



Stichting Kinderoncologie Nederland
SKION
Dutch Childhood Oncology Group
DCOG

Zinkwerf 5-7, 2544 EC The Hague
PO box 43515, 2504 AM The Hague
Tel. +31 (0)70 367 45 45
Fax +31 (0)70 367 08 68
E-mail: info@skion.nl

Fanconi Anemie

**Diagnostiek, behandeling en follow-up van
patiënten met Fanconi anemie**

Versie 2.1, februari 2016

Disclaimer

This DCOG protocol is for treatment purposes only, and should not be copied, redistributed or used for any other purpose. The procedures in this DCOG protocol are intended only for use by pediatric (hemato)-oncologists in carefully structured settings where appropriate standards of care can be met. The pediatric (hemato)-oncologist responsible as mentioned in the Protocol should be consulted first before using or attempting any procedure as described in this DCOG protocol unless this procedure is already part of the standard treatment.

This DCOG protocol is established with the greatest care and to the best of the protocol committees' knowledge. Despite this, the DCOG does not guarantee the completeness and correctness of the content of the protocol and does not accept liability or responsibility for the content of the protocol.

STICHTING KINDERONCOLOGIE NEDERLAND

Fanconi Anemie

RAAD VAN TOEZICHT

Dr. W.J.W. Kollen, voorzitter
Dr. M.B. Bierings, secretaris
Prof. Dr. G.J.L. Kaspers, penningmeester
Dr. D.W.M. te Loo
Prof. Dr. E. S. J. M. de Bont
Dr. M. M. van Noesel
Dr. J.H.M. Merks
Prof. Dr. C.M. Zwaan

CENTRAAL BUREAU

Dr. J.G. de Ridder-Sluiter, directeur

LABORATORIUM

Dr. V. De Haas, hoofd laboratorium
Dr. E. Sonneveld, plv Hoofd Laboratorium

DATA MANAGEMENT

J.A. Lieverst MSc, Hoofd Trialbureau
Dr. H. de Groot, Trialmanager Statistics
Drs. W. Mahabier, Trialmanager

PROTOCOL COMMISSIE FANCONI ANEMIE

Dr. M. B. Bierings, voorzitter
Dr. F. Smiers
Dr. D. Bresters
Dr. L. Hooimeijer
Drs. E. Huisman
Drs. W. Mahabier, Trialmanagement

ZIEKTE COMMISSIE BEENMERGFALEN

Dr. R. Tamminga (voorzitter)
Dr. M.B. Bierings
Dr. V. de Haas
Dr. M.M. v/d Heuvel-Eibrink

Contactgegevens

Protocol commissie voorzitter

Dr. M.B. (Marc) Bierings, voorzitter
Afdeling hematologie
Wilhelmina Kinderziekenhuis / UMC Utrecht
Postbus 85090, 3508 AB Utrecht
Internal post KC 03.063.0
E-mail: m.bierings@umcutrecht.nl
Tel: 088-7554340
Fax: 088-7555350

Laboratorium diagnostiek en genetische aspecten van Fanconi Anemie

Dr. J.J.P. (Hans) Gille, laboratoriumsPECIALIST klinische genetica
Lab. Genoomdiagnostiek - Klinische Genetica |VU medisch centrum
Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam
Tel: 020-4448348 |F: 020-4448293
E-mail: jjp.gille@vumc.nl
Website: www.vumc.nl/genoomdiagnostiek

Trial- en Datamanagement SKION Centraal Bureau

Mw.Drs. W. (Widia) Mahabier
Stichting Kinderoncologie Nederland
Zinkwerf 5-7, 2544 EC Den Haag
Postbus 43515, 2504 AM Den Haag
Tel: 070-367 45 45
E-mail: wmahabier@skion.nl
Website: www.skion.nl

Consulent KNO

Prof. dr. Ch. R. Leemans
Afd. KNO/Hoofd-Halschirurgie
VU medisch centrum
PO Box 7057, 1007 MB Amsterdam
Tel: 020-44 43690
Fax: 020-44 43688
E-mail: chr.leemans@vumc.nl

Consulent endocrinologie

Mw. dr. W. Oostdijk, kinderarts – endocrinoloog
Afd. Kindergeneeskunde
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden
Postbus 9600, 2300 RC Leiden
Tel: 071-5262824
Email w.oostdijk@lumc.nl

Consulent gynaecologie

Mw. dr. M. R. Buist
Gynaecologisch Oncoloog
Afd. Verloskunde en Gynaecologie
Academisch Medisch Centrum
Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam
Tel: 020-5667191
E-mail : m.r.buist@amc.uva.nl

Inhoudsopgave

1.0 RATIONALE	7
2.0 FANCONI ANEMIE: INLEIDING EN ACHTERGRONDEN	8
2.1 Fanconi anemie: klinische verschijnselen	8
2.2 Fanconi Anemie: diagnostiek	9
2.3 Genetische heterogeniteit bij Fanconi anemie.....	11
2.4 Fanconi anemie eiwitten en functie.....	11
2.5 Genotype-fenotype relaties	12
2.6 Transplantatie voor beenmergfalen bij Fanconi anemie: achtergronden en overwegingen.....	13
2.7 Progressie van beenmergfalen naar myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML)	15
3.0 DOELSTELLING	16
4.0 FANCONI ANEMIE: INITIËLE DIAGNOSTIEK.....	17
5.0 BEHANDEL ADVIEZEN	19
5.1 Classificatie aplastische anemie	19
5.2 Conservatieve behandeling van beenmergfalen.....	19
5.3 Indicaties voor stamceltransplantatie	20
5.4 Bijzondere overwegingen voor stamceltransplantatie.....	21
5.5 Testen van de donor op Fanconi anemie	21
5.6 Conditionering voor stamceltransplantatie.....	22
6.0 LANGDURIGE FOLLOW-UP VAN FANCONI ANEMIE PATIËNTEN.....	23
6.1 Solide tumoren; algemeen	23
6.2 Hoofd-halsoncologie	23
6.3 Endocrinopathie	24
6.4 Gynaecologie.....	25
6.5. Follow-up schema Fanconi anemie patiënten	26
BIJLAGE 1: DIAGNOSTIEK BEENMERGFALLEN.....	28
BIJLAGE 2. LABORATORIA	29
BIJLAGE 3: TOELICHTING MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK.....	30
BIJLAGE 4: PATIËNTENINFORMATIE EN INFORMED CONSENTS	32
BIJLAGE 5: ADVIES SKION Taakgroep Supportive care	38

1.0 RATIONALE

Fanconi anemie (FA) is een zeldzame erfelijke ziekte die gekenmerkt wordt door de volgende karakteristieken:

- syndroom bepaalde congenitale afwijkingen. De afwezigheid van congenitale afwijkingen sluit FA niet uit
- een verhoogd risico op beenmergfalen (vaak beginnend tussen de 5 en 15 jaar)¹
- een verhoogd risico op maligniteiten zoals acute myeloïde leukemie (ontstaat meestal tussen de 5 en 15 jaar) en solide tumoren (op jong-volwassen leeftijd)²⁻⁴
- andere verworven afwijkingen, met name endocrinopathie.⁵

In Nederland zijn op dit moment ongeveer 40 tot 50 families bekend met één of meerdere gezinsleden met FA.

De patiënten en hun ouders zijn georganiseerd in de Fanconi werkgroep, onderdeel van de Vereniging van Ouders van Kinderen met Kanker (VOKK):

www.vokk.nl

www.fanconianemie.nl

Fanconi anemie is zowel klinisch als genetisch zeer heterogeen. Inmiddels zijn 13 zogenaamde complementatie groepen gedocumenteerd, gebaseerd op cel-fusie experimenten (FA-A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N).⁶⁻¹¹ Iedere complementatie groep representeert een ander gen en inmiddels zijn alle 13 genen geïdentificeerd.^{7;9;10} Van de meeste genen zijn vele verschillende mutaties beschreven, met verschillende functionele consequenties. De ziekte is doorgaans autosomaal recessief, met uitzondering van het *FANCB* gen, dat op het X-chromosoom gelegen is, en dus een geslachtsgebonden overervingpatroon heeft.¹² In Nederland komt, in tegenstelling tot de rest van de wereld, met name de c.67delG mutatie van het *FANCC* gen, gelegen op chromosoom 9q22.3 relatief vaak voor.¹³ De indruk bestaat dat dit gepaard gaat met een relatief mild fenotype.

Doelstelling van deze richtlijn is te streven naar het verbeteren van levensduur en kwaliteit van FA patiënten. Dit kan worden gerealiseerd door een uniforme en geprotocolleerde patiëntenzorg in alle centra in Nederland die betrokken zijn bij diagnostiek, behandeling en follow-up van FA patiënten. Daarnaast worden de gegevens van de Nederlandse patiënten prospectief geregistreerd in een database die wordt beheerd door de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION, www.skion.nl). Dit is ook van belang voor Nederlandse participatie in internationale onderzoeken zoals bijvoorbeeld publicaties over het voorkomen van solide tumoren bij Fanconi anemie patiënten alsmede evaluatie van transplantatie-richtlijnen, m.b.t. effectiviteit en toxiciteit op korte en lange termijn.

2.0 FANCONI ANEMIE: INLEIDING EN ACHTERGRONDEN

Fanconi Anemie werd voor het eerst in 1927 beschreven door de Zwitserse arts Guido Fanconi en sindsdien is zijn naam met dit ziektebeeld verbonden. Hij beschreef een familie met 3 aangedane kinderen met aangeboren afwijkingen en progressief beenmergfalen op de leeftijd van 4 à 5 jaar.

