



De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Mircera. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Mircera te waarborgen (RMA versie 11/2014).

MIRCERA[®]
(methoxypolyethyleenglycol-epoetin beta)

Gids voor de arts

Voorlichtingsprogramma voor Erythroblastopenie te wijten aan anti-erythropoïetine antilichamen geassocieerd met een erytropoëse stimulerend middel, en de diagnose en het melden van bijwerkingen verbonden aan MIRCERA[®]

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor een volledige informatie: lees aandachtig de SKP vooraleer Mircera voor te schrijven en/of te gebruiken. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg-afmps.be, rubriek <<bijsluiters en SKP>>.



DOEL VAN DIT MATERIAAL (RMA OF RISK MINIMISATION ACTIVITIES):

Deze informatie maakt deel uit van het Belgische risicobeheerplan, dat informatiemateriaal beschikbaar stelt aan gezondheidszorgbeoefenaars. Deze bijkomende risicobeperkende activiteiten hebben als doel een veilig en doeltreffend gebruik van Mircera te waarborgen en moeten volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- De noodzaak en het klinisch belang van het melden van bijwerkingen in het algemeen.
- De historische gegevens over erythroblastopenie te wijten aan anti-erythropoïetine antilichamen geassocieerd aan behandelingen Erythropoëse Stimulerende Middelen (ESA).
- Een lijst van diagnoses of ongewenste effecten die resulteren in de melding van bijwerkingen met MIRCERA
- Een formulier voor het verzamelen van gedetailleerde gegevens uit de verslagen over de bijwerkingen.
- Het voorstel van de vergunninghouder om antilichaamsgehalten te laten doseren of her-doseren door een referentielaboratorium.
- De literatuur die informatie geeft over het verlies van doeltreffendheid en de mogelijke oorzaken ervan, de definitie van erythroblastopenie te wijten aan anti-erythropoïetine antilichamen, de diagnostische beoordeling van vermoedelijke erythroblastopenie te wijten aan anti-erythropoïetine antilichamen, de noodzakelijkheid om de behandeling met ESA's te stoppen, vanwege kruisreactiviteit met andere ESA's tijdens de diagnose van erythroblastopenie te wijten aan anti-erythropoïetine antilichamen.

Inhoudsopgave

1. MIRCERA en erythroblastopenie te wijten aan anti-erythropoïetine antilichamen (erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL)
2. Noodzaak en klinische belang van het melden van bijwerkingen
3. Belangrijke feiten over gevallen van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL en ESA's (erythropoëse stimulerend middel)
4. Wat is het doel van dit voorlichtingsprogramma?
5. Verlies van het therapeutisch effect van het ESA (erythropoëse stimulerend middel)
 - 5.1 Als een ESA effect verliest na doeltreffend te zijn geweest bij een patiënt, wat moet ik doen?
 - 5.2 Wat zijn de meest voorkomende oorzaken?
6. Wat gebeurt er in geval van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL?
 - 6.1 Resultaten van bloed- en beenmerganalyses
 - 6.2 Tijd van verschijning van erythroblastopenie
 - 6.3 Stopzetting van de behandeling met ESA
7. Diagnose van erythroblastopenie
 - 7.1 Daling van hemoglobine
 - 7.2 Screening van antilichamen
 - 7.3 Beenmergonderzoek
 - 7.4 Opvolging na de diagnose van erythroblastopenie
8. Melding van bijwerkingen
9. Vragenlijst
10. Hoe kan men bijkomende informatie krijgen
Aanvullende informatie

1. MIRCERA en erythroblastopenie te wijten aan anti-erythropoïetine antilichamen (erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL)

MIRCERA is een Erythropoëse Stimulerende Middel of ESA, en is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie gerelateerd aan chronische nierziekte (CKD) in volwassen patiënten.

Een zeer zeldzame bijwerking van ESA's is "erythroblastopenie te wijten aan anti-erythropoïetine antilichamen" of erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL.

