

Tromboserisico bij paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) en het beleid inclusief zwangerschapsgerelateerde problematiek

Thrombosis risk with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and policies including pregnancy-related problems

S.T.A. van Bijnen en P. Muus

Samenvatting

Paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) is een zeer zeldzame ziekte die wordt gekenmerkt door een kloon van hematopoëtische cellen met deficiëntie van glycosylfosfatidylinositol (GPI)-verankerde eiwitten. Deficiëntie van de GPI-verankerde complementinhibitoren CD55 en CD59 op erythrocyten leidt tot hemolyse onder invloed van complementactivatie. Een van de meest prominente kenmerken in voornamelijk de klassieke presentatie van de ziekte is een sterk verhoogd risico op zowel veneuze als arteriële trombose. Trombose treedt vaak op ongebruikelijke plaatsen op met het Budd-Chiari-syndroom als meest frequente manifestatie. Tromboseprofylaxe met coumarines wordt aanbevolen voor patiënten met een kloon-

grootte >50% zonder contra-indicaties, maar biedt geen gegarandeerde bescherming. Eculizumab, een monoklonale antistof gericht tegen complementfactor C5, remt intravasculaire hemolyse en verlaagt bovendien het risico op trombose. Zwangerschap bij patiënten met PNH kent een sterk verhoogd risico op complicaties voor zowel moeder als kind, waarbij trombose bij de moeder en prematuriteit en een laag geboortegewicht bij het kind de meest belangrijke zijn. Eculizumab is tot op heden bij meer dan 20 patiënten succesvol toegepast tijdens de zwangerschap en lijkt op grond van de huidige, nog beperkte, gegevens veilig te kunnen worden gebruikt. (*Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:180-8)

Summary

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a very rare disease characterized by a clone of blood cells with deficiency of glycosyl phosphatidyl inositol (GPI) anchored proteins. Deficiency of GPI anchored complement inhibitors CD55 and CD59 on erythrocytes leads to hemolysis upon complement activation. One of the most prominent features, especially

in the classic presentation of the disease, is a highly increased risk of both venous and arterial thrombosis. Thrombosis frequently occurs in unusual locations with the Budd-Chiari syndrome as the most frequent manifestation. Thrombosis prophylaxis with coumarin derivatives is recommended for patients with a clone size >50% and no contraindications, but

Auteurs: mw. drs. S.T.A. van Bijnen, arts-onderzoeker, mw. dr. P. Muus, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC St Radboud. Correspondentie graag richten aan mw. dr. P. Muus, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, huispost 476, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 47 62, e-mailadres: p.muus@hemat.umcn.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de afdeling Hematologie van UMC St Radboud heeft financiële ondersteuning ontvangen van Alexion Pharmaceuticals.

Trefwoorden: eculizumab, paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie, trombose, zwangerschap

Key words: eculizumab, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, pregnancy, thrombosis

does not offer guaranteed protection. Eculizumab, a monoclonal antibody to complement factor C5, inhibits intravascular hemolysis and reduces thrombotic risk. Pregnancy in PNH patients has a high risk of complications for both mother and child, with thrombosis in the mother, and prematurity and low

birth weight in the child as the most important. Until now, eculizumab has been successfully used in over 20 patients during pregnancy. From the limited available data, the use of eculizumab during pregnancy appears to be safe.

Inleiding

Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een zeer zeldzame ernstige ziekte die wordt gekenmerkt door hemolyse en een sterk verhoogd risico op trombose. De mediane leeftijd bij presentatie is 34 jaar.¹ De ziekte berust op een verworven mutatie in het X-gebonden *PIG-A*-gen in de hematopoëtische stamcel. Het *PIG-A*-gen codeert voor een essentieel enzym in de synthese van het glycosylfosfatidylinositol (GPI)-anker. Er ontstaat een kloon van hematopoëtische cellen met verminderde of afwezige expressie van GPI-verankerde eiwitten op het celmembraan. Ontbreken van de GPI-verankerde complementinhibitoren CD55 en CD59 leidt tot chronische hemolyse met acute exacerbaties door factoren die additionele complementactivatie induceren. De mate van hemolyse is gerelateerd aan de hoeveelheid PNH-erythrocyten. De grootte van de PNH-kloon wordt weergegeven als het percentage GPI-deficiënte granulocyten.

