

# PNH, een weesziekte; eculizumab, een weesgeneesmiddel

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

**Trefwoorden** diagnostiek, eculizumab, paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie, trombose

## Samenvatting

Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een zeldzame ziekte die wordt gekenmerkt door hemolyse ten gevolge van complementactivering en donkergekleurde urine. De aandoening geeft ernstige vermoeidheidsklachten, waardoor patiënten hun leven anders moeten inrichten en vaak niet of maar gedeeltelijk kunnen deelnemen aan het arbeidsproces. Aanvallen gaan vaak gepaard met buikpijn en slikklachten en bij mannen met potentiële klachten.

Er is een verhoogd risico op klinische of subklinische trombose, veelal op ongebruikelijke plaatsen, zoals in abdominale venen of het centrale zenuwstelsel. Lege artis tromboseprofylaxe met coumarines biedt geen gegarandeerde bescherming tegen trombose. PNH is geassocieerd met aandoeningen met beenmergfalen. Veel patiënten hebben een voorstadium van aplastische anemie. Een enkeling ontwikkelt myelodysplas-

tisch syndroom of zelfs leukemie. De diagnose 'PNH' wordt gesteld met flowcytometrie.

Voor de meeste patiënten met PNH was er tot recentelijk geen behandeling, behalve ondersteunende zorg. Alleen een selecte kleine groep van patiënten kwam in aanmerking voor een curatieve stamceltransplantatie. Sedert juni jongstleden is in Nederland voor patiënten met PNH eculizumab (Soliris®) beschikbaar. Het is een monoklonale antistof die gericht is tegen complementfactor C5. Het verhindert terminale complementactivering en voorkomt aldus intravasculaire hemolyse. Het is een onderhoudsbehandeling die goed verdragen wordt. De PNH-klachten verdwijnen. De kwaliteit van leven verbetert sterk. Het risico op trombose neemt af. Met de komst van eculizumab zal zeer waarschijnlijk de levensverwachting van patiënten met PNH verbeteren.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2009;6:15-20)

## 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.<sup>1</sup> Bij ongeveer 25% van de patiënten wordt de aandoening voorafgegaan door aplastische anemie.<sup>1</sup> De prevalentie van PNH is onbekend, maar wordt geschat op 16 per miljoen.<sup>2</sup> Hillmen et al. beschreven spontane remissie bij 15% in een cohort van 80 patiënten.<sup>3</sup> Progressie naar myelodysplastisch syndroom (MDS) of acute myeloïde leukemie (AML) kan optreden maar is zeldzaam.<sup>4</sup> 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 onvoldoende of afwezige expressie van GPI-verankerde eiwitten op de celmembraan, welke in meer of mindere mate de hematopoëse domineert. Deficiëntie van de GPI-verankerde complementinhibitoren CD55 en CD59 leidt tot een veelal chronische hemolyse met acute exacerbaties door factoren die additionele complementactivering induceren. De mate van hemolyse is gerelateerd aan de grootte van de PNH-kloon.

Het klinische spectrum van PNH omvat de zogenoemde klassieke PNH en een PNH-kloon, die wordt waargenomen bij aplastische anemie en MDS. Bij de klassieke PNH staat hemolyse op de voorgrond en zijn er geen andere afwijkingen in het beenmerg anders dan passende bij verhoogde erythropoëse. Veel patiënten, ook die zonder aanwijzingen voor een andere beenmergziekte, hebben behalve anemie ook enige neutropenie en/of trombopenie (78,4% van de patiënten bij diagnose, 10-jaars cumulatieve incidentie 19,8%).<sup>4</sup> Dit kan bijdragen aan verhoogde infectiegevoeligheid en kans op bloedingen. In het vervolg van dit artikel zal de nadruk liggen op de klassieke PNH.

Tot recentelijk waren er slechts enkele therapeutische opties: ondersteunende zorg (met name transfusies), en immunosuppressie. Daarmee heeft een PNH-patiënt een mediane levensverwachting van 22 jaar. De enige curatieve optie bij geselecteerde patiënten is een allogene stamceltransplantatie. De kwaliteit van leven wordt nadelig beïnvloed door ernstige en soms invaliderende vermoeidheid, en de ernst en het onvoorspelbare karakter van de exacerbaties (zogenoemde crises), waarin door versterkte hemolyse in korte tijd een belangrijke hemoglobine (Hb)-daling en zelfs nierinsufficiëntie kan optreden. Het optreden van beenmergfalen of trombose is van grote invloed op de prognose.<sup>1</sup> Het beschikbaar komen van eculizumab, een monoklonale antistof gericht tegen complementfactor C5 die hemolyse effectief remt, heeft de kwaliteit van leven van patiënten met PNH belangrijk verbeterd en zal de levensverwachting waarschijnlijk doen toenemen.