Deze bijwerking is een belangrijk geïdentificeerd risico uit het Europese risicomanagement plan voor MIRCERA

2. Noodzaak en klinische belang van het melden van bijwerkingen

Geneesmiddelenbewaking streeft naar het ontdekken, evalueren en voorkomen van bijwerkingen. Een groot aantal casusrapporten is noodzakelijk om een signaal vast te stellen. Het opsporen van zeldzame bijwerkingen wordt verhoogd en versneld wanneer een groot aantal artsen bijdragen aan de spontane meldingen van bijwerkingen [Meyboom 1999]. Volgens Waller en Evans [2003], kan de spontane melding van bijwerkingen worden gedefinieerd als een benadering om individuele rapporten van gevallen van klinisch vermoeden van een bijwerking te verzamelen, met als voornaamste doel een onbekende en ernstige potentiële toxiciteit van het geneesmiddel te ontdekken. De belangrijkste rol van spontane meldingen in post-marketing ervaring is de vermenigvuldiging van signalen van effecten van het type "A" (farmacologische effecten gelinkt aan de dosis van het geneesmiddel) en het type "B" (bijvoorbeeld allergische of idiosyncratische reacties, gevallen van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL) [Meyboom 1999].

Het melden van bijwerkingen voor een geneesmiddel dat sinds kort op de markt is, is niet alleen onverwachte bijwerkingen identificeren en kwantificeren, maar ook subgroepen van patiënten met bijzondere risico's identificeren, bijvoorbeeld gelinkt aan comorbiditeiten, leeftijd, geslacht en dosis. Bovendien wordt de veiligheid, na introductie van een geneesmiddel op de markt, continu gecontroleerd, om ervoor te zorgen dat de beoordeling van de risico/baten ratio aanvaardbaar blijft en dat passende informatie aan gezondheidszorgbeoefenaars gecommuniceerd wordt [Talbot 2004]. Het spontaan melden van bijwerkingen wordt beschouwd als de hoeksteen van de geneesmiddelenbewaking [Waller 2003].

3. Belangrijke feiten over gevallen van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL en ESA's

Alle exogene eiwitten zijn potentieel immunogeen. Met therapeutische eiwitten, varieert de gerapporteerde incidentie van antilichamvorming aanzienlijk, afhankelijk van bijvoorbeeld de genetische achtergrond van de patiënt, het type ziekte, het type eiwit, de toedieningsroute, de frequentie van toediening en de duur van de behandeling. Bovendien kan de productie, manipulatie en opslag contaminanten invoeren of de driedimensionale structuur van het eiwit wijzigen door oxidatie of door het vormen van aggregaten [Schellekens 2002].

Tijdens de eerste 10 jaar (1988-1998) van behandeling met epoëtine, werden er drie meldingen van gevallen van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL gepubliceerd [Bergrem 1993 Peces 1996 Prabhakar 1997], in het kader van de behandeling van miljoenen patiënten. Sinds 1998 is er een plotselinge toename geweest van meldingen van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL bij patiënten met chronisch nierfalen. Het merendeel van deze gevallen zijn gemeld bij patiënten die subcutaan behandeld werden met een formulering van humane serum epoëtine alfa zonder albumine, gecommmercialiseerd buiten de Verenigde Staten (Eprex), met een piek van rapporten in 2001 en 2002 [Rossert 2004].

Roche verbindt zich ertoe het optreden van deze bijwerking voortdurend op te volgen in huidige en toekomstige klinische studies, in het kader van de post-marketing ervaring.

Types van analyses

Twee analysemethoden werden gebruikt in de MIRCERA ontwikkelingsprogramma. Ze zullen worden gebruikt voor de analyses voor toekomstige post-marketing ervaring. De eerste test is een bindende ELISA-test: dit is een kwantificeringsmethode voor anti-EPO-antilichamen en voor anti-methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta-antilichamen (anti-MIRCERA). De tweede methode is een dosering van neutraliserende antilichamen: dit is een functionele test gebaseerd op het gebruik van een standaard *in vitro* test voor het detecteren van erythropoëtine (EPO)- of methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta- activiteit. Deze test meet de proliferatie van een cellijn die een EPO-receptor uit, gestimuleerd door EPO of door methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta in aanwezigheid en in afwezigheid van patiënten serum. De aanwezigheid van neutraliserende anti-EPO of anti-methoxy-epoëtine beta antilichamen vermindert of elimineert celproliferatie. Optioneel kan deze test worden toegepast op stalen in geval van discordantie tussen de antilichamen titer gemeten met een ELISA-test en de klinische diagnose. Aangezien de gevoeligheid van de ELISA testen om de antilichamenstiters te meten vele malen groter is dan die van een test om neutraliserende antilichamen te meten, wordt niet verwacht dat deze test extra klinisch relevante

informatie brengt voor stalen met een lage antilichaamstiter of in geval van bevestigde aplastische anemie (PRCA).