2.1 Fanconi anemie: klinische verschijnselen

De klinische problemen bij patiënten met FA vallen grofweg in 4 aandachtsgebieden uiteen. Deze worden hier achtereenvolgens besproken.

1. Congenitale afwijkingen

Deze staan samengevat in tabel 2.1. Let wel: de congenitale afwijkingen zijn zeer variabel, en kunnen zelfs geheel afwezig of zeer discreet zijn, zodat de diagnose FA pas overwogen wordt als er een trombopenie als eerste uiting van beenmergfalen ontstaat.¹⁴ Of wanneer er bij een patiënt die chemotherapie krijgt voor een leukemie of een solide tumor zeer heftige bijwerkingen (mucositis, zeer langdurige neutropenie) ontstaan.

Tabel 2.1. Congenitale afwijkingen bij Fanconi anemie

Orgaan systeem	Afwijkingen
Skelet	Radius (hypoplasie radius/duimen), heup dislocatie, scoliose, wervelafwijkingen, kleine gestalte, microcefalie
Nieren	Ectopische ligging (bekkennier), hoefijzer nier, mononier
Huid	Hyper- en hypopigmentatie, café-au-lait vlekken
Ogen	Microphthalmie
Genitaal	Jongens: hypogonadisme, hypospadie, cryoptorchisme Meisjes: onderontwikkelde genitalia, uterus afwijkingen
Cerebrum	Mentale retardatie (meestal mild), hydrocephalus, cysten
Gastro-intestinaal	Anorectale of duodenum atresie, tracheo-oesophageale fistel
Hart	Ventrikel septum defect, pulmonaal stenose, aorta stenose, coarctatie
Oren	Gehoorsstoornissen, afwijkende vorm van de oren, nauwe gehoorgang

2. Beenmergfalen

Treedt karakteristiek op tussen het 5^e en 10^e levensjaar, en begint vaak met een trombocytopenie en/of anemie.¹⁵ Het gaat hierbij in feite om een bijzondere vorm van aplastische anemie. Bij aplastische anemie dient dan ook altijd Fanconi Anemie te worden uitgesloten, zeker als er ook congenitale afwijkingen zijn (zie voor diagnostiek: p10 en volgend).

3. Verhoogd risico op maligniteiten:

- Hematologische maligniteiten: met name een verhoogde kans op myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie (AML). Het risico wordt geschat op 10-15% in de loop van het leven. De relatie tot het genotype is niet goed bekend. De kans hierop bestaat vanaf ongeveer het 10^e levensjaar (mediane leeftijd voor het optreden van AML is 14 jaar)^{16;17}
NB Bij de subtypes D1 en N is de levensverwachting < 5 jaar, waarbij de belangrijkste doodsoorzaken AML, medulloblastoom en Wilms tumor zijn

- Levertumoren (zowel adenomen en hepatomen). Dit treedt met name op bij patiënten die met androgenen behandeld worden
- Solide tumoren: met name maligniteiten van het KNO-gebied, maar ook van de oesophagus, de anus, en bij vrouwen m.n. de cervix, vagina en vulva. De mediane leeftijd waarop deze tumoren optreden is 25 jaar. In het KNO-gebied komen deze tumoren met name voor in de mondholte (65%). Zowel GVHD en een conditioneringsschema dat radiotherapie bevat vergroten waarschijnlijk de kans op solide tumoren.^{2;18;19}

4. Endocrinologische afwijkingen

Hypothyreoïdie, groeihormoon deficiëntie, diabetes mellitus, onvoldoende puberteitsontwikkeling, vroege menopauze, infertiliteit en osteoporose komen allen vaker voor bij FA.²⁰

2.2 Fanconi Anemie: diagnostiek

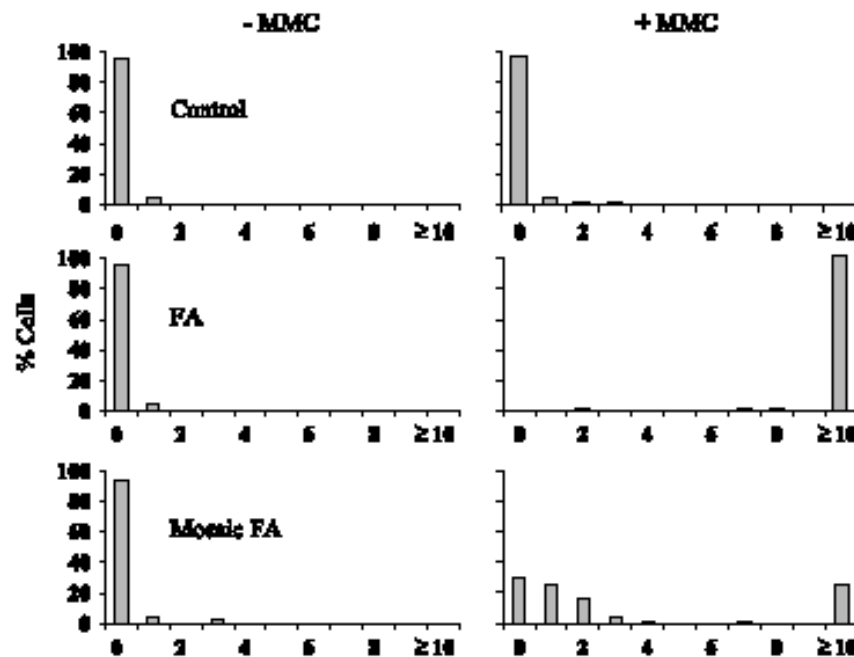
Van belang is dat artsen zich realiseren dat Fanconi anemie zich ook pas kan manifesteren op volwassen leeftijd. Bij jong volwassenen met beenmergfalen, een voor de leeftijd ongewone (plaveiselcel)maligniteit en ongewone toxiciteit van chemo- en radiotherapie dient de diagnose (en passende diagnostiek, m.n. een mitomycinetest) overwogen te worden. Dit wordt pregnanter als er sprake is van een familiale predispositie. Wanneer advies gewenst is, kan uiteraard laagdrempelig overlegd worden met de leden van deze commissie.

In 2010 is door de SKION protocol commissie Fanconi Anemie besloten om ook patiënten boven de 18 jaar op te nemen in de Fanconi Anemie registratie van SKION. De redenen om de database uit te breiden naar de volwassen populatie zijn de volgende: in Nederland is er een groep met de zogenaamde Nederlandse (=C, 322delG) mutatie die een mildere vorm lijkt te zijn. Doordat het hier gaat om een gering patiënten aantal, is het niet zeker of het daadwerkelijk een mildere groep is. Daarnaast is er toenemend inzicht dat Fanconi anemie zich soms ook op de volwassen leeftijd kan presenteren. Een goede registratie hiervan kan leiden tot een verbeterde feno-genotypering.

De diagnose Fanconi anemie wordt gesteld met een chromosoom-breuk-test (figuur 2.1). In zeldzame gevallen kan deze test ook positief zijn bij bijvoorbeeld ‘Nijmegen-breuk syndroom’.²¹ Een chromosoom-breuk-test bestaat uit het blootstellen van gestimuleerde lymfocyten aan mitomycine-C (MMC) of di-epoxybutaan, waarna het aantal breuken gekwantificeerd wordt ten opzichte van een gezonde controle. Als de test negatief is, maar er een hoge klinische verdenking op FA bestaat, moet aan de mogelijkheid van mozaïcisme gedacht worden. De test dient dan herhaald te worden met fibroblasten verkregen middels een huidbiopt.^{22;23} Dit zgn. ‘terugwaarts mozaïcisme’ vindt zijn oorzaak in genetische reversie op het ziekte locus, als gevolg waarvan de betrokken cel weer fenotypisch normaal is geworden. Als dit vroeg in de ontwikkeling van het kind optreedt in een enkele stamcel van het beenmerg, dan kan deze cel gaandeweg een toenemende bijdrage aan de bloedvorming leveren. Dit kan zelfs zover doorgaan dat de patiënt geen beenmergfalen ontwikkelt en de chromosoom-breuk-test negatief is. FA kan dan alleen worden aangetoond in huidfibroblasten.

Figuur 2.1. Mitomycine C (MMC)-geïnduceerde chromosomale breuktest in phytohemagglutinine gestimuleerde T-lymfocyten kweek

De MMC-test maakt onderscheid tussen Fanconi anemie (FA) patiënten (middelste figuur) en een gezonde controle (bovenste figuur). De onderste figuur schetst de situatie zoals die voor een mozaïek patiënt kan worden gevonden, namelijk sommige cellen met een normaal en sommige cellen met een verhoogd chromosoom breuken patroon.



Fanconi anemie kan ook aangetoond worden middels **flow cytometrie** – waarbij een G2-arrest gevonden wordt. Deze is karakteristiek voor Fanconi anemie cellen.²⁴ Tegenwoordig wordt ook gebruik gemaakt van Western blotting, waarbij specifiek naar FANCD2 mono-ubiquitinerings gekeken wordt (zie voor details paragraaf 2.4). Een klein deel van de Fanconi anemie patiënten zal echter geen defect in deze D2-ubiquitinerings laten zien. Er moet bij sterke klinische verdenking dan toch rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een fout-negatieve uitslag.²⁵

Aansluitend wordt geadviseerd **moleculaire typering** uit te voeren. Hiermee wordt de definitieve diagnose gesteld. Dit kan ook helpen bij het stellen van de prognose omdat er bij bepaalde mutaties genotype-fenotype associaties beschreven zijn. Ook is het voor de patiënt en zijn ouders/familie belangrijk adequate genetische counseling te krijgen en/of toegang te krijgen tot prenatale diagnostiek. In de volgende paragraaf worden de verschillende gendefecten die bij Fanconi anemie beschreven zijn samengevat. Met de huidige technieken kan meer dan 95% van de mutaties worden opgespoord. Voor de praktische uitvoering en logistiek van het aanvragen van moleculaire diagnostiek verwijzen we naar Bijlage 2.

