infusion. Hence, pulse-rates, blood pressure and temperature should be frequently monitored during infusion. These infusion-related side effects should be prevented by pre-treatment with anti-histamine drugs and methylprednisolone.
- Despite steroid use serum sickness may occur, which is a disease associated with tenderness and swelling of the joints, pleuritis and pericarditis, and typically appears between day 7 and day 15 following ATG treatment.

3) Cyclosporine:

- CsA may influence the metabolism of other drugs, such as azoles, macrolide antibiotics, anti-epileptic drugs.
- CsA may cause hyperproliferation of the gums, as well as hypertrichosis
- CsA may give renal function abnormalities, including hypertension, tubulopathy leading to magnesium loss and reduced glomerular filtration.
- CsA use may be complicated by RPLS (reversible posterior leuco-encephalopathy syndrome; also referred to as PRES), which usually presents itself with convulsions, and is probably related to CsA-induced hypertension. This gives specific abnormalities on MRI. These children usually remit spontaneously, and CsA may slowly be re-introduced after recovery.

For more details see also the Summary of Product Characteristics of these drugs in the appendices to this protocol.

Table 6. Flow-chart for patients to be treated with IST

<u>IST</u>	Prior to transfusion	SAA suspected 1st BM examination	Interval between 1. and 2. BM examination	2. BM examination which confirms SAA	IST: day 0	IST: day 30 (+/- 4 days)	IST: day 60 (+/- 4 days)	IST: day 90 (+/- 7 days)	IST: day 120 (±7 DAYS)	IST: day 180 (±7 DAYS)	IST: day 240 (±7 DAYS)	IST: day 360 (±7 DAYS)
CBC	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MCV, HbF	x											
Chemistry panel	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x
Informed consent		x										
Virology (diagnostics)		x										
Thyroid function		x										
Pregnancy test (if indicated)		x										
Central review of trephine and BM aspirate by DCOG		x		x								
Send to DCOG 5 ml heparinized BM, 10 ml heparinized PB		x		x					x	x	x	x
Cytogenetic examination		x		x					x	x	x	x
HLA typing of patient (high resolution) and family		x										
Exclude Fanconi anemia (DEB testing) and other CBMF disorder		x										
Test for PNH clones	x								x	x	x	x
EBV viral load		x			x	x	x	x	x			

4.2.5. Response criteria after IST

To evaluate response the following investigations should be performed:

- a complete blood count (CBC) should be performed monthly after the start of IST, hence at day +30, 60, 90, 120, 150 and 180.
- a bone marrow aspirate and trephine biopsy should be performed at day +120 and day +180 (4 and 6 months) after the start of IST.

The response is assessed as described in **table 7** below. In addition we will collect the first date at which a platelet count of $100 \times 10^6/l$ is reached.

Responses	Criteria
Complete	<i>All criteria given below need to be fulfilled for CR:</i> - No transfusion support* - Hemoglobin, normal according to age and gender [#] : • 0.5-2 years of age: 10.5g/dl ~ 6.5 mmol/l • 2-14 years of age: 11.5 g/dl ~ 7.2 mmol/l • 15-18 years of age - girls: 12.0 g/dl ~ 7.5 mmol/l; • 15-18 years of age – boys: 13.0 g/dl ~ 8.1 mmol/l - Neutrophils $\geq 1500 \times 10^6/l$ [#] - Platelets $> 150 \times 10^9/l$ [#]
Good partial response	<i>All criteria given below need to be fulfilled for PR:</i> No transfusion support* Self-sustained hemoglobin > 3.8 mmol/l Neutrophils $\geq 1000 - < 1500 \times 10^6/l$ [#] Platelets $\geq 50 - \leq 150 \times 10^9/l$ [#]
Poor partial response	<i>All criteria given below need to be fulfilled for PR:</i> No transfusion support* Self-sustained hemoglobin > 3.8 mmol/l Neutrophils $\geq 500 - < 1000 \times 10^6/l$ [#] Platelets $\geq 20 - < 50 \times 10^9/l$ [#]
No response	Not qualifying for any of the above

* Defined as the first day these criteria are met with a minimum of 28 days after the last red blood cell or platelet transfusion.

[#] PR and CR should sustain over a minimum of 3 consecutive complete blood counts over at least a 4-week period.

4.3. Treatment after response assessments at day +120 and day +180

Response is formally assessed at day +120 following the start of IST, as most responses occur within 3-4 months, and the number of patients responding later than day 120 is limited.

After evaluation at day +120, four different response categories can be distinguished, which determine how to proceed:

- Non-responders: these patients should be discussed with a stem-cell transplant center to perform a matched-unrelated SCT, defined as a 9/10 of 10/10 unrelated donor, or a 6/6 or 5/6 unrelated cord blood. These patients have a risk for mortality due to complications, and therefore should be grafted as soon as possible.
- Poor partial responders: these patients should be discussed with a stem-cell transplant center to perform a matched-unrelated SCT in case a 9/10 or 10/10 unrelated donor (or well-matched cord blood) is available. In other cases consider a second IST course. It is advised to perform the SCT not earlier than the day +180 time-point, given that some late responses may occur.

- Good partial responders: continue CsA at least until day 180 and re-assess response at day +180. At day 180: decide on management as given below. In case of relapse at day +120 (defined as a loss of GPR), consider a second IST course, especially in cases with a poorly matched donor (less than 9/10 match). In case of a well-matched unrelated donor (9/10 or 10/10) a SCT may also be considered, depending on the clinical situation of the patient. A 5/6 or 6/6 matched cord-blood may also be considered. This is left to the discretion of the physicians in charge.
- Complete responders: start tapering CsA. Tapering of CsA always has to be done slowly, to prevent relapse. As a rule of thumb, the CsA dose may be tapered 10% every month, provided the blood counts are stable.²⁰

After evaluation at day +180 (in patients with GPP and/or CR at day +120):

- Complete responders: taper CSA as mentioned above
- GPR: continue CsA at the same dose for another 4 months and re-determine response at that time-point.

4.4. Prevention of relapse and relapse during or shortly after CsA tapering

In case of a significant decrease in the platelet counts, CsA tapering should be stopped, and dose-escalation of CsA should be considered to prevent full-blown relapse of AA, again aiming at achieving therapeutic plasma CsA levels as defined above.

A significant decrease is defined as:

- in patients with prior CR: as soon as the platelets are $<100 \times 10^9/l$, documented in 2 consecutive CBC's with one-two week(s) interval
- patients with prior GPR: as soon as the platelet count falls below 50% of the previously reached counts, documented in 2 consecutive CBC's with one-two week(s) interval
- Other causes of decreasing blood counts should be excluded.

Full blown relapse is defined for patients with prior CR or PR, and means that in such patients with a prior response the criteria for severe aplastic anemia are met again. Raising the dose of CsA or re-starting CsA is not considered as an event (relapse), however, a 2nd course of IST is considered as an event.

In case of full-blown relapse and a prior documented CR or GPR patients may be retreated with IST. In case of a PPR a HSCT is preferred if a well-matched donor is available (9/10 or 10/10 UD; 5/6 or 6/6 UCB).

4.5. CsA-dependency

In some patients tapering of CsA may not be achieved. In these patients the minimal dose of CsA which controls the disease must be actively sought for. Patients must be followed for side-effects of long-lasting CsA treatment. CsA dependency is defined as the need for intermittent or continuous treatment with CsA still exists >2 years after the start of the IST course.

Depending on the clinical situation of the patient (general condition, susceptibility to infections, side effects and tolerance of chronic CsA treatment, evidence of clonal abnormalities, etc.) one may decide to either just continue CsA, repeat IST, or proceed to MUD SCT. These decisions need to be individualized, and are therefore left to the discretion of the investigator. In case of clonal evolution or evolving MDS it is advised to proceed with MUD SCT.

5.0 Stem cell transplantation

The stem cell transplantation guidelines provided here are in line with the recent EBMT recommendation.⁶³

5.1 HLA-identical sibling transplantation

- Typing in case of HLA-identical sibling BM donor: serological typing for class I loci (i.e. A, B and C) and HR molecular typing for DRB1 locus if parents typing available and informative. If parents typing not available or informative, high resolution (HR) molecular typing for both class I and II loci is recommended.
- Stem cell source: BM cells
- Graft composition: Unmanipulated BM cells: $> 3.5 \times 10^8$ NC/kg
- Conditioning regimen:

Table 8. Conditioning Regimen (V)SAA for HLA identical transplantation.

Type of donor	No of red blood cell transfusions	Regimen	Dose	On days (prior to reinfusion)
HLA identical donor	<10	Cyclophosphamide	50 mg/kg/day	Day -5-4-3-2
HLA identical donor	≥ 10	Cyclophosphamide	50 mg/kg/day	Day -5-4-3-2
		Rabbit-ATG	2.5 mg/kg/day	Day -7-6-5-4

- Strategy for GVHD prophylaxis and treatment:
 - CsA 2.5 mg/kg/day, divided in two dosages per day, starting from day -1 and with the objective of maintaining serum levels (through) at 200-400 ng/ml (polyclonal assay) or 150-250 ng/ml (monoclonal assay); plus MTX: 3 doses on days +1, +3 and +6 at a dosage of 10 mg/m². Frequent plasma levels need to be done, especially when drugs are added that may interfere with CSA metabolism/excretion.
 - CsA tapering should be started around day +100 in the absence of grade II-IV acute GVHD and steroid treatment. CsA discontinuation should take place around day +180.
 - Patients with grade II-IV acute GVHD should initially receive systemic steroids. If regression occurs, steroids should be slowly tapered and discontinued. For persistent or progressive GVHD second line treatment, according to institutional guidelines is recommended.
- Monitoring of chimerism by the local center:

Monitoring of chimerism should start at time of neutrophil recovery. It is recommended that these analyses are performed on days 30, 60, 100 and 180 and according to the clinical requirements. In case of re-growth of recipient cells, a closer monitoring is recommended in order to obtain information on the evolution of this situation of mixed chimerism. There is no indication for DLI transfusions in these patients unless signs of VSAA/SAA relapse. Re-transplantation might in those patients be considered as well.
- Approach after primary or secondary graft failure:

For patients experiencing graft rejection or early graft failure (< day 100) without autologous reconstitution a second transplant option from the initial or an alternative donor should be offered as soon as possible.

5.2 Other donors

For other donors the conditioning regimen consists of fludarabine, ATG and cyclo-phosphamide as given below in table 9.

Table 9. Conditioning Regimen (V)SAA for MUD transplant

Matched Unrelated Donor	Cyclophosphamide	50 mg/kg/day	Day -5-4-3-2
	Rabbit-ATG	2.5 mg/kg/day	Day -7-6-5-4
	Fludarabine	30 mg/m ²	Day -8-7-6-5-4

6.0 Follow-up

6.1 Post stem-cell transplant

- Chimerism studies:

Patients who have been transplanted are considered cured of their disease, although occasionally relapses may occur, which is usually secondary to graft-rejection.⁶⁴ In patients who develop increasing mixed chimerism, donor-lymphocyte infusions may be able to restore engraftment, although experience is still limited, and the risks of inducing GVHD are evident.⁶⁴

- Late effects of SCT:

Patients should be followed for long-term side-effects following SCT.²⁰

This includes at least the following items:

- signs of chronic GVHD (skin, digestive tract, lungs), which is related to immunodeficiency and late infections, as well as the development of secondary cancers and pulmonary failure.
- after cyclophosphamide-containing consolidation, ovarian and testicular function and pubertal development should be followed.

- LATER follow-up:

All patients who have been transplanted should be followed according to the LATER guidelines and be enrolled in the LATER follow-up clinics, as has been agreed with the LATER working group from the DCOG.

6.2 Follow-up for patients treated with IST

CsA dependent patients

In CsA dependent patients (defined as the need for CsA treatment >2 years after the 1st IST course) particular attention must be directed on the side-effects that occur with chronic CsA use, including:

- azotemia and hypertension. Increasing creatinine values are an indication for dose-reduction. Chronic nephropathy characterized by interstitial fibrosis and tubular atrophy may be an irreversible side-effect of long-lasting CsA maintenance therapy.
- Magnesium loss must be compensated by extra oral magnesium intake to prevent convulsions.
- Opportunistic infections become a serious risk-factor, and pneumocystis carinii prophylaxis is warranted (cotrimoxazole 15/3 mg/kg, once daily, 3 times per week).
- Hypertrichosis
- Gingival hypertrophy.

Follow-up for clonal evolution

All patients who do not meet the criteria for CR and/or receive ongoing IST are at risk for clonal evolution, i.e. the development of MDS, AML or solid tumors.

Therefore at least a yearly bone-marrow aspirate, trephine biopsy and cytogenetic evaluation (including FISH for monosomy 7) is required in these patients.

When signs of MDS or clonal cytogenetic abnormalities, especially monosomy 7, develop, the patients should preferably be transplanted, even in case of a large HLA-barrier that needs to be bridged.

Follow-up for PNH-clones

Patients who have not fully recovered from AA after IST or who are CsA dependent should be tested, at least annually, for the occurrence of PNH-clones.

LATER follow-up

All patients who have been diagnosed and treated for AA with IST should be followed at the late effects clinics according to the DCOG guidelines and standards.

7.0 Treatment guidelines for acquired AA at relapse

In case of relapse after a prior GPR to IST a second course of IST may be warranted. Alternatively, a SCT with a well-matched unrelated donor may be considered, especially in case of a PPR.

8.0 Ethical aspects

This protocol consists of a ‘best available treatment’ guideline. There are no randomized questions or experimental treatment approaches. The main aim is to collect data on all patients in The Netherlands. We therefore do not consider this study to be ‘WMO-plichtig’ (no need to get approval under the Medical Research Involving Human Subjects Act). However, we have asked for a ‘zorgvuldigheidstoetsing’ at the Institutional Review Board/Medical Ethics Committee at Erasmus MC.

9.0 REFERENCES

1. Young NS. Acquired aplastic anemia. *AnnInternMed.* 2002;136:534-546.
2. Young NS, Scheinberg P, Calado RT. Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:162-168.
3. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *BrJHaematol.* 2007;136:549-564.
4. Fuhrer M, Rampf U, Baumann I, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood.* 2005;106:2102-2104.
5. Camitta BM. Criteria for severe aplastic anaemia. *Lancet.* 1988;1:303-304.
6. Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood.* 2003;102:1997-2003.
7. Cantu RA, Fenu S, Kerndrup G, Van Wering ER, Niemeyer CM, Baumann I. Evaluation of dysplastic features in myelodysplastic syndromes: experience from the morphology group of the European Working Group of MDS in Childhood (EWOG-MDS). *AnnHematol.* 2005;84:429-433.
8. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, et al. Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia. *ExpHematol.* 1987;15:1134-1139.
9. Ohga S, Ohara A, Hibi S, et al. Treatment responses of childhood aplastic anaemia with chromosomal aberrations at diagnosis. *BrJHaematol.* 2002;118:313-319.
10. Fuhrer M, Burdach S, Ebell W, et al. Relapse and clonal disease in children with aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy (IST): the SAA 94 experience. German/Austrian Pediatric Aplastic Anemia Working Group. *KlinPadiatr.* 1998;210:173-179.
11. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood.* 2003;101:1236-1242.
12. Ohara A, Kojima S, Hamajima N, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia as a late clonal complication in children with acquired aplastic anemia. *Blood.* 1997;90:1009-1013.
13. de Vries AC, Langerak AW, Verhaaf B, et al. T-cell receptor Vbeta CDR3 oligoclonality frequently occurs in childhood refractory cytopenia (MDS-RC) and severe aplastic anemia. *Leukemia.* 2008;22:1170-1174.
14. de Winter JP, Joenje H. The genetic and molecular basis of Fanconi anemia. *Mutat Res.* 2008.
15. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood.* 2002;100:3897-3902.

16. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *BrJHaematol*. 2004;126:133-138.
17. Ladenstein R, Peters C, Minkov M, et al. A single centre experience with allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia in childhood. *KlinPadiatr*. 1997;209:201-208.
18. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2000;95:1931-1934.
19. Passweg JR, Socie G, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood*. 1997;90:858-864.
20. Kurre P, Johnson FL, Deeg HJ. Diagnosis and treatment of children with aplastic anemia. *PediatrBlood Cancer*. 2005;45:770-780.
21. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood*. 2000;96:1690-1697.
22. Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood*. 1992;79:269-275.
23. Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B, et al. Current results of bone marrow transplantation in patients with acquired severe aplastic anemia. Report of the European Group for Blood and Marrow transplantation. On behalf of the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Acta Haematol*. 2000;103:19-25.
24. Margolis D, Camitta B, Pietryga D, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia in children and young adults. *BrJHaematol*. 1996;94:65-72.
25. Camitta B, Ash R, Menitove J, et al. Bone marrow transplantation for children with severe aplastic anemia: use of donors other than HLA-identical siblings. *Blood*. 1989;74:1852-1857.
26. Stary J, Locatelli F, Niemeyer CM. Stem cell transplantation for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35 Suppl 1:S13-S16.
27. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood*. 2002;100:799-803.
28. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:947-950.
29. Vassiliou GS, Webb DK, Pamphilon D, Knapper S, Veys PA. Improved outcome of alternative donor bone marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using a conditioning regimen containing low-dose total body irradiation, cyclophosphamide and Campath. *BrJHaematol*. 2001;114:701-705.
30. Kennedy-Nasser AA, Leung KS, Mahajan A, et al. Comparable outcomes of matched-related and alternative donor stem cell transplantation for pediatric severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:1277-1284.
31. Inamoto Y, Suzuki R, Kuwatsuka Y, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:43-49.
32. Perez-Albuerne ED, Eapen M, Klein J, et al. Outcome of unrelated donor stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia. *Br J Haematol*. 2008;141:216-223.
33. Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood*. 2008;111:1054-1059.
34. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood*. 2007;109:4582-4585.

35. Camitta B, O'Reilly RJ, Sensenbrenner L, et al. Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. *Blood*. 1983;62:883-888.
36. Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. *NEnglJMed*. 1983;308:113-118.
37. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *NEnglJMed*. 1991;324:1297-1304.
38. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*. 1999;93:2191-2195.
39. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA*. 2003;289:1130-1135.
40. Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells in vitro. *Blood*. 2008;111:3675-3683.
41. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *BrJHaematol*. 2006;133:622-627.
42. 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. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *BrJHaematol*. 1999;107:330-334.
43. Zheng Y, Liu Y, Chu Y. Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): a prospective comparison of four different regimens. *ExpHematol*. 2006;34:826-831.
44. Tichelli A. Treatment of acquired aplastic anemia. *The Hematology Journal*. 2003;94-100.
45. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *BrJHaematol*. 2002;119:1075-1082.
46. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2000;96:2049-2054.
47. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood*. 2002;100:786-790.
48. Locasciulli A, Arcese W, Locatelli F, Di Bona E, Bacigalupo A. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. Italian Aplastic Anaemia Study Group. *Lancet*. 2001;357:43-44.
49. Imashuku S, Hibi S, Bessho F, et al. Detection of myelodysplastic syndrome/ acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children, treated with recombinant human G-CSF. *Haematologica*. 2003;88:ECR31.
50. Kudo K, Nagai H, Numata S, et al. Absence of mutations in the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptor gene in patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloblastic leukaemia occurring after treatment of aplastic anaemia with G-CSF. *BrJHaematol*. 2000;111:656-658.
51. Saracco P, Quarello P, Iori AP, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematol*. 2008;140:197-205.
52. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *BrJHaematol*. 1998;100:393-400.
53. Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1554-1559.