Instructies met betrekking tot bloedstalen zal worden verzonden naar de arts. Om een screeningsanalyse van antilichamen te bekomen, zie paragraaf 7.2.

4. Wat is het doel van dit voorlichtingsprogramma?

Het doel van deze brochure en voorlichtingsprogramma is:

- het bewustzijn en de kennis verhogen, betreffende erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL geassocieerd met behandelingen met ESA's
- artsen aanmoedigen om de bijwerkingen van MIRCERA te melden, vooral in gevallen van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL
- het begrip voor het belang van het verzamelen van gedetailleerde informatie in geval van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL verbeteren - door middel van een vragenlijst ingevuld door de arts
- informeren dat Roche een gratis screening van antilichamen aanbiedt na het ontvangen van een melding van een mogelijke erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL. Dit geldt ook voor gevallen van verlies van effect van onbekende oorsprong gepaard aan MIRCERA.

Voor meer informatie over dit onderwerp, zie rubriek Informatie voor de arts over het voorschrijven van MIRCERA (samenvatting van de productkenmerken). Zie met name het hoofdstuk "4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" betreffende belangrijke feiten in verband met erythropoïese-stimulerende middelen / MIRCERA en de gevallen van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL.

5. Verlies van het therapeutisch effect van het ESA (erytropoëse stimulerend middel)

5.1 Als een ESA effect verliest na doeltreffend te zijn geweest bij een patiënt, wat moet ik doen?

De belangrijkste hieronder genoemde oorzaken onderzoeken en hen behandelen voor zover mogelijk:

- hemolyse
- ondervoeding
- ijzertekort
- toxiciteit van aluminium
- chronisch bloedverlies
- onvoldoende dialyse
- inflammatoire aandoeningen
- multipel myeloom, myelofibrose
- andere kwaadaardige tumoren
- hypoparathyreoïdie / osteitis fibrosa
- vitaminetekorten - zoals foliumzuur of vitamine B12
- hemoglobine stoornissen - zoals alfa- en beta-thalassemie of sikkelcelanemie
- negatieve effecten van co-medicatie - zoals cytotoxische en immunosuppressieve middelen en angiotensine-converting enzymen (ACE).

Als geen enkel van deze aandoeningen gediagnosticeerd wordt, moet de anemie uitgebreid onderzocht worden (zie rubriek 7 "Diagnose van erythroblastopenie" en 8 "Melding van bijwerkingen" in deze brochure.

5.2 Wat zijn de meest voorkomende oorzaken?

Bij bevestigde erythroblastopenie zijn volgende oorzaken het meest voorkomend:

- lymfoproliferatieve aandoeningen
- infecties — zoals parvovirus B19
- systemische auto-immuunziekte - zoals systemische lupus, reumatoïde artritis
- geneesmiddelen — zoals azathioprine, isoniazide, fenytoïne
- thymoom — in ongeveer 5 % van de gevallen
- idiopathisch — in ongeveer 50 % van de gevallen.

6. Wat gebeurt er in geval van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL?

Epoëtine maakt de terminale maturatie van erythroïde precursors mogelijk en behandelt dus anemie te wijten aan chronische nierinsufficiëntie. Erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL is een verworven immuunziekte waarbij erythropoëse geremd wordt door neutraliserende antilichamen specifiek voor erythropoëtine.

6.1 Resultaten van bloed- en beenmerganalyses

De huidige gebruikte diagnostische criteria voor erythroblastopenie werden als volgt gedefinieerd:

- daling van hemoglobine van ongeveer 0,1 g/dl/dag
- gehalten van reticulocytes lager dan 10 of $20 \times 10^9/l$
- geen significante veranderingen in het aantal witte bloedcellen, bloedplaatjes of differentiële leukocyttaire bloedbeeld
- normale ceileigenschappen van het beenmerg, minder dan 1% erythroblasten (soms tot 5% pro-erythroblasten of basofiele erythroblasten), normale myeloïde cellen en megakaryocyten.