Het klinisch beeld van PNH is een spectrum met aan het ene uiteinde patiënten met de zogenoemde klassieke PNH en aan het andere uiteinde patiënten met een PNH-kloon in het kader van een andere beenmergziekte, zoals aplastische anemie (AA), een myelodysplastisch syndroom (MDS) of myeloproliferatief syndroom.² In de tweede categorie bepaalt deze onderliggende ziekte voornamelijk het klinisch beeld, terwijl bij de klassieke PNH hemolyse en het verhoogde tromboserisico op de voorgrond staan. Symptomen zoals vermoeidheid, donker gekleurde en/of troebele urine, buikpijnklachten, dyspneu, dysfagie en erectieproblemen zijn gerelateerd aan de mate van hemolyse. Hoewel bij patiënten met klassieke PNH volgens de definitie andere beenmergziekten afwezig zijn, wordt dikwijls ook enige neutropenie en/of trombopenie waargenomen.³ PNH in het kader van een andere beenmergziekte gaat meestal gepaard met een kleinere PNH-kloon en slechts minimale of subklinische hemolyse.

Het risico op veneuze en arteriële trombose neemt toe naarmate de PNH-granulocytenkloon groter is.^{4,5}

Vaak treedt bij patiënten met PNH trombose op in het abdomen, voornamelijk in de venae hepaticae, of het centrale zenuwstelsel, waardoor deze gepaard gaat met aanzienlijke morbiditeit. Trombose is de belangrijkste oorzaak van mortaliteit bij PNH-patiënten en verkort de overleving.¹ Het mechanisme van trombose bij PNH is nog niet volledig opgehelderd. Waarschijnlijk dragen zowel factoren gerelateerd aan hemolyse, als deficiëntie van GPI-verankerde eiwitten op hematopoëtische cellen of endotheel met een functie in anticoagulatie of fibrinolyse bij aan het verhoogde tromboserisico.⁶

De komst van eculizumab, een monoklonale anti-stof gericht tegen complementfactor C5, heeft de behandeling van patiënten met symptomatische PNH drastisch veranderd. Een zeer belangrijk effect is de verlaging van het tromboserisico tijdens behandeling met eculizumab.⁷ Eculizumab remt intravasculaire hemolyse, wat leidt tot een lagere transfusiebehoefte en een stabilisatie dan wel een stijging van het hemoglobinegehalte. Daarnaast verminderen de met hemolyse geassocieerde verschijnselen zoals vermoeidheid, slik- en buikklachten, kortademigheid en erectiele disfunctie, alle leidend tot een betere kwaliteit van leven.⁸⁻¹¹ Er zijn ook aanwijzingen dat PNH-gerelateerde nierfunctiestoornissen en pulmonale hypertensie tijdens behandeling in ernst kunnen verminderen.^{12,13} Nadelen van eculizumab zijn het verhoogde risico op fulminante sepsis met gekapselde bacteriën, zoals meningokokken, de noodzaak tot behandeling zolang er een belangrijke PNH-kloon is (in de meeste gevallen levenslang) en de hoge kosten van dit weesgeneesmiddel. Een interval tussen opvolgende infusies van meer dan 16 dagen, of staken van de behandeling, geeft zodra er een te lage eculizumabspiegel is om complement te inhiberen een risico op massale hemolyse van PNH-erythrocyten. Dit komt omdat PNH-erythrocyten tijdens behandeling met eculizumab langer leven en er dus relatief meer PNH-erythrocyten zijn.^{8,11}

Epidemiologie van trombose bij PNH

Het risico op trombose is sterk verhoogd bij PNH.

De cumulatieve tienjaarsincidentie in een grote Franse serie van 454 patiënten was 39%.¹ Het risico op trombose blijkt gecorreleerd met de grootte van de PNH-kloon.⁵ Hall et al. rapporteerden een tienjaarsrisico van 44% bij patiënten met een PNH-granulocytenkloon groter dan 50%. Ook bij patiënten met een kleinere kloon was het risico op trombose echter verhoogd ten opzichte van gezonde mensen (tienjaarsrisico 5,8%).⁴ Verder lijkt het risico op trombose hoger voor patiënten van Afro- of Latijns-Amerikaanse afkomst, terwijl voor Aziatische patiënten een lager risico is beschreven.^{14,15} Bij patiënten met PNH treedt veneuze trombose op ongebruikelijke lokalisaties op. Het abdomen is de meest frequente lokalisatie, met het budd-chiarisyndroom als meest voorkomende manifestatie. Predilectieplaatsen voor trombose bij PNH zijn verder: de overige intra-abdominale venen, het centraal zenuwstelsel (sinustrombose), de ledematen en de huid.^{1,3,16,17} Ook arteriële trombose (centraal zenuwstelsel, coronairen, darmarteriolen) komen voor.