54. Brodsky RA, Chen AR, Brodsky I, Jones RJ. High-dose cyclophosphamide as salvage therapy for severe aplastic anemia. *ExpHematol*. 2004;32:435-440.
55. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Boss C, Sloand EM, Young NS. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica*. 2009.
56. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *BrJHaematol*. 1993;85:371-377.
57. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. *J Pediatr*. 2008;153:814-819.
58. Maciejewski JP, Selleri C. Evolution of clonal cytogenetic abnormalities in aplastic anemia. *LeukLymphoma*. 2004;45:433-440.
59. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *NEnglJMed*. 1993;329:1152-1157.
60. Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, Nunez O, Young NS. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood*. 2002;99:3129-3135.
61. Sagmeister M, Oec L, Gmur J. A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood*. 1999;93:3124-3126.
62. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood*. 1995;85:1348-1353.
63. Vettenranta K. Current European practice in pediatric myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S14-17.
64. Hoelle W, Beck JF, Dueckers G, et al. Clinical relevance of serial quantitative analysis of hematopoietic chimerism after allogeneic stem cell transplantation in children for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:219-223.

Appendix 1. SPC ATG

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thymoglobuline[®] Anti-humaan thymocytenoglobuline, konijn.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere flacon bevat 25 mg anti-humaan thymocytenoglobuline, konijn.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor infusievloeistof voor intraveneuze toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van afstotingsreacties bij niertransplantatie, wanneer corticosteroïden geen of onvoldoende effect hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

4.2.1. Dosering

De dosering is afhankelijk van de wijze van toediening en de combinatie met andere immunosuppressiva. Onderstaande doseringen kunnen als referentiemateriaal worden gebruikt. De behandeling kan worden gestaakt zonder de dosering geleidelijk af te bouwen.

Immunosuppressie bij transplantatie:

Behandeling van niertransplantaatafstoting:

1,5 mg/kg/dag gedurende 3-14 dagen, overeenkomend met een cumulatieve dosis van 4,5-21 mg/kg.

4.2.2. Wijze van toediening

Thymoglobuline[®] wordt gewoonlijk toegediend in combinatie met verscheidene immunosuppressiva. Het is van belang de dagelijkse dosis corticosteroïden en een antihistaminicum (H1- receptor antagonist) toe te dienen voordat met Thymoglobuline[®] wordt begonnen. Thymoglobuline[®] wordt verdund met fysiologisch zout of 5% glucose. Thymoglobuline[®] moet langzaam worden toegediend in een grote vene via een centrale lijn. De snelheid van het infuus kan worden aangepast, waarbij de minimale duur 4 uur bedraagt.

4.3 Contra-indicaties

– overgevoeligheid voor konijneneiwitten.

in geval van acute infectie dient de toediening van Thymoglobuline[®] te worden gestaakt.

gedurende de immunosuppressie met Thymoglobuline[®] is het vaccineren met levende verzwakte vaccins niet toegestaan.

het voorkomen van antilichamen tegen konijnennimmunoglobulinen.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Thymoglobuline[®] mag alleen worden toegediend onder nauwlettend medisch toezicht. Het gebruik van Thymoglobuline[®] moet worden beperkt tot patiënten die in aanmerking komen voor een immuunsuppressieve behandeling bij een niertransplantatie. Sommige ernstige bijwerkingen kunnen optreden samenhangend met de infusiesnelheid, zoals deze wordt aanbevolen onder punt 4.2.2. "Wijze van toediening". De aangegeven snelheid moet dan ook nauwkeurig worden gevolgd. Patiënten dienen tijdens de toediening van het infuus zorgvuldig te worden gecontroleerd en er dient te worden gelet op alle optredende symptomen.

Speciale aandacht is vereist voor die patiënten, die al eerder konijnenimmunoglobulinen hebben toegediend gekregen: bij deze patiënten kan men overwegen een bepaling te doen in verband met het vóórkomen van antilichamen tegen konijnenimmunoglobulinen.

In geval van bijwerkingen dient de snelheid van het infuus te worden aangepast, of, indien de symptomen daartoe aanleiding geven, het infuus te worden gestopt tot de symptomen verdwijnen. Mocht zich een anafylactische reactie voordoen, dan dient het infuus definitief te worden gestopt. In geval van een anafylactische reactie of shock dient de gebruikelijke shockbehandeling plaats te vinden.

Bepalingen van het bloedbeeld dienen te worden voortgezet tot 2 weken na het einde van de behandeling.

Vermindering van de dosering dient te worden overwogen, indien het aantal bloedplaatjes $< 80\,000/\text{mm}^3$ bedraagt en/of het aantal leukocyten $< 2\,500/\text{mm}^3$. Als zich een ernstige, of niet direct herstellende, trombocytopenie ($< 50\,000/\text{mm}^3$) of leukopenie ($< 1\,500/\text{mm}^3$) voordoet, dient de behandeling te worden gestopt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Risico van over-immuunsuppressie bij gebruik in combinatieprotocollen.

Thymoglobuline[®] kan de vorming van antilichamen induceren, die reageren met andere konijnenimmunoglobulinen

Levende verzwakte vaccins zijn gecontraïndiceerd (zie ook 4.3.).

Thymoglobuline[®] kan interfereren met konijnenantilichaam ELISA testen gedurende een periode van ongeveer 2 maanden.

4.6 Zwangerschap borstvoeding

Over het gebruik van Thymoglobuline[®] in de zwangerschap en tijdens de lactatie bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Over de effecten in de dierproef bestaan eveneens onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen.

Enige beïnvloeding is niet te verwachten.

4.8 Bijwerkingen

4.8.1. Gerapporteerde bijwerkingen geconstateerd tijdens en na de infusie van Thymogobuline[®] :

Gedurende de toediening van Thymogobuline[®] zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd: Systemische bijwerkingen zoals rillingen, koorts, duizeligheid, hypotensie, tachycardie, braken en dyspnoe. Lokale bijwerkingen zoals pijn op de plaats van het infuus en perifere trombophlebitis. Voorkomende, vertraagde allergische reacties zoals serumziekte (koorts, pruritus, rash gepaard gaande met arthralgie en myalgie) kunnen zich voordoen 7 tot 15 dagen na het instellen van de behandeling. Direct optredende ernstige allergische reacties zijn uitzonderlijk.

De meest frequente en ook de meest ernstige bijwerkingen doen zich voor na het eerste infuus. Het werkingsmechanisme van een aantal van de meest ernstige bijwerkingen staat hoogstwaarschijnlijk in verband met cytokinerelease. Premedicatie met corticosteroïden en antihistaminica verlagen zowel de incidentie als de ernst van deze bijwerkingen. Ook het verlagen van de infusiesnelheid of het gebruiken van een groter volume van het oplosmiddel (fysiologisch zout of 5% glucose oplossing) kunnen leiden tot een vermindering van deze bijwerkingen.

4.8.2. Bijwerkingen verband houdend met ongewenste antilichamen, die een kruisreactie veroorzaken.

Bijwerkingen, met inbegrip van leukopenie en trombocytopenie, zijn gerapporteerd tijdens en na toediening van Thymogobuline[®]. Deze bijwerkingen kunnen optreden gedurende de eerste dagen van de behandeling of na het beëindigen van de behandeling. Het mechanisme van deze effecten betreft ook de aanwezigheid van antilichamen, die een kruisreactie veroorzaken met neutrofielen of met bloedplaatjes. Monitoring van witte bloedcellen en telling van bloedplaatjes dragen bij tot het verminderen van de frequentie en de ernst van dit probleem.

4.8.3. Bijwerkingen verband houdend met over-immuunsuppressie.

Zowel bijwerkingen als infectieuze complicaties (als gevolg van infecties door bacteriën, schimmels, virussen en protozoën) en maligniteiten (vooral lymfoproliferatief syndroom) zijn gerapporteerd tijdens en na toediening van Thymogobuline[®]. Deze bijwerkingen hangen heel vaak samen met een algehele situatie van over-immuunsuppressie. Er moet rekening mee worden gehouden, dat zowel bestaande als eerder toegepaste over-immuunsuppressie een rol spelen in de huidige toestand van over-immuunsuppressie.

Verbeteringen in de toepassing van anti-infectiva (vooral behandeling tegen bacteriën, schimmels, virussen en protozoën) en eveneens een verkorte periode van het toedienen van anti-lymfocyttaire middelen, hebben bijgedragen tot een vermindering van de incidentie van eerdergenoemde bijwerkingen, die samenhangen met over-immuunsuppressie.

4.8.4. Bijwerkingen tengevolge van de grondstoffen, die bij de productie gebruikt worden.

Wanneer geneesmiddelen bereid uit sera worden toegediend, kunnen infectieziekten tengevolge van overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten. Om het risico van overdracht van infectieuze agentia tijdens de productie te verminderen, worden er testen uitgevoerd om aan te tonen dat specifieke virale contaminanten (HIV 1⁺ 2, HTLV I⁺ II, HBV, HCV) niet aanwezig kunnen zijn, ook een productiestap m.b.t. virale inactivatie d.m.v. hittebehandeling van de actieve component op 60°C gedurende 10 uur (pasteurisatie) is opgenomen in het productieproces.

4.9 Overdosering

Niet bedoelde overdosering (> 5 mg per kg lichaamsgewicht per dag) kan leiden tot leukopenie en trombocytopenie. Langer gebruik (> 3 weken) kan leiden tot ernstige infecties en kan het risico op lymfoom doen toenemen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Thymoglobuline[®] is een selectief immuunsuppressivum gericht tegen T-lymfocyten. Lymfocytendepletie is hoogstwaarschijnlijk het belangrijkste effect van de immuunsuppressie veroorzaakt door Thymoglobuline[®]. T-lymfocyten worden verwijderd uit de perifere circulatie door complement-afhankelijke lysis, vervolgdoses resulteren in een toenemende depletie van T-lymfocyten door middel van opsonisatie door het macrofagen-monocyten systeem. Thymoglobuline[®] remt de T-cel activatiecascade tijdens afstotingsreacties. Bij patiënten die behandeld worden met Thymoglobuline[®] treedt reeds vanaf dag 1 na het instellen van de behandeling een diepgaande lymfopenie op (meer dan 50% depletie). Deze lymfopenie blijft ook na de behandeling nog bestaan. Gemiddeld herstelt zich bij ongeveer 40% van de patiënten meer dan 50% van het aanvankelijke aantal lymfocyten op een termijn van 3 maanden. Gedurende de eerste twee weken van de behandeling treedt een sterke depletie op (meer dan 85%) van het absolute aantal CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, CD56⁺ en CD57⁺ lymfocyten. Monocyten zijn aanvankelijk minder gevoelig. B-lymfocyten worden bijna niet beïnvloed. De meeste subsets herstellen zich tot meer dan 50% van hun oorspronkelijke waarde voor het einde van de 2e maand. De depletie van CD4⁺ lymfocyten is langdurig en wordt nog waargenomen na zes maanden, hetgeen resulteert in een inversie van de CD4⁺ / CD8⁺-ratio.

Een significante immunisatiegraad tegen konijnen-IgG wordt waargenomen oplopend tot 40% van de patiënten. In de meeste gevallen treedt deze immunisatie op binnen 15 dagen.

Patiënten, bij wie immunisatie optreedt, laten een snellere daling zien van de dalspiegels van konijnen-IgG. Toch sluit deze immunisatie niet systematisch een 2e behandeling met Thymoglobuline[®] uit. Bij ongeveer 70% van de met Thymoglobuline[®] behandelde patiënten, die voorheen anti-humaan thymocytenglobuline, konijn, hebben gekregen als inductietherapie, wordt een volledige remissie gezien. Dit is ook het geval bij 80% van diegenen, die Thymoglobuline[®] voor de eerste maal toegediend krijgen.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Na het eerste infuus van 1,25 mg per kg lichaamsgewicht (bij nierpatiënten), variëren de serumspiegels van konijnen-IgG tussen 10 en 40 µg/ml. Deze serumspiegels dalen geleidelijk totdat het volgende infuus wordt gegeven met een geschatte halfwaardetijd van 2 - 3 dagen. Dalspiegels van konijnen-IgG stijgen progressief en bereiken waarden van 20 - 170 µg/ml aan het einde van een 11-daagse kuur. Een progressieve daling wordt dan waargenomen na het stoppen van de toediening van Thymoglobuline[®]; echter, na 2 maanden is er nog steeds konijnen-IgG aantoonbaar bij 80% van de patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine, Natriumchloride, Mannitol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De instructies voor gebruik, opgegeven in paragraaf 4.4., 4.5. en 6.6., dienen strikt te worden opgevolgd.

Andere infuusoplossingen vooral lipiden, bloed of bloedderivaten dienen niet tegelijkertijd of door hetzelfde systeem te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet laten bevriezen. Het opgeloste product dient te worden toegediend binnen 24 uur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

* Flacons van glas Type 1.
– flacon met 25 mg drooggevroren product;

* Elastomeer stoppen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering en andere instructies

Het gevriesdroogde product reconstitueren met 5 ml oplosmiddel (steriel water voor injecties). De dagdosys verdunnen met een isotone verdunningsvloeistof (0.9% natriumchloride of 5% glucose-oplossing) en vervolgens het totaal te infunderen volume van 50 - 500 ml (gewoonlijk 50 ml/flacon) intraveneus toedienen. Een infuussysteem, voorzien van filters, kan worden gebruikt. Indien gewenst kan een infuuspomp worden gebruikt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Genzyme Europe B.V. Gooimeer 10
1411 DD Naarden

1. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
2. **DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**
3. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

RVG 19204 Laatste gedeeltelijke herziening: 22 januari 2008 betreft rubriek 6.1, 6.4, 6.5, 6.6

Appendix 2. SPC Cyclosporine

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solu-Medrol[®] 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Solu-Medrol[®] , poeder voor oplossing voor infusie, 500 mg en 1000 mg Solu-Medrol[®] 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Solu-Medrol 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 40 mg methylprednisolon per ml. Deze presentatie is verpakt in een glazen tweekamer flacon van 1 ml (Act-O-Vial). Het oplosmiddel bevindt zich in de bovenste kamer en bevat benzylalcohol.

Solu-Medrol, poeder voor oplossing voor infusie, 500 en 1000 mg, bevat methylprednisolon-natriumsuccinaat overeenkomend met respectievelijk 500 mg en 1000 mg methylprednisolon.

Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 62,5 mg methylprednisolon per ml. Deze presentatie is verpakt in een glazen tweekamer flacon van 2 of 4 ml (Act-O-Vial). Het oplosmiddel bevindt zich in de bovenste kamer en bevat benzylalcohol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (Act-O-Vial 40 mg/ml en 62,5 mg/ml)
Poeder voor oplossing voor infusie, 500 en 1000 mg

Beschrijving:

Solu-Medrol in een Act-O-Vial: wit poeder en kleurloos oplosmiddel. Solu-Medrol: wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De toepassing van Solu-Medrol komt in die gevallen in aanmerking, waarin snel hoge bloedspiegels van methylprednisolon vereist zijn. Het is dan ook geschikt in die situaties waarin na enkele uren een systemisch anti-inflammatoir, een anti-allergisch of een immuno-suppressief effect noodzakelijk is. Solu-Medrol is tevens geschikt in die gevallen waarin methylprednisolon als algemene therapie vereist is en waarin orale glucocorticosteroidtherapie niet voldoende resultaten geeft, parenterale glucocorticosteroidtherapie noodzakelijk blijkt of verkozen wordt boven orale toediening, zoals:

Reumatologische aandoeningen

Als adjuvans voor kortstondig gebruik (om de patiënt over een acute episode of exacerbatie heen te helpen) bij:

- Reumatoïde artritis, met inbegrip van de juveniele vorm (in sommige gevallen kan een laag gedoseerde onderhoudstherapie noodzakelijk zijn)
- Lupus erythematosus disseminatus (en lupus nephritis)
- Systemische dermatomyositis (polymyositis)

- Polyarteriitis nodosa

Collageenziekten (immunocomplexziekten)

Tijdens een exacerbatie of als onderhoudstherapie in bepaalde gevallen van:

- Acute reumatische carditis
- Syndroom van Goodpasture (in combinatie met cytostatica)

Pulmonale aandoeningen

- Symptomatische sarcoidosis
- Status asthmaticus
- Exacerbaties van astma en van chronische obstructieve longziekte (COPD)
- Asthma bronchiale (speciaal status asthmaticus)
- Berylliosis
- Fulminerende of gedissemineerde longtuberculose, bij gelijktijdige toediening van adequate tuberculostatica
- Syndroom van Löffler, indien andere middelen onvoldoende effectief bleken
- Longaandoeningen ten gevolge van aspiratie
- Allergische longziekten zoals boeren- en duivenmelkerslong

Gastro-enterologische aandoeningen

Om de patiënt over een kritieke ziekteperiode heen te helpen, bij:

- Colitis ulcerosa (systemische therapie)
- Enteritis regionalis (M. Crohn) (systemische therapie)

Hematologische aandoeningen

- Verworven (auto-immuun) anaemia haemolytica
- Idiopathische trombocytopenische purpura bij volwassenen (uitsluitend intraveneuze toediening omdat intramusculaire toediening gecontraïndiceerd is)

Nefrologische aandoeningen

- Nefrotisch syndroom, zonder uremie, van het idiopathische type of veroorzaakt door lupus erythematosus

Endocrinologische aandoeningen

- Primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie
- Acute bijnierschorsinsufficiëntie
- Voor heelkundige ingrepen en in geval van ernstige trauma of ziekte, bij patiënten met bekende

bijnierschorsinsufficiëntie of twijfelachtige bijnierschorsreserve (Voor deze indicaties zijn hydrocortison of cortison in combinatie met mineralocorticosteroiden de keuzepreparaten. Synthetische analogen in combinatie met mineralocorticosteroiden kunnen eveneens in bepaalde gevallen worden toegepast. Aanvulling met mineralocorticosteroiden is in het bijzonder belangrijk bij kinderen.)