Het aanvraagformulier is ook te vinden via www.dnadiagnostiek.nl.

Het is te verwachten dat de diagnostiek de komende jaren zal verschuiven naar whole exome sequencing (WES). Het blijft van belang daarbij te benadrukken dat niet alle genetische varianten al geïdentificeerd zijn en dat de chromosoom breuk test de gouden standaard blijft voor de diagnose.

2.3 Genetische heterogeniciteit bij Fanconi anemie

Genetisch subtype	Relatieve prevalentie ^a (%)	Gen	Chromosomale locatie	Eiwit (amino-zuren)	Referenties ^b
A	64	<i>FANCA</i>	16q24.3	1455	1,2
B	2	<i>FANCB</i>	Xp22.31	859	3
C	9	<i>FANCC</i>	9q22.3	558	4
D1	3	<i>FANCD1/BRCA2</i>	13q12.3	3418	5
D2	3	<i>FANCD2</i>	3p25.3	1451	6
E	2	<i>FANCE</i>	6p21.3	536	7
F	2	<i>FANCF</i>	11p15	374	8
G	9	<i>FANCG</i>	9p13	622	9
I	2	<i>FANCI</i>	15q25-26	1328	10-12
J	3	<i>FANCI/BRIP1</i>	17q22-24	1249	13,14
L	<1	<i>FANCL</i>	2p16.1	375	15
M	<1	<i>FANCM</i>	14q21.3	2014	16
N	<1	<i>FANCN/PALB2</i>	16p12.1	1186	17,18
O	<1	<i>FANCO/RAD51C</i>			19
P	<1	<i>FANCP/BTBD12/SLX4</i>			20
Q	<1	<i>FANCO/ERCC4</i>	16p13		21

^a Geschatte wereldwijde prevalentie, gebaseerd op 250 FA patiënten uit Europa, Afrika, China, India, Australië, Verenigde Staten en Zuid-Amerika. Tot op heden zijn in Nederland 8 subtypes (A, C t/m I) gevonden. Subtype C en A komen in Nederland het meest voor.

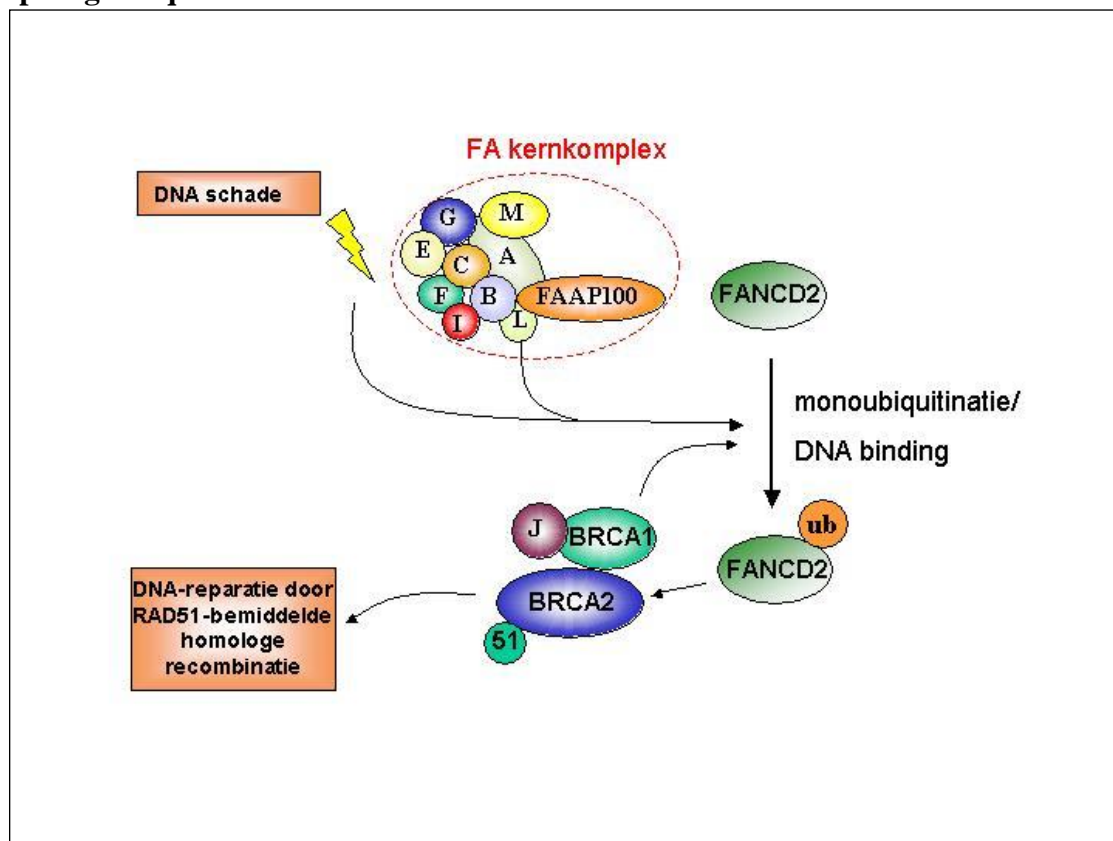
^b References: 1, Lo Ten Foe et al. 1996; 2, FA-breast cancer consortium, 1996; 3, Meetei et al. 2004; 4, Strathdee et al. 1992; 5, Howlett et al. 2002; 6, Timmers et al. 2001; 7, De Winter et al. 2000a; 8, De Winter et al. 2000b; 9, De Winter et al. 1998; 10, Dorsman et al. 2007; 11, Sims et al. 2007; 12, Smogorzewska et al. 2007; 13, Levitus et al. 2005; 14, Levrán et al. 2005; 15, Meetei et al. 2003; 16, Meetei et al. 2005; 17, Xia et al. 2007; 18, Reid et al. 2007; 19 Vaz et al 2010; 20 Kim et al 2011; Bogliolo et al 2013.

2.4 Fanconi anemie eiwitten en functie

De eiwitten waar de Fanconi anemie genen voor coderen spelen een rol in een complexe cascade in de cel signaling (zie figuur 2.2). Deze eiwitten zijn betrokken bij dubbelstrengs DNA repair, zodat FA dan ook als een DNA repair stoornis kan worden opgevat.

Een deel van de FA eiwitten werkt samen in een zogenaamd kerncomplex wat tot mono-ubiquitineren leidt. Mono-ubiquitineren is het proces van aanhechten van een ubiquitine eiwit. Dit leidt tot activering van FANCD2, waarschijnlijk onder invloed van het FANCL eiwit, wat een ubiquitine-ligase is. Dit geactiveerde FANCD2 eiwit gaat dan naar de zogenaamde DNA-reparatie foci in de kern, waar het waarschijnlijk samenwerkt met BRCA1. In die reparatie foci bevinden zich ook andere DNA-reparatie eiwitten zoals BRCA2, FANCI en RAD51. De cascade wordt onderverdeeld in eiwitten die actief zijn ‘upstream’ en ‘downstream’ van geubiquitineerd FANCD2, wat implicaties heeft voor de diagnostiek van FA.

Figuur 2.2. De complexe samenwerking van Fanconi anemie eiwitten bij de reparatie van DNA-schade. Het onlangs ontdekte FANCI eiwit vormt een complex met FANCD2 en wordt evenals FANCD2 door het FA kerncomplex geubiquitineerd



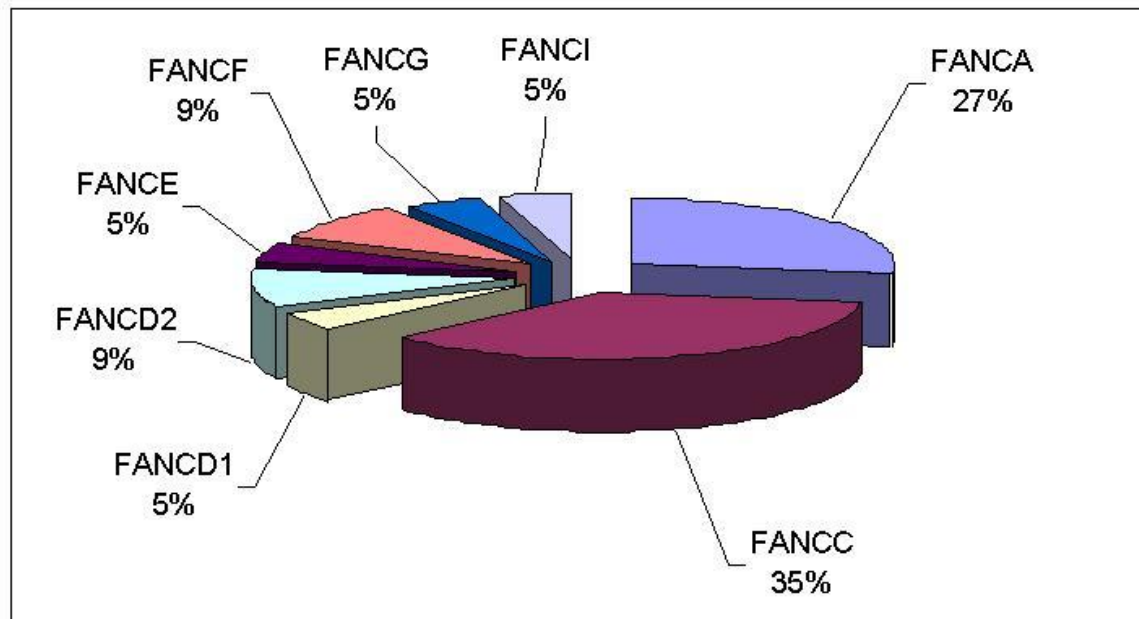
2.5 Genotype-fenotype relaties

Op een paar uitzonderingen na blijken de verschillen binnen de genetische FA-subgroepen groter dan de verschillen tussen de groepen.²⁸ Zelfs in families met dezelfde mutatie kan de ernst van de symptomatologie onderling sterk verschillen.

