

Informatie voor de huisarts over

Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinurie



VSOP



SZB
Stichting
Zeldzame
Bloedziekten



AA & PNH
contactgroep



Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet of minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zonodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisarts bij contact met de patiënt snel bekend kan zijn met de speciale kenmerken en omstandigheden/maatregelen die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zonodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* *Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.*

Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie

Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie (PNH) is een zeer zeldzame, niet-erfelijke ziekte met de volgende klinische kenmerken: chronische hemolytische anemie met aanvalsgewijs verergerende hemoglobinurie, neiging tot trombose en beenmergfalen (trombocytopenie, granulocytopenie). Opvallend is dat trombose vaak op ongebruikelijke plaatsen optreedt, zoals in de lever, het mesenterium of in het centrale zenuwstelsel.

Nederlandse prevalentie cijfers zijn nog niet bekend. De mediane leeftijd bij eerste presentatie is 34 jaar. Het beloop is zeer variabel. De mediane overlevingsduur na het stellen van de diagnose is 22 jaar. De prognose voor de patiënt wordt mede bepaald door het al dan niet optreden van trombose. Spontane remissie van PNH komt voor (15%).

De symptomatische behandeling is gericht op preventie en behandeling van de anemie: o.a. door foliumzuursuppletie en zo nodig met erythrocytentransfusies. Bij patiënten die een trombose hebben gehad, is levenslange antistolling geïndiceerd. In verband met het trombose risico worden sommige patiënten, afhankelijk van o.a. het aantal afwijkende rode bloedcellen (zogenaamde PNH-erythrocyten), profylactisch behandeld met coumarine of acetylsalicylzuur. Soms kan onderliggend beenmerglidjen een indicatie zijn voor behandeling met immunosuppressiva en corticosteroiden. Alleen allogene stamceltransplantatie is curatief, maar slechts voor een beperkt aantal patiënten geschikt. Met het beschikbaar komen van een nieuwe, symptomatische behandelmethode met eculizumab (een complementremmer) lijken de klachten en het beloop drastisch te veranderen. De eerste resultaten zijn veelbelovend.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Prevalentie** De exacte prevalentie van PNH in Nederland is nog niet bekend. In 2009 is er gestart met een registratiestudie. De geschatte prevalentie in buitenlandse studies is 1.6/100.000 inwoners. Wereldwijd lijden ongeveer 20.000 mensen aan deze ziekte. De huisarts met een normpraktijk van 2.500 patiënten die dertig jaar werkt, ziet waarschijnlijk ten hoogste 1 patiënt met dit ziektebeeld.
- **Incidentie** De incidentie is onbekend.
- **Geslachtverdeling** PNH komt bij mannen en vrouwen ongeveer even vaak voor (1:1,2).
- **PNH bij kinderen** In een Nederlandse retrospectieve studie (1983-2004) werden 11 kinderen beschreven met PNH. Bij de meerderheid van deze kinderen (N=7) was de PNH gecombineerd met aplastische anemie en bij 4 kinderen met het myelodysplastisch syndroom.

Erfelijkheid

- **Verworven mutatie** PNH is niet erfelijk: er is sprake van een verworven mutatie in het fosfatidylinositol glycan klasse A gen (PIG-A gen) in de hematopoëtische stamcel.

Pathogenese

- **Hemolyse door complementactivatie** Kenmerkend voor PNH is hemolyse, die het gevolg is van complementactivatie (zie Bijlage Verklarende woordenlijst). Door een verworven genmutatie in de hematopoëtische stamcel ontstaat een kloon

- van rijpe bloedcellen waarop het zogenaamde glycosylfosfatidylinositol(GPI)-anker (gedeeltelijk) ontbreekt. Deze afwijkende bloedcellen worden PNH-erythrocyten genoemd. Door het ontbreken van GPI kan een aantal belangrijke eiwitten niet aan het oppervlak van de celmembranen van deze PNH-erythrocyten verankeren. Deze eiwitten komen dus niet tot expressie. Twee van deze eiwitten (CD55 en CD59) bieden normaal gesproken bescherming tegen geactiveerd complement. Het ontbreken van deze eiwitten leidt meestal tot chronische afbraak van PNH-erythrocyten ten gevolge van basale complementactivatie. Acute exacerbaties treden op in geval van additionele complementactivatie. Dit kan voorkomen bij infecties, operaties en tijdens de zwangerschap, maar meestal is er geen duidelijke aanleiding.
- **PNH-erythrocyten** De mate waarin GPI ontbreekt, geeft een onderverdeling van de PNH-erythrocyten in type II (gedeeltelijk ontbreken van GPI) en type III (volledig ontbreken van GPI). Type III erythrocyten zijn dus het meest kwetsbaar voor afbraak bij complementactivatie. Type I erythrocyten zijn normale cellen die beschermd zijn.
- **Stikstofoxide(NO)-gebrek** Bij hemolyse komt hemoglobine vrij. Vrij hemoglobine kan stikstofoxide (NO) wegvangen: normaliter geeft NO spierrelaxatie. De (locale) vermindering/het ontbreken van NO veroorzaakt spasmen van de gladde musculatuur. Aangenomen wordt dat gebrek aan NO ook een rol speelt bij slikstoornissen en sommige buikklachten. Ook pulmonale hypertensie, die

bij PNH-patiënten kan voorkomen, is waarschijnlijk het gevolg van dit mechanisme. Erectiestoornissen kunnen ontstaan door verminderde vasodilatatie ten gevolge van het NO-gebrek.