Oncologische aandoeningen

Voor palliatieve behandeling van:

- Leukemieën en maligne lymfomen bij volwassenen
- Acute leukemie bij kinderen
- Hypercalciëmie bij kanker
- M. Kahler

Neurologische aandoeningen

- Hersenoedeem door primaire of gemetastaseerde tumoren
- Acute exacerbaties van multiple sclerose

Oogheelkundige aandoeningen

Ernstige acute en chronische oogaandoeningen van allergische en inflammatoire aard, zoals:

- Iritis, iridocyclitis
- Chorioretinitis
- Diffuse uveitis posterior en choroiditis
- Neuritis optica
- Arteriitis temporalis

Dermatologische aandoeningen

- Pemphigus
- Ernstig erythema multiforme (syndroom van Stevens-Johnson)
- Dermatitis exfoliativa
- Dermatitis herpetiformis bullosa
- Mycosis fungoides

Allergische aandoeningen

Onderdrukking van ernstige of invaliderende allergische toestanden en anafylactische reacties die niet reageren op adequate conventionele therapieën

Diversen

- Meningitis tuberculosa met dreigend of reeds ingetreden subarachnoïdaal blok, in combinatie met adequate antituberculeuze chemotherapie
- Trichinosis met neurologische of myocardiale implicatie
- Als immunosuppressivum bij orgaantransplantatie
- Preventie van nausea en braken bij de behandeling van kanker met chemotherapie met een ernstig emetogeen effect (cisplatium). Hierbij dient Solu-Medrol uitsluitend als additivum te worden toegepast (zie rubriek 4.2)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De startdosis varieert van 10 tot 500 mg, afhankelijk van de indicatie. Voor kortstondige behandeling van ernstige, acute toestanden kunnen hogere doses vereist zijn. Startdoses tot 250 mg dienen intraveneus toegediend te worden over een periode van ten minste 5 minuten; doses van meer dan 250 mg moeten over ten minste 30 minuten gespreid worden toegediend. De volgende doses kunnen intraveneus of intramusculair worden gegeven met intervallen bepaald volgens respons en klinische toestand van de patiënt. Het verdient aanbeveling de therapieduur zo kort mogelijk, de totale dagdosis zo laag mogelijk en de frequentie van toediening zo gering mogelijk te houden. Therapie met glucocorticosteroïden is bedoeld ter ondersteuning van de conventionele behandeling, niet ter vervanging. Bij zuigelingen en kinderen kan de dosering worden verlaagd, maar men zal zich eerder baseren op de ernst van de toestand en de respons van de patiënt dan op zijn leeftijd of lichaamsgewicht. De dosering mag niet lager liggen dan 0,5 mg/kg om de 24 uur. De methylprednisolonnatriumsuccinaatoplossing mag worden toegediend via intraveneuze of intramusculaire injectie of via intraveneuze infusie. De intraveneuze injectie geniet de voorkeur voor het inzetten van de therapie bij spoedgevallen. Solu-Medrol Act-O-Vial 40 mg/ml en 62,5 mg/ml kunnen worden toegediend per intraveneuze of intramusculaire injectie. Solu-Medrol 500 mg en 1000 mg kunnen worden toegediend per intraveneus infuus. Bereid de oplossing zoals aangegeven (zie rubriek 6.6).

Aanbevolen doseringsschema bij specifieke situaties:

Orgaantransplantaties

Voorkoming of behandeling van afstoting bij orgaantransplantatie (in het bijzonder van de nier): 250 tot 2000 mg intraveneus iedere 24-48 uur, totdat de toestand van de patiënt zich

gestabiliseerd heeft, meestal niet langer dan 48-72 uur.

Als adjuvanstherapie bij levensbedreigende toestanden

De aanbevolen dosis is 30 mg/kg methylprednisolonnatriumsuccinaat intraveneus over een periode van ten minste 30 minuten. Deze dosis kan iedere 4-6 uur herhaald worden tot 48 uur.

Pulse therapie voor glucocorticosteroïd-gevoelige aandoeningen, in geval van exacerbatie en/of falende standaardtherapie (bijvoorbeeld: lupus nephritis, reumatoïde artritis, etc.). Voorgestelde doseringen:

- Reumatoïde artritis: 1000 mg/dag intraveneus gedurende 1 tot 4 dagen of 1000 mg/maand intraveneus gedurende 6 maanden
- Lupus erythematosus disseminatus: 1000 mg/dag intraveneus gedurende 3 dagen
- Multiple sclerosis: 1000 mg/dag intraveneus gedurende 3 of 5 dagen
- Met oedeem gepaard gaande aandoeningen zoals glomerulonephritis of lupus nephritis: 30 mg/kg intraveneus om de dag gedurende 4 dagen of 1000 mg/dag intraveneus gedurende 3, 5 of 7 dagen.

Bij pulse therapie moet Solu-Medrol over minimaal 30 minuten worden toegediend. Zo mogelijk kan dit regime herhaald worden indien binnen een week na therapie geen verbetering is opgetreden of als de toestand van de patiënt dit noodzakelijk maakt.

Preventie van misselijkheid en braken in samenhang met cytostatica

Voorgestelde toedieningsschema's:

- Bij chemotherapie met licht tot matig emetogeen effect: 3 doses Solu-Medrol 250 mg intraveneus (elke dosis in minimaal 5 minuten toedienen): 1^e dosis 1 uur vóór chemotherapie, 2^e dosis aan het begin van de chemotherapie of 1 uur na chemotherapie, 3^e dosis 3 tot 6 uur na chemotherapie. Het verdient de aanbeveling de 1^e dosis Solu-Medrol te combineren met een gechloreerd fenothiazine voor een verhoogd anti-emetogeen effect.
- Bij chemotherapie met een ernstig emetogeen effect (cisplatinum) kan Solu-Medrol aan de gebruikelijke therapie worden toegevoegd volgens het volgende toedieningsschema: 3 doses Solu-Medrol 250 mg intraveneus (elke dosis in minimaal 5 minuten toedienen): 1^e dosis 1 uur vóór chemotherapie, 2^e dosis aan het begin van de chemotherapie of 1 uur na chemotherapie, 3^e dosis 3 tot 6 uur na chemotherapie. De 1^e dosis moet worden gecombineerd met metoclopramide of een butyrofenonpreparaat in de hiervoor gebruikelijke dosis (zie eveneens rubriek 6.2).

Behandeling van exacerbaties van chronische obstructieve longziekte (COPD)

Een tweetal doseerschema's zijn onderzocht:

- 0,5 mg/kg intraveneus elke 6 uur gedurende 72 uur of,
- 125 mg intraveneus elke 6 uur gedurende 72 uur, waarna moet worden overgestapt op een orale corticosteroïdtherapie. Vervolgens dient de dosering te worden afgebouwd. De totale behandelingsduur dient minimaal 2 weken te duren.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Acute infectieuze processen: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties: zie rubriek 4.4). Ulcus ventriculi en duodeni. Tropische worminfecties.

De Act-O-Vial bevat benzylalcohol en is daarom gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 3 jaar.

De algemene contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen bij het gebruik van

systemische glucocorticosteroidtherapie gelden ook voor Solu-Medrol.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aan patiënten die tijdens corticosteroidtherapie aan een ongewone stress worden blootgesteld (operatie, trauma, infectie), dient vóór, tijdens en na deze stresstoestand een verhoogde dosering van een snelwerkend glucocorticosteroid voorgeschreven te worden. De duur van de periode waarin een hogere dosis corticosteroiden moet worden toegediend hangt af van de ernst van de situatie.

Uit de resultaten van een studie in meerdere onderzoekscentra is gebleken dat methylprednisolonnatriumsuccinaat niet routinematig gebruikt dient te worden voor de behandeling van verwondingen aan het hoofd. De studieresultaten lieten een toegenomen mortaliteit zien in de 2 weken na verwonding bij patiënten die methylprednisolonnatriumsuccinaat toegediend kregen vergeleken met placebo (relatief risico 1,18). Een causaal verband met behandeling met methylprednisolonnatriumsuccinaat is niet vastgesteld.

Glucocorticosteroiden kunnen bepaalde symptomen van een infectie maskeren en tijdens hun toepassing kunnen nieuwe infecties ontstaan. Bij bacteriële infecties moet(en) zo mogelijk eerst de verwekker(s) worden bepaald. Hierna dient, alvorens met de toediening van glucocorticosteroiden te beginnen, de infectie te worden behandeld. Onder de invloed van glucocorticosteroiden kan de weerstand verminderen en kan lokalisatie van de infectie moeilijk blijken. Infecties veroorzaakt door pathogenen zoals virussen, bacteriën, schimmels, protozoa of wormen, kunnen worden geassocieerd met het gebruik van corticosteroiden alleen of in combinatie met andere immunosuppressieve middelen die de cellulaire immuniteit, de humorale immuniteit of het functioneren van de neutrofielen beïnvloeden. De infectie kan mild zijn, maar kan ook ernstig of zelfs fataal zijn. Wanneer wordt behandeld met een hogere dosis corticosteroiden neemt de frequentie van het optreden van complicaties door infecties toe.

Toediening van levende of verzwakte vaccins is gecontra-indiceerd in patiënten die een immuunsuppressieve dosis corticosteroiden krijgen. Gedode of geïnactiveerde vaccins kunnen wel worden toegediend, al kan het effect hiervan verminderd zijn. Er mag wel gevaccineerd worden bij patiënten die corticosteroiden bij wijze van substitutietherapie krijgen.

In geval van actieve tuberculose mag methylprednisolonnatriumsuccinaat slechts worden toegepast bij fulminerende of gedissemineerde tuberculose waarvoor tegelijkertijd een adequate antituberculeuze chemotherapie is ingesteld.

Patiënten met latente tuberculose of tuberculinereactiviteit dienen tijdens een corticosteroidtherapie nauwkeurig te worden gevolgd om mogelijke reactivatie van de ziekte tijdig op te sporen. Tijdens langdurige corticosteroidtherapieën dienen deze patiënten een chemoprophylactische behandeling te ontvangen.

Aangezien een aantal zeldzame gevallen van anafylactische reacties (bijvoorbeeld bronchospasmen) is opgetreden bij patiënten die behandeld werden met parenterale glucocorticosteroiden, dienen de nodige voorzorgsmaatregelen genomen te worden voordat het middel wordt toegediend, vooral wanneer de patiënt al eerder allergisch reageerde op een geneesmiddel.

Na snelle intraveneuze toediening van hoge doses methylprednisolonnatriumsuccinaat (meer dan 0,5 g in minder dan 10 minuten), zijn hartaritmieën en/of circulatoire collaps en/of hartstilstand gemeld. Nausea, braken en een onaangename smaak in de mond kunnen optreden, vooral in geval van snelle toediening. Bradycardie werd gemeld tijdens of na de toediening van grote doses methylprednisolonnatriumsuccinaat en kan onafhankelijk van de infusiesnelheid of -duur optreden.

De Act-O-Vial bevat benzylalcohol (9 mg/ml). Kan toxische reacties en anafylactoïde reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar. Er zijn gevallen gemeld waarbij benzylalcohol geassocieerd wordt met het fatale "gasping syndroom" bij prematuren (zie rubriek 4.3).

In verband met het risico van corneaperforatie dienen glucocorticosteroïden in geval van herpes simplex ocularis voorzichtig te worden aangewend. Regelmatige oogheelkundige controle is zeer gewenst.

Tijdens een corticosteroïdtherapie kunnen psychische stoornissen optreden, variërend van euforie, slapeloosheid, labiel humeur, gewijzigde persoonlijkheid en ernstige depressie tot onmiskenbare psychotische verschijnselen. Ook kunnen bestaande emotionele instabiliteit of psychotische neigingen door corticosteroïden worden verergerd.

Bij aspecifieke colitis ulcerosa dienen glucocorticosteroïden voorzichtig te worden aangewend, indien de mogelijkheid bestaat van dreigende perforatie, abces of andere pyogene infectie. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij diverticulitis, recente intestinale anastomose, actief of latent ulcus pepticum, nierinsufficiëntie, hypertensie, osteoporose en myasthenia gravis.

Complicaties van glucocorticosteroïdbehandelingen zijn afhankelijk van de dosering en de behandelingsduur. Derhalve dient voor elke patiënt afzonderlijk het mogelijke voordeel te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van de behandeling wanneer de dosering en de duur van de behandeling worden bepaald. Op dezelfde basis zal worden bepaald of een dagelijkse of intermitterende toediening voor de patiënt het beste zal zijn.

Om groeiremming te voorkomen moet bij kinderen worden gestreefd naar een alternerende dosering.

Studies hebben de effectiviteit van Solu-Medrol bij septische shock niet kunnen aantonen en doen een verhoogde mortaliteit veronderstellen in bepaalde subgroepen van patiënten met een verhoogd risico (patiënten met een verhoogd serumcreatininegehalte ($> 2,0$ mg/dl) of met een secundaire infectie).

Acute myopathie is beschreven tijdens het gebruik van corticosteroïden, meestal bij patiënten met afwijkingen in neuromusculaire transmissie (bijvoorbeeld myasthenia gravis) of in patiënten die worden behandeld met neuromusculaire blokkers (bijvoorbeeld pancuronium). Deze acute myopathie is gegeneraliseerd, kan optreden bij oculaire en respiratoire spieren en kan resulteren in quadriparese. Verhoogd creatinekinase kan worden waargenomen. Na het stoppen van de behandeling met corticosteroïden kan het enkele weken tot jaren duren voordat klinisch herstel optreedt.

Het optreden van Kaposi sarcoom is gemeld tijdens het gebruik van corticosteroïden. Het stoppen van de behandeling kan resulteren in klinische remissie.

Carcinogenese, mutagenese, vruchtbaarheid

Er is niet gebleken dat Solu-Medrol (methylprednisolonnatriumsuccinaat) carcinogeen of mutageen is of de vruchtbaarheid zou aantasten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Methylprednisolon wordt voor veel verschillende indicaties gebruikt en daardoor met veel verschillende geneesmiddelen gecombineerd. De vermelde interacties zijn, of zijn mogelijk klinisch relevant. Het aanpassen van de dosering zal afhangen van de klinische situatie, het voorgeschreven doseerschema en het effect. De hieronder genoemde interacties hebben een farmacokinetische of farmacodynamische basis.

- Corticosteroïden kunnen de nierklaring van salicylaten doen toenemen. Dit kan leiden tot verlaagde salicylaat serumspiegels of tot een verhoogd risico op salicylaatintoxicatie wanneer

de behandeling met methylprednisolon wordt gestopt. In patiënten met hypoprotrombinemie dient derhalve de combinatie van acetylsalicylzuur met corticosteroïden met voorzichtigheid te worden toegepast.

- Gelijktijdige toediening van enzyminductoren (zoals barbituraten, fenylobutazon, fenytoïne of rifampicine) kan het metabole proces versnellen en daarmee de werking van corticosteroïden verminderen.
- Gelijktijdige toediening van CYP3A4 inhibitors (zoals de macroliden, imidazolen, triazolen en sommige calciumkanaalblokkers) kunnen het metabolisme van methylprednisolon remmen en dus de klaring vertragen.
- Corticosteroïden kunnen het effect van anticoagulantia beïnvloeden. Dit betreft meestal een remming van de reactie op coumarinen. Controleer de protrombinetijd regelmatig.
- De bloedsuikerverlagende werking van orale antidiabetica kan worden verminderd.
- Glucocorticosteroïden kunnen de behoefte aan insuline of orale hypoglycemische middelen bij diabetici verhogen.
- Gelijktijdig gebruik van ulcerogene geneesmiddelen (bijvoorbeeld salicylaten, indomethacine) kan de kans op gastro-intestinale ulceratie verhogen.
- Corticosteroïden geven in combinatie met kaliumuitdrijvende diuretica een verhoogde kans op hypokaliëmie.
- Convulsies werden waargenomen wanneer methylprednisolon en ciclosporine gelijktijdig werden toegediend. Gelijktijdige toediening van deze twee producten geeft aanleiding tot een wederzijdse inhibitie van het metabolisme. Daarom is het mogelijk dat convulsies en andere bijwerkingen die te wijten zijn aan het enkelvoudig gebruik van deze producten meer kunnen voorkomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ervaring tot nu toe laat geen verhoogde incidentie zien van aangeboren afwijkingen na gebruik van methylprednisolon bij zwangere vrouwen. Bij hogere doseringen kunnen effecten op de ongeborene/neonaat (intrauteriene groeivertraging, remming van de bijnierschorsfunctie) niet worden uitgesloten. Gegevens uit dierstudies hebben reproductie toxiciteit aangetoond (zie 5.3). Solu-Medrol mag alleen worden gebruikt gedurende de zwangerschap indien het strikt noodzakelijk is.

Lactatie

Corticosteroïden worden in geringe mate in de moedermelk uitgescheiden. Tijdens de behandeling met methylprednisolon kan borstvoeding worden voortgezet. Bij het meermalen geven van hoge doses kan worden overwogen om, na toediening van een dosis, 3 tot 4 uur te wachten met de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het effect van methylprednisolonnatriumsuccinaat op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is niet onderzocht. Men dient rekening te houden met de mogelijke bijwerkingen van dit geneesmiddel, zoals visusstoornissen, spierzwakte, stemmingsveranderingen (euforie en depressies) en convulsies, die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gezien bij parenterale corticosteroïdtherapie. De opname ervan in dit overzicht betekent niet dat deze specifieke bijwerking is gezien bij het gebruik van methylprednisolonnatriumsuccinaat.