De FA-D1 en N subgroepen (met een mutatie in het *BRCA2* gen) zijn patiënten die de meest ernstige symptomatologie ontwikkelen met risico op het ontstaan van leukemie op zeer jonge leeftijd (<5 jaar), maar ook is er een sterke associatie met solide tumoren op de kinderleeftijd zoals medulloblastoom en/of Wilms tumor.^{29;30} Het *BRCA2* gen is ook betrokken bij erfelijke borst- en ovarium kanker. Hierbij gaat het echter om een heterozygote mutatie met later verlies van het wild-type allel.^{31;32} In FA-D1 en -N families wordt ook het voorkomen van borstkanker beschreven.

Een andere subgroep die doorgaans vrij ernstig is aangedaan qua congenitale afwijkingen is de c.456+4A>T mutatie in groep *FA-C*. Zeker wanneer dit afgezet wordt tegen de c.67delG (nomenclatuur voorheen: 322delG) mutatie, de andere mutatie die in groep C patiënten voorkomt, en waarbij de patiënten juist relatief mild zijn aangedaan en bijvoorbeeld allen normale duimen hebben. Opvallend is dat deze afwijkingen geassocieerd zijn met specifieke populaties: de IVS4 mutatie komt met name voor bij mensen met een Ashkenazisch Joodse achtergrond, terwijl de c.67delG met name in Nederland voorkomt (zie figuur 2.3). Dat wijst op een founder-effect. (Het effect dat optreedt als een klein aantal individuen een groot aantal nakomelingen heeft).

Figuur 2.3. De genetische achtergrond van de Nederlandse Fanconi anemie patiënten (n=22)



De distributie van de FA groepen in Nederland wijkt af van de wereldwijde distributie. Wereldwijd komt met name *FA-A* voor (\pm 65-70%), terwijl in Nederland *FA-C* een hogere prevalentie heeft. De mutaties in Nederland betreffen alle zogenaamde c.67delG mutaties in *FANCC*, in tegenstelling tot de ernstige mutatie in *FA-C*, de IVS4, die met name bij mensen van Ashkenazisch Joodse afkomst voorkomt.

2.6 Transplantatie voor beenmergfalen bij Fanconi anemie: achtergronden en overwegingen

Allogene stamceltransplantatie is de enige curatieve behandelingsoptie voor aplastische anemie en voorkomt de ontwikkeling van MDS en/of AML. De cumulatieve incidentie van leukemie is 10% op de leeftijd van 25 jaar, indien geen allogene stamceltransplantatie wordt toegepast.^{33;34}

Een transplantatie wordt bij voorkeur verricht voordat transfusie afhankelijkheid ontstaat. Dit om eventuele HLA antistofvorming te voorkomen. Dit kan het transplantatie traject namelijk bemoeilijken. Tevens moet een langdurige neutropenie worden voorkomen, in verband met het risico op ernstige infecties en kolonisatie met pathogene gisten en schimmels. Dit kan het transplantatietraject bemoeilijken. De transplantatieresultaten van kinderen onder de 10 jaar zijn beter dan bij oudere kinderen.⁷⁵ De transplantatieresultaten van volwassenen met FA zijn op dit moment duidelijk minder gunstig in vergelijking met transplantatieresultaten op de kinderleeftijd. Hierdoor verschuift de discussie zich naar het beste tijdstip van een transplantatie wanneer er tekenen van ernstig beenmergfalen optreden bij een FA-patiënt. Er lijkt winst te behalen in het vervroegen van het aanbieden van een allogene stamceltransplantatie.

In de afweging om tot allogene stamceltransplantatie over te gaan, moeten de voor- en nadelen goed worden overwogen. De reguliere conditionering voor aplastische anemie moet aangepast worden om weefselschade (mucositis m.n.) te beperken, en er zijn risico's op het ontstaan van graft-versus-host disease en soms afstoting.^{35;36} Met name graft-versus-host disease als (in mindere mate) radiotherapie dragen bij aan het ontstaan van solide tumoren op jong-volwassen leeftijd, alhoewel ook niet-getransplanteerde patiënten dergelijke tumoren kunnen ontwikkelen.³⁷

Het resultaat van allogene stamceltransplantatie bij Fanconi anemie werd lange tijd in hoge mate bepaald door het al dan niet beschikbaar zijn van een HLA-identieke sibling donor. Bij transplantaties met identieke sibling donoren worden overlevingen gerapporteerd van 60-70%, alhoewel langdurige follow-up lagere getallen laat zien qua overleving door het optreden van solide tumoren.^{38;39} In jongere kinderen zijn de transplantatie resultaten doorgaans nog iets beter, met ruim 80% overleving.^{40;41} Bij deze transplantaties moet wel gebruik gemaakt worden van aangepaste conditionering schema's met lagere doseringen cyclophosphamide en bestraling.^{42;43} Een belangrijke vraag in de huidige transplantatie protocollen is of bij HLA-identieke transplantaties de bestraling achterwege gelaten kan worden als gebruik gemaakt wordt van een fludarabine bevattend conditionering schema, met als doel het optreden van solide tumoren te verminderen.^{44;45} Preventie van graft-versus-host disease is hierbij echter wellicht belangrijker, zodat (gedoseerde) T-cel depletie overwogen kan worden.⁴⁶

Ervaringen in Nederland met de in deze richtlijn beschreven conditionering laten uitstekende resultaten zien bij zowel identieke familiedonoren alsook onverwante donor transplantaties (data submitted voor publicatie). In deze conditionering is bestraling weggelaten.

Bij FA patiënten die op volwassen leeftijd worden getransplanteerd zijn de resultaten aanzienlijk slechter (ongoing EBMT data-analyse, 2016).

Indien met onverwante donoren (MUD) wordt getransplanteerd lag de overleving lange tijd op ongeveer 20 - 30%.^{47-49;52} Deze slechte resultaten zijn met name terug te voeren op toxiciteit van de conditionering, afstoting en infectie. Met de komst van Fludarabine-gebaseerde conditionering schema's zijn de korte termijn resultaten van onverwante allogene stamceltransplantatie bij Fanconi anemie patiënten aanzienlijk verbeterd.^{50;51} Zo was de overleving van met Fludarabine geconditioneerde patiënten 57% versus 17% voor conditionering zonder Fludarabine.⁵² In een andere recente studie in high-risk patiënten met Fanconi anemie (5 aplastische anemie, 5 MDS, 5 AML patiënten) waren 13 van de 15 patiënten in leven na conditionering met Fludarabine.⁵¹ Drie patiënten hadden een recidief MDS of AML, waarvan er 1 voor de 2^e keer is getransplanteerd. Over het al dan niet gebruiken van T-cel depletie, ATG en bestraling bestaat geen consensus. In geval van een onverwante transplantatie zijn er groepen die een autologe back-up invriezen in een vroeg stadium voor het geval dat er non-engraftment zou optreden (maar onduidelijk is hoe 'vitaal' een dergelijke back-up is).^{53;56} Een dergelijke auto-graft zou ook van belang kunnen zijn als genterapie voor Fanconi anemie realiteit wordt. Vooralsnog lopen er studies naar genterapie voor FancA bij patiënten die geen goede stamceldonor hebben. Studies zijn open in enkele centra in Europa en de VS.

Ook navelstrengbloed transplantaties (cord blood) van sibling donoren zijn gebruikt en leiden tot goede engraftment. Een recente publicatie over onverwante navelstrengbloed transplantaties liet resultaten zien overeenkomend met de oudere gegevens over onverwante transplantaties, maar ook hier werd een significante betere overleving gemeld voor een op Fludarabine gebaseerde conditionering.⁵⁷

In de USA is een patiënt getransplanteerd waarbij tevoren een HLA-identiek niet aangedaan embryo was geselecteerd voor donatie van navelstrengbloed waarmee een geslaagde transplantatie is verricht (pre-implantatie genetische diagnostiek en in-vitro fertilisatie).⁵⁸

2.7 Progressie van beenmergfalen naar myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML)

Het ontstaan van AML bij Fanconi anemie verslechtert de prognose in deze groep patiënten.⁵⁹ Risicoselectie door screening op het ontstaan van AML in een pril stadium, zogenaamde vroeg-detectie, kan bijdragen aan de beslissing om een transplantatie indicatie te stellen voor FA patiënten. Een verhoogd risico op leukemie gaat namelijk niet altijd gepaard met een ernstige vorm van beenmergfalen. Er is op dit moment nog geen sensitieve parameter om deze risicogroep te selecteren, de aandacht gaat uit naar de volgende parameters:

1. Morfologie: ontwikkeling van morfologische tekenen van MDS komt bij ongeveer 7% van de Fanconi anemie patiënten voor, en blijkt een belangrijke predictor te zijn van een slechte prognose.^{60,61} MDS moet wel onderscheiden worden van de discrete dysplasie kenmerken die dikwijls worden gevonden bij patiënten met beenmergfalen. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de patiënten die beschreven zijn met morfologische aanwijzingen voor MDS die geen progressie naar leukemie lieten zien. Het is ook illustratief voor het ontbreken van voldoende objectiveerbare criteria voor morfologische MDS.