De daadwerkelijke incidentie van trombose bij PNH-patiënten is mogelijk nog hoger dan gerapporteerd, gezien de hoge frequentie van subklinische trombose. In een kleine studie van 10 patiënten door Hill et al. werden door middel van MRI bij 6 van 10 patiënten met een grote kloon aanwijzingen gevonden voor subklinische longembolie en myocardische-mie.¹⁸ Geen van de patiënten had aanwijzingen voor trombose in het abdomen. Anderzijds is juist in vroege series in de literatuur het percentage patiënten met een grotere kloon wellicht relatief groter, doordat destijds de diagnose werd gesteld met minder sensitieve methoden dan flowcytometrie.^{1,3,19} Hierdoor kan in de totale populatie patiënten met een kleine of grote PNH-kloon de werkelijke frequentie van trombose mogelijk lager zijn.

Hoewel de exacte incidentie van arteriële trombose bij PNH-patiënten niet bekend is, is ook dit risico vrijwel zeker verhoogd ten opzichte van gezonde mensen. Ziakas et al. rapporteerden de locatie van trombose in 339 in de literatuur beschreven casus van PNH-patiënten met trombose.¹⁷ Bij 38 gevallen betrof het een arteriële trombose, meestal in de hersenen of de coronairarteriën. Opvallend was dat deze patiënten relatief jong waren: een mediane leeftijd van 35 jaar (range 22-47) voor het myocardinfarct en 37-41 jaar (range 11-76) voor het cerebrovasculaire accident (CVA).¹⁷ In de populatie klassieke

PNH-patiënten die deelnam aan de verschillende eculizumab-studies (n=195) was 15% van de trombotische complicaties voorafgaand aan behandeling (n=124 totaal) arterieel gelokaliseerd, het merendeel hiervan in de hersenen (89%).⁷

Frequentie van trombose in de Nederlandse patiëntenpopulatie

In de populatie van 106 patiënten bij wie in de periode 1990-2011 door middel van flowcytometrie in het UMC St Radboud een PNH-kloon (grootte 0,1-99%) werd vastgesteld, traden in totaal 39 trombotische complicaties op bij 26 patiënten. In 64% van de gevallen betrof dit een veneuze trombose. In tegenstelling tot eerder gerapporteerde series was diepe veneuze trombose de meest frequente manifestatie (32%), gevolgd door longembolie (12%). Van de trombose was 36% arterieel gelokaliseerd waarbij dit in de meerderheid van de gevallen een CVA of een TIA betrof (71%). De mediane kloongrootte bij de diagnose PNH was 31% (range 0,1-100%) en deze was beschikbaar bij 82 patiënten. Mediane follow-up was 3,9 jaar (range 0-43 jaar). Bij 1 patiënt werd tijdens de behandeling met eculizumab in een periode met galsteenproblematiek een venaportatrombose gediagnosticeerd, waarvan niet duidelijk is wanneer deze ontstond. Verder werd in de met eculizumab behandelde populatie (n=39) geen trombose meer waargenomen.

Mechanisme van trombose bij PNH

Het mechanisme van trombose bij PNH is helaas nog altijd niet opgehelderd. Meest waarschijnlijk is het pathofysiologisch mechanisme multifactorieel. Er bestaan verschillende hypothesen die wij achtereenvolgens zullen bespreken.

Vrij hemoglobine en depletie van stikstofoxide

Wanneer hemolyse dusdanig ernstig is dat de normale klaringsmechanismen voor hemoglobine verzadigd zijn, komt er vrij hemoglobine in de circulatie. Vrij hemoglobine heeft een direct toxisch effect op het endotheel en bindt daarnaast zeer snel en irreversibel met stikstofoxide (NO).²⁰ Bovendien komt bij hemolyse arginase vrij, een enzym dat L-arginine, het substraat voor synthese van NO, omzet in ornithine. Beide processen verminderen de beschikbaarheid van NO in de circulatie. NO zorgt voor vasodilatatie en remt plaatjesactivatie. Lagere NO-niveaus in de circulatie

dragen daarom mogelijk bij aan het verhoogde trombo-serisico bij PNH. Ook andere klachten, zoals buik-pijn, slikklachten, dyspneu ten gevolge van pulmonale hypertensie en erectieproblemen worden toegeschreven aan vasospasmen als gevolg van NO-depletie.²