Onderzoeken

- Kaliumverlies
Toename in alanine transaminase (ALAT), aspartaat transaminase (ASAT) en alkalisch fosfatase (de veranderingen zijn meestal gering, worden niet geassocieerd met een klinisch syndroom en zijn reversibel na staken van de therapie).
- Negatieve stikstofbalans door eiwitafbraak
- Verhoogde intraoculaire druk met kans op glaucoom
- Mogelijke onderdrukking of verminderde respons bij huidtesten

Hartaandoeningen

- Decompensatio cordis bij hiervoor gevoelige patiënten
- Myocard ruptuur na een myocardinfarct
- Hartaritmieën

Zenuwstelselaandoeningen

- Verhoogde intracraniale druk met papiloedeem (pseudotumor cerebri), vooral bij kinderen tijdens of vlak na snelle onttrekking
- Convulsies
- Hoofdpijn

Oogaandoeningen

- Cataracta posterior subcapsularis
- Exophthalmus

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- Persisterende hik, bij hoge corticosteroïddoseringen

Maagdarmstelselaandoeningen

- Ulcus pepticum met als mogelijke complicaties perforatie en bloeding
- Maagbloeding
- Pancreatitis
- Oesophagitis
- Darmperforatie
- Nausea
- Opgezetten buik

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Ecchymosen
- Dunne kwetsbare huid
- Huidatrofie
- Faciaal erytheem
- Verhoogde transpiratie
- Acne
- Allergische reacties, bijvoorbeeld urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

- Spierzwakte en spieratrofie (steroïdmyopathie)
- Aseptische botnecrose
- Osteoporose met kans op compressiefracturen van de wervels of pathologische fracturen

Endocriene aandoeningen

- Ontwikkeling van het Cushing syndroom
- Remming van hypothalamus-hypofyse-bijnierschorssysteem (als gevolg van een negatieve terugkoppeling door het exogene steroid), met kans op bijnierschorsinsufficiëntie wanneer de patiënt wordt blootgesteld aan stress (trauma, operatie, infectie)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- Natrium- en vochtretentie
- Hypokaliëmische alkalose
- Verminderde koolhydraattolerantie, waardoor een latente diabetes manifest kan worden en bij bekende diabetes een verhoogde behoefte kan ontstaan aan insuline of orale bloedsuikerverlagende middelen
- Centripetale vetzucht (gelaat, romp) versterkt door toename van de eetlust (te beperken door dieetmaatregelen)

Infecties en parasitaire aandoeningen

- Maskeren van infecties
- Activatie van latente infecties
- Opportunistische infecties

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

- Peesruptuur, met name de achillespees

Bloedvataandoeningen

- Hypertensie
- Hypotensie
- Petechiae

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Gestoorde wondgenezing
- Groeiremming bij kinderen

Immuunsysteemaandoeningen

- Overgevoelighedsreacties; anafylactische of allergische reacties met of zonder circulatoire collaps, hartstilstand, bronchospasmen
- Maskering van waarschuwingssymptomen voor sepsis en perforaties

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

- Menstruatiestoornissen

Psychische stoornissen

- Psychische stoornissen (psychotische reacties, euforie, slapeloosheid, angst en depressies)
- Vertigo

4.9 Overdosering

Symptomen

Een acute overdosering van glucocorticosteroiden, inclusief methylprednisolon, wordt niet verwacht te leiden tot ernstige levensbedreigende situaties. Behalve bij zeer extreme doseringen is het onwaarschijnlijk dat een paar dagen van excessieve glucocorticosteroid dosering, schadelijke effecten geeft bij afwezigheid van specifieke contra-indicaties, zoals bij patiënten met diabetes mellitus, glaucoom of een actieve peptische ulcer, of bij patiënten met medicatie als digitalis, coumarine-achtige anticoagulantia of kalium-deplerende diuretica.

Behandeling

Complicaties als gevolg van de metabole effecten van het glucocorticosteroïd of van de schadelijke effecten van de onderliggende of bijkomende aandoening of als gevolg van geneesmiddelinteracties moeten op passende wijze worden behandeld.

Houd een goede vloeistofinname en controleer de elektrolyten in serum en urine, met bijzondere aandacht aan natrium- en kaliumbalans. Behandel een elektrolytendisbalans indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticosteroïden voor systemisch gebruik, ATC code: H02AB04 Solu-Medrol is een injecteerbare vorm - intramusculair en intraveneus - van methylprednisolon, een synthetisch glucocorticosteroïd. Glucocorticosteroïden worden voornamelijk toegepast ter onderdrukking van ontstekingsreacties en immuunprocessen. Daarnaast hebben zij echter tal van andere effecten, waaronder een stimulerend effect op de koolhydraat- en eiwitstofwisseling. Methylprednisolon bezit een sterke ontstekingsremmende activiteit (vijf maal sterker dan hydrocortison) en tevens anti-allergische en immunosuppressieve eigenschappen. Equivalent aan 40 mg methylprednisolon zijn de volgende doses: 50 mg prednisolon, 50 mg prednison, 40 mg triamcinolon en 7,5 mg dexamethason. Omdat methylprednisolon geringe mineralocorticosteroïde werking heeft, bestaat er vrijwel geen invloed op de water- en natriumhuishouding. Glucocorticosteroïden diffunderen door de celmembranen en vormen complexen met specifieke receptoren in het cytoplasma. Deze complexen dringen dan in de celkern binnen, binden zich met DNA (chromatine) en stimuleren de transcriptie van boodschapper-RNA en de hierop volgende proteïnesynthese van diverse enzymen, die uiteindelijk verantwoordelijk zouden zijn voor de effecten die na systemisch gebruik van glucocorticosteroïden worden waargenomen. De maximale farmacologische werkzaamheid van de corticosteroïden wordt later bereikt dan de maximale serumspiegels en dit schijnt erop te wijzen dat de meeste effecten van deze farmaca niet op een rechtstreekse medicamenteuze werking berusten, maar wel op een wijziging van de enzymenwerkzaamheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vanwege de korte biologische halfwaardetijd (12-36 uur) en het snel bereiken van de maximale serumconcentraties (onder andere afhankelijk van de wijze van toediening) is methylprednisolon speciaal geschikt voor de behandeling van aandoeningen waar een hormonaal effect na enkele uren wordt verlangd en voor corticosteroïde pulse therapie. De duur van de anti-inflammatoire werkzaamheid van glucocorticosteroïden komt ongeveer overeen met de onderdrukkingduur van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB). Bij normale personen heeft methylprednisolonnatriumsuccinaat een serumhalfwaardetijd van 2,3 tot 4,0 uur. Het farmacologisch effect houdt langer aan dan de tijd dat er meetbare spiegels aanwezig zijn in het bloed. Na de intraveneuze infusie van 1000 mg methylprednisolonnatriumsuccinaat over een periode van 30 minuten, worden bij de patiënten methylprednisolonserumpieken gemeten van 16 tot 72 $\mu\text{mol/l}$. Binnen de 24 uur na toediening dalen deze waarden bij de meeste patiënten tot 0,12 à 3,4 $\mu\text{mol/l}$ en nog eens 24 uur later tot 0,06 à 0,13 $\mu\text{mol/l}$. Methylprednisolon wordt in de lever gemetaboliseerd op dezelfde wijze als cortisol. De voornaamste metabolieten zijn 20 β -hydroxymethylprednisolon en 20 β -hydroxy-6 α -methylprednison. De metabolieten worden in de urine uitgescheiden als glucuroniden, sulfaten en niet-geconjugeerde substanties. Na intraveneuze toediening van radioactief gelabeld methylprednisolon wordt 75% van de totale radioactiviteit binnen de 96 uur in de urine teruggevonden en 9% na 5 dagen in de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In reproductie toxiciteitsstudies zijn aangeboren afwijkingen gezien in muizen (open verhemelte), niet in ratten en konijnen. Op grond van conventionele dierstudies zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme kunnen worden verwacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Het poeder voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie van alle Solu-Medrol formuleringen bevat de volgende hulpstoffen: mononatriumfosfaatmonohydraat (E339i) en watervrij dinatriumfosfaat (E339ii). Het poeder voor oplossing voor injectie van Solu-Medrol 40 mg/ml bevat bovendien lactose. Het oplosmiddel van alle Act-O-Vial presentaties bevat benzylalcohol en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De intraveneuze compatibiliteit en stabiliteit van methylprednisolonnatrium-succinaatoplossingen en deze met andere geneesmiddelen in intraveneuze vloeistoffen zijn afhankelijk van pH, concentratie, tijdsduur, temperatuur en van de oplosbaarheid van methylprednisolon. Om compatibiliteits- en stabiliteitsproblemen zoveel mogelijk uit de weg te gaan, wordt aanbevolen methylprednisolonnatriumsuccinaatoplossingen zoveel mogelijk los van andere geneesmiddelen toe te dienen: rechtstreeks intraveneus, via een aparte intraveneuze fles of als intraveneuze "piggy back". Geneesmiddelen die parenteraal toegediend worden, moeten visueel beoordeeld worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring voorafgaand aan de toediening.

6.3 Houdbaarheid

Niet-gereconstitueerde product:

Solu-Medrol 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
2 jaar

Solu-Medrol, poeder voor oplossing voor infusie, 500 mg en 1000 mg
5 jaar

Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (2 ml)
3 jaar

Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (4 ml)
5 jaar

Na reconstitutie: Het met water voor injecties of met benzylalcohol in water voor injecties gereconstitueerde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 48 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het met water voor injecties gereconstitueerde product direct na reconstitueren te worden gebruikt, aangezien die oplossing geen conserveermiddel bevat. Indien die oplossing niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruiksstermijn en conditie voor toediening. Vanuit microbiologisch oogpunt kan het met benzylalcohol in water voor injecties gereconstitueerde product gedurende maximaal 48 uur bij 25°C worden bewaard. Andere bewaartermijnen en condities zijn ter verantwoording van de gebruiker/toediener.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het niet-gereconstitueerde product bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Na reconstitutie: Producten gereconstitueerd zonder conserveermiddel niet bewaren. Producten gereconstitueerd met een oplosmiddel met conserveermiddel (benzylalcohol) maximaal 48 uur bewaren bij een temperatuur beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Solu-Medrol 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Glazen tweekamer flacon van 1 ml, Ph.Eur. Type 1, met broombutyl rubberen afscheiding en een HDPE kap (Act-O-Vial). Het onderste gedeelte bevat het poeder en het bovenste gedeelte bevat het oplosmiddel.

Solu-Medrol, poeder voor oplossing voor infusie, 500 mg en 1000 mg

Glazen flacon met broombutyl rubberen stop en aluminium/polypropyleen kap.

Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Glazen tweekamer flacon van 2 of 4 ml, Ph.Eur. type 1, met broombutyl rubberen afscheiding en een HDPE kap (Act-O-Vial). Het onderste gedeelte bevat het poeder en het bovenste gedeelte bevat het oplosmiddel.

Niet alle verpakkingen zijn beschikbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzing van de Act-O-Vial

1. De plastic dop indrukken om het oplosmiddel in het onderste deel van de flacon te brengen.
2. Schudden tot volledige oplossing.
3. Het beschermende plastic schijfje in het centrum van de plastic dop verwijderen.
4. De rubberstop ontsmetten.
5. De injectienaald in het centrum door de stop prikken tot de tip net zichtbaar is aan de onderkant.
De vial omkeren en de vereiste dosis optrekken.

Gebruiksaanwijzing van de flacon

Onder aseptische omstandigheden respectievelijk 7,8 ml of 15,6 ml water voor injecties of water voor injecties dat benzylalcohol bevat, aan de flacon met respectievelijk 500 mg of 1000 mg steriel poeder toevoegen.

Bereiding van oplossingen voor intraveneuze infusie.

De oplossing dient eerst volgens de richtlijnen ex tempore bereid te worden. De behandeling kan worden gestart met intraveneuze toediening van de methylprednisolonnatriumsuccinaatoplossing over een tijdsspanne van ten minste 5 minuten (doses tot en met 250 mg) tot ten minste 30 minuten (doses hoger dan 250 mg). De daaropvolgende doses mogen op dezelfde wijze worden toegediend. Indien gewenst mag het middel in verdunde oplossingen worden toegediend door het, na bereiding ex tempore, te mengen met 5% dextrose in water, fysiologische zoutoplossing, 5% dextrose in 0,45% of 0,9% natriumchloride. De aldus bereide oplossingen zijn gedurende 48 uur fysisch en chemisch stabiel.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle aan den IJssel

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ingeschreven in het register onder: Solu-Medrol 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, RVG 05302

Solu-Medrol, poeder voor oplossing voor infusie, 500 mg en 1000 mg, RVG 06664

Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, RVG 07041

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

RVG 05302 – 17 april 1967

RVG 06664 – 04 april 1973

RVG 07041 – 05 januari 1976

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 20 augustus 2008

CDS #824 21 januari 2005



09 AUG. 2005

Deel IB (SmPC)
Neoral 25 mg, capsules
Neoral 100 mg, capsules
Neoral 100 mg/ml, drank

9 augustus 2005

pagina 1



1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neoral 25 mg, capsules
Neoral 100 mg, capsules
Neoral 100 mg/ml, drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Neoral bevat ciclosporine.

- Neoral capsules: 25 en 100 mg
- Neoral drank: 100 mg/ml

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, zacht.
Drank.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Transplantaties

- *Orgaantransplantatie*
Voorkoming van afstoting van het getransplanteerde solide orgaan. Neoral kan als monotherapie of in combinatie met lage doses corticosteroiden of andere immunosuppressiva gebruikt worden ter voorkoming van afstoting van allogene transplantaten van nier, lever, hart, hart-long, long, pancreas, resp. nier-pancreas.
De behandeling van niertransplantaatafstoting bij patiënten die eerder met andere immunosuppressiva werden behandeld.
- *Beenmergtransplantatie*
De profylaxe van afstotingsreacties na beenmergtransplantaties.
De profylaxe of behandeling van graft versus host (GVH) reacties.

Psoriasis

De behandeling is voorbehouden aan patiënten met zeer ernstige vormen van psoriasis, bij wie andere therapie niet effectief of geëigend is.

Atopische dermatitis

Ernstige, therapie-resistente vormen van atopische dermatitis in volwassenen.

Nefrotisch syndroom

Steroïd-resistent nefrotisch syndroom bij volwassenen en kinderen, ten gevolge van glomerulaire pathologie zoals 'minimal change' nefropathie en focale en segmentale glomerulosclerose.

Neoral kan worden toegepast om remissie te induceren en om deze te handhaven.

Reumatoïde arthritis

Ernstige, actieve reumatoïde arthritis bij volwassenen bij wie behandeling met de aanbevolen doseringen van conventionele prostaglandinesynthetaseremmers onvoldoende effectief is en bij wie behandeling met de klassieke langzaamwerkende antireumatische middelen, zoals methotrexaat en goud, onvoldoende effectief bleek, gecontraïndiceerd is of niet verdragen werd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De hieronder gegeven doseringsadviezen zijn slechts bedoeld als richtsnoer. Een gedetailleerde gids over bewaking van de behandeling is op verzoek leverbaar.

De dagelijkse dosering van Neoral dient altijd in twee verdeelde doses te worden gegeven.

Transplantatie

Het routinematig controleren van de ciclosporine-bloedspiegels is noodzakelijk. De verkregen resultaten dienen als richtsnoer voor het bepalen van de dosering die nodig is om de gewenste concentratie te bereiken (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

- *Orgaantransplantatie*
De behandeling met Neoral moet worden gestart binnen 12 uur voor de transplantatie met een dosering van 10-15 mg/kg verdeeld over twee doses. Deze dosering wordt gedurende 1 à 2 weken postoperatief gehandhaafd, waarna deze geleidelijk kan worden teruggebracht tot een onderhoudsdosering is bereikt van ca. 2-6 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses. Wanneer Neoral gelijktijdig wordt gegeven met andere immunosuppressiva (b.v. met corticosteroiden of als onderdeel van drie- of viervoudige therapie) kunnen lagere doseringen (b.v. initieel 3-6 mg/kg Neoral verdeeld over twee doses) worden gegeven.
- *Beenmergtransplantatie*
De initiële dosis dient op de dag vóór de transplantatie te worden gegeven. Meestal verdient een aanvangsbehandeling met Sandimmune concentraat voor infusievloeistof de voorkeur. Indien de behandeling wordt begonnen met orale toediening, bedraagt de aanbevolen dosering van Neoral 12,5-15 mg/kg/dag verdeeld over twee doses. De onderhoudsbehandeling dient tenminste 3 maanden te worden voortgezet (bij voorkeur 6 maanden) waarna de dosering geleidelijk kan worden teruggebracht tot nihil 1 jaar na transplantatie. Hogere orale doses, of intraveneuze behandeling, kunnen noodzakelijk zijn in geval van gastro-intestinale afwijkingen die de absorptie kunnen verminderen.

Bij sommige patiënten treedt graft versus host disease op na het stoppen met Neoral. Deze aandoening reageert gewoonlijk gunstig op het opnieuw behandelen met Neoral. De aanbevolen dosering is zoals bij beenmergtransplantatie genoemd. Voor de behandeling van lichte, chronische graft versus host disease dienen lage doses Neoral te worden gebruikt.

Psoriasis

Vanwege de variabele aard van het ziektebeeld moet de behandeling individueel worden ingesteld.

De aanbevolen initiële dosering voor het *induceren van remissie* is 2,5 mg/kg/dag Neoral, verdeeld over twee doses. Indien na 1 maand nog geen verbetering is opgetreden, kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot 5 mg/kg/dag per os maximaal. De behandeling dient te worden gestopt bij patiënten bij wie binnen 6 weken geen voldoende effect op de laesies kan worden bereikt met een dosering van 5 mg/kg/dag per os en bij patiënten bij wie de effectieve dosering niet in

overeenstemming is met de gegeven veiligheidsvoorschriften (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Bij patiënten bij wie een snelle verbetering van het klinisch beeld noodzakelijk is, is een aanvangsdosering van 5 mg/kg/dag per os, verdeeld over twee doses, gerechtvaardigd. Als een bevredigend resultaat is bereikt, kan de behandeling met Neoral worden uitgesloten met stappen van 0,5-1 mg/kg lichaamsgewicht. Wanneer klinische verbetering blijft bestaan, dient de behandeling met Neoral te worden gestopt.

Bij een eventuele terugval kan opnieuw met Neoral gestart worden in de voordien effectieve dosering. Bij sommige patiënten zal een onderhoudsbehandeling noodzakelijk zijn.

De dosering bij *onderhoudsbehandeling* dient individueel te worden vastgesteld op de laagst mogelijk effectieve dosis en behoort niet hoger te zijn dan 5 mg/kg/dag per os, verdeeld over twee doses.

Atopische dermatitis

Vanwege de variabele aard van het ziektebeeld moet de behandeling individueel worden ingesteld. De aanbevolen dosering varieert van 2,5-5 mg/kg/dag verdeeld over twee orale doses. Indien een initiële dosering van 2,5 mg/kg/dag niet binnen 2 weken tot een bevredigend resultaat leidt, mag de dosering snel worden verhoogd tot maximaal 5 mg/kg/dag. Het is aannemelijk dat in zeer ernstige gevallen een snelle en adequate controle van de klachten zal plaatsvinden wanneer gestart wordt met een dosering van 5 mg/kg/dag. Als eenmaal een bevredigend resultaat is bereikt, moet de dosering stapsgewijs worden verlaagd en waar mogelijk moet de behandeling met Neoral worden gestopt. Een eventuele terugval kan met een nieuwe kuur worden behandeld.

Hoewel een kuur van 8 weken voldoende kan zijn om de patiënt klachtenvrij te krijgen, bleek behandeling gedurende een periode tot een jaar effectief te zijn en goed verdragen te worden, mits de aanbevolen controles in acht worden genomen.

Nefrotisch syndroom

De aanbevolen dagelijkse dosering Neoral, verdeeld over twee doses, voor het *induceren van remissie* bedraagt voor volwassenen 5 mg/kg en voor kinderen 6 mg/kg, wanneer de nierfunctie, met uitzondering van proteïnurie, normaal is. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie dient de initiële dosering niet groter te zijn dan 2,5 mg/kg/dag per os.

Wanneer het gewenste resultaat met Neoral alleen niet kan worden bereikt, wordt aanbevolen om Neoral te combineren met lage doses orale corticosteroïden. Als na 3 maanden nog niet voldoende effect is opgetreden dient de behandeling met Neoral te worden beëindigd.