### Kliniek

Donkergekleurde urine door hemoglobinurie ten gevolge van intravasculaire hemolyse, is het meest prominente kenmerk van klassieke PNH. Door een zekere mate van basale complementactivering is hemolyse over het algemeen chronisch aanwezig. Hemolytische crises kunnen ontstaan onder invloed van infecties, maar ook zonder aanwijsbare oorzaak. Patiënten hebben last van vermoeidheid, die vaak erger is dan men op grond van het Hb-gehalte verwacht. De diagnose 'PNH' wordt bijna altijd pas laat gesteld en met name de donkere verkleuring van de urine wordt door patiënten soms niet of laat vermeld.

Trombose is de meest belangrijke en in sommige gevallen levensbedreigende complicatie. Deze

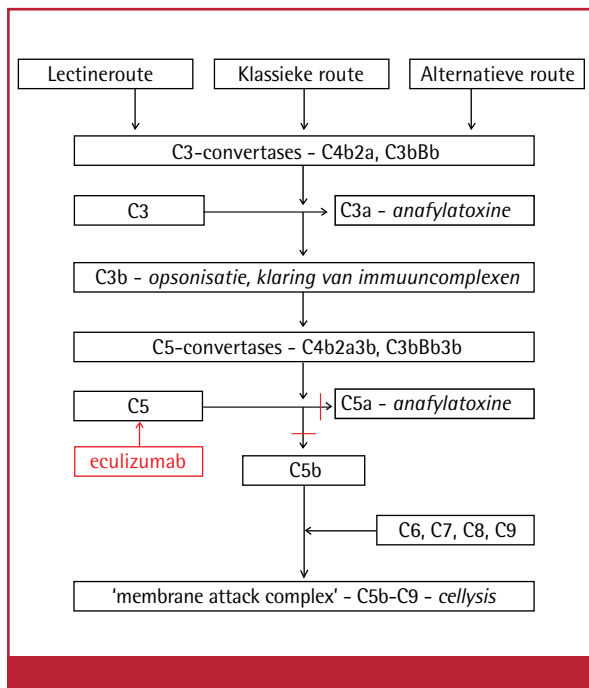
treedt vaak op ongebruikelijke plaatsen op, zoals in de lever (Budd-Chiari, vena-portatrombose), het centrale zenuwstelsel (cerebrale sinusstrombose en cerebrovasculair accident) en in het maag-darmstelsel (mesenteriaaltrombose).<sup>3</sup> Trombose kan optreden tijdens adequate antistolling. In een retrospectieve analyse hebben Hall et al. laten zien dat het risico op trombose toeneemt naarmate de PNH-kloon groter is.<sup>5</sup> In deze studie was bij patiënten met een kloongrootte van meer dan 50% de 10-jaars cumulatieve incidentie van trombose 44%. Ook bij patiënten met een kleinere kloon (<50%) bleek het risico echter verhoogd ten opzichte van gezonden (10-jaars cumulatieve incidentie 5,8%).

Andere symptomen die kunnen optreden zijn dysfagie, erectiele disfunctie en aanvalsgewijze ernstige buikpijnklachten die vaak interfereren met het dagelijks functioneren. Men neemt aan dat deze klachten het gevolg zijn van vrij hemoglobine in de circulatie dat stikstofoxide (NO) opneemt. Hierdoor ontstaat een relatief tekort aan NO in de circulatie hetgeen spasmen van glad spierweefsel veroorzaakt.<sup>6</sup> Dit mechanisme ligt waarschijnlijk ook ten grondslag aan pulmonale hypertensie die bij PNH-patiënten kan optreden. Hill et al. beschreven verhoogde pulmonaaldrukken bij ongeveer 50% van de patiënten met hemolytische PNH.<sup>7</sup> Hemolytische crises kunnen tot slot gepaard gaan met acuut nierfalen. Vaak is er een verhoogde infectiegevoeligheid, ongeacht de aanwezigheid van neutropenie.<sup>1</sup>

### Diagnostiek

De diagnose 'PNH' wordt gesteld met behulp van flowcytometrie. In de klassieke methode wordt de aanwezigheid van minimaal 2 GPI-verankerde eiwitten op granulocyten en monocytten en eventueel ook erythrocyten bepaald en gekwantificeerd.<sup>8</sup> Een gevoeliger methode maakt gebruik van fluorescentgelabeld aerolysine (FLAER), een bacterieel toxine dat bindt aan het GPI-anker op granulocyten en monocytten.<sup>9</sup> Deze methode is vooral geschikt voor het meten van een kleine kloon.