Trombocytenactivatie en vorming van microvesikels

Activatie van trombocyten speelt mogelijk een rol in het mechanisme van trombose bij PNH. Ook op normale trombocyten leidt complementactivatie tot secretie van stollingsactieve mediators, vormveranderingen en het vrijkomen van procoagulante microvesikels.²¹ Door de afwezigheid van complementinhibitoren CD55 en CD59 op het membraan van PNH-trombocyten zijn deze extra gevoelig voor complementgedieerde activatie. Resultaten van studies naar de expressie van trombocytenactivatiemarkers bij PNH zijn niet eenduidig, mogelijk door kleine patiëntaantallen en heterogeniteit van de onderzochte populatie.²²⁻²⁴

Microvesikels zijn kleine vesikels die van het celmembraan worden afgescheiden in reactie op stimulatie zoals activatie, inflammatie of celschade. Zij brengen negatief geladen fosfolipiden zoals fosfatidylserine (PS) op de buitenzijde van het celmembraan tot expressie, waaraan verschillende stollingsfactoren kunnen binden. Bij patiënten met PNH wordt een verhoogde hoeveelheid microvesikels gevonden ten opzichte van gezonde mensen en van aplastische anemiepatiënten zonder PNH-kloon.²² Er werd echter geen correlatie aangetoond tussen kloongrootte en hoeveelheid microvesikels.²² Hoewel in principe op alle hematopoëtische cellen afkomstig van de PNH-voorlopercellen complementinhibitoren ontbreken, blijken deze microvesikels voornamelijk afkomstig van trombocyten. Ook werden in sommige studies verhoogde concentraties van microvesikels afkomstig van endotheel en erythrocyten aangetoond.²²⁻²⁴

Deficiëntie van GPI-verankerde eiwitten met een functie in hemostase

Verscheidene GPI-verankerde eiwitten met een functie in hemostase en fibrinolyse zijn deficiënt op hematopoëtische cellen met de *PIG-A*-mutatie. Een van deze eiwitten is urokinaseplasminogeenactivator (uPAR), die tot expressie wordt gebracht op gezonde maar niet op PNH-neutrofielen en trombocyten. Wanneer het GPI-anker ontbreekt, kan uPAR niet aan het celmembraan binden en wordt het waar-

schijnlijk uitgescheiden. Bij patiënten met PNH worden verhoogde concentraties 'soluble' uPAR gevonden in de circulatie, die correleren met de grootte van de PNH-kloon.²⁵ Mogelijk zorgt dit 'soluble' uPAR voor het wegvangen van uPA uit de circulatie, hetgeen bijdraagt aan een verhoging van het trombo-serisico. 'Tissue factor pathway inhibitor' (TFPI) is een ander eiwit dat via een GPI-anker met het celmembraan is verbonden.²⁶ Het wordt voornamelijk geproduceerd door endotheel, maar ook door geactiveerde trombocyten en monocytten. TFPI remt de vorming van tissuefactor (TF) door binding aan het complex van TF, geactiveerd factor VII en geactiveerd factor X. Deficiëntie van TFPI op PNH-hematopoëtische cellen draagt hierdoor potentieel bij aan het verhoogde trombo-serisico. Of bij PNH-patiënten ook GPI-deficiënt endotheel aanwezig is waarop TFPI ontbreekt, is nog onbekend.