- **Trombocytopenie/granulocytopenie** Bij klassieke PNH zijn er behalve de verhoogde erythropoïese ten gevolge van chronische hemolyse geen andere afwijkingen in het beenmerg. Bij PNH patiënten kunnen de aantallen trombocyten en granulocyten verlaagd zijn.
- **Verhoogd tromboserisico** Er wordt nog veel onderzoek gedaan naar de oorzaken van het verhoogde tromboserisico bij PNH. Er bestaan verschillende hypothesen voor: ten eerste zorgt chronische hemolyse voor een verhoogde stollingsactivatie door het vrijkomen van celafbraakproducten met procoagulante eigenschappen (zgn. microvesikels). Ten tweede zorgt vrij hemoglobine voor het wegvangen van stikstofoxide (NO) waardoor de vasodilaterende en plaatjesremmende werking ervan verdwijnt. Ten derde zijn er eiwitten bij stolling en fibrinolyse betrokken die ook via GPI verankeren (bijvoorbeeld Urokinase Plasminogeen Activator Receptor (uPAR)). Waarschijnlijk draagt het ontbreken van deze eiwitten eveneens bij aan de verhoogde tromboseneiging. Het risico op trombose is vooral hoog bij patiënten met een grote PNH-kloon, maar zeker niet tot deze groep beperkt.

Beloop

- **Aanvang** PNH is een chronische ziekte die op iedere leeftijd kan beginnen. Meestal treedt de ziekte op bij (jong)volwassenen (20- 40 jaar). De mediane leeftijd bij presentatie is 34 jaar.
- **Beloop** De hemolyse is chronisch en acute exacerbaties kunnen optreden bij o.a. infecties, operaties en tijdens zwangerschap. Meestal is er geen duidelijke aanleiding.
- **Prognose** De mediane overlevingsduur na het stellen van de diagnose is 22 jaar. Spontane remissie komt zelden voor. Het is beschreven bij 15% in een groep van 80 patiënten. De prognose voor patiënten met PNH wordt mede bepaald door het optreden van complicaties (trombose, fulminante infecties ook zonder granulocytopenie) en het optreden van beenmergfalen. Tot recent was trombose de doodsoorzaak bij 25% van de patiënten met PNH. Progressieve pancytopenie kan optreden, ook bij patiënten zonder een andere ziekte die gepaard gaat met beenmergfalen. Ernstige bloedingen en infecties als gevolg hiervan kunnen ook lethaal zijn. De effecten van eculizumab op hemolyse en het tromboserisico zijn veelbelovend en zullen de overlevingscijfers gunstig beïnvloeden.

Diagnose

- **Diagnose** De hematoloog of algemeen internist stelt de diagnose.
- De diagnose wordt vermoed op basis van de klinische kenmerken, o.a.:
 - zeer donkergekleurde urine. De urine is incidenteel gedurende enkele dagen (meestal de gehele dag) donkergekleurd. De donkere kleur van de ochtendurine is echter het meest opvallend;
 - een bloedbeeld passend bij hemolytische anemie (normo- of macrocytaire anemie, verhoogd LDH, verhoogd indirect bilirubine, verhoogd promillage reticulocyten). Bij een goede beenmergreserve is er meestal alleen een kortdurende anemie tijdens een exacerbatie. Er wordt daarom niet altijd een anemie waargenomen.
- **Specialistisch onderzoek** De diagnose wordt bevestigd door flowcytometrisch onderzoek: met antilichamen tegen (tenminste 2) GPI-verankerde eiwitten kunnen GPI-deficiënte granulocyten, monocyten en eventueel ook erythrocyten worden bepaald en gekwantificeerd. De grootte van de PNH-kloon wordt meestal gemeten als het percentage GPI-deficiënte granulocyten omdat recente transfusies en hemolyse het percentage GPI-deficiënte erythrocyten kunnen beïnvloeden. Naast bloedonderzoek vindt ook urineonderzoek op o.a. hemoglobine plaats. Beenmergonderzoek moet worden verricht om eventueel onderliggend beenmerglijden uit te sluiten.

Optreden van andere ziekten

- **Aplastische anemie, Myelodysplastisch syndroom** PNH, aplastische anemie (AA) en het myelodysplastisch syndroom (MDS) zijn aan elkaar verwante ziektebeelden. PNH en AA kunnen in elkaar overgaan. Bij ongeveer 25% van de PNH-patiënten ontwikkelt zich AA, terwijl bij ongeveer 5% van de AA-patiënten PNH-erythrocyten worden aangetoond. Een klein percentage van de patiënten met PNH ontwikkelt MDS. Dit heeft consequenties voor de prognose en het beleid. Over AA is in deze reeks ook een huisartsenbrochure beschikbaar (zie Consultatie en verwijzing).