Erythrocyten met complete deficiëntie van GPI-verankerde eiwitten worden type III-erythrocyten genoemd en erythrocyten met partiële deficiëntie type II-erythrocyten. Het percentage en type van PNH-erythrocyten is bepalend voor de mate van hemolyse, maar wordt sterk beïnvloed door recente transfusies. Daarom wordt voor het bepalen van de grootte van



**Figuur 1.** Blokkade van terminale complementactivering door eculizumab.

de PNH-kloon het percentage GPI-deficiënte granulocyten gebruikt.

Regelmatige bepaling van de grootte van de PNH-kloon in zowel erythrocyten als granulocyten kan bijdragen aan beleidsbeslissingen. Onderliggende ziekten zoals aplastische anemie en MDS dienen door middel van beenmergonderzoek (morfologie, histologie en cytogenetica) te worden uitgesloten.

### Behandeling

De hoeksteen van de behandeling van PNH is ondersteunende zorg, dat wil zeggen erythrocytentransfusies indien nodig en suppletie van foliumzuur vanwege het verhoogde verbruik bij chronische hemolyse. Afhankelijk van de transfusiebehoefte en de mate van hemolyse en hemoglobinurie kan zowel ijzerstapeling als ijzergebrek optreden. Het is dus belangrijk om de ijzerstatus te vervolgen. Ijzersuppletie kan in incidentele gevallen ook een negatief effect op de hemolyse tot gevolg hebben.<sup>8</sup>

De waarde van profylactische behandeling met coumarines of trombocytenaggregatieremmers is nooit prospectief onderzocht. Hall et al. vonden in een retrospectieve studie bij 39 PNH-patiënten die coumarines gebruikten een 10-jaars trombose-incidentie van 0% en bij 56 onbehandelde patiënten een incidentie van 36,5%.<sup>5</sup> Op basis van deze studie wordt

aanbevolen om bij patiënten met een PNH-granulocytenkloon >50% profylaxe met coumarines te overwegen wanneer er geen contra-indicaties zijn. Het ontbreken van gecontroleerde data en de observatie dat trombose sporadisch optreedt bij patiënten met een kleinere kloon en ook tijdens antistolling, maakt een zorgvuldige afweging van baten en risico's bij de individuele patiënt echter noodzakelijk. Als eenmaal trombose is opgetreden, worden PNH-patiënten levenslang behandeld met anticoagulantia.

Wanneer beenmergfalen op de voorgrond staat, kan immunosuppressie (cyclosporine, anti-thymocytenglobuline) overwogen worden. Steroïden en androgenen werden in het verleden wel toegepast om hemolyse te onderdrukken. Het werkingsmechanisme is echter onbekend en het effect is nooit systematisch onderzocht.

De enige curatieve therapie voor PNH is allogene stamceltransplantatie. Mogelijke indicaties voor stamceltransplantatie zijn de onderliggende beenmergziekte (aplastische anemie, MDS).<sup>8</sup> Vanwege enerzijds de uitstekende effecten van eculizumab op hemolyse, het tromboserisico en het welbevinden, en anderzijds de relatief hoge morbiditeit en mortaliteit van een allogene stamceltransplantatie, zal de plaats van stamceltransplantatie heroverwogen moeten worden.

### Eculizumab

Eculizumab is een gehumaniseerde monoklonale antistof die gericht is tegen complementfactor C5. Binding van eculizumab aan C5 verhindert de splitsing van C5 in de pro-inflammatoire mediators C5a en C5b. Het blokkeert aldus terminale complementactivering en daarmee de vorming van het 'membrane attack complex' (MAC, C5b-C9) op het oppervlak van PNH-erythrocyten, waardoor hemolyse effectief wordt voorkomen. Eculizumab laat vroege complementfactoren intact waardoor functies van het complementsysteem, zoals opsonisatie en klaring van immuuncomplexen, behouden blijven (zie *Figuur 1*).