De dosering dient individueel te worden aangepast op geleide van de effectiviteit (proteïnurie) en veiligheid (voornamelijk serumcreatinine), doch dient niet hoger te zijn dan 5 mg/kg/dag per os bij volwassenen en 6 mg/kg/dag per os bij kinderen. Voor de *onderhoudsbehandeling* dient de dosering te worden teruggebracht tot het laagste, nog effectieve niveau.

Reumatoïde artritis

Gedurende de eerste 6 weken van de behandeling is de aanbevolen dosering 2,5 mg/kg/dag oraal, verdeeld over twee doses. Bij onvoldoende klinisch effect kan de dosering aan de hand van de verdraagbaarheid geleidelijk worden verhoogd. Voor de *onderhoudsbehandeling* behoort individueel tot de laagst mogelijke effectieve dosis te worden getitreerd. In het algemeen zal de onderhoudsdosering 3-4 mg/kg/dag bedragen.

De *maximale dosering* is 5 mg/kg/dag, maar de ervaring met doseringen van meer dan 4 mg/kg/dag is beperkt.

Neoral kan worden toegediend in combinatie met lage doses corticosteroiden en/of niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Indien na 3 maanden geen duidelijke verbetering wordt gezien, dient de behandeling met Neoral te worden beëindigd.

Wijze van toediening

De totale dagdosis Neoral dient *altijd over twee doses* verdeeld te worden.

Vanwege mogelijke interferentie met het P450-systeem mogen de capsules en de drank niet met grapefruitsap worden ingenomen.

De capsules dienen in hun geheel te worden ingeslikt.

De drank moet voor gebruik in een glas (niet in een plastic beker) verdund worden met bij voorkeur sinaasappel- of appelsap; afhankelijk van de individuele smaak van de patiënt kunnen echter ook frisdranken of andere dranken (behalve grapefruitsap) worden gebruikt. Na verdunning moet de drank goed worden geroerd en direct daarna geheel worden opgedronken. Daarna dient het glas nog eens met wat vloeistof nagespoeld te worden, zodat de gehele dosis wordt ingenomen.

De pipet mag niet in aanraking komen met de verdunningsvloeistof en mag na gebruik niet worden gespoeld; zij dient aan de buitenkant met een schoon papieren zakdoekje te worden afgeveegd om overgebleven druppels te verwijderen (zie rubriek 6.6 "Instructies voor gebruik en verwerking").

Kinderen

De ervaring met Neoral bij jonge kinderen is nog beperkt.

Ouderen

De ervaring met het gebruik van Neoral bij ouderen is eveneens beperkt; bij deze groep zijn vooralsnog geen specifieke problemen gemeld bij gebruik in de aanbevolen dosering.

4.3 Contra-indicaties**Algemeen:**

Bekende overgevoeligheid voor ciclosporine.

Voor het gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie, zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

Bij psoriasis, reumatoïde arthritis en atopische dermatitis tevens:

(Lees eerst de algemene contra-indicaties).

Gestoorde nierfunctie, manifeste hypertensie, manifeste infecties of een maligniteit. Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten mogen niet gebruikt worden tijdens de behandeling met Neoral, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Neoral (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen:

Neoral behoort slechts te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met immunosuppressieve therapie en die bovendien voor adequate follow-up, waaronder regelmatig compleet lichamelijk onderzoek, bloeddrukmeting en bepaling van belangrijke laboratoriumwaarden, kunnen zorgen. Transplantatiepatiënten die Neoral krijgen, dienen behandeld te worden in klinieken waar een beroep kan worden gedaan op een adequaat laboratorium met ervaren medewerkers en ondersteunende medische disciplines. De arts die verantwoordelijk is voor de voortzetting van de therapie dient volledige informatie voor de follow-up van de patiënt te krijgen.

Ciclosporine verhoogt, net als andere immunosuppressieve middelen, de kans op het ontstaan van lymfoproliferatieve afwijkingen en maligniteiten, met name van de huid. Het toegenomen risico schijnt eerder samen te hangen met de mate en de duur van immunosuppressie, dan met het gebruik van een specifiek middel. Vandaar dat een behandeling met meerdere immunosuppressieve middelen met voorzichtigheid moet worden toegepast, omdat dit kan leiden tot lymfoproliferatieve afwijkingen en solide orgaan tumoren, soms met dodelijke afloop.

Ciclosporine maakt, net als andere immunosuppressieve middelen, patiënten vatbaar voor bacteriële, schimmel-, parasitaire en virale infecties, vaak met opportunistische ziekteverwekkers. Omdat dit kan leiden tot een fatale afloop, moeten effectieve preventieve en therapeutische strategieën toegepast worden, vooral bij patiënten die een veelsoortige, langdurige immunosuppressieve therapie ondergaan.

Een frequent optredende en potentieel ernstige complicatie, een stijging van de creatinine- en ureumspiegels in het serum, kan gedurende de eerste weken van de behandeling met Neoral optreden. Deze functionele veranderingen zijn dosisafhankelijk en reversibel, en reageren gewoonlijk op verlaging van de dosis. Tijdens langer durende behandeling kunnen sommige patiënten structurele veranderingen aan de nieren (b.v. interstitiële fibrose) ontwikkelen. Bij niertransplantatie-patiënten moeten deze veranderingen worden onderscheiden van die, welke bij chronische afstoting ontstaan.

Neoral kan ook een dosisafhankelijke en reversibele toename veroorzaken van het serumbilirubine en in sommige gevallen van leverenzymen. Het nauwkeurig herhaald meten van parameters ter bepaling van nier- en leverfunctie is derhalve noodzakelijk. Afwijkende waarden kunnen een verlaging van de dosis noodzakelijk maken.

Het is noodzakelijk om regelmatig de bloeddruk te controleren; als hypertensie ontstaat behoort deze op de geëigende wijze te worden behandeld.

Neoral verhoogt de kans op hyperkaliaemie, met name bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Voorzichtigheid is eveneens geboden wanneer Neoral wordt gegeven samen met kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II receptor antagonisten, kaliumbevattende geneesmiddelen en bij patiënten die een kaliumrijk dieet krijgen. Controle van de kaliumspiegel wordt in deze situaties aanbevolen.

Neoral verhoogt de klaring van magnesium. Dit kan leiden tot het optreden van symptomatische hypomagnesiaemie, met name in de peri-transplantatie periode. Controle van de magnesiumspiegel in de peri-transplantatie periode wordt daarom aanbevolen, met name wanneer neurologische symptomen/tekenen optreden. Zo nodig dient magnesiumsuppletie te worden verstrekt.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hyperurikemie.

Tijdens de behandeling met ciclosporine kan vaccinatie minder effectief zijn en dient het gebruik van verzwakte levende vaccins vermeden te worden.

Het optreden van een niet-cardiogeen pulmonair oedeem als gevolg van het capillaire lek syndroom is mogelijk.

Ciclosporine kan het risico op benigne verhoogde intracraniele druk doen toenemen. In geval van benigne verhoogde intracraniele druk dient ciclosporine toediening te worden gestaakt in verband met een mogelijk risico op permanent verlies van het gezichtsvermogen.

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van een lichte en reversibele stijging van plasmalipiden. Het wordt daarom aangeraden om vóór het begin van de behandeling en na de eerste maand de lipiden te meten. Als verhoogde spiegels worden gemeten, behoort dosisreductie of een beperking van vet in het voedsel te worden overwogen.

Er zijn talrijke methoden ontworpen om spiegels van ciclosporine te meten. Het vergelijken van in de literatuur genoemde spiegels met bij de patiënt (met mogelijk vernieuwde bepalingsmethoden) verkregen waarden, dient alleen te geschieden met nauwkeurige informatie over de gebruikte bepalingsmethoden. Er bestaan bepalingsmethoden waarmee onveranderd ciclosporine gemeten kan worden (HPLC, monoclonale specifieke radio-immunoassays) en niet-specifieke methoden waarmee ook diverse metabolieten worden gemeten. De resultaten van de diverse bepalingsmethoden zijn niet onderling uitwisselbaar. Gebruik van een methode dient te geschieden aan de hand van de gebruiksaanwijzing daarvan.

Als plasma wordt gebruikt, zullen de spiegels afhankelijk zijn van de temperatuur tijdens de separatie van volbloed. Plasmaspiegels kunnen variëren van een vijfde tot de helft van spiegels in volbloed.

Het is goed zich bewust te zijn dat de concentratie van ciclosporine in bloed, serum of plasma, slechts één van de vele factoren is die het klinische beeld van de patiënt

bepalen. De metingen dienen dan ook slechts als leidraad bij de behandeling in combinatie met andere laboratoriumbepalingen en klinische parameters (een gedetailleerde gids over bewaking van de behandeling is op verzoek leverbaar).

Indien bij niertransplantatiepatiënten de nierfunctieparameters in aanwezigheid van buitensporig hoge bloedspiegels progressief verslechteren en niet adequaat op dosisverlaging reageren, dient nadere diagnostiek verricht te worden, waarbij nierbiopsie één van de diagnostische middelen is.

Antihypertensieve therapie kan vooral bij harttransplantatiepatiënten op den duur noodzakelijk worden.

Bij beenmergtransplantatie moet de patiënt tijdens de therapie met Neoral voortdurend worden gecontroleerd op verschijnselen van graft versus host disease. Indien zich ernstige verschijnselen voordoen, dient tijdige overschakeling op alternatieve immunosuppressiva te worden overwogen. Bij afstotingsreacties na orgaantransplantaties dienen b.v. stootdoses corticosteroïden te worden gebruikt.

Additionele voorzorgen bij non-transplantatie indicaties

Patiënten met een verminderde nierfunctie (behalve patiënten met nefrotisch syndroom, met een toelaatbare mate van nierinsufficiëntie), met hypertensie of infecties die niet onder controle te krijgen zijn en patiënten met enige vorm van maligniteit dienen geen ciclosporine te krijgen.

Additionele voorzorgen bij psoriasis

(Lees eerst het algemene deel van rubriek 4.4).

Gezien de ernst van de gerapporteerde en de potentiële bijwerkingen, dient langdurige toepassing van Neoral voor de indicatie psoriasis te worden vermeden.

Omdat Neoral de nierfunctie kan verminderen moet een betrouwbare uitgangswaarde van het serumcreatinine worden vastgesteld door minstens twee metingen vóór de behandeling. Gedurende de eerste drie maanden van de behandeling moet elke twee weken het serumcreatinine bepaald worden. Nadien, indien het serumcreatinine stabiel blijft, behoren deze bepalingen maandelijks te worden uitgevoerd. De dosering dient met 25-50% te worden verlaagd als de waarde van het serumcreatinine meer dan 30% boven de uitgangswaarde stijgt en bij meer dan één bepaling op dit niveau blijft, zelfs als deze waarden nog als normaal gelden. Mocht dosisverlaging niet binnen 1 maand tot het gewenste effect leiden dan dient de behandeling met Neoral te worden gestaakt.

Beëindiging van de behandeling met Neoral wordt ook aanbevolen indien tijdens de behandeling hypertensie optreedt die niet met de gebruikelijke therapie kan worden gecontroleerd.

Oudere patiënten dienen met Neoral alleen behandeld te worden in geval van invaliderende psoriasis en hun nierfunctie dient extra zorgvuldig te worden bewaakt.

Het ontstaan van maligniteiten (met name in de huid) is gemeld bij psoriasis patiënten die met ciclosporine werden behandeld, evenals bij hen die met conventionele

immunosuppressiva werden behandeld. Regelmatige inspectie van de huid en histologisch onderzoek van verdachte laesies wordt sterk aanbevolen. Huidafwijkingen die niet typerend zijn voor psoriasis maar waarvan de maligniteit of premaligniteit vermoed wordt, dienen vóór de behandeling met Neoral te worden gebioteerd en histologisch te worden onderzocht.

Bij enkele psoriatische patiënten die met ciclosporine werden behandeld zijn lymfoproliferatieve afwijkingen opgetreden. Deze reageerden goed op het onmiddellijk staken van het geneesmiddelgebruik.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling met immunosuppressiva van patiënten die in het verleden langdurig zijn behandeld met PUVA- of UVB-lichttherapie, omdat de al vergrote kans op huidmaligniteiten bij deze patiënten hierdoor nog groter wordt. Patiënten die met Neoral worden behandeld dienen niet met PUVA- of UVB-licht te worden behandeld. Na het beëindigen van de behandeling met Neoral dient een behandelingsvrije periode van 2 tot 3 dagen in acht genomen te worden, alvorens te starten met PUVA of UVB-fototherapie.

Bij de behandeling van psoriasis bestaat er geen sterke correlatie tussen ciclosporinespiegels en het resultaat van de behandeling. De dosering van Neoral dient derhalve plaats te vinden op geleide van klinische en laboratoriumparameters voor effectiviteit en veiligheid. Spiegelbepalingen zijn zinvol in geval van onverklaarde ineffectiviteit, om therapie-ontrouw aan te tonen en bij onverwachte bijwerkingen.

Additionele voorzorgen bij atopische dermatitis

(Lees eerst het algemene deel van rubriek 4.4).

Omdat Neoral de nierfunctie kan verminderen moet een betrouwbare uitgangswaarde van het serumcreatinine worden vastgesteld door minstens twee metingen vóór de behandeling. Gedurende de eerste drie maanden van de behandeling moet elke twee weken het serumcreatinine bepaald worden. Indien het serumcreatinine stabiel blijft, behoren deze bepalingen daarna maandelijks te worden uitgevoerd. De dosering dient met 25-50% te worden verlaagd als de hoogte van het serumcreatinine meer dan 30% boven de uitgangswaarde stijgt en bij meer dan één bepaling op dit niveau blijft, zelfs als deze waarden als normaal gelden. Mocht dosisverlaging niet binnen 1 maand tot het gewenste effect leiden dan dient de behandeling met Neoral te worden gestaakt.

Beëindiging van de behandeling met Neoral wordt ook aanbevolen indien tijdens de behandeling hypertensie optreedt die niet met de gebruikelijke therapie kan worden gecontroleerd.

Oudere patiënten dienen alleen behandeld te worden in geval van invaliderende atopische dermatitis en hun nierfunctie dient extra zorgvuldig te worden bewaakt.

Benigne lymfadenopathie wordt algemeen geassocieerd met exacerbaties van atopische dermatitis en verdwijnt altijd spontaan of indien de aandoening minder ernstig wordt. Tijdens behandeling met ciclosporine optredende lymfadenopathie moet regelmatig worden gecontroleerd. Indien de lymfadenopathie niet verdwijnt

ondanks het feit dat de aandoening minder ernstig wordt, moet als voorzorgsmaatregel een biopsie plaatsvinden om een lymfoom uit te sluiten.

Voordat met de behandeling met Neoral wordt begonnen, moeten actieve herpes simplex infecties genezen zijn. Het optreden van deze infecties tijdens de behandeling met Neoral is niet noodzakelijkerwijs een reden om de behandeling te stoppen, tenzij het een ernstige infectie betreft.

Huidinfecties met *Staphylococcus aureus* zijn geen absolute contra-indicatie voor behandeling met Neoral, maar moeten wel met de geëigende antibacteriële middelen worden behandeld. Oraal erythromycine dient daarbij te worden vermeden omdat het de plasmaconcentratie van ciclosporine kan verhogen (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie"); indien er geen alternatief is, wordt aanbevolen de plasmaspiegels van ciclosporine en de nierfunctie zorgvuldig te bewaken en te letten op bijwerkingen van ciclosporine.

Patiënten die behandeld worden met Neoral worden dringend geadviseerd excessieve blootstelling aan de zon zonder beschermende maatregelen te vermijden.

Gezien het mogelijke risico op huidkanker dienen patiënten die behandeld worden met Neoral niet gelijktijdig behandeld te worden met PUVA- of UVB-lichttherapie. Na het beëindigen van de behandeling met Neoral dient een behandelingsvrije periode van 2 tot 3 dagen in acht genomen te worden, alvorens te starten met PUVA of UVB-fototherapie.

Alvorens de behandeling met Neoral wordt gestart dienen er biopsies te worden genomen van huidlaesies die niet typisch voor de onderliggende aandoening zijn en die mogelijk maligne of premaligne zijn. Patiënten met maligne of premaligne veranderingen van de huid dienen slechts behandeld te worden met Neoral na een adequate behandeling van deze laesies en pas wanneer er geen andere optie voor een succesvolle therapie bestaat.

Additionele voorzorgen bij nefrotisch syndroom

(Lees eerst het algemene deel van rubriek 4.4).

Omdat Neoral de nierfunctie kan verminderen, is het noodzakelijk om regelmatig de nierfunctie te controleren en om de dosering met 25-50% te verlagen als de hoogte van het serumcreatinine meer dan 30% boven de uitgangswaarde stijgt en bij meer dan één bepaling op dit niveau blijft. Patiënten bij wie de nierfunctie voor de behandeling reeds gestoord is behoren initieel te worden behandeld met 2,5 mg/kg/dag en moeten nauwgezet worden gecontroleerd.

Bij sommige patiënten kan het moeilijk zijn om nierfunctiestoornissen geïnduceerd door Neoral te constateren vanwege veranderingen in de nierfunctie die gerelateerd zijn aan het nefrotisch syndroom zelf. Dit verklaart waarom in zeldzame gevallen bij gebruik van ciclosporine structurele veranderingen aan de nieren zijn waargenomen zonder dat het serumcreatinine verhoogd was. Om deze reden wordt bij patiënten met steroid-afhankelijk nefrotisch syndroom nierbiopsie aanbevolen als de therapie met Neoral langer dan 1 jaar is voortgezet. Als relevante vasculo-interstitiële laesies worden aangetroffen, wordt voortzetting van de behandeling met Neoral alleen

aanbevolen als het klinisch voordeel daarvan aanzienlijk is en met andere therapie niet bereikbaar is.

In sommige gevallen is bij patiënten met het nefrotisch syndroom die werden behandeld met immunosuppressiva (waaronder ciclosporine), het optreden van maligniteiten (waaronder Hodgkin-lymfoom) gemeld.

Additionele voorzorgen bij reumatoïde arthritis

(Lees eerst het algemene deel van rubriek 4.4).

Omdat Neoral de nierfunctie kan verminderen moet vóór begin van de behandeling door minstens twee metingen een betrouwbare uitgangswaarde van het serumcreatinine worden vastgesteld. Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling moet het serumcreatinine elke 2 weken worden gecontroleerd en daarna maandelijks. Indien het serumcreatinine op een aanvaardbaar niveau is en stabiel blijft, kan de controle nadien minder vaak plaatsvinden, doch minimaal eenmaal per 4-8 weken afhankelijk van de stabiliteit van de ziekte, co-medicatie en gelijktijdig optredende ziektes. Meer frequente controles zijn nodig als de dosering van Neoral wordt verhoogd of als gelijktijdig gebruik van een niet-steroidaal anti-inflammatoir middel wordt voorgeschreven of de dosering daarvan wordt verhoogd.