2. Clonale cytogenetische afwijkingen: de meest voorkomende afwijkingen zijn afwijkingen van chromosoom 1q, monosomie van chromosoom 7, 5q- en trisomie van chromosoom 8. Met name monosomie 7 wordt doorgaans geassocieerd met een slechte prognose, en beschouwd als transplantatie indicatie. Dit is niet onomstreden: de betekenis van clonale afwijkingen zonder myelodysplasie is onduidelijk. Naast clonale evolutie wordt namelijk ook het verdwijnen van cytogenetische afwijkende klonen waargenomen, alsmede het ontstaan van nieuwe clonen. In de studie van Alter et al. (n=41) werd vastgesteld dat patiënten met een cytogenetisch afwijkende clon een slechtere outcome hadden dan patiënten zonder zo'n clon (5-jaars overleving 40 vs. 94%), maar dysplasie bleek een betere voorspellende waarde te hebben dan de cytogenetische bevindingen (9 vs. 92%).^{62,63} Ook in een andere studie in 20 patiënten werden met name monosomie 7 (n=9) en afwijkingen van 1q (n=4) vastgesteld.⁶⁴

3. Aanvullend moleculair genetisch onderzoek: Tönnies et al. publiceerden hun bevindingen over gain van chromosoom 3q26q29 in het beenmerg van patiënten met Fanconi anemie (met een normaal perifeer bloed karyotype) middels FISH.⁶⁵ In een groep van 53 patiënten, waren er 25 met een clonale afwijking, waarvan 18 een tri- of tetrasomie van chromosoom 3. In 16 patiënten werd serieel beenmergonderzoek gedaan, waarbij toename van de 3q gain werd vastgesteld in de tijd. In 3 patiënten ging een trisomie 3 over in een tetrasomie van chromosoom 3. Geen van de 3q afwijkingen verdween bij follow-up. Acht van de patiënten hadden ook een monosomie 7 (die bij 6 van de patiënten zich ontwikkelde in de afwijkende 3q clon) als secundair fenomeen. De 3q gain bleek significant geassocieerd met het optreden van AML, MDS en de prognose. Ondanks het feit dat deze studie bevestigd dient te worden door andere onderzoeksgroepen bieden deze resultaten wellicht houvast voor het screenen van patiënten met Fanconi anemie voor het optreden van leukemische ontaarding.

3.0 DOELSTELLING

Fanconi anemie is een complexe aandoening waar verschillende disciplines betrokken zijn bij diagnostiek en behandeling. Deze richtlijn wil een bijdrage leveren aan goede zorg door waar mogelijk adviezen te geven. Tevens kan het bijhouden van een registratie en het gebruik van restmateriaal bijdragen aan onderzoek dat het op termijn mogelijk maakt de zorg verder te verbeteren. Concreet zijn de volgende elementen van belang:

1. Het beschikbaar stellen van deze “best available treatment “ behandelrichtlijn voor Fanconi anemie patiënten in Nederland.
2. Prospectieve registratie van patiënten kenmerken, diagnostiek, beloop en behandeling van de Fanconi anemie patiënten van 0-18 en >18 jaar in Nederland.
Deze gegevens worden verzameld en opgeslagen in een centrale database bij de SKION.
3. Geprotocolleerde diagnostiek, inclusief moleculaire subtypering.
4. Gestandaardiseerde centrale review van bloed- en beenmerg preparaten via de SKION.
Opslag van restmateriaal van beenmerg- en bloedmonsters van Fanconi anemie patiënten bij de SKION, bedoeld voor toekomstige onderzoeksinitiatieven.
De SKION werkwijze met toetsing van onderzoeksvoorstellen door de onderzoekscommissie is hierbij van toepassing. In een eerder stadium heeft de METC van het UMC Utrecht hiermee ingestemd volgens de code Goed Gebruik.
Waar mogelijk kan aangesloten worden bij internationale (onderzoeks)initiatieven.

4.0 FANCONI ANEMIE: INITIËLE DIAGNOSTIEK

A Diagnostiek van (pan)cytopenie

Zie Bijlage 1.

B Diagnostiek Fanconi anemie

De diagnose Fanconi anemie moet gesteld worden middels een zogenaamde chromosoom-breuktest waarbij blootstelling van gestimuleerde lymfocyten aan mitomycine-C (MMC) of di-epoxybutaan (DEB) plaatsvindt en het aantal chromosoombreuken ten opzichte van een controle wordt gekwantificeerd. Indien er een negatieve chromosoom breuktest gevonden wordt bij een sterke klinische verdenking op Fanconi anemie moet de test herhaald worden op fibroblasten.

Bij een afwijkende chromosomale breuktest dient moleculaire subtypering verricht te worden.

Adressen en procedures voor deze diagnostiek vindt u in de Bijlagen.

Tabel 4.1 Inventariserend onderzoek bij initiële diagnose

Orgaansysteem	Anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op:
Groei	Lengte, gewicht, schedelomtrek
Skelet	Dysmorphe kenmerken, met name radius, duim, wervelkolom, ribben, heupen, oren, gehoorgang, ogen, genitalia externa
Huid	café au lait vlekken, hyper- en/of hypo-pigmentaties
KNO	Vorm oren, gehoorgang en gehoor vastleggen
Hart	Souffles, tekenen van decompensatio cordis
Gastro-intestinaal	- oesophagus, duodenum atresie, anus atresie - na oesophagus-atresie: reflux klachten - na duodenum-atresie: buikpijn, blind-loop syndroom, mobiliteitsstoornissen - na anus atresie: soiling, encopresis
Psycho-motore ontwikkeling	(Milde) Mentale retardatie in 10% van de patiënten
Renaal	21% heeft aanlegstoornis; ong 25% heeft hypertensie
CZS / ogen	23% heeft oogafwijkingen; cerebrale aanlegstoornissen
Genitalia	Jongens: hypogonadisme, puberteit Meisjes: vagina-afwijkingen, puberteit, menstruatie Meisjes vanaf 13-15 jaar: gynaecologisch onderzoek
Familie anamnese	Consanguiniteit, andere (mogelijk) aangedane kinderen? Maligniteiten in de familie?
Inventariserend aanvullend onderzoek	
- Skelet status ter inventarisatie aangeboren skeletafwijkingen: op indicatie; het gebruik van ioniserende (röntgen)stralen tot het noodzakelijke beperken. Hand en wervelkolom zijn vaak aangedaan.	
- Echo abdomen (vorm en lokalisatie nieren, bij meisjes: genitalia interna)	
- Botdensitometrie (DEXA)	
- X-linker pols (skeletleeftijd), op indicatie	
- ECG, echo hart	
- Op indicatie: MRI cerebrum	

Inventariserend Laboratorium Onderzoek

- Volledig bloedbeeld, reticulocyten, cel indices, hand-differentiatie
 - Mitomycine-C (MMC) of DEB-test
(eventueel herhalen op fibroblasten indien test op lymfocyten negatief en sterke verdenking op FA)
 - Moleculaire subtypering bij positieve MMC test
 - Nierfunctie (glomerulair en tubulair)
 - Leverfunctie
 - Virus status HSV, EBV, VZV, Hepatitis virus status, CMV, parvo (mn bij transfusiebehoefte)
 - Endocrinologische parameters: IGF1, IGF-BP3, vrijT4 en TSH, LH, FSH, testosteron of oestradiol (afh van geslacht), PTH en vitamine D
 - Glucose, zo nodig HbA1c (bij transfusies is dat laatste niet betrouwbaar)
 - IJzerstatus
-

Inventariserend onderzoek: consulten (op indicatie)

- Cardioloog: uitsluiten aangeboren cardiale afwijkingen
 - Audioloog: gehoor evaluatie
 - Oogarts: microphtalmie, scheelzien, visus
 - Tandarts/mondhygiëniste
 - Orthopedie/plastische chirurgie voor potentiële correctie radius en/of andere skeletafwijkingen
 - Vanaf leeftijd 15 jaar: 3-maandelijks KNO-arts (screening solide tumoren)
 - Vanaf leeftijd 13 jaar: voor meisjes/vrouwen jaarlijks gynaecoloog: inspectie uitwendige genitalia; jaarlijks gynaecologisch onderzoek (inspectie vulva, vagina, cervix) en cervixcytologie vanaf sexarche of vanaf 18 jaar indien mogelijk. Aandacht voor menstruatiepatroon, vervroegde menopauze, kinderwens, evt hormonale substitutie
 - Bij zwangerschapswens prenataal consult in perinatologisch centrum.
 - Zwangerschapscontroles in perinatologisch centrum.
 - Klinische genetica (erfelijkheidsvoorlichting, antenatale screening, etc.) bij diagnose en bij optreden van kinderwens:
-

Screenend beenmerg onderzoek (1-2 / jaar)

- Beenmergpunctie: morfologie, karyotypering, FISH op chromosoom 3 en monosomie 7, Hemoblok naar het centraal laboratorium van de SKION

PM

- Botbiopt: morfologie
 - Op indicatie: HLA-typering inzetten, aanmelden transplantatie centrum
-

Genetic counseling

- Screenen siblings op Fanconi anemie (NB: MMC-test spoort geen carriers op, DNA-diagnostiek wel)
 - Consult klinische genetica
 - HLA-typering inzetten voor evt stamceltransplantatie
 - Bij zwangerschap van ouders van een Fanconi anemie patiënt en bij zwangerschap van een Fanconi anemie patiënte zelf overweeg:
 - prenatale diagnostiek, preservatie navelstrengbloed
-

5.0 BEHANDEL ADVIEZEN

5.1 Classificatie aplastische anemie

Hier wordt verwezen naar de algemene paragraaf over aplastische anemie in de richtlijn “Aplastische Anemie bij kinderen van SKION”, te vinden op www.skion.nl.