6.2 Tijd van verschijning van erythroblastopenie

Het kortste interval gemeld tussen het optreden van erythroblastopenie en de start van de behandeling was 2 maanden, en het langste 90 maanden.

6.3 Stopzetting van de behandeling met ESA

Er bestaat een consensus dat ESA's gestopt moeten worden bij elke patiënt met een bevestigd geval van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL.

U moet:

- de aanwezigheid van anti-erythropoëtine antilichamen opzoeken
- een onderzoek van het beenmerg uitvoeren.

Patiënten kunnen geen ander recombinante ESA krijgen; en dat door de kruisreactiviteit van de antilichamen met endogene moleculen en met alle recombinante ESA's.

7. Diagnose van erythroblastopenie

7.1 Daling van hemoglobine

De Europese gids voor goede praktijken suggereert het sterk vermoeden van erythroblastopenie wanneer een patiënt behandeld wordt met ESA's:

- heeft een snelle en plotse daling van de hemoglobineconcentratie van ongeveer 0,5 tot 1 g/dl/week, ondanks de lopende behandeling met ESA, of
- heeft transfusies nodig van 1 tot 2 eenheden rode bloedcellen per week om de hemoglobinewaarde te behouden.

In deze gevallen, moet u een volledig bloedonderzoek uitvoeren met een onderzoek van een bloeduitstrijkje en de gehalten aan reticulocyten. Een gehalte reticulocyten lager dan 10 of $20 \times 10^9/l$ suggereren sterk erythroblastopenie.

7.2 Screening van antilichamen

Op verzoek van een arts zal Roche een analyse of een nieuwe analyse van serumstalen aanbieden in een referentielaboratorium. Deze service is gratis wanneer erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL, vermoed of bevestigd wordt, of in het geval van een onverklaarbaar verlies van effect (zoals gedocumenteerd in een bijwerkingsrapport en in de vragenlijst).

Instructies betreffende de afname zullen aan de arts worden gestuurd; voor meer informatie, zie rubriek 9 "Hoe kan men bijkomende informatie krijgen".

Voor de types van analyses, zie rubriek 3 "Types van analyses".

7.3 Beenmergonderzoek

Een evaluatie van het beenmerg is vereist in geval van snelle en aanhoudende daling van de reticulocyten.

Erythroblastopenie kenmerkt zich door:

- normale celegenschappen
- < 1 % erythroblasten
- erythroblasten die soms stijgen tot 5% met een gekende blokkering van de maturatie van rode bloedcellen precursoren
- normale myeloïde- en megakaryocyttaire cellijnen

De resultaten van beenmerganalyses helpen erythroblastopenie te onderscheiden van aplastische anemie en van myelodysplastisch syndroom. Indien er geen beenmergonderzoek mogelijk is, zou een mogelijke diagnose voldoende kunnen zijn, maar de nauwkeurigheid van de diagnose kan lager zijn.

Een snelle en aanhoudende vermindering van het aantal reticulocyten vereist een myelogram.

7.4 Opvolging na de diagnose van erythroblastopenie

U dient regelmatig het aantal reticulocyten te controleren. Dit is de beste biologische merker van productie van rode bloedcellen. Het aantal reticulocyten weerspiegelt de activiteit van het beenmerg dewelke de dagelijkse productie van rode bloedcellen verzorgt. Een daling van het hemoglobinegehalte wordt voorafgegaan door een verandering in de productie van rode bloedcellen. Een ongewijzigd aantal reticulocyten suggereert dat de behandeling doeltreffend is.

Elke daling van het aantal reticulocyten dient onderzocht te worden. Een absoluut reticulocytengehalte lager dan 10 of $20 \times 10^9/l$ is het diagnostisch criterium dat is voorgesteld voor erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL.

8. Melding van bijwerkingen

Wij proberen zo veel mogelijk informatie krijgen over mogelijke gevallen van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL, mogelijk gerelateerd aan de behandeling met MIRCERA.