Indien het serumcreatinine bij herhaalde bepaling meer dan 30% hoger is dan de uitgangswaarde en bij meer dan één bepaling op dit niveau blijft, dient de dosering van Neoral met 25-50% te worden verlaagd. Als het serumcreatinine met meer dan 50% stijgt, is minimaal halvering van de dosering van Neoral noodzakelijk. Deze aanbevelingen gelden ook indien de waarden zich nog binnen de normale grenzen bevinden. Als dosisreductie niet binnen een maand leidt tot verlaging van de creatininespiegel, dient de behandeling met Neoral te worden beëindigd.

Stopzetten van de behandeling kan ook noodzakelijk worden bij het ontstaan van hypertensie die niet met de gebruikelijke middelen kan worden beheerst.

Zoals bij alle langdurige immunosuppressieve behandelingen moet rekening worden gehouden met een verhoogde kans op het ontstaan van lymfoproliferatieve afwijkingen. Extra voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Neoral wordt gebruikt in combinatie met methotrexaat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met voedsel

Er is gemeld dat de biologische beschikbaarheid van ciclosporine toeneemt bij gelijktijdige inname van grapefruitsap.

Interacties met geneesmiddelen

Van de vele geneesmiddelen waarvan gemeld is dat ze een interactie hebben met ciclosporine, zijn degenen waarvan de interactie afdoende bewezen is en waarvan verondersteld wordt dat ze klinische implicaties hebben, hieronder opgesomd.

Van diverse middelen is bekend dat zij de concentratie van ciclosporine in plasma of volbloed verhogen of verlagen door remming of inductie van enzymen die betrokken

zijn bij het metabolisme van ciclosporine, met name cytochroom P450.

Geneesmiddelen die de ciclosporine spiegel verlagen:

Barbituraten, carbamazepine, fenytoïne; nafcilline, sulfadimidine (intraveneuze toediening); rifampicine; octreotide; probucol; orlistat; *Hypericum perforatum* (Sint Janskruid); troglitazon; ticlopidine; terbinafine.

Geneesmiddelen die de ciclosporine spiegel verhogen:

Macrolide antibiotica (voornamelijk erythromycine en clarithromycine); ketoconazol, fluconazol, itraconazol; diltiazem, nicardipine, verapamil; metoclopramide; orale anticonceptiva; danazol; methylprednisolon (hoge dosis); allopurinol; amiodaron; galzuur en -derivaten.

Andere relevante geneesmiddel interacties

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine en stoffen waarvan eveneens nefrotoxische effecten bekend zijn, zoals aminoglycosiden (inclusief gentamicine en tobramycine), amfotericine B, ciprofloxacine, vancomycine, trimethoprim (+ sulfamethoxazol); niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (inclusief diclofenac, naproxen, sulindac); melfalan.

De gelijktijdige toediening van nifedipine met ciclosporine kan leiden tot het versneld optreden van tandvleeshyperplasie in vergelijking met toepassing van ciclosporine alleen.

De biologische beschikbaarheid van diclofenac neemt toe bij een gelijktijdig gebruik van diclofenac en ciclosporine, met als mogelijk gevolg een reversibele nierfunctie beschadiging. De verhoging van de biologische beschikbaarheid van diclofenac wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een reductie van diens hoge first-pass effect. Indien niet-steroidale anti-inflammatoire middelen met een laag first-pass effect (zoals acetylsalicylzuur) worden gegeven samen met ciclosporine, valt een verhoging van de biologische beschikbaarheid hiervan niet te verwachten.

Ciclosporine kan ook de klaring van digoxine, colchicine, lovastatine, pravastatine, simvastatine, atorvastatine en prednisolon verminderen en daardoor digoxine-toxiciteit veroorzaken of de kans vergroten dat colchicine, lovastatine, pravastatine, simvastatine, en atorvastatine leiden tot spiertoxiciteit, waaronder spierpijn en spierzwakte, myositis en af en toe rhabdomyolyse.

Aanbevelingen

Als het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze interactie vertonen met ciclosporine niet vermeden kan worden, dan moeten de volgende basis aanbevelingen betracht worden:

Tijdens het gelijktijdig gebruik van een *geneesmiddelen waarvan eveneens nefrotoxische effecten bekend zijn* moet de nierfunctie (met name het serumcreatinine) nauwgezet gecontroleerd worden. Bij een significante stoornis in de nierfunctie moet de dosering van het tegelijk gebruikte geneesmiddel verlaagd worden, of moet een alternatieve behandeling overwogen worden.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verhogen of verlagen: In *transplantatie patiënten* is zorgvuldige controle van de ciclosporine-spiegels en, zonodig, aanpassing van de dosering van ciclosporine vereist, vooral tijdens het initiëren of discontinueren van de co-medicatie. In *niet-transplantatie patiënten* is de waarde van het controleren van de ciclosporine-spiegels in het bloed twijfelachtig, omdat in deze patiënten het verband tussen de bloedspiegels en de klinische effecten minder goed is vastgesteld. Als gelijktijdig geneesmiddelen worden gegeven waarvan bekend is dat ze de ciclosporine spiegels verhogen, is een regelmatige beoordeling van de nierfunctie en een zorgvuldige controle van de aan ciclosporine gerelateerde bijwerkingen meer gepast dan het bepalen van de bloedspiegels.

Gelijktijdig gebruik van Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) kan leiden tot een vermindering van het gehalte van ciclosporine in plasma of bloed als gevolg van (lever)enzyminductie door Sint Janskruid. Fytotherapeutica die Sint Janskruid bevatten moeten dus niet in combinatie met Neoral gebruikt worden. Het inductieve effect kan nog tenminste twee weken voortduren nadat de behandeling met Sint Janskruid is gestaakt. Wanneer een patiënt al Sint Janskruid gebruikt, moet de bloedspiegel van ciclosporine bepaald worden en het gebruik van Sint Janskruid worden gestaakt. Ciclosporineconcentraties kunnen stijgen nadat het gebruik van Sint Janskruid is gestaakt. Het kan nodig zijn dat de dosering van ciclosporine aangepast moet worden.

Bij patiënten die tandvleeshyperplasie ontwikkelen als een bijwerking van Neoral moet gelijktijdig gebruik van nifedipine worden vermeden.

Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen die een hoog first-pass metabolisme vertonen, zoals diclofenac, dienen in een lagere dosering gegeven te worden dan voorgeschreven zou worden aan patiënten die geen ciclosporine gebruiken.

Als digoxine, colchicine, lovastatine, pravastatine, simvastatine of atorvastatine gelijktijdig met ciclosporine gebruikt worden, is zorgvuldig medisch toezicht noodzakelijk om toxische verschijnselen in een vroeg stadium te ontdekken, waarna de dosering verlaagd kan worden of de behandeling stopgezet.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over gebruik van ciclosporine tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver bij dierproeven geen aanwijzingen voor schadelijkheid.

Bij transplantatiepatiënten die met immunosuppressiva worden behandeld is de kans op premature geboortes vergroot. Ciclosporine passeert de placenta. De klinische betekenis hiervan staat echter niet vast.

Ciclosporine gaat over in de moedermelk. Moeders die met Neoral behandeld worden dienen derhalve geen borstvoeding te geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Veel bijwerkingen die samenhangen met ciclosporine therapie zijn dosis-afhankelijk en reageren op een verlaging van de dosering. In de verschillende indicaties is het algemene spectrum van bijwerkingen in essentie gelijk; er zijn echter verschillen in incidentie en ernst. Als gevolg van de hogere aanvangsdoseringen en langduriger onderhoudstherapie benodigd na transplantatie, treden er vaker en gewoonlijk ernstiger bijwerkingen op bij transplantatie-patiënten dan bij patiënten behandeld voor andere indicaties.

Frequentie weergave: Zeer vaak $\geq 10\%$, vaak $\geq 1\%$ tot $< 10\%$, soms $\geq 0,1\%$ tot $< 1\%$, zelden $\geq 0,01\%$ tot $< 0,1\%$, zeer zelden $< 0,01\%$.

Nieren

Zeer vaak: verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Cardiovasculair

Zeer vaak: hypertensie.

Zenuwstelsel

Zeer vaak: tremor en hoofdpijn.

Vaak: paresthesie.

Soms: tekenen van encefalopathie zoals convulsies, verwardheid, desoriëntatie, verlaagd bewustzijn, agitatie, slapeloosheid, storingen in het gezichtsvermogen, corticale blindheid, coma, parese, cerebellaire ataxie, perceptiedoofheid.

Zelden: motorische polyneuropathie.

Zeer zelden: optische schijf oedeem, waaronder papiloedeem met mogelijk risico op permanent verlies van het gezichtsvermogen als gevolg van benigne verhoogde intracraniele druk.

Maagdarmsstelsel en lever

Vaak: anorexia, misselijkheid, braken, abnormale pijn, diarree, tandvleeshyperplasie, verminderde leverfunctie.

Zelden: pancreatitis.

Metabolisme

Zeer vaak: hyperlipidemie.

Vaak: hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie.

Zelden: hyperglycemie.

Skeletspierstelsel

Vaak: spierkrampen, myalgie.

Zelden: spierzwakte, myopathie.

Bloedstelsel

Soms: anemie, trombocytopenie

Zelden: micro-angiopathische hemolytische anemie, hemolytisch uremisch syndroom.

Huid

Vaak: hypertrichose.

Soms: allergische huiduitslag.

Lichaam als geheel

Vaak: moeheid.

Soms: oedeem, gewichtstoename.

Endocrien

Zelden: Menstruatiestoringen, gynaecomastie.

Luchtwegen

Zelden: Acute respiratoire nood, dyspnoe en "wheezing" als gevolg van het capillaire lek syndroom.

4.9 Overdosering

Symptomen: Na overdoseringen zijn de volgende bijwerkingen gemeld: nierfalen en (intracranieële) hypertensie.

Behandeling: Indien noodzakelijk moeten algemene ondersteunende maatregelen worden toegepast. Omdat ciclosporine niet goed door dialyse of hemoperfusie overgeactiveerde kool verwijderd kan worden, kan eliminatie alleen plaatsvinden door niet-specifieke maatregelen waaronder maagspoeling. Ook kan het gedurende de eerste paar uur na inname van belang zijn de patiënt te laten braken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA01.

Ciclosporine (ook bekend als cyclosporine A) is een uit 11 aminozuren bestaand cyclisch polypeptide. Het is een krachtig immunosuppressivum waarvan bij dieren is aangetoond, dat het de overlevingskans van verscheidene allogene transplantaten vergroot.

Uit preklinische studies kan worden afgeleid, dat ciclosporine de ontwikkeling van celgebonden reacties remt, inclusief de afstoting van allogene transplantaten, huidovergevoeligheid van het vertraagde type, experimentele allergische encefalomyelitis, Freund's adjuvans arthritis, graft versus host-reacties en ook T-cel afhankelijke antilichaamvorming. Op cellulair niveau remt ciclosporine de lymfokineproductie en -vrijmaking, inclusief interleukine-2 (T-cel groeifactor, TCGF). Het blijkt dat ciclosporine de rustende lymfocyten in de G₀- of G₁-fase van de celcyclus blokkeert en het door antigeen veroorzaakte vrijkomen van lymfokines uit geactiveerde T-cellen remt.

Alle beschikbare gegevens suggereren dat ciclosporine een specifiek en reversibel effect op lymfocyten heeft. In tegenstelling tot cytostatica heeft ciclosporine geen klinisch relevant effect op de hematopoëse.

Bij de mens zijn met succes transplantaties van solide organen uitgevoerd, waarbij Neoral werd gebruikt om afstoting te voorkomen en om graft versus host disease en

afstoting te behandelen. Ook bij enige andere aandoeningen, waarbij immunologische mechanismen een rol spelen, is behandeling met Neoral zinvol gebleken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Neoral is een orale farmaceutische vorm van het werkzaam bestanddeel ciclosporine, gebaseerd op het micro-emulsie principe. De formulering is een preconcentraat voor een micro-emulsie; de micro-emulsie zelf wordt pas gevormd in de aanwezigheid van water, hetzij in de vorm van een frisdrank als verdunningsvloeistof bij de drank, hetzij in de vorm van maagsap na inname van de capsules.

Vergeleken met Sandimmune geeft Neoral een lagere intra-patiënt variabiliteit in de farmacokinetiek van ciclosporine en een betere correlatie tussen dalspiegels en totale hoeveelheid geabsorbeerd ciclosporine (AUC_b). Het routinematig controleren van de ciclosporine-bloedspiegels blijft echter bij Neoral noodzakelijk. Bij het tijdschema voor toediening van Neoral hoeft geen rekening te worden gehouden met het gebruik van maaltijden. Neoral laat bij de klinisch relevante doseringen een lineair verband zien tussen dosis en totale hoeveelheid geabsorbeerd ciclosporine (AUC_t). De hoeveelheid ciclosporine die wordt opgenomen gedurende de dag vertoont een relatief geringe variabiliteit; dit geldt bij onderhoudstherapie tevens bij vergelijking van de van dag tot dag opgenomen hoeveelheid.

De resultaten van verschillende studies hebben aangetoond dat het monitoren van het ciclosporine oppervlak onder de tijd-concentratie curve gedurende de eerste 4 uur na toediening van de dosis (AUC_{0-4}) tot een meer accurate voorspelling van de hoeveelheid geabsorbeerd ciclosporine leidt dan met behulp van de niveau (C_0) monitoring.

De resultaten van aanvullende studies geven aan dat het enkele monsterafname punt op 2 uur na dosering (C_2) goed correleert met (AUC_{0-4}) in ontvangers van transplantaten.

Daarom kan het monitoren van ciclosporine (C_2) niveaus gebruikt worden voor het aanpassen van de dosis Neoral bij individuele transplantatie patiënten.

Neoral capsules en Neoral drank zijn bioequivalent. Neoral wordt snel geabsorbeerd: de gemiddelde t_{max} bedraagt 1,2 uur. Bij stabiele niertransplantatie-patiënten die behandeld worden in de gebruikelijke dosering bedraagt de gemiddelde C_{max} 968 ng/ml en de gemiddelde AUC_b 3343 ng.h/ml.

Distributie

Er vindt in hoge mate een verdeling van ciclosporine buiten het bloed plaats, met een ogenschijnlijk gemiddeld distributievolume van 3,5 L/kg. In het bloed is de distributie concentratieafhankelijk en komt 33-47% in het plasma voor, 4-9% in lymfocyten, 5-12% in granulocyten en 41-58% in erythrocyten. Bij hoge concentraties vindt saturatie plaats van de opname door leukocyten en erythrocyten. De plasma-eiwitbinding, hoofdzakelijk aan lipoproteïnen, bedraagt ca. 90%. De distributie van ciclosporine in bloed kan veranderen door het hematocriet en lipoproteïne profiel in patiënten.

Biotransformatie en Eliminatie

De uitgebreide biotransformatie van ciclosporine leidt tot ongeveer 15 metabolieten. Biotransformatie vindt voornamelijk plaats door middel van het cytochroom P450

afhankelijke mono-oxygenase systeem in de lever, en de belangrijkste wijze van biotransformatie bestaat uit de mono- en dihydroxylering en N-demethylering op verscheidene posities van het molecuul. Geneesmiddelen, waarvan bekend is dat deze het cytochroom P-450 afhankelijke systeem remmen of induceren, verhogen of verlagen ciclosporine spiegels. De tot nu toe geïdentificeerde metabolieten bevatten de intacte eiwitstructuur van de oorspronkelijke stof; sommige bezitten een zwakke immunosuppressieve werking (tot een tiende van de onveranderde stof). De uitscheiding vindt hoofdzakelijk via de gal plaats, terwijl slechts 6% van de orale dosis via de urine wordt uitgescheiden; slechts 0,1% van de oorspronkelijke stof wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

De eliminatie kinetiek van ciclosporine is doorgaans variabel en gerelateerd aan het ziekteproces, het type van transplantatie-orgaan en de co-medicatie. Het dient daarom aanbevolen te worden de bloedspiegels regelmatig te bepalen.

De gerapporteerde gegevens over de terminale eliminatie-halfwaardetijd van ciclosporine vertonen een grote variabiliteit, afhankelijk van de toegepaste bepalingmethode en van de onderzochte populatie. De terminale eliminatie-halfwaardetijd loopt uiteen van 6,3 uur bij gezonde vrijwilligers tot 20,4 uur bij patiënten met ernstige leverziekte.

- 5.3 Gegevens verkregen uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**
Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsules 25 mg en 100 mg:

Capsule inhoud: dl- α -tocoferol, alcohol, propyleenglycol, maïsolie-mono-di-triglyceriden, polyoxyl-40-gehydrogeneerde ricinusolie.

Capsulewand: zwart ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171), glycerol, propyleenglycol, gelatine.

Drank:

dl- α -tocoferol, alcohol, propyleenglycol, maïsolie-mono-di-triglyceriden, polyoxyl-40-gehydrogeneerde ricinusolie.

- 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**
Niet van toepassing.

- 6.3 Houdbaarheid**
De houdbaarheid bedraagt 3 jaar voor de capsules en de drank.

- 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**
Capsules: bewaren bij 2-25°C.
De capsules mogen pas vlak voor het gebruik uit de strip worden gehaald. Bij gebruik van de capsules ruikt men de karakteristieke geur van Neoral. Dit is normaal en het betekent niet dat er met de capsule iets mis zou zijn.

Drank: niet boven 30°C bewaren. Nadat een flacon van de drank is geopend moet de inhoud binnen 2 maanden opgebruikt worden. Het verdient de voorkeur de drank

niet langdurig beneden 20°C te bewaren; de drank bevat namelijk olie-achtige bestanddelen van natuurlijke herkomst die bij lage temperaturen de neiging hebben om in vaste vorm over te gaan. Beneden 20°C kan gelvorming optreden, die echter weer verdwijnt bij temperaturen tot 30°C. Soms ontstaat lichte vlokvorming of een weinig neerslag, die bij hogere temperaturen kan blijven bestaan. Deze verschijnselen hebben echter geen invloed op de werkzaamheid en veiligheid van het produkt. Ook blijft de dosering met de pipet voldoende nauwkeurig.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Neoral capsules à 25 mg: 30 stuks (in aluminium doordrukstrips)
Neoral capsules à 100 mg: 30 stuks (in aluminium doordrukstrips)
Neoral drank (100 mg/ml): 50 ml (in glazen flacon met toedieningsset)

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Drank

Eerste gebruik:

1. Breek het plastic kapje open en buig dit naar achteren.
2. Trek het kapje met de sluitingsring van de flacon.
3. Verwijder de zwarte stop en gooi deze weg.
4. Druk het dunne buisje met de witte stop stevig in de hals van de flacon.
5. Sluit de maatpipet aan op de witte stop.
6. Zuig het voorgeschreven volume drank op in de maatpipet.
7. Verwijder eventuele *grote* luchtballen door de zuiger enige malen op en neer te bewegen voordat de maatpipet met de voorgeschreven dosis van de flacon wordt afgehaald. De aanwezigheid van enkele kleine luchtbelletjes is niet van belang en zal de afgemeten dosis niet beïnvloeden
8. Veeg de maatpipet na gebruik *alleen aan de buitenkant* af met een *droge* tissue en stop hem terug in de houder. Laat de witte stop met het dunne buisje in de flacon zitten en sluit deze af met de bijgeleverde schroefdop.