Aplastische anemie wordt gekarakteriseerd door een hypocellulair beenmerg zonder tekenen van MDS, en kan worden ingedeeld naar ernst als ‘moderate (MAA), severe (SAA) en very severe aplastic anemia (VSAA)’ op grond van perifere bloed cytopenie.

Deze indeling is m.n. van belang bij het vaststellen van therapie en prognose van idiopathische aplastische anemie.

Tabel 5.1. Classificatie van de ernst van aplastische anemie

Ernst aplasia	Beenmerg cellulariteit	Neutrofielen aantal	Reticulocyten (N : 5-25 promille)	Trombocyten
Matig ernstige aplastische anemie (MAA)	hypocellulair	500- 1500 x 10 ⁶ /l	< 40 x 10 ⁹ /l	20 – 100 x 10 ⁹ /l
Ernstige aplastische anemie (SAA)	< 30 %	< 500	< 20 x 10 ⁹ /l < 10 promille	< 20 x 10 ⁹ /l
Zeer ernstige aplastische anemie (VSAA)	< 30 %	< 200	< 20 x 10 ⁹ /l < 10 promille	< 20 x 10 ⁹ /l

5.2 Conservatieve behandeling van beenmergfalen

De conservatieve behandeling van beenmergfalen bij patiënten met Fanconi anemie kan bestaan uit diverse maatregelen, die hieronder besproken worden. Van belang is dat bij progressief beenmergfalen, waarbij zich progressie naar transfusie afhankelijkheid en ernstige neutropenie voordoet, stamceltransplantatie overwogen dient te worden. Dat is de enige beschikbare curatieve voor beenmergfalen bij Fanconi anemie. De conservatieve behandeling kan gebruikt worden om tijd te overbruggen of indien geen geschikte donor voorhanden is.

Opties voor conservatieve behandeling zijn:

- Chronisch transfusieschema van erythrocyten en/of trombocyten. Bij een ernstig lymfocytair immuundefekt dienen bestraalde bloedproducten gegeven te worden. Bestraling doodt lymfocyten in het transfusiebloed die op grond van een HLA mismatch zeer ernstige transfusie-gerelateerde graft-versus-host kunnen veroorzaken in een immuundeficiënte ontvanger. De indicatie voor bestralen van bloedproducten is lymfocyten aantal < 500 x 10⁶ /l. Bij Parvo B-19 negatieve ontvangers wordt B-19 veilig bloed geadviseerd. Raadpleeg zo nodig de CBO transfusierichtlijn. Bestrijdt tijdig eventuele ijzerstapeling, ook in verband met een mogelijke transplantatie in de toekomst.
- Androgenen. In ongeveer 60% van de patiënten kan een respons op androgenen worden verwacht, met name voor wat betreft de anemie en trombopenie. Het effect op granulocyten is meestal minder uitgesproken.⁶⁶ Meestal wordt gekozen voor oxymethalon, 2-5 mg/kg/dag. In Nederland is het gebruik van androgenen ter stimulering van de bloedaanmaak uitzonderlijk. Stamceltransplantatie heeft de voorkeur.

Bij een respons kan na 3 maanden geprobeerd worden de dosering langzaam stapsgewijs te verlagen (bv. 10-20% elke 2-4 maand). Als na 2-4 maanden geen respons is opgetreden is de kans op respons erg klein en moet overwogen worden het middel te staken.

Er zijn nog zeer weinig data over oxandrolon, dat minder viriliserende bijwerkingen heeft dan oxymethalon. Ook danazol wordt wel gebruikt en zou minder viriliserend zijn alhoewel goede vergelijkende studies ontbreken. Met name de ontwikkeling van levertumoren is een beruchte bijwerking van deze middelen, al is niet bekend wat de incidentie is.⁶⁷ Derhalve moet regelmatig een echo van de lever gecontroleerd worden tijdens androgenen therapie. Ook dient dan 2x per jaar een skeletleeftijd bepaald te worden.

Gezien de levertoxiciteit moeten androgenen niet gegeven worden als een stamceltransplantatie binnen relatief korte tijd het uiteindelijke doel is.

De bijwerkingen zijn samengevat in tabel 5.2.⁶⁸

Tabel 5.2 Bijwerkingen androgenen

Masculinisatie
Groei-spurt met premature sluiting groeischijven
Gedragsverandering
Cholestatische icterus en/of transaminasen stijging
Lever adenoom, hepatoom of hepatocellulair carcinoom
Peliosis hepatis
Hypertensie

- **Groefactoren.** Bij ernstige neutropenie, gedefinieerd als een absoluut granulocyten getal (<500x10⁶/l of bij een mildere neutropenie maar recidiverende of ernstige infecties) kan GCSF 5 microgram/kg/dag subcutaan overwogen worden. Soms is toediening op 3 dagen per week voldoende (om de dag). Het streven is de granulocyten > 1000x10⁶ te houden met een zo laag mogelijke dosis. Bij clonale cytogenetische afwijkingen is men doorgaans terughoudend met GCSF, omdat niet goed bekend is of dit tot progressie kan leiden.
- **Infectie profylaxe:** Ter preventie van infecties kan gestart worden met infectie profylaxe. Bij granulopenie bestaat er met name kans op gist en schimmelinfecties, zoals candida en aspergillus. Daarnaast kunnen PCP-infecties optreden bij diepe lymfopenie. Profylaxe kan bestaan uit:
 - Anti-schimmel profylaxe (bijvoorbeeld itraconazol) bij granulocyten <500x10⁶/l
 - Anti-gist profylaxe (bijvoorbeeld diflucan)
 - Bactrimel in PCP-dosering (18 mg/kg, 3x per week)
 - Bij persisterende neutropenie kan selectieve darm decontaminatie overwogen worden.

5.3 Indicaties voor stamceltransplantatie

Met name het optreden van een van de volgende factoren is een reden om over te gaan tot een stamceltransplantatie (samengevat in tabel 5.3):

- progressieve aplastische anemie (in de richting van VSAA) met transfusiebehoefte of verhoogd infectierisico, of
- tekenen wijzend op maligne onttaarding, inclusief: ontwikkeling van een MDS en het ontstaan van clonale afwijkingen zoals een gain van chromosoom 3q en persisterend/progressief monosomie 7.

Het is op dit moment nog niet duidelijk of er bij een patiënt met een matig-ernstige aplastische anemie zonder progressie en bij uitblijven van kenmerken van maligniteit en zonder transfusiebehoefte of verhoogd infectierisico voldoende reden is om te transplanteren, mede gezien de risico's op acute en late morbiditeit/mortaliteit (zie bespreking in hoofdstuk 2). Het argument voor stamceltransplantatie is met name de slechtere stamceltransplantatie resultaten bij volwassenen met FA.

Tabel 5.3. Indicatie stelling voor stamcel transplantatie

Type donor	Transplantatie indicatie indien:
HLA-identieke (sibling) donor; MUD donor (10/10)	<p>Aplastische anemie met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) transfusie behoefte met risico van HLA-sensibilisatie en/of ijzerstapeling 2) neutropenie onder de $500 \times 10^6 / l$ met een klinisch aangetoonde verhoogde infectie gevoeligheid 3) tri- of tetrasomie chromosoom 3 in >50% van de cellen, of persisterend/progressief optreden van monosomie 7 4) myelodysplastisch syndroom (niet: discrete dysplasie) met of zonder een clonale cytogenetische afwijking 5) de aanwezigheid van leukemische blasten (ontwikkeling AML) 6) high-risk mutaties zoals een IVS4 mutatie in het <i>FANCC</i> of <i>N</i> gen of een mutatie in het <i>FANCD1/BRCA2</i> gen <p>NB: een geïsoleerde clonale cytogenetische afwijking anders dan hierboven beschreven is geen evidente transplantatie indicatie, evenals stabiele MAA. Wel dient herhaald beenmergonderzoek plaats te vinden.</p>
Mismatched related/unrelated	<p>Aplastische anemie met:</p> <ul style="list-style-type: none"> - myelodysplastisch syndroom (niet: discrete dysplasie) met of zonder een clonale cytogenetische afwijking - de aanwezigheid van leukemische blasten (AML) - chronische transfusiebehoefte met bv ijzerstapeling

5.4 Bijzondere overwegingen voor stamceltransplantatie

A Leeftijd als transplantatie indicatie

De sterk verbeterde (onverwante) stamceltransplantatieresultaten bij Fanconi anemie zijn met name van toepassing op jongere patiënten. In het recente overzicht van Peffault de La Tour et al in Blood⁷⁵ is oudere leeftijd ten tijde van transplantatie een significante risicofactor voor de uitkomst, het aantal volwassenen in deze studie is echter beperkt.

Zowel in de U.S.A. alsook in Europa wordt bij een adolescent met duidelijk beenmergfalen een stamceltransplantatie thans eerder overwogen.

B Fertiliteitspreservatie voor stamceltransplantatie

Door de voortgaande ontwikkeling van fertiliteitspreserverende technieken (ovarium-preservatie als ook oocyt-preservatie naast semen-preservatie) dient dit besproken te worden alvorens het stamceltransplantatie traject wordt opgestart. De toepassing van deze technieken in de patiëntengroep met FA is nog niet duidelijk. Er zijn technische problemen om rekening mee te houden, zoals: de (on)mogelijkheden bij Fanconi anemie om levend weefsel te cryopreserveren alsmede de ethische discussie rondom fertiliteitspreservatie bij een beperkte levensverwachting van een ouder.