U moet overwegen een melding van een bijwerking te maken in volgende omstandigheden:

- bevestigde gevallen van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL - bijvoorbeeld in geval van aanwezigheid van anti-EPO AL of indien een beenmergonderzoek erythroblastopenie aantoon
- mogelijk geval van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL met onvoldoende uitsluiting of onzekerheden. Dit includeert het opvolgen van de geactualiseerde onderzoeksresultaten en de geactualiseerde resultaten van de lopende controle van deze patiënten
- melding van **onverklaarbaar** verlies van het effect, met name:
 - na het uitsluiten van alle andere oorzaken van erythroblastopenie (zie rubriek 7 van deze brochure "Diagnose van erythroblastopenie ")
 - bij een patiënt die eerder een stabiele hemoglobineconcentratie had na het bereiken van de onderhoudsdosis van MIRCERA (dwz. niet tijdens aanpassing van de dosis). Het verlies van het effect kan resulteren in observaties zoals "refractaire anemie", sterke toename van de onderhoudsdosis van MIRCERA of verlies van effect van het geneesmiddel.

Gebruik analyse van anti-erythropoïetine antilichamen en een hematologische consultatie in geval van verdenking van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL of een onverklaarbaar verlies van het therapeutisch effect.

MELDING VAN BIJWERKINGEN

Voor België:

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen van Mircera te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (BCGH) van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en drie maal per jaar via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres FAGG-BCGH-Eurostation II-Victor Hortaplein 40/40-1060 Brussel, per fax op het nummer 02/254.80.01, of per mail naar: adversedrugreactions@afmps.be.

Bijwerkingen kunnen ook gemeld worden aan de afdeling Geneesmiddelenbewaking van Roche, per post aan het adres N.V. Roche S.A, Dantestraat 75, 1070 Brussel, per telefoon op nr. +32 (0)2 525 82 99, per fax op nr. +32 (0)2 525 84 66, of per e-mail: brussels.drug_safety@roche.com.

9. Vragenlijst

Na ontvangst van een melding van een bijwerking over een geval van erythroblastopenie te wijten anti-EPO AL of over een verlies van effect, zal Roche een gedetailleerde vragenlijst te sturen naar de rapporterende arts.

Deze vragenlijst wordt genoemd:

« Vragenlijst over erythropoïetine stimulerende middelen (ESA's) in geval van bijwerking van het type erythroblastopenie te wijten aan anti-erythropoïetine antilichamen, onvoldoende respons op de behandeling met ESA's, refractaire anemie na behandeling met ESA's en onverklaarbare verlies van het therapeutisch effect van ESA's ».

De vragenlijst zal bijgewerkt zijn met de reeds ontvangen informatie.

Indien nodig, zal met de verkregen gegevens een communicatie van een significante verandering teweeg brengen, bijvoorbeeld een update van de bijsluiter.

De vragenlijst zal gegevens helpen verzamelen, zoals:

- diagnostische resultaten om de diagnose of de klinische verdenking te bevestigen
- relevante comorbiditeiten of concomitante geneesmiddelen
- andere aandoeningen om een plotse daling van hemoglobinegehalte te verklaren
- blootstelling aan producten van het type epoëtine die verband houden met het ontstaan van de eerste tekenen/symptomen die wijzen op een geval van erythroblastopenie te wijten anti-EPO AL.

Deze specifieke vragenlijst over het gebruik van MIRCERA mag alleen gebruikt worden in gevallen buiten een klinische studie. In de klinische studies, zal het studieprotocol u vertellen hoe u een rapport van erythroblastopenie te wijten anti-EPO AL of een verlies van effect moet opvolgen.

10. Hoe kan men bijkomende informatie krijgen

Voor meer informatie over het melden van bijwerkingen, met inbegrip van de vragenlijst:

Neem dan contact op met de lokale vertegenwoordiger van Roche:

Afdeling Geneesmiddelenbewaking

N.V. Roche S.A, Dantestraat 75, B-1070 Brussel

Tel: +32 (0)2 525 82 99

Fax: +32 (0)2 525 84 66

E-mail: brussels.drug_safety@roche.com

Voor meer informatie over testing van antilichamen en de verzending:

Neem dan contact op met de lokale vertegenwoordiger van Roche:

Afdeling Geneesmiddelenbewaking

N.V. Roche S.A, Dantestraat 75, B-1070 Brussel

Tel: +32 (0)2 525 82 99

Fax: +32 (0)2 525 84 66

E-mail : brussels.drug_safety@roche.com

Voor meer informatie over MIRCERA, met inbegrip van alle literatuur:

Neem dan contact op met de lokale vertegenwoordiger van Roche:

Afdeling Geneesmiddelenbewaking

N.V. Roche S.A, Dantestraat 75, B-1070 Brussel

Tel: +32 (0)2 525 82 99

Fax: +32 (0)2 525 84 66

E-mail: brussels.drug_safety@roche.com

Aanvullende informatie

Literatuur

De publicaties werden gegroepeerd op basis van de fundamentele en praktische aspecten die ze aanpakken.