SYMPTOMEN

Symptomen ten gevolge van intravasculaire hemolyse

- **Ernstige vermoeidheid** Door de hemolyse hebben patiënten (chronische) vermoeidheidsklachten. Ten tijde van een exacerbatie neemt de ernst vaak toe. De vermoeidheid is vaak ernstiger dan men op basis van het Hb-gehalte verwacht.
- **Symptomen van anemie** Vermoeidheid, bleekheid, algemeen zwaktegevoel, sneller kortademig zijn bij inspanning, duizeligheid, hartkloppingen, hoofdpijn en oorsuizen.
- **Hemoglobinurie** De kleur van de (ochtend-) urine is donkerder (oranje, thee- tot koffie-kleurig) naarmate meer hemoglobine in de urine aanwezig is. Dit wordt door patiënten soms niet of laat vermeld.
- **Slokdarmspasmen** Patiënten hebben vaak moeite met slikken of soms een drukkend gevoel op de borst. In ernstige gevallen kan ook het doorslikken van speeksel moeilijk zijn.
- **Aanvalsgewijze buikpijnklachten** Patiënten kunnen last hebben van buikpijnklachten. Soms uit zich dit alleen doordat patiënten hun eetpatroon te veranderen of bijvoorbeeld 's ochtends niet meer eten. In enkele gevallen kunnen ernstige buikpijnklachten bestaan zonder duidelijke afwijkingen bij aanvullende diagnostiek. DD: mesenteriaaltrombose.
- **Erectiestoornissen** Erectiestoornissen treden met name op tijdens de exacerbaties. De patiënt zal dit symptoom niet altijd spontaan melden.
- **Icterus** Dit is vooral te zien aan de sclerae.
- **Nierfalen** Bij ernstige hemolyse/ hemoglobinurie kunnen acute nierfunctiestoornissen optreden.
- **Kortademigheid** Kortademigheid kan optreden door anemie of pulmonale hypertensie.

Symptomen ten gevolge van veneuze trombose

- **Symptomen van trombose van de abdominale vaten**
 - Buikpijn: ten gevolge van trombose van intra-abdominale vaten (v. portae, v. hepatica, v. lienalis, v. cava inferior) of door een mesenteriaaltrombose. Mesenteriaaltrombose kan met ernstige buikpijnklachten gepaard gaan, maar zich soms ook juist atypisch presenteren;
 - Levercirrose, Budd-Chiari syndroom (hepatomegalie, ascites): ten gevolge van trombose van de levervaten;
 - Splenomegalie en oesophagusvarices: ten gevolge van v. porta trombose.
- **Symptomen van trombose cerebrale vaten**
 - Symptomen van een CVA: ten gevolge van trombose van de cerebrale arteriën of venen.
- **Symptomen van huidtrombose**
 - Roodheid;
 - Zwelling;
 - Pijn.

Symptomen ten gevolge van complicaties van de behandeling

- **Meningokokkeninfecties** Tijdens de behandeling met eculizumab (een remmer van de terminale complementfactoren) kunnen vooral gekapselde bacteriën zeer fulminante infecties veroorzaken (zie Informatie eculizumab).
- **Ijzerstapeling** Na veel erythrocytentransfusies kan ijzerstapeling optreden.

Symptomen ten gevolge van beenmergfalen

- **Verhoogde bloedingsneiging bij trombocytopenie**
 - Huidbloedingen (in toenemende grootte): petechiën, purpura, ecchymosen, hematomen. De lokalisatie is opvallend: niet alleen de onderste ledematen zijn aangedaan, maar juist ook elders op het lichaam zijn er bloedingen;
 - Bloedingen: epistaxis, bloedingen van het mondslijmvlies, tandvleesbloedingen, retinabloedingen, hevige menstruaties, bloedingen van de tractus digestivus, bloedingen van de tractus urogenitalis.

NB: Sommige patiënten met PNH gebruiken tromboseprofylaxe. Dit kan ook een reden zijn voor een verhoogde bloedingsneiging.
- **Verhoogde infectiegevoeligheid bij granulocytopenie**
 - Infecties (meestal recidiverend), met name door bacteriën en schimmels, kunnen bij een granulocytopenie heftiger en sneller (soms levensbedreigend) verlopen.

NB: Ook zonder aanwezigheid van granulocytopenie is er bij PNH-patiënten vaak een verhoogde infectiegevoeligheid.

NB: Bij infecties kan een forse Hb-daling optreden door toename van hemolyse ten gevolge van de additionele complementactivatie.

Algemeen

- **Zorgcoördinatie** In principe is de hematoloog de hoofdbehandelaar. Afhankelijk van het ingestelde beleid vindt de zorg plaats in het perifere ziekenhuis, een universitair medisch centrum of het PNH-expertisecentrum (zie Consultatie en verwijzing). Derhalve kunnen soms meerdere specialisten bij de patiënt betrokken zijn. Laagdrempelig overleg met het expertisecentrum is gezien de complexiteit en de pluriformiteit van dit zeldzame ziektebeeld geïndiceerd.