5.5 Testen van de donor op Fanconi anemie

Familie donoren moeten worden getest met een chromosoom breuk test. Indien deze geen afwijkingen laat zien is Fanconi anemie bij de donor voldoende uitgesloten. Fanconi anemie dragers mogen wel als donor fungeren, omdat er geen bewijs is voor een verhoogd risico op beenmerg falen bij dragers. Draggers worden overigens alleen gedetecteerd met DNA-diagnostiek; een chromosoom-breuk test is bij dragers niet afwijkend.

5.6 Conditionering voor stamceltransplantatie

Fludarabine bevattende conditioneringsschema's zijn de standaard geworden bij FA. Daarnaast moet zo mogelijk radiotherapie in de conditionering vermeden worden, gezien de bijdrage hiervan aan het later optreden van solide tumoren. Ook het optreden van ernstige graft-versus-host ziekte draagt waarschijnlijk bij aan het optreden van solide tumoren. Zie hoofdstuk 2 voor een bespreking van deze problematiek. Tabel 5.5 beschrijft de in dit protocol voorgestelde conditionering.

Tabel 5.5 Conditionering

Type donor	Conditionering	GVHD-profylaxe
HLA-identieke sibling donor	Fludarabine 30 mg/m ² /dg; x 5 (dag -10 t/m -6) Cyclofosfamide 10 mg/kg x 3 (dag -4, -3, -2) Indien polytransfusée: ATG (Genzyme, rabbit, 2,5 mg/kg/dg; 4 dagen) toevoegen	Ciclosporine A (streef initieel naar dalspiegels van 0.15-0.20 mg/l) Methotrexaat dag 1 en 3: resp 15 en 10 mg/m ²
Matched unrelated donors	Fludarabine 30 mg/m ² /dg; x 5 (dag -10 t/m -6) Cyclofosfamide 10 mg/kg x 3 (dag -4, -3, -2) ATG (Genzyme, rabbit, 2,5 mg/kg/dg; 4 dagen)	Ciclosporine A (streef initieel naar dalspiegels van 0.15-0.20 mg/l) Methotrexaat dag 1 en 3: resp 15 en 10 mg/m ²

Er bestaat lokaal expertise in geval van bijzondere donorkeuze of stamcelbron (haplo-identieke transplantatie, navelstrengbloed). In dergelijke gevallen graag overleg met een gespecialiseerd centrum, eventueel via de protocolvoorzitter.

6.0 LANGDURIGE FOLLOW-UP VAN FANCONI ANEMIE PATIËNTEN

6.1 Solide tumoren; algemeen

Het is essentieel dat Fanconi anemie patiënten gevolgd worden op het optreden van solide tumoren.^{2,16,69} Het cumulatieve risico op kanker in het KNO gebied is enorm verhoogd. Het gaat hierbij om plaveiselcelcarcinomen van het KNO-gebied (65% mondholte, 10% oropharynx, 10% hypopharynx, 10% larynx, 5% onbekend). Maar ook de oesophagus, alsmede de anus kunnen zijn aangedaan. Vulvacarcinoom en cervixcarcinoom worden eveneens vaker beschreven (zie 6.3.3). Het risico is voor alle patiënten verhoogd, maar neemt toe na voorafgaande transplantatie en met name na immuunsuppressie voor graft-versus-host-disease en/of bestraling.⁷⁰ Overigens, ook bij niet getransplanteerde Fanconi patiënten worden hoofd/hals tumoren op jong volwassen leeftijd gezien. Tweede primaire tumoren worden in 63% van de patiënten gezien, tegen 15% voor plaveiselcelcarcinoom in non-Fanconi anemie patiënten.⁶⁸ De discussie over de rol van het humaan papilloma virus als oorzakelijk agens voor deze maligniteiten is nog niet gesloten.^{71,72} Maligniteiten in de lever zijn met name gerelateerd aan androgeen gebruik.

Een belangrijke overweging om te screenen op het ontstaan van maligniteiten is dat de premaligne afwijkingen vaak nog curabel zijn met chirurgisch ingrijpen, terwijl chemotherapie en bestraling tot complicaties leiden gezien de overgevoeligheid van het gezonde weefsel voor DNA-schade.

Gezien de lokalisatie van de solide tumoren is frequente controle door de KNO-arts en bij meisjes/vrouwen door de gynaecoloog geïndiceerd. Verdachte laesies dienen vroegtijdig gebiopteerd te worden.

Ter preventie is het bespreken van beperking van roken en alcohol gebruik relevant. Zolang de discussie rond de rol van Humaan Papillomavirus (HPV) niet duidelijk is, bevelen wij HPV vaccinatie aan.

6.2 Hoofd-halsoncologie

Het meest relevante probleem bij FA patiënten in het KNO gebied is het ontstaan van kanker. FA patiënten hebben een zeer groot risico op plaveiselcelcarcinomen (PCC) met name in de mondholte^{2,3}, en er wordt geschat dat het risico gedurende het leven de 100% nadert. Zeker nu FA patiënten ouder worden door betere behandelingsmogelijkheden voor het beenmergfalen, neemt het risico op PCC toe. Deze tumoren kunnen ook reeds op zeer vroege leeftijd optreden. Er zijn patiënten beschreven van slechts 11 jaar oud terwijl de piekincidentie van de sporadische patiënten populatie rond de 62 jaar ligt. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat het HPV een rol zou spelen bij het ontstaan van deze tumoren⁷¹. Op het VU medisch centrum bleek echter slechts een klein deel van de tumoren HPV-positief. In tegenstelling tot een publicatie uit de VS dat 21/25 plaveiselceltumoren (hoofd-hals, slokdarm en anogenitaal) bij FA patiënten positief was voor HPV⁷¹, vond men op het VUmc dat slechts in 2/15 tumoren, het geen niet verschilt met de frequentie in de sporadische patiënten populatie. Ook in de vier plaveiselcarcinoom cellijnen die er bestaan van FA patiënten werd geen HPV gevonden.⁷² Er zijn verschillende redenen te bedenken voor dit verschil waaronder de kwaliteit van weefselmateriaal, meestal uit het paraffine archief, en de precieze test die wordt toegepast. Dit maakt het belangrijk om meer plaveisel cellijnen van FA patiënten te ontwikkelen om dit helder te krijgen. *Graag wordt prof. RH Brakenhoff dan ook op de hoogte gesteld indien er FA patiënten met een plaveiselcelcarcinoom worden gediagnosticeerd opdat getracht kan worden vers tumormateriaal te verkrijgen voor het maken van cellijnen (zie bijlage 2: Laboratoria voor contact gegevens).* In afwachting van verder onderzoek raden wij aan om FA patiënten te vaccineren voor HPV om iedere mogelijke maligne onttaarding te voorkomen, maar regelmatige controles blijven van groot belang.

Behandeling

Er zijn in het algemeen verschillende behandelingen voor kanker in het hoofd- en halsgebied. Tumoren die in een vroeg stadium worden gediagnostiseerd worden behandeld met chirurgie of bestraling. Deze behandelingen hebben beperkte morbiditeit terwijl de prognose relatief gunstig is. Vergevoerde stadia worden behandeld met chirurgie en bestraling. Daarnaast kunnen tumoren behandeld worden met chemoradiotherapie waarbij cisplatinum toediening gecombineerd wordt met bestraling.

Het blijkt dat FA patiënten een sterk verhoogd risico hebben op bestralings-geassocieerde toxiciteit (m.n. mucositis en dermatitis) en men dient dan ook de dosis aan te passen indien bestraling nodig is. FA patiënten kunnen absoluut geen cisplatinum verdragen (een DNA cross-linker net als MMC). Vroegdiagnostiek en een agressieve policy van biopsie cq excisie is der halve van groot/levensreddend belang bij deze patiënten. Het is ook van belang dat FA patiënten en hun ouders dit kenbaar maken bij de behandelend hoofd-halschirurg, en liefst worden ze behandeld door een hoofd-halschirurg die ervaring heeft met FA patiënten. Wordt bij sporadische patiënten nog wel eens een afwachtend beleid gevoerd, bij FA patiënten is dat onjuist en moet bij twijfel vroegtijdig worden ingegrepen.

Het idee dat radiotherapie bij FA vermeden moet worden, staat ter discussie. Een proefdosis om de toxiciteit te kunnen beoordelen dient overwogen te worden.

Klinisch onderzoek

Het frequent optreden van tumoren in het hoofd- en halsgebied en het ontstaan op relatief jonge leeftijd heeft er in Amerika toe geleid dat FA patiënten vanaf hun tiende jaar worden gecontroleerd door een hoofd-halschirurg cq kaakchirurg met ervaring in de oncologie. In Nederland wordt aanbevolen dat in ieder geval vanaf 15 jaar te doen. Belangrijk hierbij is te verwijzen naar gespecialiseerde centra. De Instellingen die hoofd-halskanker patiënten behandelen zijn de academische centra en daarnaast NKI/AvL. Ervaring van de hoofd-halschirurg om voorloperafwijkingen in het slijmvlies te herkennen, is hierbij van groot belang. In het VU medisch centrum vindt ook experimenteel onderzoek plaats bij FA patiënten, onder meer naar vroegdiagnostiek van voorloperafwijkingen in het mond-slijmvlies met een niet-invasieve moleculaire test. Daarnaast is zelfonderzoek van de mondholte belangrijk. Bij verdachte plekken dient altijd een hoofd-halschirurg geconsulteerd te worden in een van de gespecialiseerde centra.

Bij het vaststellen van een solide tumor in de follow-up graag aanvullend overleggen met de protocol commissie.

6.3 Endocrinopathie

Endocrinopathie kan zowel primair voorkomen behorende bij Fanconi anemie, maar ook secundair zijn aan de chemotherapie en/of radiotherapie die veel van deze patiënten hebben ontvangen in het kader van de behandeling van beenmergfalen. Daarnaast komt virilisatie voor bij androgeen gebruik.