Preventie en behandeling van trombose bij PNH

Tromboseprofylaxe

Gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van profylaxe met coumarines of trombocytenaggregatiere-mmers zijn vanwege de zeldzaamheid van de ziekte niet verricht. Een retrospectieve studie van Hall et al. vergeleek de incidentie van trombose bij patiënten met en zonder primaire profylaxe met warfarine en een PNH-kloongrootte >50%.⁴ Er was geen trombose bij 30 patiënten met profylaxe, terwijl bij de patiënten zonder profylaxe de tienjaarsincidentie 36,5% was ($p=0,01$). In de studie van Hall et al. traden in de warfarine-groep 2 ernstige bloedingen op. Desalniettemin werd tot op heden op basis van deze studie aanbevolen patiënten met een kloongrootte >50% profylactisch te behandelen met coumarines wanneer er geen contra-indicaties zijn. Patiënten die een trombose doormaakten werd geadviseerd levenslang antistolling te gebruiken. Latere gegevens lieten echter zien dat bij patiënten die reeds een trombose doormaakten nieuwe trombose ook tijdens behandeling met vitamine-K-antagonisten optrad ($n=8/19$; 42%).¹ Derhalve maakt het ontbreken van gecontroleerde gegevens, de observatie dat het trombo-serisico ook is verhoogd bij patiënten met een kleinere kloon en het optreden van trombose tijdens antistolling, een zeer zorgvuldige afweging van baten en risico's bij de individuele patiënt noodzakelijk.

Tabel 1. Literatuuroverzicht van zwangerschappen tijdens behandeling met eculizumab.

Auteur	Patiënt	Eculizumab	Foetale uitkomst	Maternale complicaties	Antistolling
Kelly ³²	1	tot week 5	electieve abortus	geen	geen
	2	tot week 5	gezond	geen	LMWH
	3	tot week 14	gezond	post-partum koorts	onbekend
	4	tot week 4	gezond	geen	LMWH
	5	gehele zwangerschap	gezond, à terme	doorbraak hemolyse	LMWH
	6	vanaf week 27 en post-partum	gezonde tweeling, 35 weken	post-partum bloeding	LMWH
	7	gehele zwangerschap	meconiumplug-syndroom, 28 weken	pre-eclampsie	LMWH
Danilov ³⁰	8	vanaf week 30	gezonde tweeling, 38 weken	trombocytopenie	LMWH
Marasca ³³	9	gehele zwangerschap	gezond, 38 weken	geen	LMWH

Eculizumab

Eculizumab is een monoklonale antistof gericht tegen complementfactor C5, die de omzetting van C5 in C5a en C5b verhindert en hierdoor de complement-cascade blokkeert. Hoewel dit bij de gerandomiseerde studies niet een vooraf gedefinieerd eindpunt was, werd in post-hoc-analyses zeer waarschijnlijk dat eculizumab het tromboserisico bij PNH verlaagt. Hillmen et al. lieten zien dat de frequentie van trombose tijdens eculizumab-therapie daalde met 85% ten opzichte van de frequentie voor start van behandeling bij dezelfde groep patiënten (n=195; 7,37 versus 1,07 trombo-embolische gebeurtenissen per 100 patiëntjaren; p<0,001). Dit gold eveneens voor de subgroep die werd behandeld met anticoagulantia (n=103; 10,61 trombo-embolische gebeurtenissen versus 0,62 per 100 patiëntjaren).⁷ Helley et al. toonden aan dat deze daling van het tromboserisico ook daadwerkelijk gepaard ging met lagere plasmaconcentraties van verschillende markers van stollingsactivatie (protrombinefragment 1 en 2, D-dimeer), endotheelcelactivatie ('tissue-plasminogen activator' (tPA), von-willebrandfactor (vWF), 'soluble vascular cell adhesion molecule-1' (VCAM-1), TFPI en fibrinolyseremmers (plasmine-antiplasmincomplex).²⁴ Snelle resolutie van acute trombose na starten met eculizumab-behandeling is waargenomen bij een

patiënte die een drietal opeenvolgende ernstige trombosen doormaakte.²⁷ Bij een tweede Nederlandse patiënte kwam een snel progressieve huidtrombose door prompt starten van eculizumab tot staan. Bij nog 2 PNH-patiënten, 1 met een bewezen, de andere met een zeer waarschijnlijke darmwandtrombose bij wie eveneens prompt met eculizumab werd gestart, verdwenen de symptomen zonder dat tot darmresectie behoefde te worden overgegaan.

Op grond van deze gegevens lijken een trombose in gang en een doorgemaakte trombose ten gevolge van PNH belangrijke additionele indicaties te zijn om te starten met eculizumab.

Het is nog onzeker of bij patiënten die worden behandeld met eculizumab nog additionele tromboseprofylaxe noodzakelijk is. Kelly et al. beschreven 21 patiënten zonder voorgeschiedenis van trombose bij wie de profylaxe met vitamine-K-antagonisten werd gestopt na de start van eculizumab. Geen van deze patiënten ontwikkelde trombose (mediane follow-up 10,8 maanden). Ook in Nederland werd bij 8 PNH-patiënten die nooit een trombo-embolische complicatie doormaakten en bij wie geen andere erfelijke trombofiliefactoren aanwezig zijn profylaxe met coumarines tijdens behandeling met eculizumab gestaakt. De follow-up is kort, maar bij geen van deze 8 patiënten trad sindsdien trombose op.