De veelbelovende resultaten van een eerste fase II-pilotstudie in 2004 werden bevestigd in de multicenter gerandomiseerde en placebogecontroleerde fase III-studie (TRIUMPH) met 87 transfusie-afhankelijke PNH-patiënten.<sup>10-13</sup> In deze studie van 6 maanden was het mediane aantal transfusies per patiënt 0 in de eculizumabgroep en 10 in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Het LDH daalde tijdens behandeling met eculizumab vrijwel onmiddellijk tot normale

of slechts minimaal verhoogde waarden. Het Hb-gehalte stabiliseerde in afwezigheid van transfusies bij 49% van de patiënten in de eculizumabgroep tegenover geen in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Hoewel het Hb niet significant toenam, was er wel een significante afname van vermoeidheid. Dit bevestigt dat vooral de mate van hemolyse van invloed is op de vermoeidheid en niet zozeer het Hb-gehalte.<sup>14</sup> De kwaliteit van leven, zoals gemeten in de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)-schaal en de EORTC kwaliteit van leven vragenlijst (EORTC QLQ-C30), was significant beter in de eculizumabgroep. Bovendien verbeterden hemolysegeassocieerde symptomen, zoals buikpijn, dysfaagie en erectiele disfunctie.<sup>12</sup> Een volgende multicenter open-label fase III-studie (SHEPHERD) toonde aan dat eculizumab ook effectief is bij PNH-patiënten met een lagere transfusiebehoefte (minimaal 1 eenheid in 2 jaar) en/of een lager trombocytenaantal (minimaal  $30 \times 10^9/l$ ).<sup>15</sup> Er was een toename van het Hb-gehalte en een daling van de transfusiebehoefte (mediane aantal transfusies voor behandeling 8 en tijdens behandeling 0,  $p < 0,001$ ). Ook in deze studie was er een significante afname van vermoeidheidsscores.

Eculizumab blijkt het tromboserisico te vermindere. Hillmen et al. lieten zien dat in de totale populatie van patiënten die met eculizumab behandeld werden de frequentie van trombose daalde met 85% (7,37 trombo-embolische events per 100 patiëntjaren vóór, en 1,07 tijdens behandeling met eculizumab,  $p < 0,001$ ). Dit gold eveneens voor de subgroep die behandeld werd met anticoagulantia ( $n=103$ ) (10,61 trombo-embolische events per 100 patiëntjaren vóór, en 0,62 tijdens eculizumabtherapie).<sup>16</sup> Eculizumab wordt goed verdragen. De meest gerapporteerde bijwerking is milde hoofdpijn bij start van de behandeling. Het aantal en de ernst van infecties is niet toegenomen ten opzichte van de placebogroep respectievelijk ten opzichte van de periode voorafgaand aan behandeling met eculizumab. Eculizumab wordt intraveneus toegediend. Het is een onderhoudsbehandeling die in de eerste 4 weken eenmaal per week toegepast wordt in een vaste dosering van 600 mg. Vanaf week 5 is de dosering 900 mg eenmaal per 14 dagen. Het is van groot belang dat de toediening niet uitgesteld wordt, omdat dan de eculizumabspiegel niet meer voldoende is voor volledige complementblokkade. Theoretisch kan dan massale hemolyse optreden doordat PNH-erythrocyten, welke tijdens de behandeling door langere overleving in aantal toenemen, dan

alle gelijktijdig afgebroken worden.<sup>13,15</sup> Ook staken van de behandeling dient daarom onder strikte controle plaats te vinden.

Blokkade van de terminale complementcascade leidt tot een verhoogd risico op infecties met gekapselde bacteriën, zoals meningokokken en gonokokken. Om deze reden worden patiënten minimaal 2 weken voorafgaand aan de start van eculizumabtherapie gevaccineerd met een polyvalent meningokokkenvaccin (Mencevax ACW135Y). Bij koorts of andere mogelijke symptomen van meningokokkeninfecties dienen patiënten direct contact op te nemen met een arts en te starten met hooggedoseerde ciprofloxacine (Ciproxin<sup>®</sup>) (2 dd 750 mg), hetgeen zij altijd tot hun beschikking dienen te hebben. Deze maatregelen zijn inmiddels effectief gebleken. Vijf patiënten bij wie tijdens koorts meningokokken werden gekweekt, zijn zonder restverschijnselen hersteld.