Specialistisch beleid

- **Specialistisch begeleiding** De meeste therapeutische mogelijkheden zijn symptoomgericht. Afhankelijk van de ingestelde behandeling, mate van transfusiebehoefte, het optreden van trombose en bijkomend beenmergfalen wordt de patiënt regelmatig door de hematoloog gezien. De behandeling met eculizumab vindt volgens een vast schema plaats (éénwkelijks en later tweewkelijks) en mede omdat het een weesgeneesmiddel betreft alleen in het PNH-expertisecentrum (Weesgeneesmiddelen: zie Bijlage Verklarende woordenlijst).
- **Nieuwe therapeutische mogelijkheden: eculizumab** Eculizumab is een monokonaal antilichaam dat de terminale complementactivatie remt. De resultaten van de symptomatische behandeling met eculizumab zijn veelbelovend: het onderstaande beleid zal daarom in de toekomst waarschijnlijk veranderen (Zie Informatie eculizumab).
- **Symptomatische behandelingsmogelijkheden**
 - **Bloedtransfusies** Patiënten ontvangen zondig erythrocytentransfusies. Er kan daarbij eventueel complementactivatie optreden;
 - **Ijzachelatie** Bij regelmatige bloedtransfusies kan ijzerstapeling optreden. Het wegvangen van ijzer met medicijnen (o.a. deferoxamine) is dan soms nodig;
 - **Suppletie van vitamine B12, foliumzuur en soms van ijzer** Suppletie van foliumzuur is nodig vanwege het verhoogde verbruik bij chronische hemolyse;
 - **Erythropoëtine** Afhankelijk van het erythropoëtinegehalte in het bloed wordt soms erythropoëtine voorgeschreven;
 - **Immunosuppressiva** Gezien de huidige ontwikkelingen gaat de voorkeur meestal uit naar eculizumab in plaats van immunosuppressiva. Corticosteroiden werden in het verleden soms voorgeschreven om de hemolyse te onderdrukken. Het effect is echter nooit systematisch onderzocht. Immunosuppressiva (ciclosporine en antithymocyten-globuline) worden met name overwogen wanneer beenmergfalen op de voorgrond staat.
- **Tromboseprofylaxe** Bij PNH-patiënten met een grote PNH-kloon is, indien er geen contra-indicaties zijn, tromboseprofylaxe met *coumarine* geïndiceerd. Afweging van de baten en de risico's van tromboseprofylaxe bij de individuele patiënt is noodzakelijk omdat trombose ook voorkomt bij patiënten met een kleine kloon

of omdat trombose kan optreden ondanks adequate antistolling.

Alle PNH-patiënten met veneuze trombose worden in het algemeen levenslang met antistollingsmiddelen behandeld. Ook *acetylsalicylzuur* wordt als profylaxe gebruikt.

- **Allogene stamceltransplantatie** Allogene stamceltransplantatie (SCT) is de enige curatieve behandeling indien er een geschikte donor is. Indicatie voor SCT is met name de aanwezigheid van onderliggend beenmergfalen (bijvoorbeeld AA of MDS). Bij kinderen kan PNH samengaan met AA of in zeldzamere gevallen met MDS en daarom heeft allogene SCT meestal de voorkeur. Bij volwassenen wordt deze zeer ingrijpende behandeling slechts bij een beperkt aantal patiënten overwogen vanwege de risico's van de ingreep, de kans op spontane remissie van PNH en nieuwe succesvolle therapeutische mogelijkheden (eculizumab).

Behandeling overige symptomen

- **Bloedingen** Afhankelijk van de gemaakte afspraken vindt, bij bloedingen op basis van trombocytopenie, bij voorkeur altijd eerst overleg met de behandelend hematoloog plaats. De patiënt kan dan zondig met een trombocytentransfusie worden behandeld en (met spoed) naar de in aanmerking komende specialist worden verwezen.
- **Mond- en tandvleesproblemen** De tandarts kan mondproblemen behandelen en moet worden geïnformeerd over de eventueel aanwezige trombocytopenie en neutropenie.

Informatie eculizumab

- **Algemeen** Eculizumab is in 2008 geregistreerd en behoort tot de weesgeneesmiddelen (zie Bijlage Verklarende woordenlijst) Eculizumab is een gehumaniseerde monoklonale antistof. Toediening geschiedt voornamelijk uitsluitend in het PNH-expertisecentrum (zie Consultatie en verwijzing).
- **Werkingsmechanisme** Het is aangetoond dat intravasculaire hemolyse wordt geremd door in te grijpen op de zogenaamde terminale fase van de complementactivatie. PNH-erythrocyten zijn niet (voldoende) beschermd tegen terminale complementfactoren, o.a. : Membrane Attack Complex (MAC). Eculizumab is gericht tegen de complementfactor C5. Hierdoor wordt vorming van het MAC voorkomen en vindt geen intravasculaire hemolyse plaats. Vroege complementfactoren blijven actief en behouden hun werkzaamheid bij infecties.
- **Toedieningswijze en dosering** Eculizumab wordt intraveneus toegediend. Dosering: wekelijks 600 mg eculizumab gedurende de eerste vier weken, gevolgd door 900 mg eculizumab vanaf week vijf. Onderhoudsdosering: 900 mg eculizumab elke 14 dagen. Het is van belang dat de toediening niet wordt uitgesteld of onverwacht

wordt gestaakt. Bij een onvoldoende hoge spiegel kan (bij complementactivatie) door onvoldoende complementblokkade en door aanwezigheid van een hoog percentage PNH erythrocyten, in theorie juist massale hemolyse optreden. De behandeling wordt in principe levenslang voortgezet. Het eventueel staken van de therapie gebeurt in zeer nauwe samenspraak met de hematoloog zodat voorzorgmaatregelen getroffen kunnen worden. Nadien wordt de patiënt gedurende enkele maanden frequent gecontroleerd door de hematoloog.