Preventie en behandeling van trombose tijdens zwangerschap

Zwangerschap bij patiënten met PNH kent een hoog risico voor zowel moeder als foetus. Een retrospectieve Franse studie en een literatuuroverzicht van Fieni et al. beschrijven de uitkomst van respectievelijk 27 en 43 zwangerschappen bij patiënten met PNH in de periode van 1965 tot 2008.^{16,28,29} Geen van deze patiënten werd behandeld met eculizumab. In de Franse serie kregen 4 patiënten (16%) trombose, waarvan 2 fataal.²⁸ Alle tromboses traden op in het kraambed. De maternale mortaliteit in deze studie, alle ten gevolge van trombose, bedroeg 8%. In het overzicht van Fieni et al. werden 8 patiënten met trombose gerapporteerd (19%), waarvan 2 tijdens de zwangerschap en nog eens 6 tijdens het kraambed.²⁹ Vier van deze patiënten overleden aan de gevolgen hiervan. Nog eens 2 patiënten overleden aan infectieuze complicaties, waardoor de totale maternale mortaliteit in deze serie 12% bedraagt. De hogere mortaliteit in deze serie is mogelijk toe te schrijven aan publicatie-'bias' en een lagere frequentie van patiënten die tromboseprofylaxe ontvingen in vergelijking met de Franse serie (16% versus 64%). Anemie en trombocytopenie, waarvoor een verhoging van de transfusiefrequentie noodzakelijk was, kwamen frequent voor in beide studies. Ernstige maternale complicaties waarvoor ziekenhuis- of intensievecare-opname noodzakelijk was kwamen voor bij 8-16% van de patiënten.

In de Franse studie was 29% van de zuigelingen prematuur tegenover 39% in de studie van Fieni et al.^{28,29} Een lager geboortegewicht werd gevonden bij 53% van de zuigelingen in de Franse serie. De foetale mortaliteit bedroeg 4% tegenover 7,2% in de studie van Fieni et al. Oorzaken van foetale mortaliteit waren intra-uteriene vruchtdood door placentale ischemie, extreme prematuriteit en intra-uteriene groeiretardatie. Op grond van deze beperkte en mogelijk deels door bias beïnvloede gegevens werd zwangerschap tot op heden sterk ontraden. Wanneer desondanks tot zwangerschap wordt besloten, dient deze intensief te worden begeleid door zowel de hematoloog als de gynaecoloog. Vanwege het additionele risico op trombose dienen patiënten met PNH tijdens de zwangerschap en het kraambed te worden behandeld met anticoagulantia. Coumarinderivaten zijn gecontra-indiceerd in het eerste trimester vanwege teratogene effecten, en in de weken voor de partus vanwege het

bloedingsrisico. Daarom wordt behandeling met laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) geadviseerd. De vraag is in hoeverre dit ook noodzakelijk is voor PNH-patiënten met een kleine kloon en weinig hemolyse. Aangezien in de gepubliceerde literatuuroverzichten geen informatie beschikbaar is over kloon-grootte en ook patiënten met een kleine PNH-kloon een verhoogd tromboserisico hebben, lijkt profylaxe ook in deze groep aangewezen. Patiënten die reeds met orale anticoagulantia werden behandeld, dienen tijdens de zwangerschap met LMWH in therapeutische dosering te worden behandeld.^{2,16,30,31} Of bij patiënten met een lager risico op trombose LMWH in profylactische dosering voldoende bescherming biedt is onduidelijk. Ook in het kraambed dient tromboseprofylaxe te worden gecontinueerd. Het is echter nog onduidelijk tot welke termijn. De minimaal aanbevolen termijn is 6 weken of zelfs 3 maanden.^{16,30} Om de tromboseprofylaxe zo kort mogelijk te onderbreken dient rondom de partus te worden overgeschakeld op ongefractioneerde heparine. De partus zal om deze reden veelal gepland plaatsvinden.