Ieder volgend gebruik: begin bij punt 5.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Pharma B.V.
Postbus 241
6800 LZ Arnhem

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 17497 (drank), RVG 17495 (capsules 25 mg) en RVG 17496 (capsules 100 mg).

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

9 november 1994.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

laatste volledige herziening 15 AUG. 2005

GOEDGEKEURD

Appendix 4. Advies Supportive Care Commissie

Ondersteunende maatregelen bij kinderoncologische behandeling

Opgesteld door SKION taakgroep Supportive care

Bestaande uit WJE Tissing, MD vd Wetering, AYN Schouten-van Meeteren, A. Mavinkurve, M. Bruin, F. Abbink, E. Michiels, L. Ball, N. Langeveld en C. van den Hoed – Heerschop.

Inleiding

De behandeling van aplastische anemie vergt een aantal maatregelen in de ondersteunende behandeling. Deze worden ingegeven door de betreffende medicatie, de toedieningsweg, toedieningsperiode en de dosering. De basale preventieve ondersteunende maatregelen treft u navolgend aan.

Een deel van de maatregelen is niet gerelateerd aan een specifiek onderdeel van de behandeling maar geldt als ondersteunend in algemene zin. Deze zijn het laatste onderdeel van deze paragraaf.

Uiteraard bestaat een breed spectrum aan bijwerkingen en complicaties van elk betreffend medicament. Deze zijn onder andere terug te vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas en kinderoncologische handboeken. Overigens wordt verwezen naar het werkboek “Ondersteunende behandeling in de kinderoncologie”, onder redactie van W.A. Kamps, M.C. Naafs-Wilstra, A.Y.N. Schouten-van Meeteren en W.J.E. Tissing, eindredactie C.M.F. Kneepkens.

Ciclosporine

Algemeen: Bij intraveneuze toediening cave hyperkaliëmie en hyper-triglyceridemie, stijging van transaminasen, tandvleeshypertrofie en hypertrichosis zijn mogelijk

Renale toxiciteit	De glomerulaire nierfunctie kan verslechteren en ook hypomagnesiëmie is beschreven waarvoor suppletie
-------------------	---

Spiegels	Indien ciclosporine ooit via een CVL / PAC is gegeven, dan nooit meer een spiegel afnemen uit deze lijn aangezien foutief hoge spiegels worden gevonden. Diverse medicamenten beïnvloeden de spiegel.
----------	---

Antithymocytenoglobuline (ATG)

Algemeen: ATG is een lichaamsvreemd eiwit en bij toediening dienen dus langzame infusie en strikte controles van pols, bloeddruk en adem-haling plaats te vinden. Bijwerkingen op korte termijn: heftige (overgevoeligheds)reactie uitmondend in anafylactische shock (met name bij eerste gift). Mogelijke verschijnselen: koorts, koude rilling, tensiedaling, misselijkheid, braken, benauwdheid, hoofdpijn. Bij koorts pethidine overwegen.

Serumziekte	Beginnt na 7 - 12 dagen, soms na 3 weken. Symptomen o.a. koorts, algemene malaise, rash, arthralgie, jeuk, oedeem (m.n. gelaat), myalgie, diarree, misselijkheid en darmkrampen. Bestrijden met methylprednisolon indien desalniettemin serumziekte optreedt na ATG dienen corticosteroiden langzaam te worden afgebouwd
Haematologie	Ernstige lymfopenie verzwakt de immuniteit van de patient o.a. tegen mycosen, pneumocystis en virale verwekkers. Trombocytopenie: op indicatie trombocyten transfusie

MethylPrednison

Acute reactie	bij toediening als intraveneuze pulsetherapie regelmatig controle van cardiovasculaire parameters in verband met het risico op ritme-stoornissen en circulatoire collaps, trage toediening kan dit risico verminderen
Gedrag	informatieve uitleg aan ouders en evt kind, overweeg ondersteuning door kinderpsycholoog, overweeg lorazepam danwel largactil
Metabolisme	ongeremde eetlust waarvoor caloriebeperkende voedingsadviezen, specifieke vetverdeling, anamnestic aandacht voor glucosurie, hyperglycemie, cave diabetes mellitus
Hypertensie	bloeddrukcontrole, zo nodig antihypertensiva
Gastritis	mn in geval combinatie met NSAID's antacida profylaxe overwegen igv klachten: behandelindicatie omeprazol

Hypocortisolisme cave hydrocortison substitutie igv koorts of andere vormen van stress

G-CSF

Botpijnen paracetamol

Koorts cave maskeren temperatuursverhoging bij paracetamol

Algemene maatregelen

Pneumocystis cotrimoxazol profylaxe 3 dagen/week, 3/15 mg/kg 1dd gift op 3 aaneengesloten dagen

Hypo-Gammaglobulinaemie

In geval van frequente infecties, overweeg gamma-globuline substitutie obv IgG spiegel: IgG > 4 houden dmv 0,4 mg/kg IgG per 4 weken, controle spiegel a 3 maanden.

Transfusies bestraalde bloedtransfusieprodukten bij lymfopenie < 500.10⁶/l,

Neutropene koorts Start breed spectrum antibiotica indien de temperatuur een aantal uur achtereen > 38,5 °C is. Overweeg een hydrocortison stress schema indien de patient veel steroiden heeft gehad in het recente verleden.

Infectie profylaxe overweeg SDD en schimmel / gist profylaxe in geval van langdurige neutropenie.

Appendix 5. SKION richtlijn PNH

Bijlage Registratie, diagnostiek en behandelingsrichtlijn voor kinderen met PNH klonen in Nederland.

Aanbeveling ten behoeve van SKION PC-MDS, PC-BMF en sectie benigne hematologie.

E.T.Korthof

M.M. van den Heuvel-Eibrink

Inleiding

1. Klinische presentatie en pathofysiologie van PNH.

Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) wordt gekenmerkt door hemolyse, trombose, ernstige met name KNO infecties en verworven beenmerg falen. Bij volwassenen wordt daarnaast regelmatig abdominale pijn, dysphagie en erectie-stoornissen gezien. Het is een verworven monoklonale aandoening van een deel van de hematopoietische stamcellen met een prevalentie van 1-10 per miljoen volwassen individuen. Van patiënten met AA is bekend dat PNH klonen bij diagnose niet aanwezig zijn maar zich tijdens de ziekte ontwikkelen of juist spontaan verdwijnen (1). PNH is zelden gerapporteerd bij kinderen en de incidentie is onbekend(2-10).

PNH wordt veroorzaakt door een mutatie in het *Phosphatidylinositol Glycan complementation class A (PIG-A)* gen gelegen op het X-chromosoom, hetgeen, in het geval dat er een overgroei van de PNH kloon optreedt, een afwijkende synthese van het glycosylphosphatidylinositol (GPI) anker eiwit op gang brengt (7-9, 11). Dit glycolipide anker in het celmembraan draagt oppervlakte markers als DAF (decay accelerating factor, CD55) en MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis, CD59). Vooral CD59 inhibeert het MAC (complement membrane attack complex) en beschermt de cel tegen lysis(12). Bij activatie van het complement zal de afwijkende klonale populatie erythrocyten hemolysen. Naast CD59 kunnen de erythrocyten deficiënties laten zien van CD55, CD58 en CD108. GPI-deficiënte trombocyten en voorlopers kunnen bv. urokinase-type plasminogeen activator(u-PAR), cellulaire prion eiwitten((PrPc), CD55, CD24, CD58,CD59 en CD108-deficiënt zijn. De deficiëntie van u-PAR and verhoogde u-PAR plasma spiegels kan de celgebonden fibrinolytische activiteit remmen, terwijl een deficiëntie van CD59 ze extreem gevoelig kan maken voor de C5b-9-geïnduceerde prothrombinase activiteit (13). Tenslotte veranderd door complement activatie het celmembraan van de erythrocyten dusdanig dat hij meer gevoelig wordt voor trombose. Op het oppervlak van de (voorlopers van) granulocyten zijn normaal de GPI gebonden markers CD16, CD24, CD55, CD58, CD59, CD66b/CD67 aanwezig, deze kunnen bij PNH patiënten deficiënt zijn, waarbij tevens CD55, CD59, CD73, CD87, CD108, CD48, CD58, CD52, CD24 en CD90 deficiënte lymfocyten kunnen bijdragen aan de cytopenie en ernstige opportunistische infecties(14).

2. Klassificatie van PNH.

PNH wordt volgens het recente voorstel van de Internationale PNH Interest Group (IPEG) geclassificeerd in 3 categorieën (15):

- 1. Klassieke PNH.** Deze patiënten hebben klinisch tekenen van intravasculaire hemolyse maar een normocellulair beenmerg.
- 2. PNH in het kader van een gespecificeerde vorm van beenmergfalen.** Deze patiënten hebben klinische en laboratorium-technische tekenen van hemolyse en daarnaast een aangetoond verworven beenmergfalen (BMF) (bijvoorbeeld aplastische anemie(AA)), of myelodysplastisch syndroom (MDS).
- 3. Subklinische PNH (PNH-sc).** Deze groep heeft GPI-deficiënte klonen zonder aantoonbare klinisch en laboratorium-technische tekenen van hemolyse.

3. PNH bij kinderen.

Pediatrie PNH series zijn schaars, tot op heden zijn ongeveer 40 kinderen goed-gedocumenteerd terug te vinden in de literatuur (2, 4, 6, 16-23). Hieruit blijkt dat PNH bij kinderen regelmatig niet wordt herkend, dat de tijd tot aan het stellen van de diagnose meestal lang is en dat er regelmatig onjuiste diagnoses worden gesteld. Er is weinig bekend over de klinische presentatie, thrombose risico, respons op therapie en overleving bij kinderen. Een retrospectieve studie bij 26 kinderen liet zien dat de presentatie vergelijkbaar is met die bij volwassenen te weten beenmergfalen, hemolyse en thrombose (2). Het lijkt echter aannemelijk dat bij kinderen de hemolytische varianten minder vaak voorkomen en dat kinderen zich vaker presenteren met beenmergfalen (17). Het is niet ondenkbaar dat bij patiënten met bijvoorbeeld een Budd-Chiari de diagnose in het verleden nooit is overwogen.

4. Gerapporteerde behandelingsstrategieën van patiënten met PNH klonen.

De therapie van patiënten met PNH klonen is afhankelijk van de klinische presentatie, en therapie resultaten zijn met name bekend bij volwassen series patiënten.

Behandeling van hemolyse. De anemie bij patiënten met PNH is multifactorieel. Deze kan optreden als gevolg van Coombs-negatieve hemolytische anemie, en/of deficiënte hematopoiesis ten gevolge van stamcel dysfunctie in het beenmerg. Daarnaast kan het klinisch beeld wisselend zijn door de variatie in de grootte van de GPI-deficiënte klonen. Patiënten met hemolytische anemie zijn in het verleden behandeld met corticosteroïden, androgenen, ijzer substitutie, transfusies, en splenectomy. Alhoewel individuele responsen bekend zijn is voor geen van deze therapieën ooit aangetoond dat ze zinvol zijn. Bij patiënten met de hemolytische varianten wordt wel aangeraden foliumsubstitutie te starten (15).

Recente studies hebben aangetoond dat complement remmers effectief zijn als remmers van hemolyse (15, 24). Daarnaast hebben studies in volwassen patiënten met een gehumaniseerd monoclonale antistof tegen complement C5 (Eculizumab) een zeer positief effect laten zien op de hemolyse, maar ook op andere klachten zoals erectiestoornissen, gladde spier dystonieën, en slikklachten.(25, 26).

Preventie en behandeling van thrombose. Het relatieve hoge risico op een thrombo-embolische complicatie bracht Hall *et al.* er toe warfarine prophylaxe te adviseren bij patiënten met meer dan 50% deficiënte granulocyten (13). Tot op heden is er echter geen advies te geven op basis van gerandomiseerde prospectieve studies en wordt bij elke patiënt de afweging om wel of niet prophylactisch te antistollen individueel gemaakt.. In het geval van acute, meestal veneuze, thrombose wordt aangeraden te hepariniseren, en bij Budd-Chiari kan radiologische interventie overwogen worden (15). Als thrombose is aangetoond zal de patiënt levenslang ontstold dienen te worden. Het trombocytenaantal moet nauwkeurig gevolgd worden en eventueel dmv. transfusies op peil gebracht worden

Stamcel transplantatie. De internationale adviezen m.b.t. stamcel transplantatie (SCT) zijn gebaseerd op studies in volwassen patiënten. De Franse groep die het grootste aantal patiënten geregistreerd heeft tot dusver, met een mediane overleving van 12 jaar, rapporteerde de aanwezigheid van thrombose, progressie naar pancytopenie, transformatie naar MDS en trombocytopenie bij diagnose als de belangrijkste prognostische factoren voor overleving (27). De keuze voor transplantatie dient te worden gemaakt op basis van het type PNH, de ernst van de symptomen, zoals recidiverende thrombo-embolieën, en refractaire, transfusie- afhankelijk anemie (28, 29). Op dit moment zijn er geen algemene adviezen over optimale tijdsplanning van SCT, conditionering, donor keuze en de invloed van de ontwikkeling van nieuwe behandelings strategieën op de indicatie voor SCT te geven.

SKION Registratie, Diagnostiek en Therapie Advies voor kinderen in Nederland met PNH klonen.

1. Registratie

Centrale registratie van deze zeer zeldzaam voorkomende pediatrie patiënten met PNH klonen na uniforme diagnostiek is wenselijk, om een zo goed mogelijk inzicht te krijgen in de presentatie, response op behandeling en overleving van deze patiënten. Registratie wordt verricht binnen de gebruikelijke protocollen (MDS/AA) met behulp van aanvullend CRF (Appendix 1). Op het moment

dat een PNH patiënt wordt geïdentificeerd (dit zal hooguit 1 patiënt per 1-3 jaar zijn, is het wenselijk deze data ook internationaal op te nemen in de database van de Internationale PNH Interest Group IPEG). De vertegenwoordiger van de SKION voor deze registratie, die PC overstijgend is, dient aangewezen te worden door het SKION bestuur. Deze vertegenwoordiger zal de individuele behandelende kinderarts benaderen en de registratie en follow-up formulieren sturen van de IPEG en toestemming voor internationale registratie vragen. De informatie op formulieren die horen bij de IPEG registratie zullen niet worden opgenomen in de SKION database maar er zullen wel kopieën worden verstuurd naar de SKION voor centrale data bewaking.

2. Diagnostiek

Indicatie voor diagnostiek naar PNH klonen bij kinderen:

- Patiënten met hemoglobinurie
- Patiënten met Coombs-negatieve intravasculaire hemolysis
- Patiënten met onbegrepen niet lijn-gerelateerde veneuze thrombose
- Patiënten met een verworven beenmergfalen (AA en MDS)
- Patiënten met onbegrepen paroxysmale dysphagie
- Patiënten met priapisme

Diagnostiek van PNH klonen bij kinderen.

1. Diagnostiek van PNH klonen.

De huidige standaard voor het aantonen van PNH klonen is het immunofenotypisch aantonen van GPI-deficiënte klonen door middel van flowcytometrie. Deze techniek heeft de Acid Ham test en sucrose lysis test compleet vervangen. Met immunofenotypering gebruikmakend van het panel van de volgende markers kan PNH worden aangetoond: CD14,(monocyten), CD16, CD24 (granulocyten), en CD55, CD59 voor erythrocyten.

In het RC protocol van the EWOGMDS is deze diagnostiek reeds geïntegreerd. In dat kader zal voor alle Europese patiënten deze PNH screening plaats vinden in Rotterdam op het laboratorium Immunologie (V.van der Velden).

1. **Minimaal te screenen hemolyse parameters:** Hb, LDH, bilirubine(indirect), directe Coombs, reticulocyten en haptoglobine, urine op hemoglobine.
2. **BMF work-up.** volgens SKION protocollen BMF/MDS bij kinderen, inclusief BM morfologie, histologie en cytogenetisch onderzoek.

Van patiënten met AA is bekend dat PNH klonen bij diagnose niet aanwezig zijn maar zich tijdens de ziekte ontwikkelen of juist spontaan verdwijnen (1). Daarom is het wenselijk AA en MDS patiënten die (nog) niet getransplanteerd zijn jaarlijks te screenen op PNH klonen

3. Behandelingsrichtlijn voor kinderen met PNH klonen

Behandeling van hemolyse. *Op de kinderleeftijd zullen de hemolytische vormen van PNH zeer zelden voorkomen. In voorkomende gevallen is er net zo min als bij volwassenen evidence dat corticosteroïden en androgenen zinvol zijn, alhoewel incidentele reponsen zijn waargenomen, zoals in de Nederlandse serie (17). Supportive care maatregelen zoals ijzer suppletie, foliumzuur substitutie, en splenectomy dienen te worden genomen op basis van klinische gronden. In de zeldzame patiënten met hemolytisch varianten, dient eculizumab, zeker overwogen te worden. Hiervoor is het wenselijk contact te zoeken met hematologen die volwassenen behandelen in de Academische centra aangezien dit middel momenteel slechts op basis van compassionate use of in studieverband beschikbaar is (Contact persoon Dr. P Muus, Hematoloog, UMCG).*

Preventie en behandeling van thrombosis. Het risico op mortaliteit bij volwassenen is grotendeels bepaald door ernstige thrombo-emboliën. In de kinderserie van Ware *et al*, had 31% van de kinderen aangetoonde thrombose, waaronder Budd-Chiari, in de Nederlandse serie hadden 2/11 patiënten een niet-levensbedreigende thrombosis (2, 17). Dit suggereert dat het thrombose risico niet groter is dan bij volwassenen, het kleine aantal patiënten maakt echter uiteraard elke conclusie onmogelijk. Daarnaast is het heel wel mogelijk dat PNH nooit overwogen is bij kinderen met een onbegrepen vena porta thrombose. Aangezien grote studies in kinderen ontbreken en het risico op thrombose multifactorieel is, is er daarom geen reden om aan te nemen dat profylactische antistolling zoals bij volwassenen wel geadviseerd wordt, zinvol is (13). Indien preventieve antistolling overwogen wordt, is er keus tussen subcutane toediening van laag molecuulair gewicht heparine (LMWH) en orale toediening van cumarinederivaten. LMWH's hebben als voordeel dat het effect heel makkelijk te onderbreken is voor een eventuele ingreep door een injectie over te slaan en dat er geen controle van de stolling nodig is (wel van het trombocytengetal!), als nadeel dat er dagelijks subcutaan gespoten moet worden (een insuflon kan uitkomst bieden voor zo'n 5 dagen). Orale anticoagulantia (OAC's, mn. cumarinederivaten) daarentegen moeten wel gecontroleerd worden (INR), maar het grote voordeel is de orale toedieningsweg. Daarom zijn LMWH's eerste keuze bij een te verwachten korte duur van de profylactische behandeling, OACs bij een langer gebruik. Voor doseringen zie appendix 2.