De korte samenvatting van elke publicatie geeft een meer gedetailleerd aspect van het onderwerp weer.

Praktische basisgids voor de evaluatie van de patiënten

- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section I. Anaemia evaluation) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii2-ii5.
 - Welke patiënten moeten geëvalueerd worden en wanneer analyses moeten gestart worden.
 - Onderzoeken voor de passende behandeling van anemie bij chronisch nierfalen (CRF).
 - Diagnose van renale anemie.
- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section IV. Failure to respond to treatment) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii32-ii36.
 - Onmogelijkheid om een doel hemoglobine waarde te bereiken of te bewaren.
 - Criteria voor de verdenking van een geval van erythroblastopenie te wijten aan anti-erythropoïetine antilichamen (erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL).
 - Criteria om een geval van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL te bevestigen.
- Casadevall N., Cournoyer D. et al. Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. Eur J Haematol 2004; 73:389-396.
 - Aanbevelingen voor de diagnostische aanpak, met name de bespreking van potentiële resultaten.

Aanvullende lectuur / Deze publicaties zijn beschikbaar op aanvraag

- Bennett CL., Luminari S. et al. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. N. Engl. J. Med., September 30, 2004; 351(14): 1403-1408.
 - Beschrijving van de internationale collectie van rapporten van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL, die de klemtoon zet op de noodzaak voor artsen om vrijwillig de autoriteiten te informeren, om een wijziging van het aantal voorvallen te documenteren
- Bennett CL., Cournoyer D. et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from

the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood*. 2005;106:3343-3347.

- Informatie over de behandeling en het opvolgen op lange termijn van 191 patiënten met erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL.
- Casadevall N., Nataf J. et al. Pure Red-Cell Aplasia and Antierythropoietin Antibodies in Patients Treated with Recombinant Erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346(7): 469-475.
 - Klinische eigenschappen van 13 patiënten met erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL.
- Eckardt K-U., Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-869.
 - Diagnose, oorzaken van erythroblastopenie te wijten aan anti-EPO AL.
- Rossert J., Casadevall N. et al. Anti-Erythropoietin Antibodies and Pure Red Cell Aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 398-406.
 - Diagnose, tests, epidemiologie, risicofactoren.
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (Suppl 6):vi3-9.
 - Gevolgen van de vorming van antilichamen.
- Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects. *Clin Ther* 2002; 24:1720-1740.
 - Effect van antilichamen op de productie van endogene eiwitten, klinische effecten van antilichamen, factoren die een invloed hebben op immunogeniciteit.

Andere bronnen vermeld in de tekst

- Bergrem H., Danielson BG. et al. A Case of Antierythropoietin Antibodies Following Recombinant Human Erythropoietin Treatment. In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wieczorek L, eds. *Erythropoietin: Molecular physiology and clinical applications*. New York: Marcel Dekker. 1993; 265-273.
- Cavill I., Williams JD. Benefits of recombinant human erythropoietin. *Lancet* 2002; 360 Nov 16: 1606 -1607.
- Meyboom RHB., Egberts AC. et al. Pharmacovigilance in Perspective. *Drug Safety*, December 1999, 21(6): 429-447.
- Peces R., de la Torre M. et al. Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia. *N Engl J Med*. 1996; 335: 523-524.

- Prabhakar SS., Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. Clin Nephrol. 1997; 47:331-335.
- Talbot J., Waller P. Steven's Detection of New Adverse Drug Reactions, Chapter 1 Introduction, pp1-2, 5th ed. 2004.
- Waller PC., Evans SJW. A model for the future conduct of pharmacovigilance. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2003; 12: 17-29.
- Weber G., Gross J. et al. Allergic Skin and Systemic Reactions in a Patient with Pure Red Cell Aplasia and Anti-Erythropoietin Antibodies Challenged with Different Epoetins. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2381-2383.

**VERANTWOORDELIJKE UITGEVER : DR. CHR. LENAERTS, N.V. ROCHE S.A. – BR1354
– 19/12/2014**