De komst van eculizumab lijkt nieuwe mogelijkheden te brengen voor zwangerschap bij patiënten met PNH. In totaal zijn 9 zwangerschappen gerapporteerd waarvan 3 patiënten tijdens de gehele zwangerschap met eculizumab werden behandeld (zie *Tabel 1*, pagina 184).^{30,32,33} Daarna zijn nog eens 10 zwangerschappen tijdens eculizumab ongecompliceerd verlopen (Hillmen, persoonlijke communicatie). Eculizumab lijkt de placenta niet te passeren en werd niet in de moedermelk gedetecteerd.³² Er trad geen maternale trombose op. Wel treedt meer dan bij de niet-zwangere populatie zogenoemde doorbraakhemolyse op, waarschijnlijk ten gevolge van verhoogde complementspiegels door veranderde hemodynamiek tijdens zwangerschap. In een dergelijk geval moet de dosering eculizumab worden verhoogd van 900 mg naar 1.200 mg/2 weken. Tot op heden zijn er geen directe effecten van eculizumab op de gezondheid van het kind waargenomen. Concluderend lijkt eculizumab op grond van deze nog beperkte gegevens veilig te kunnen worden toegepast tijdens de zwangerschap en het risico op maternale en foetale complicaties sterk te verlagen. De gegevens zijn veelbelovend, maar nog onvoldoende om zwangerschap te adviseren. Wanneer echter na zorgvuldige afweging toch tot zwangerschap wordt besloten, is behandeling met eculizumab sterk aan te bevelen. Verder onderzoek zal moeten

Aanwijzingen voor de praktijk

PNH-expertisecentrum

1. In het belang van centralisatie van de zorg voor paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) als weesziekte en eculizumab als zeer kostbaar weesgeneesmiddel is volgens NFU-richtlijnen kennis en behandeling geconcentreerd in het PNH-expertisecentrum (UMC St Radboud). Hier vindt ook het noodzakelijke doelmatigheidsonderzoek plaats. Voor vragen over PNH en behandeling kunt u bij mw. dr. P. Muus of haar waarnemer terecht.
2. Inmiddels is een landelijke werkgroep PNH opgericht waarin alle academische centra zijn vertegenwoordigd. Deze werkgroep zal een actieve rol spelen bij 1) de distributie van kennis over de aandoening en haar complicaties, 2) het opstellen van landelijke protocollen en 3) bij vraagstukken over vergoeding van eculizumab.
3. Patiënten met een PNH-kloon worden uitgenodigd via het PNH-expertisecentrum in Nijmegen deel te nemen aan de internationale PNH-registratiestudie. Ook patiënten met een kleine kloon en een onderliggende beenmergziekte kunnen worden geïnccludeerd. Hieruit hopen we meer te leren over het beloop, de behandeling en de complicaties van deze zeldzame ziekte.

PNH en trombose

1. Trombose dient altijd te worden overwogen bij onverklaarde klachten bij PNH-patiënten vanwege het sterk verhoogde risico en het optreden op ongebruikelijke lokalisaties.
2. Tromboseprofylaxe in de vorm van coumarines wordt aanbevolen bij elke patiënt met een PNH-granulocytenkloon >50%, tenzij er contra-indicaties zijn.
3. Eculizumab verlaagt het tromboserisico sterk; het is nog onduidelijk of, en in welke omstandigheden, additionele tromboseprofylaxe noodzakelijk is.
4. Eculizumab lijkt een in gang zijnde trombose tot staan te kunnen brengen.

PNH en zwangerschap

1. Zwangerschap bij patiënten met PNH kent een hoog risico op complicaties voor zowel moeder als kind. Zorgvuldige afweging vooraf, in samenspraak met hematoloog en gynaecoloog, is noodzakelijk. In een vroeg stadium wordt het PNH-expertisecentrum hierbij betrokken.
2. Eculizumab lijkt veilig te kunnen worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Aangezien eculizumab het tromboserisico verlaagt, is het aannemelijk dat het middel ook het risico op zwangerschapscomplicaties vermindert. Inderdaad zijn inmiddels meer dan 20 zwangerschappen bij PNH tijdens behandeling met eculizumab zonder complicaties verlopen.
3. Patiëntes met een zwangerschapswens worden met het oog op eventuele behandeling met eculizumab bij voorkeur vóór de conceptie gevaccineerd met Menveo® (quadrivalent meningokokkenvaccin).