- **Klinische effectiviteit** In verschillende studies blijkt eculizumab klinisch effectief: de transfusiebehoefte neemt af. Hemolyseparameters (Hb, LDH) verbeteren en het Hb blijft constanter. De anemie verdwijnt niet altijd geheel, maar patiënten voelen zich energiever. Ook vermindering van de buikpijnklachten, slikklachten en erectiestoornissen is beschreven. De lange termijneffecten worden nog onderzocht. Ook het trombose-risico wordt gunstig beïnvloed en daarmee ook de algehele prognose.
- **Bijwerkingen** De meest frequent (>10%) gemelde bijwerkingen zijn: milde hoofdpijn, duizeligheid, urineweginfectie, infectie van de bovenste luchtwegen, diarree, misselijkheid, rugpijn, gewrichtspijn en koorts. Zeldzamere bijwerkingen (1-10%) zijn: infecties, anders dan hierboven genoemd, griepachtige verschijnselen, slapeloosheid, hoest, epistaxis, keelpijn, braken, buikpijn, obstipatie, huiduitslag, jeuk, spierpijn, spierkrampen, pijn in arm of been en vermoeidheid.
- **Risico op meningokokkeninfecties** Door blokkade van de terminale complementcascade is het risico op het fulminant verlopen van een infectie met gekapselde bacteriën (m.n. meningokokken of gonokokken) groter. Patiënten krijgen daarom minimaal 2 weken voor aanvang van de therapie een meningokokkenvaccinatie. Deze wordt iedere 2,5-3 jaar herhaald. Bij koorts (of symptomen die wijzen op een meningokokkeninfectie) dient de patiënt direct contact op te nemen met een arts en direct te starten met een op meningokokkeninfectie gerichte therapie. Patiënten moeten daarom altijd beschikken over een recept ciprofloxacine in hoge dosering (2dd 750 mg).

ERFELIJKHEID, SCREENING, ZWANGERSCHAP EN BEVALLING

- **Anticonceptie** Het is niet bekend of hormonale orale anticonceptie bij vrouwelijke PNH-patiënten het risico op trombose verhoogt. Lynestrenol (Orgametril®) wordt door meerdere vrouwelijke PNH-patiënten gebruikt.
- **Zwangerschap** Zwangerschappen bij PNH-patiënten worden weinig in de literatuur beschreven. Op basis van deze summiere gegevens worden aanbevelingen gedaan. Bij zwangerschap en bevalling kan complementactivatie optreden. Complicaties tijdens de zwangerschap kunnen daardoor zijn: trombose, bloedingen en vroeggeboorte. Er is een hoog risico (op sterfte van de moeder (circa 21%) en ten gevolge van placenta- of navelstrengtrombose op sterfte van het kind (miskraam, intra-uteriene sterfte, perinatale sterfte). Het reeds verhoogde risico op trombose bij PNH-patiënten wordt tijdens de zwangerschap en postpartum versterkt ten gevolge van de fysiologische veranderingen in de bloedstolling (circa 12%).
- **Adviesgesprek** Bij een adviesgesprek vóór de conceptie kunnen de hematoloog en de gynaecoloog het toekomstige ouderpaar wijzen op het verhoogde risico op complicaties. Counseling kan de individuele risico-inschatting verbeteren. Het toekomstige ouderpaar kan op basis van de risico-inschatting een afweging maken.
- **Begeleiding zwangerschap en partus** De zwangerschapsbegeleiding is gecompliceerd. Deze dient, evenals de partus, bij voorkeur te worden gedaan door de gynaecoloog van een ziekenhuis dat gespecialiseerd is in hoog-risico bevallingen (UMC of perifeer). Voor patiënten die eculizumab gebruiken, is een bevalling in een UMC geïndiceerd. Vaginaal bevallen heeft de voorkeur. Goede pijnbestrijding is van belang. Pijn en stress kunnen complementactivatie in gang zetten.
- **Tromboseprofylaxe** Profylactische interventie met anticoagulantia in de vorm van laagmoleculair-gewichtsheparine (LMWH) tijdens de zwangerschap en tijdens de postpartumperiode is noodzakelijk. Coumarines (acenocoumarol) zijn gecontraïndiceerd in het eerste en derde trimester.
- **Gezondheid pasgeborene** De groei en de ontwikkeling van het kind pasgeboren kind zijn niet afwijkend.
- **Eculizumab** Er zijn onvoldoende klinische gegevens bekend over het gebruik van eculizumab tijdens de zwangerschap. Toediening aan zwangere vrouwen wordt in principe ontraden. Zwanger worden in de eerste 5 maanden na het staken van eculizumab wordt ontraden.
- **Borstvoeding**
 - Over borstvoeding bij eculizumabgebruik zijn geen gegevens bekend. Geadviseerd wordt pas borstvoeding te geven nadat het gebruik van eculizumab tenminste 5 maanden is gestaakt. Dit is meestal rond de tijd van de bevalling. Afgewogen moet worden of het gebruik van eculizumab dan weer hervat moet worden. Indien dit niet nodig is, kan borstvoeding worden gegeven.
 - Heparine kan zonder bezwaar worden gebruikt.
 - Gebruik van acetylsalicylzuur tijdens lactatieperiode wordt afgeraden.