In het geval van acute, meestal veneuze, thrombose bij kinderen wordt geadviseerd te hepariniseren, en bij Budd-Chiari kan radiologische interventie overwogen worden (15). Als trombose is opgetreden zal de patiënt tot aan transplantatie of levenslang ontsteld moeten worden (appendix 2). Het trombocytenaantal moet nauwkeurig gevolgd worden en eventueel dmv. transfusies op peil gebracht worden, 'Antistolling bij PNH patiënten'.

Behandeling van BMF. Aangezien bij kinderen met PNH klonen meestal een verworven beenmergfalen zullen hebben, zullen de therapie en ondersteunende maatregelen gericht moeten zijn op het behandelen van de onderliggende AA of MDS, volgens de richtlijnen van de voorhanden zijnde SKION protocollen. In een retrospectieve studie van 26 AA kinderen met PNH klonen werd een goede response op immunosuppressieve therapie gezien bij 6 van de 9 kinderen (2). Dit kan overwogen worden bij patiënten met hypocellulair beenmerg en zonder cytogenetisch klonale afwijkingen, niet anders dan bij alle kinderen met RC nu wordt geadviseerd in het EWOG-MDS protocol. De retrospectieve serie in Nederland liet zien dat de ziekte gerelateerde mortaliteit aanzienlijk was bij patiënten met PNH klonen, in de aanloop naar SCT, zodat men zich af kan vragen of in deze tijd van nauwkeuriger HLA typering, een MUD met goede match niet gelijkwaardig zou moeten worden overwogen als HLA identieke sibling in het geval dat een SCT wordt overwogen. Over succes van SCT bij kinderen met PNH klonen is slechts causuïstiek gerapporteerd. In Nederland zijn tot zover 5 patiënten getransplanteerd (3MUD, en 2 met een matched family donor) waarvan er momenteel nog 4 in leven zijn (17). In Duitsland zijn 2 kinderen succesvol getransplanteerd, waarvan 1 een Budd-Chiari had voorafgaande aan MUD-SCT (4).

CRF voor SKION registratie van kinderen met PNH klonen in Nederland

Gegevens worden opgeslagen in de SKION database gelinked aan SKION AA en MDS database.

Te registreren gegevens:

PNH klasse: 1.Klassieke vorm
2.PNH/MDS of PNH/AA
3.PNH-sc

Datum diagnose: MDS/AA

Symptomatologie:

Hemoglobinurie (macroscopisch)
Thrombose
Datum Thrombose
Lokalisatie Thrombose
Dysphagie
Priapisme

Uitslag PNH klonen

	% of positive cells
CD14	% of monocytes
CD16	% of granulocytes
CD24	% of granulocytes
CD55	% of erythrocytes
CD59	% of erythrocytes

Verder relevant laboratorium onderzoek (ongeveer op Datum DX PNH klonen)

Urine: Hb

Bloed:

Hb
LDH
Reticulocyten
Haptoglobine
Bilirubine ongeconjugerd
Dir. Coombs

Follow-up op jaarlijkse basis volgens dit CRF.

Dosis LMWH voor behandeling van veneuze trombose (CBO richtlijn)

Leeftijd	Nadroparine (13)	Enoxaparine (11)	Dalteparine (12)	Tinzaparine (10)
0 – 2 mnd	90-120IE/kgsc. 2dd	1.5 mg/kg sc. 2dd	129± 43 IE/kg sc. 1dd	275 IE/kg sc. 1dd
2 – 12 mnd	85.5 IE/kg sc. 2dd	1.0 mg/kg sc. 2dd	129± 43 IE/kg sc. 1dd	250 IE/kg sc. 1dd
1 – 5 jaar	85.5 IE/kg sc. 2dd	1.0 mg/kg sc. 2dd	129± 43 IE/kg sc. 1dd	240 IE/kg sc. 1dd
5 – 10 jaar	85.5 IE/kg sc. 2dd	1.0 mg/kg sc. 2dd	129± 43 IE/kg sc. 1dd	200 IE/kg sc. 1dd
10– 16 jaar	85.5 IE/kg sc. 2dd	1.0 mg/kg sc. 2dd	129± 43 IE/kg sc. 1dd	175 IE/kg sc. 1dd

Dosis LMWH voor preventie van veneuze trombose**Nadroparine**

< 20 kg nadroparine 85.5 IE/kg sc 1x daags
20-30 kg nadroparine 950 IE sc 1x daags
30-50 kg nadroparine 1900 IE sc 1x daags
> 50 kg nadroparine 2850 IE sc 1x daags
(anti-factor Xa- spiegel: 0.1 – 0.3 kU/L)

Enoxaparine

< 2 maanden 2dd 0.75 mg/kg
> 2 maanden 2dd 0.5 mg/kg

Dosis OAC voor therapie en preventie van veneuze trombose (INR tussen 2 en 3)

Leeftijd	Oplaaddosis: Acenocoumarol /phenprocoumon
< 1 jaar	0.15 mg/kg po
1-5 jaar	0.1 mg/kg po
> 5 jaar	0.05 mg/kg po

REFERENCES

1. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995;333(19):1253-8.
2. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. N Engl J Med 1991;325(14):991-6.
3. Nishimura J, Phillips KL, Ware RE, Hall S, Wilson L, Gentry TL, et al. Efficient retrovirus-mediated PIG-A gene transfer and stable restoration of GPI-anchored protein expression in cells with the PNH phenotype. Blood 2001;97(10):3004-10.
4. Flotho C, Strahm B, Kontny U, Duffner U, Peters AM, Dupuis W, et al. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in childhood. Br J Haematol 2002;118(1):124-7.
5. Parker CJ. Historical aspects of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: 'defining the disease'. Br J Haematol 2002;117(1):3-22.
6. Rizk S, Ibrahim IY, Mansour IM, Kandil D. Screening for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) clone in Egyptian children with aplastic anemia. J Trop Pediatr 2002;48(3):132-7.
7. Young NS, Maciejewski JP. Genetic and environmental effects in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: this little PIG-A goes "Why? Why? Why?" J Clin Invest 2000;106(5):637-41.
8. Karadimitris A, Luzzatto L. The cellular pathogenesis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Leukemia 2001;15(8):1148-52.

9. Meletis J, Terpos E. Recent insights into the pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Med Sci Monit* 2003;9(7):RA161-72.
10. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 2002;100(12):3897-902.
11. Richards SJ, Morgan GJ, Hillmen P. Immunophenotypic analysis of B cells in PNH: insights into the generation of circulating naive and memory B cells. *Blood* 2000;96(10):3522-8.
12. Hall C, Richards SJ, Hillmen P. The glycosylphosphatidylinositol anchor and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria/aplasia model. *Acta Haematol* 2002;108(4):219-30.
13. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003;102(10):3587-91.
14. van der Schoot CE, Daams GM, Pinkster J, Vet R, von dem Borne AE. Monoclonal antibodies against myeloperoxidase are valuable immunological reagents for the diagnosis of acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1990;74(2):173-8.
15. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106(12):3699-709.
16. Miller DR, Baehner RL, Diamond LK. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence. Clinical and erythrocyte metabolic studies in two cases. *Pediatrics* 1967;39(5):675-88.
17. van den Heuvel-Eibrink MM, Bredius RG, te Winkel ML, Tamminga R, de Kraker J, Schouten-van Meeteren AY, et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *Br J Haematol* 2005;128(4):571-7.
18. Kletzel M, Arnold WC, Berry DH. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria presenting as recurrent hemolytic uremic syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1987;26(6):319-20.
19. Wyatt HA, Mowat AP, Layton M. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and Budd-Chiari syndrome. *Arch Dis Child* 1995;72(3):241-2.
20. Endo M, Beatty PG, Vreeke TM, Wittwer CT, Singh SP, Parker CJ. Syngeneic bone marrow transplantation without conditioning in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: in vivo evidence that the mutant stem cells have a survival advantage. *Blood* 1996;88(2):742-50.
21. Graham ML, Rosse WF, Halperin EC, Miller CR, Ware RE. Resolution of Budd-Chiari syndrome following bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1996;92(3):707-10.
22. Lin HC, Chen RL, Wang PJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria presenting as moyamoya syndrome. *Brain Dev* 1996;18(2):157-9.
23. Wainwright L, Brodsky RA, Erasmus LK, Poyiadjis S, Naidu G, MacKinnon D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria arising from Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(2):167-8.
24. Hill A, Ridley SH, Esser D, Oldroyd RG, Cullen MJ, Kareclas P, et al. Protection of erythrocytes from human complement-mediated lysis by membrane-targeted recombinant soluble CD59: a new approach to PNH therapy. *Blood* 2006;107(5):2131-7.
25. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350(6):552-9.
26. Hill A, Rother RP, Hillmen P. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2005;90(12 Suppl):ECR40.
27. Socie G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet* 1996;348(9027):573-7.
28. Antin JH, Ginsburg D, Smith BR, Nathan DG, Orkin SH, Rapoport JM. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: eradication of the PNH clone and documentation of complete lymphohematopoietic engraftment. *Blood* 1985;66(6):1247-50.
29. Storb R, Evans RS, Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and refractory marrow failure treated by marrow transplantation. *Br J Haematol* 1973;24(6):743-50.

Appendix 6. Add-on studie

CU-05/0287
ms OC 2006-009

Titel: The clinical value of expression of specific V β chain related Tcel receptor clonotypes for childhood aplastic anaemia.

Naam aanvrager: M.M. van den Heuvel-Eibrink, C.M. Zwaan

(1e onderzoeker) Dr. A.W. Langerak,
Sophia Children's Hospital, department of Pediatric Oncology/Hematology, Department of Immunology,
Erasmus University Medical Center-Sophia Childrens Hospital, Rotterdam,

Datum: 06-04-06

1. Introduction and rational of the study

(Very) severe aplastic anemia (V)SAA is a rare disorder in childhood accounting for less than 5 % of all hematologic diseases. The presenting symptoms are in most cases the result of trilineage pancytopenia, i.e. anemia, thrombocytopenia, and low white blood count (WBC). Until recently, stemcell transplantation was the first choice of treatment in these diseases. Aplastic anaemia (AA) in the last decade has become appreciated more and more as a disease triggered by an auto-immune phenomenon although specific pathogenetic antigens are lacking. Consequently, the use of immunosuppressive therapy (IST) has proven to be of great value, not only in adults but also in children (1). The administration of combinations of antithymocyte globuline (ATG), ciclosporin and steroids with or without granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) have resulted in EFS of about 70%. For children in which no HLA-identical sibling donor is available, IST is currently first choice treatment.

Recently, Kook *et al.* reported changes in T-cell receptor (TCR) V β repertoire in aplastic anemia patients (2). The T-cell receptor, involved in these auto-immune hematologic diseases contains two chains the α and β (Figure 1).

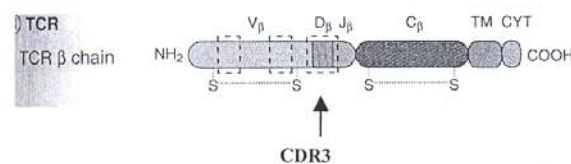


Fig 1. Tcel receptor V β chain

Polymorphisms within the complementarity-determining region (CDR3) of the variable beta chain ($V\beta$) of the T-cell receptor have been utilized for the study of immune mechanisms in AA. TCR $V\beta$ CDR3 is a non-germline encoded hypervariable region directly related to T-cell recognition of specific peptides in the appropriate human leukocyte antigen (HLA) context. CDR3 thus defines a unique clonotype generated by a somatic rearrangement, resulting in discrete amino acid differences within each $V\beta$ chain. Deviation from the normal size distribution in the CDR3 cDNA fragments generated by polymerase chain reaction (PCR) corresponds with antigen-driven T-cell clonal expansion and may reflect, for example overexpression of a specific TCR idiotype. Restriction to one or a few CDR3 size peaks, specific for certain specific clonotypes (skewing) of the T-cell VB spectrum was found in AA patients. In healthy donor controls this skewing pattern was not observed. This provides a so-called patient-specific molecular signature of auto-immunity in AA. In SAA this provides a patient-specific signature of auto-immunity and these characteristics can be used to monitor molecular response after treatment with IST (1-3) (3,4).

Hypoplastic MDS (RC) is very difficult to differentiate from SAA based on histology. In a pilot study in 38 pediatric SAA and 28 MDS patients we found oligoclonality in 60% of the SAA patients but also in 60% of the RC and advanced MDS patients, suggesting that this may be a valuable diagnostic tool in the future for patients with RC too, for selecting those patients that might benefit from IST and for the molecular monitoring of response. Therefore this tool has been integrated in the diagnostic work-up of all RC patients registered within the EWOG-MDS protocol 2006. Until now, it is not clear which immunophenotype of the malignant clone and/or the involved T-cells are associated with the TCR oligoclonality found in RC patients.

Currently, prospective pediatric studies in which the TCR $V\beta$ repertoire were studied in correlation with clinical and molecular response to IST are not available.

2. Aim of the study

The aim of our study is:

1. To evaluate the incidence of oligoclonality in pediatric (V)SAA by molecular TCR sequencing.
2. To find a rationale for the idea that IST is a reasonable therapeutic option in children with (V)SAA.
3. To identify patients which may benefit from IST.
4. To provide a molecular tool for determining response after IST in (V)SAA.
5. To compare the data with the results of RC patients included in the EWOG-MDS-RC study in order to evaluate the discriminative value (between AA and MDS) of TCR V β repertoire analysis in patients with hypoplastic bone marrow and normal cytogenetics
6. To study which T-cell subsets are involved in TCR oligoclonality found in (V)SAA patients.

3. The relevance of the study for children

We appreciate the fact that only a few children will benefit from our study as the incidence of AA, is very low. However, in children without cytogenetic abnormalities it is very difficult to discriminate VSAA from hypoplastic myelodysplastic MDS, (especially of the refractory cytopenia variant), whereas currently the treatment strategy is different. The identification of specific TCR related clonotypes would provide a very useful diagnostic tool to discriminate between these two groups of patients and to make a reasonable treatment choice in the future. Moreover, it can provide a molecular tool for response and probably predicting relapse.

4. Preliminary data

In an international collaboration within the EWOG-MDS group, in Rotterdam a pilot was performed using PCR heteroduplex analysis, in 38 pediatric (V)SAA patients, 28 MDS patients and 18 healthy controls. In the healthy controls, no oligoclonal pattern was found based on TCR V β -CDR3 distribution. However, in 22 of the 38 AA patients (60%) a skewing pattern of the V β spectrum was found which was conserved in repeated samples, before IST. In this ongoing study, responses to IST are currently evaluated and compared with the skewing pattern. The results of this study will be compared with the TCR V β repertoire analysis measured in pediatric RC-MDS patients which are and will be evaluated in the setting of the international EWOG-MDS-RC study.

5. Study methods

For V β -CDR3 distribution analysis, a TCR-PCR heteroduplex analysis is used after RNA isolation from peripheral lymphocytes or mononuclear cells from bone marrow, as described by Langerak *et al.* in leukemia 1997, and blood 2001(4,5). Results will be blinded.

6. Requested material

For TCR sequencing, at diagnosis, at day 120 and yearly after completion of therapy, 5 mls of peripheral blood, and 5 mls bone marrow is requested to isolate the lymphocytes. Five ml of Natriumheparinized blood ($3-6 \times 10^9$ lymphocytes) will be adequate to isolate RNA. Prospectively, in the Netherlands, the aim is to investigate peripheral blood lymphocytes from each patient that will be included in the EBMT-AA-IST study and also peripheral blood from each MDS (including JMML) patient. Five ml of Natriumheparinized blood ($3-6 \times 10^9$ lymphocytes) will be adequate to isolate RNA.

7. Financial part

The financial part will be covered by the pediatric oncology department of the Sophia Children's Hospital in Rotterdam (Responsible Head: Prof. Dr. R. Pieters).

8. Reference list

1. Kojima S, Horibe K, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Kudo K, Kato K, Matsuyama T. Long-term outcome of acquired aplastic anemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2000 Oct; 111(1):321-8.
2. Kook H, Risitano, M, zeng W, Wlodarski M, Lotteman C, Nakamura R, Barrett J, Young NS. Changes in T-cell receptor repertoire in aplastic anemia: effects of different immunosuppressive regimens. *Blood* 2002;99(10):3668-3675.
3. Risitano AM, Green S, Sharpe S, O'Keefe C, Zeng W, Maciejewski JP, Young NS. TCR sequencing: the molecular signature of autoimmunity in aplastic anemia. *Blood* 2002;100(11):42a:155a.
4. Langerak AW, Szczepanski T, van der Burg M, Wolvers-Tettero IL, van Dongen JJ. Heteroduplex PCR analysis of rearranged T cell receptor genes for clonality assessment in suspect T cell proliferations. *Leukemia.* 1997 Dec;11(12):2192-9.
5. Langerak AW, van Den Beemd R, Wolvers-Tettero IL, Boor PP, van Lochem EG, Hooijkaas H, van Dongen JJ. Molecular and flow cytometric analysis of the V β repertoire for clonality assessment in mature TCR α T-cell proliferations. *Blood.* 2001 Jul 1;98(1):165-73.

9. Curriculum vitae of the first investigator

Is available in the SKION files

M.M. van den Heuvel-Eibrink

CM Zwaan
April 2006

1. Langerak AW, Wolvers-Tettero IL, van Dongen JJ. Detection of T cell receptor beta (TCRB) gene rearrangement patterns in T cell malignancies by Southern blot analysis. *Leukemia* 1999;13(6):965-74.
2. Langerak AW, van Den Beemd R, Wolvers-Tettero IL, Boor PP, van Lochem EG, Hooijkaas H, et al. Molecular and flow cytometric analysis of the Vbeta repertoire for clonality assessment in mature TCRalphabeta T-cell proliferations. *Blood* 2001;98(1):165-73.
3. Kook H, Risitano AM, Zeng W, Wlodarski M, Lottemann C, Nakamura R, et al. Changes in T-cell receptor VB repertoire in aplastic anemia: effects of different immunosuppressive regimens. *Blood* 2002;99(10):3668-75.