Aanwijzingen voor de praktijk (vervolg)

4. Een PNH-patiënte die zwanger wordt, dient vroeg in de zwangerschap naar het PNH-expertise-centrum te worden verwezen.
5. Tijdens zwangerschap en kraambed is tromboseprofylaxe met laagmoleculairgewichtheparine aangewezen.

PNH-patiëntencontactgroep: www.hematoslife.org/nederland/index.html

uitwijzen of de verlaging van het tromboserisico tijdens behandeling met eculizumab inderdaad ook van toepassing is tijdens de zwangerschap.

Conclusie

PNH is een zeldzame ziekte die zich wisselend gedraagt, zowel interindividueel als per patiënt in de tijd en met een hoge incidentie van trombose op ongebruikelijke plaatsen en een slechte kwaliteit van leven. Profylaxe met coumarines biedt geen gegarandeerde bescherming. Zwangerschap bij patiëntes met PNH kent een zeer hoog risico op ernstige maternale en foetale complicaties. Op basis van de eerste gegevens lijkt eculizumab de kans op trombose en zwangerschapscomplicaties belangrijk te verlagen.

Referenties

1. De Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008;112(8):3099-3106.
2. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106(12):3699-3709.
3. Socie G, Mary JY, De Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996;348(9027):573-7.
4. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003;102(10):3587-91.
5. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 2004;126(1):133-8.
6. Van Bijnen ST, Van Heerde WL, Muus P. Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Thromb Haemost* 2012;10(1):1-10.
7. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110(12):4123-8.

8. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355(12):1233-43.
9. Schubert J, Hillmen P, Roth A, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2008;142(2):263-72.
10. 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.
11. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;111(4):1840-7.
12. Hill A, Rother RP, Wang X, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2010;149(3):414-25.
13. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010;85(8):553-9.
14. Araten DJ, Thaler HT, Luzzatto L. High incidence of thrombosis in African-American and Latin-American patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Thromb Haemost* 2005;93(1):88-91.
15. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(3):193-207.
16. Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis* 2000;30(3):103-17.
17. Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, et al. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):642-5.
18. Hill A, Reid A, Rother RP, et al. High definition contrast-enhanced MR imaging in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) suggests a high frequency of subclinical thrombosis. *Haematologica* 2007;92(suppl 2):24, abstract 0066.
19. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333(19):1253-8.
20. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of

human disease. *JAMA* 2005;293(13):1653-62.

21. Sims PJ, Wiedmer T. Induction of cellular procoagulant activity by the membrane attack complex of complement. *Semin Cell Biol* 1995;6(5):275-82.

22. Hugel B, Socie G, Vu T, et al. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia. *Blood* 1999;93(10):3451-6.

23. Simak J, Holada K, Risitano AM, et al. Elevated circulating endothelial membrane microparticles in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2004;125(6):804-13.

24. Helley D, De Latour RP, Porcher R, et al. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Haematologica* 2010;95(4):574-81.

25. Sloan EM, Pfannes L, Scheinberg P, et al. Increased soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is associated with thrombosis and inhibition of plasmin generation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients. *Exp Hematol* 2008;36(12):1616-24.

26. Maroney SA, Cunningham AC, Ferrel J, et al. A GPI-anchored co-receptor for tissue factor pathway inhibitor controls its intracellular trafficking and cell surface expression. *J Thromb Haemost* 2006;4(5):1114-24.

27. Schutgens RE, Pruisen-Peeters KA, Muus P. A cascade of thromboembolic

processes in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria terminated by treatment with eculizumab. *Thromb Haemost* 2011;106(2):383-5.

28. De Guibert S, Peffault de Latour R, Varoqueaux N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica* 2011;96(9):1276-83.

29. Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, et al. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(9):593-601.

30. Danilov AV, Smith H, Craigo S, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and pregnancy in the era of eculizumab. *Leuk Res* 2009;33(6):e4-e5.

31. Korthof ET, Sijtsma SM, Van Roosmalen J, et al. Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie: moet zwangerschap ontraden worden? *Ned Tijdschr Hematol* 2005;2(6):210-5.

32. Kelly R, Arnold L, Richards S, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 2010;149(3):446-50.

33. Marasca R, Coluccio V, Santachiara R, et al. Pregnancy in PNH: another eculizumab baby. *Br J Haematol* 2010;150(6):707-8.

Ontvangen 10 april 2012, geaccepteerd 5 juni 2013.