AANDACHTSPUNTEN

- **Beleid** De huisarts dient bij de begeleiding van de patiënt alert te zijn bij omstandigheden die complementactivatie in gang kunnen zetten (o.a. infecties). Door de hemolyse kan in korte tijd een forse Hb-daling optreden. De huisarts dient alert te zijn op de complicaties hiervan. Goede afspraken en direct overleg met de behandelend hematoloog zijn noodzakelijk.
- **Alarmsignalen** Alarmsignalen zijn:
 - (ernstige) hoofdpijn;
 - (ernstige) buikpijn;
 - (hoge) koorts;
 - (extreme) moeheid en/of
 - hemoglobinurie.De patiënt dient met spoed te worden verwezen voor nadere diagnostiek en behandeling bij:
 - verdenking op trombose;
 - verdenking op een CVA;
 - ernstige infecties (m.n. meningitis) of
 - snelle verergering van de anemie/hemolyse.
- **Trombose**
 - Trombose kan op *ongebruikelijke plaatsen* voorkomen, zoals in de lever, het centraal zenuwstelsel en in het maagdarmsstelsel.
 - Trombose kan zich soms *atypisch* presenteren. Zo kan een mesenteriaal trombose aanvankelijk gepaard gaan met weinig buikpijnklachten. Bij reeds een geringe verdenking op trombose dient de huisarts de patiënt met spoed te verwijzen voor nadere diagnostiek en behandeling. Het optreden van trombose is medebepalend voor de uitkomst.
- **Bloedingen** Met de patiënt is afgesproken met welke behandelaar hij/zij contact opneemt bij bloedingen. Wanneer de patiënt zich tot de huisarts wendt, neemt deze contact op met de behandelend hematoloog over het te voeren beleid. De patiënt kan dan behandeld worden met o.a. een trombocyten-/erythrocyteninfuus en (met spoed) naar de in aanmerking komende specialist worden verwezen.
- **Infectie: preventie en behandeling**
 - Met de patiënt is afgesproken met welke behandelaar hij/zij contact opneemt bij koorts.
 - In geval van klachten die wijzen op een infectieziekte, dient eerder dan gebruikelijk (al na 1-2 dagen) antibiotica te worden voorgeschreven. Snel starten van antimicrobiële therapie kan erg belangrijk zijn. Infecties kunnen namelijk de complementactivatie in gang zetten en infecties kunnen heftiger verlopen. Overleg met de behandelend hematoloog is noodzakelijk. Het kan nodig zijn de patiënt te verwijzen voor een intraveneuze behandeling.
 - Patiënten die eculizumab gebruiken moeten altijd beschikken over een recept ciprofloxacin (zie ook Informatie eculizumab).
 - Infecties kunnen een (forse) daling van het Hb induceren. Bij infecties is het aangewezen om laagdrempelig een Hb- en/of bloedbeeldbepaling te doen.
- Patiënten met PNH komen in aanmerking voor een griepvaccinatie (bij trombocytopenie: subcutaan!)
- Voor patiënten met granulocytopenie en patiënten die een SCT ondergaan kunnen leefregels in verband met infectie-preventie gelden (zie huisartsenbrochure Aplastische Anemie).
- **Meningitisrisico bij therapie met eculizumab**

Voorafgaand aan therapie met eculizumab is meningokokkenvaccinatie noodzakelijk. Bij de geringste verdenking op meningitis dient de huisarts direct te starten met adequate antibiotische behandeling en de patiënt te verwijzen (zie Informatie Eculizumab).
- **Slikklachten** Slikklachten komen met name voor tijdens een exacerbatie. Bij slikklachten kan de huisarts verwijzen naar de behandelend hematoloog. Behandeling met eculizumab kan dan worden overwogen.
- **Erectiestoornissen** Patiënten zullen niet altijd zelf spontaan over eventuele erectiestoornissen vertellen. Mannen met PNH behoren tot een leeftijdscategorie waarbij deze seksuele problemen op meerdere gebieden (o.a. zelfbeeld, relatie) invloed kunnen hebben en zeer ingrijpend kunnen zijn. Soms kan juist de huisarts-patiëntrelatie ruimte bieden dit onderwerp ter sprake te brengen. Verwijzing naar de behandelend hematoloog is aangewezen; behandeling met eculizumab blijkt vaak een gunstig effect op de erectiestoornissen te hebben.
- **Ingrepen/vaccinaties** Afhankelijk van de mate van trombocytopenie en granulocytopenie kunnen ingrepen door huisarts en tandarts worden verricht in overleg met de specialist. Bij kleine ingrepen (bijvoorbeeld een huidbiopt) zijn, zeker bij een patiënt met een trombocytenaantal boven $100 \times 10^9/l$, meestal geen bijzondere maatregelen noodzakelijk. Injecties (bijvoorbeeld vaccinaties) worden bij patiënten met PNH in geval van trombocytopenie bij voorkeur subcutaan toegediend. Operaties kunnen het complementsysteem activeren. Tevens is bij een trombocytopenie de kans op nabloedingen groter. Voorafgaand aan chirurgische ingrepen en kiesextracties is daarom overleg met de behandelend hematoloog noodzakelijk. Een voldoende hoog trombocytenaantal (respectievelijk boven de 40 en de $60 \times 10^9/l$) is van belang. Bij neurochirurgie, cardiopulmonale chirurgie en oogchirurgie wordt gestreefd naar een trombocytenaantal boven de $100 \times 10^9/l$. Wanneer een PNH-patiënt tromboseproylaxe gebruikt, dient rekening met deze medicatie gehouden te worden.
- **Psychosociale begeleiding** PNH is een chronische ziekte die relatief jonge mensen treft. De kwaliteit van leven kan door de klachten van PNH sterk worden beïnvloed. Ook de behandeling van PNH is ingrijpend. Afhankelijk van de behandeling met eculizumab en de transfusiebehoefte moet de patiënt regelmatig naar het ziekenhuis. Ter ondersteuning kan zondig worden verwezen naar maatschappelijk werk of psychologische hulpverlening. Ook voor de partner en mantelzorgers kan, vooral met