De uitstekende resultaten van de studies hebben in 2007 geleid tot registratie van het weesgeneesmiddel eculizumab voor de behandeling van patiënten met PNH en hemolyse. Het ligt in de lijn der verwachting dat met de komst van eculizumab de prognose van PNH-patiënten sterk zal verbeteren. Toekomstige studies zullen uitsluitsel moeten geven over het effect en de veiligheid op langere termijn. De internationale PNH-patiëntenregistratiestudie, waarin gegevens over het natuurlijke beloop en effecten van behandeling verzameld worden, zal belangrijke informatie opleveren. De registratiestudie maakt deel uit van een door de Nederlandse zorgautoriteiten vereist doelmatigheidsonderzoek over de eerste 3 jaar van (voorlopige) goedkeuring en zal worden uitgevoerd door het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen. Om deze reden, en belangrijker, om de kennis en ervaring omtrent deze weesziekte en dit weesgeneesmiddel zoveel mogelijk te concentreren, kan behandeling met eculizumab vooralsnog alleen in het UMC St Radboud plaatsvinden.

## Conclusie

PNH is een zeldzame ernstige ziekte die wordt gekenmerkt door hemolyse, een verhoogd risico op trombose en een wisselende mate van beenmergfalen. Hemolyse en de daarmee samenhangende symptomen, hebben een sterk negatieve invloed op het dagelijks leven. Met de komst van eculizumab is de kwaliteit van leven van patiënten met PNH belangrijk verbeterd.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij patiënten met aanvalsgewijze buikpijnklachten, vermoeidheid en tekenen van hemolyse moet paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) worden uitgesloten.
2. Niet alleen ernstige hemolyse, maar ook invaliderende vermoeidheid, buikpijn- of andere ernstige klachten van PNH kunnen indicatie zijn tot behandeling met eculizumab.
3. Er zijn sterke aanwijzingen dat eculizumab de incidentie van trombose bij PNH-patiënten verlaagt. Dit is belangrijk omdat bij PNH trombose kan optreden, zelfs tijdens profylaxe met coumarines.
4. Vooralsnog moet bij iedere patiënt met PNH met een kloon van 50% of hoger trombose-profylaxe worden overwogen.
5. In hoeverre het remmen van de intravasculaire hemolyse bijdraagt aan voorkomen van pulmonale hypertensie en nierbeschadiging, zal de praktijk moeten leren.
6. Om antwoorden op deze en andere vragen te krijgen, dient iedere PNH-patiënt in de internationale registratie te worden opgenomen en vervolgd.
7. Behandeling met dure weesgeneesmiddelen gebeurt in Nederland uitsluitend in een enkel expertisecentrum. Behandeling van de weesziekte PNH met eculizumab gebeurt in het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen.

## Referenties

1. De Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *French Society of Hematology; French Association of Young Hematologists. Blood* 2008;112:3099-106.
2. Hill A, Platts PF, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA, et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire (abstract). *Blood* 2006;108:985.
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253-8.
4. Socié G, Mary JY, De Gramont A, Rio B, Leparrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996;348:573-7.
5. Hill C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003;102:3587-91.
6. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293:1653-62.
7. Hill A, Wang X, Sapsford RJ, McGawley GM, Oxborough DL, Richards SJ, et al. High prevalence of pulmonary hypertension and hemolysis associated nitric oxide depletion in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (abstract). *Haematologica* 2006;91:192.
8. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:3699-709.
9. Sutherland DR, Kuek N, Davidson J, Barth D, Chang H, Yeo E, et al. Diagnosing PNH with FLAER and multiparameter flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2007;72:167-77.
10. 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;350:552-9.
11. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:2559-65.
12. 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.

13. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233-43.

14. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2008;142:263-72.

15. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;111:1840-7.

16. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110:4123-8.

Ontvangen 2 september 2008, geaccepteerd 28 oktober 2008.

## Correspondentieadres

Mw. drs. S.T.A. van Bijnen, arts-onderzoeker  
Mw. dr. P. Muus, internist-hematoloog

UMC St Radboud  
Afdeling Hematologie, huispost 476  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen  
E-mailadres: s.vanbijnen@hemat.umcn.nl

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: het promotieonderzoek van mw. drs. S.T.A. van Bijnen naar het ontstaansmechanisme van PNH wordt mede mogelijk gemaakt door een 'unrestricted educational grant' van Alexion.