

## **Eculizumab voor zwangere patiënten met PNH**

Eculizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam tegen complementeiwit C5 dat de het complementsysteem remt. Het medicijn is bewezen effectief tegen de complicaties van paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) en leidt tot een betere kwaliteit van leven en tot grotere overleving. Omdat er maar weinig gegevens over Eculizumab bij zwangere vrouwen bekend waren, deed een groep wetenschappers onderzoek naar het medicijn bij deze doelgroep. In dat onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van Eculizumab bij zwangere patiënten met PNH getest. Daarbij werd ook gekeken naar bijwerkingen bij moeders en naar de ontwikkeling van de geboren kinderen.

### ***Over PNH***

Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie is een zeldzame stamcelstoornis waarbij vooral sprake is van chronische hemolyse, beenmergproblemen en veneuze trombo-embolieën. Patiënten vertonen uiteenlopende symptomen, maar zonder specifieke behandeling zal de ziekte doorgaan. Naarmate de ziekte verder vordert, neemt de kans op overlijden toe.

De behandeling van PNH bij zwangere vrouwen is altijd moeilijk geweest. Daarom werd patiënten met PNH afgeraden om zwanger te raken. Bij veel zwangerschappen was sprake van ernstiger afbraak van het bloed in de aders en van bloedarmoede. Dat leidde tot een grotere vraag naar transfusie. Bovendien was de morbiditeit (het aantal mensen binnen een bepaalde groep dat ziek wordt) en mortaliteit (het aantal sterfgevallen binnen diezelfde groep) bij zwangere vrouwen met PNH hoger dan bij niet-zwangere vrouwen met dezelfde ziekte. Ook was de morbiditeit en mortaliteit van foetussen bij vrouwen met PNH hoger dan bij vrouwen zonder PNH. De cijfers over sterfgevallen onder zwangere vrouwen met PNH variëren, maar liggen tussen 8% en 20,8%. Vaak vormt een trombo-embolie de doodsoorzaak.

Uit klinische proeven met Eculizumab is echter gebleken dat het medicijn complicaties bij patiënten met PNH voorkomt en dat de kwaliteit van leven en de overlevingskansen verbeteren. Jonge zwangere vrouwen die het medicijn kregen toegediend, zagen hun symptomen ook afnemen. Daardoor komen de mogelijkheden voor zwanger worden dichterbij.

### ***Het onderzoek***

Het onderzoek liep van juni 2006 tot november 2014 en werd uitgevoerd onder 61 vrouwen in 9 landen. In totaal verstuurden de onderzoekers 94 vragenlijsten. Daarvan werden er 75 terugontvangen (een respons van 80%). In het onderzoek werd dus gekeken naar 75 zwangerschappen, maar er waren in totaal 61 deelnemers. Tijdens het onderzoek werden 69 kinderen levend geboren, was er sprake van 6 miskramen tijdens het eerste trimester en van 3 doodgeboren kinderen, waarvan 2 bij dezelfde patiënt.

De patiënten waren gemiddeld 23 jaar op het moment waarop PNH werd geconstateerd en gemiddeld 29 jaar op het moment dat ze zwanger raakten. Bij 9 vrouwen werd PNH tijdens de zwangerschap vastgesteld.

Of Eculizumab bij zwangere vrouwen met PNH werd toegediend, werd aan de behandelend artsen van deze vrouwen overgelaten. Wanneer voor het medicijn werd gekozen, werd eerst 4 weken via een infuus in de bloedbaan 600 mg toegediend. Daarna ontvingen de vrouwen om de 2 weken een infuus van 900 mg. Eén patiënt stopte met Eculizumab in de 12e week van haar zwangerschap, de andere patiënten ontvingen het medicijn tot een halfjaar na de bevalling.

Naast antistollingsmiddelen en Eculizumab werden ook andere medicijnen gebruikt: aspirine (bij 4 zwangerschappen), foliumzuur (bij 67 zwangerschappen) en ijzersupplementen (bij 26 zwangerschappen). Vier patiënten ontvingen cyclosporine voor en tijdens hun zwangerschap. De onderzoekers concludeerden dat tijdens de zwangerschappen de noodzaak voor transfusie van rode bloedcellen toenam van 0,14 eenheden per maand in het halfjaar voor de zwangerschap tot 0,92 eenheden per maand tijdens de zwangerschap. Er werden 10 bloedingen en 2 trombosegevallen gemeld.

Bij 36 van de 67 zwangerschappen die volledig werden uitgedragen, was sprake van doorbrekende bloedafbraak in de aders. Deze patiënten kregen vaker, meer of vaker én meer Eculizumab toegediend. Geen van de patiënten ontving nieuwe bloedplaatjes vóór de zwangerschap, maar 7 patiënten moesten wel een bloedplaatjestransfusie ondergaan tijdens de zwangerschap. Nog eens 9 andere patiënten kregen een bloedplaatjestransfusie net voor of binnen 48 uur na de bevalling. Van de patiënten kregen er 66 laagmoleculaire heparinen en 1 patiënt kreeg Fondaparinux. Tijdens het onderzoek kreeg 1 patiënt herhaaldelijk bloedneuzen, 1 patiënt kreeg een bloeding voor de bevalling en 8 patiënten kregen een bloeding na de bevalling. Tijdens de zwangerschappen was er geen sprake van een trombose, maar na de bevalling traden er in 2 gevallen trombotische complicaties op.

Er was in 19 gevallen sprake van een natuurlijke bevalling. Verder werden 16 bevallingen opgewekt en vonden er 32 keizersneden plaats. In totaal werden 22 kinderen (29%) te vroeg geboren. Tijdens een steekproef van 20 navelstrengen werd in 7 gevallen Eculizumab aangetroffen. Het medicijn werd niet in de borstvoeding gevonden.

De complicaties onder de te vroeg geboren kinderen hadden vooral te maken met hun vroeggeboorte. Bij 1 kind werd neutropenie vastgesteld. Een ander kind moest naar een logopedist in verband met een trage spraakontwikkeling.

### **Discussie**

Eculizumab heeft de behandeling van PNH bij zwangere vrouwen verbeterd. Het aantal sterfgevallen onder zwangere vrouwen met PNH was onaanvaardbaar hoog, maar tijdens het bovengenoemde onderzoek werden geen sterfgevallen onder moeders gemeld. Een van de trombosegevallen trad op nadat plasma was toegediend. Plasma bevat veel complementeiwitten en kan de werking van Eculizumab tenietdoen. Plasmatransfusie wordt dan ook afgeraden.

Tijdens de zwangerschappen nam de noodzaak voor transfusie van rode bloedcellen toe, maar die noodzaak nam na de zwangerschappen weer af. Tijdens de zwangerschappen nam ook het granulocytniveau toe.

Uit het aantal vroeggeboorten en de vele hemolyses blijkt dat de patiënten wel goed in de gaten gehouden moeten worden. Wanneer de behandeling wordt stopgezet, kan het risico op trombose weer toenemen.

Eculizumab kan ook nuttig zijn bij andere risicovolle situaties, zoals het HELLP-syndroom of bij pre-eclampsie.

**Vertaling artikel The new england journal of medicine**  
September 10, 2015

Vertaald door Pieter Beens  
Tekstschrijver | Redacteur | Journalist