het toenemen van zorgtaken, (extra) psychosociale ondersteuning nodig zijn.

- **Patiëntenvereniging** Patiënten kunnen voor o.a. informatie, lotgenotencontact en belangenbehartiging bij de Stichting AA & PNH Contactgroep, onderdeel van de Stichting Zeldzame Bloedziekten (SZB) terecht (zie Consultatie en verwijzing).
- **Medisch paspoort** Aan PNH-patiënten wordt geadviseerd om een medisch paspoort bij zich te dragen. Vermeldt wordt o.a. dat de patiënt PNH heeft, de bloedgroep, eventueel de individuele INR-waarde met daarbij een medicatie-overzicht (m.n. eculizumab).
- **Verzekeringen** Het onderdeel VraagWelder van kenniscentrum Welder kan worden ingeschakeld voor advies over werk, uitkeringen en verzekeringen (zie Consultatie en verwijzing).

- **Voorzieningen en aanpassingen** Aanpassingen en voorzieningen kunnen nodig zijn afhankelijk van de beperkingen. Beperkingen komen met name door de moeheidsklachten en de gevolgen van een eventuele CVA. Adviezen en begeleiding van een ergotherapeut of fysiotherapeut kunnen soms uitkomst bieden. De huisarts kan de patiënt wijzen op mogelijke vergoedingen, zoals de Tegemoetkoming Onderhoudskosten thuiswonende Gehandicapte kinderen (TOG) en het persoonsgebonden budget (PGB) en verwijzen naar instanties, o.a.: MEE en Welder (zie Consultatie en verwijzing).
- **Werksituatie** Sommige patiënten zijn ten gevolge van de beperkingen (gedeeltelijk) arbeidsongeschikt en dan kan samenwerking met de bedrijfsarts gewenst zijn.

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek** Diagnostiek vindt plaats op de afdeling Hematologie van een perifeer ziekenhuis of een universitair medisch centrum.
- **Consultatie** Voor vragen over de patiënt kan de huisarts contact opnemen met de behandelend hematoloog. Bij algemene medische vragen van de huisarts over PNH kan het PNH-expertisecentrum geraadpleegd worden.
- **Behandeling en begeleiding**
 - Afhankelijk van de transfusiebehoefte en de medicatie wordt de patiënt begeleid door de internist/hematoloog (perifeer of in een universitair medisch centrum).
 - Behandeling met eculizumab (een weesgeneesmiddel) vindt momenteel uitsluitend plaats via de polikliniek Hematologie van het UMC St. Radboud in Nijmegen.

Universitair Medisch Centrum St. Radboud
Afdeling Hematologie, huispost 476
Mw. dr. P. Muus, internist-hematoloog
Mw. drs. S.T.A. van Bijnen, arts-onderzoeker
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN

UMC St. Radboud Centraal
Geert Grooteplein-zuid 8
6525 GA NIJMEGEN

Telefoon 024 361 47 62
Fax 024 354 20 80
E-mail: datacentrum@hemat.umcn.nl

- **Erfelijkheid** Erfelijkheidsonderzoek is niet nodig.
- **Patiëntenvereniging** Patiënten kunnen bij de Stichting AA & PNH Contactgroep, onderdeel van de Stichting Zeldzame Bloedziekten (SZB) terecht voor voorlichting en onderling persoonlijk contact door middel van

informatiedagen en bijeenkomsten. Op de website kan gebruik worden gemaakt van een forum en een blog (zie pag. 9, www.bloedziekten.nl en www.hematoslife.org).

- **MEE** MEE geeft informatie, advies en/of praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke, lichamelijke handicap of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen. Landelijk informatienummer 0900 - 999 8888 (lokaal tarief) of website: www.mee.nl.
- **Welder** Welder -voorheen Breed Platform Verzekerden en Werk- geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap. Het onderdeel VraagWelder is bereikbaar via telefoon: 0900-4800300 (30 cent/minuut) of website: www.weldergroep.nl.

- **Achtergrondinformatie**

- Website van de Stichting Zeldzame Bloedziekten: www.bloedziekten.nl. Een (recente) versie van deze brochure en andere brochures zijn te downloaden via de website:
 - Brochure "Een bloedziekte, wat nu?". Algemene brochure van de Stichting Zeldzame Bloedziekten;
 - Brochure voor huisartsen "De patiënt als informatiedrager: Informatie voor de huisarts over Aplastische Anemie". Ook digitaal beschikbaar via www.vsop.nl of www.nhg.org;
 - Brochure "Het Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinerie (PNH) Register: Waarom wij uw hulp nodig hebben". Informatie voor patiënten over deelname aan de PNH-registratiestudie.

Bijlage

Verklarende woordenlijst

- **Complementactivatie** Het complementsysteem is een belangrijk onderdeel van de aangeboren afweer tegen lichaamsvreemde cellen (o.a. micro-organismen) en bestaat uit eiwitten die elkaar sequentieel activeren. Bij het optreden van deze complementreactie komen stoffen vrij: complementfactoren of componenten. Deze stoffen zorgen ervoor dat fagocytose makkelijker plaatsvindt (opsonisatie) en leukocyten worden aangetrokken naar de plaats van infectie (chemotaxis). De complementfactoren in de zogenaamde terminale fase van de complementreactie zijn verantwoordelijk voor lysis van lichaamsvreemde cellen. Lichaamseigen cellen worden door verschillende eiwitten beschermd tegen lysis.
- **Weesgeneesmiddel** Een weesgeneesmiddel is een geneesmiddel ter behandeling van een zeldzame ziekte. Overheidsmaatregelen zijn noodzakelijk omdat deze medicijnen commercieel gezien minder interessant zijn. Vergoeding geschiedt via het geneesmiddelenvergoedingssysteem of via de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen.

Literatuurlijst

1. Bijnen van STA, Muus P. PNH, een weesziekte; eculizumab, een weesgeneesmiddel. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2009;6(1):15-20.
2. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2007;137:181-92.
3. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards S, Cullen MJ, Hill QA, Roman E, Hillmen P. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood (Abstracts)* 2006;108:985.
4. Korthof ET, Sijtsma SM, Roosmalen van J, Meer van der FJM, Brand A. Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie: moet zwangerschap ontraden worden? *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2005;2(6):210-5.
5. Luzatto L, Gianfaldoni G. Recent Advances in Biological and Clinical Aspects of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *International Journal of Hematology* 2006;84:104-12.
6. Muus P. Hoofdstuk 13 Monoklonale antilichaamtherapie bij paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie in: *Immuuntherapie van hematologische ziekten*. Ossenkoppele GJ, Loosdrecht van de AA (red.) 2005 Van Zuiden Communications B.V., ISBN 9085230888
7. Novotny VMJ, Solinge van WW, Wijk van R. Hoofdstuk 7 Erfelijke en verworven hemolytische anemieën in: Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, Witte de T, Boogaerts MA (red.). *Handboek hematologie*. 2008 Utrecht: De Tijdstroom uitgeverij. ISBN 978-90-5898-132-5.
8. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, Hillmen P, Luzatto L, Young N, Kinoshita T, Rosse W, Socié G. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:3699-709.
9. Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, Roth S, Guibert S de, Maury S, Cahn JY, Socié G. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008; 112:3099-106.
10. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, Gianfaldoni G, Socié G, Browne P, Geller R, Rother RP, Muus P. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2008;142:263-72.

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Stichting AA & PNH Contactgroep (Stichting Zeldzame Bloedziekten), de VSOP en het Nederlands Huisartsen Genootschap.

Stichting AA & PNH Contactgroep

De Stichting AA & PNH Contactgroep is een actief onderdeel van de Stichting Zeldzame Bloedziekten (SZB) en biedt de patiënten voorlichting en onderling persoonlijk contact door middel van informatiedagen en bijeenkomsten. Op de website kan gebruikt worden gemaakt van een forum en een blog. Er zijn begin 2009 80 AA-patiënten en 48 PNH-patiënten uit Nederland en België bij de Stichting AA & PNH Contactgroep geregistreerd. De contactgroep werkt nauw samen met medisch adviseurs en andere (bloedziekten-) patiëntverenigingen. De Stichting AA & PNH Contactgroep heeft een uniek Europees samenwerkingsverband opgezet, van organisaties die de belangen van AA- en PNH-patiënten behartigen: HematosLife (zie www.hematoslife.org).

Stichting Zeldzame Bloedziekten (SZB)
Stichting AA & PNH Contactgroep
Andrea Stiene
Postbus 83
1670 AB MEDEMBLIK
E-mail: info@bloedziekten.nl
www.bloedziekten.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 60 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

Deze huisartsenbrochure maakt deel uit van een serie brochures over zeldzame aandoeningen die mede onder verantwoordelijkheid van de VSOP zijn gerealiseerd.

VSOP – Alliantie voor Erfelijkheidsvraagstukken
Koninginnelaan 23
3762 DA SOEST
Telefoon 035 603 40 40
Fax 035 602 74 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep.

Nederlands Huisartsen Genootschap
Postbus 3231
3502 GE UTRECHT
Telefoon 030 282 35 00
Fax 030 282 35 01
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Mevrouw drs. S.A. Hendriks, jeugdarts KNMG/auteur VSOP
Mevrouw drs. M.C. de Man, huisarts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Implementatie, Sectie Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG
Mevrouw A. Stiene, Stichting AA & PNH Contactgroep (SZB)
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Sectie Standaarden NHG.

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van mevrouw drs. S.T.A. van Bijnen, arts-onderzoeker, Afdeling Hematologie Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen en mevrouw dr. P. Muus, internist-hematoloog, Afdeling Hematologie Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen.
De tekst is becommentarieerd door R. Bader, huisarts en mevrouw S. de Haas, huisarts.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2009