De origine van de endocrinopathie lijkt soms centraal (groeihormoon) en soms perifeer gelegen te zijn (schildklier, diabetes mellitus).

6.3.1. Lengte groei. De meeste patiënten met Fanconi anemie hebben een kleine gestalte (gemiddeld -2.4 SD). Bij patiënten met groeihormoondeficiëntie of hypothyreoidie is de lengte-achterstand groter. Overigens heeft een klein deel van de patiënten (11.5%) een lengte boven de 0 SD. De verminderde lengte is bij ongeveer 25% van de patiënten mede te wijten aan gastro-intestinale problematiek, omdat zij qua gewicht een groter deficit hebben dan voor hun lengte. Het is niet goed bekend of het achterlopen in skeletleeftijd ook daadwerkelijk resulteert in een langere groeiperiode bij Fanconi anemie patiënten. Overigens is niet alle lengteachterstand te wijten aan endocrinopathie – kleine gestalte komt ook voor zonder aantoonbare endocriene afwijkingen.

6.3.2. Hypothyreoïdie. Dit komt voor bij ongeveer 40% van de patiënten met Fanconi anemie, en de schildklierfunctie dient dus regelmatig (elke 6-12 maanden) vervolgd te worden.⁷³

6.3.3. Diabetes mellitus. Dit komt waarschijnlijk ook vaker voor bij Fanconi anemie patiënten, alhoewel de echte frequentie niet bekend is. Opvallend is dat ook veel hyperinsulinemie en insuline resistentie werd gevonden (70-80%), en dat het vervolgen van deze populatie waarschijnlijk meer diabetes aan het licht zal brengen.⁷⁴ Het HbA1c gehalte is in niet-getransplanteerde patiënten onbetrouwbaar door de hogere turn-over van hemoglobine (vals-negatieve uitslagen). Het huidige advies is in serum HbA1c en een nuchtere glucose en insuline te bepalen en pas in 2^e instantie een OGTT te verrichten. Hyperinsulinisme en insuline-resistentie kunnen dan in eerste instantie met levensmaatregelen behandeld worden.

6.3.4. Puberteit en fertiliteit. Zowel meisjes als jongens met Fanconi anemie komen vaak relatief laat in de puberteit. Meisjes hebben een vervoegde menopauze – en indien ze vruchtbaar zijn is de periode dat ze vruchtbaar zijn dus kort. Mannen hebben vaak azoospermie – maar niet altijd. Eventueel valt cryopreservatie dan te overwegen.

6.3.5. Groeihormoon deficiëntie. Een aanzienlijk deel van de patiënten ontwikkelt groeihormoon deficiëntie. Meestal lijkt er sprake te zijn van neuro-secretoire dysfunctie. Een probleem is dat onbekend is of groeihormoon behandeling bijdraagt aan de kans op de ontwikkeling van maligniteiten bij Fanconi anemie patiënten, zodat men meestal terughoudend is met groeihormoon behandeling.

6.3.6. Overig. Naast deze endocriene stoornissen komen bij jongens ook vaak afwijkingen als kleine testikels, cryptorchisme, en hypospadie voor.

6.4 Gynaecologie

6.4.1 Voortplanting en fertiliteit

De menarche treedt bij vrouwen met FA later op dan gemiddeld, vaak vanaf het 15^e levensjaar. Daarnaast treedt de menopauze ook eerder op, vaak vanaf 30-35 jaar. Hormonale substitutie is een goede optie ter preventie van overgangsklachten, osteoporose en cardiovasculaire ziekten. De verhoogde kans op het krijgen van borstkanker bij het gebruik hiervan is alleen onderzocht bij vrouwen met de natuurlijke menopauze leeftijd rond de 50 jaar.⁷⁶ Congenitale afwijkingen van de tractus genitalis worden vaker beschreven bij patiënten met FA. Door hypogonadisme treedt vaker oligomenorroe op waardoor de fertiliteit verder vermindert.

Hypothyreoïdie kan ook gevolgen hebben zoals irreguliere menstruaties en verminderde fertiliteit.

Ondanks de sterk verminderde fertiliteit komen er zwangerschappen voor, ook na stamceltransplantatie.^{51,52} Prenatale consultatie in een perinatologisch centrum wordt aangeraden. Dit geldt natuurlijk ook voor de perinatale zorg.

Zoals beschreven in de stamceltransplantatieparagraaf dient fertiliteit preservatie besproken te worden met patiënten met FA. Hiervoor kan verwezen worden naar een fertiliteitscentrum. Voor meer informatie: Nederlands netwerk fertiliteitspreservatie: <http://www.nnf-info.nl>.

6.4.2 Gynaecologie

Hypermenorroe kan optreden ten gevolge van trombocytopenie. Irregulier vaginaal bloedverlies kan ook een teken zijn van cervicale neoplasie en nadere evaluatie is aangewezen. Orale anticonceptiva continu of levonorgestrel bevattende intrauterine device (Mirena®) kunnen gegeven worden en verminderen de hoeveelheid bloedverlies. Ook androgenen veroorzaken vaak amenorroe. Indien andere oorzaken zijn uitgesloten kan hysterectomie of endometriumablatie een oplossing zijn voor persisterend vaginaal bloedverlies. Medicamenteus kan tranexaminezuur (Cyklokapron 50 mg/kg/dg in 3-4 doses po) overwogen worden.

6.3.3 Gynaecologische oncologie

De kans op het krijgen van cervix en vulvacarcinoom op jonge leeftijd is 3000x hoger voor vulva- en 100x hoger voor cervixcarcinoom. Dit geldt voor cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) en vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN). Vulvacarcinoom is een zeldzame ziekte met ca. 200 casus per jaar in Nederland, mediane leeftijd in de normale populatie 72 jaar. Cervixcarcinoom komt in Nederland ongeveer 700 keer per jaar voor, op een mediane leeftijd van 45 jaar.

In de algemene populatie is het krijgen van cervixcarcinoom in 95% van de gevallen gerelateerd aan HPV, wat seksueel overdraagbaar is. Voor vulvacarcinoom is dit mogelijk 50%. Van de 2 onderzochte FA patiënten met vulvacarcinoom hadden beiden geen HPV infectie⁷⁷. De enkele casus die beschreven zijn komen voor rond de leeftijd van 25 jaar. Preventieve HPV vaccinatie is beschikbaar en in Nederland ingevoerd voor meisjes vanaf 13 jaar. HPV vaccinatie wordt aanbevolen voor patiënten met Fanconi anemie op ongeveer 9-jarige leeftijd. Ook voor jongens met FA lijkt HPV vaccinatie van toegevoegde waarde. Cervarix is opgenomen in het Nederlandse vaccinatieschema vooralsnog alleen voor meisjes, Gardasil beschermt ook tegen genitale wratten.

Jaarlijkse gynaecologische screening i.v.m. de puberteits-ontwikkeling en inspectie van de vulva wordt aanbevolen vanaf 13 jaar. Bij seksueel actieve patiënten vanaf hun eerste seksuele contact en bij niet seksueel actieven vanaf hun 18^e jaar wordt jaarlijks gescreend door de gynaecoloog waarbij de vulva/vagina en cervix worden geïnspecteerd en cervixcytologie wordt afgenomen, indien mogelijk.

Bij klachten van vulvaire jeuk of pijn, irregulier vaginaal bloedverlies, abnormale fluor of vaginaal bloedverlies na seksueel contact dient gynaecologisch onderzoek plaats te vinden.

6.5. Follow-up schema Fanconi anemie patiënten

Op basis van bovenstaande gegevens is een follow-up schema voor Fanconi anemie patiënten gemaakt dat u in onderstaande tabel 6.3 aantreft.

Dit schema kan zo nodig worden aangepast aan evt. andere bij diagnose vastgestelde afwijkingen, zoals nierfunctie stoornissen, gehoor afwijkingen, oogafwijkingen, etc. Vanzelfsprekend dient bij getransplanteerde patiënten de toxiciteit van de transplantatie ook vervolgd te worden. Dat is niet opgenomen in dit schema – omdat het afhangt van de gebruikte conditionering.

Tabel 6.3. Follow-up schema Fanconi anemie patiënten

Het aangegeven schema beschrijft minimale follow-up

Onderzoek	maandelijks	1 x per kwartaal	Jaarlijks	Op indicatie
Bloedbeeld + reti's		X		X
Bij cytopenie: BM + chrom. + FISH			1-2X PER JAAR	X
Groei: lengte, gewicht, puberteitsstadium, zithoogte, schedelomtrek			2X PER JAAR	
Endocrinologie (TSH, FT4, IGF1, IGFBP3, LH, FSH, testosteron of oestradiol, PTH, VitD, skeletleeftijd) en consult endocrinoloog			X	X
Glucose: serum: HbA1c, nuchtere glucose en insuline, evt OGTT			X	X
Tandarts			1-2 X PER JAAR	X
> 10-15 jaar: consult KNO-arts, laagdrempelig bioteren van verdachte pre-maligne lesies (mondholte zelfscreening !)		X ELKE 3-6 MAANDEN		X
HPV vaccinatie cfr RVP (ook bij jongens geïndiceerd)				
♀ > 13 jaar consult gynaecologie (inspectie vulva en indien seksueel actief of >18jaar, indien mogelijk, cervixcytologie evt HPV diagnostiek)				
Fertiliteitspreservatie				
♀ > 25 jaar screening mamma carcinoom			X BIJ VOORKEUR MIDDELS ECHO OF MRI	X
Bij androgenen gebruik: leverfunctie en echo lever		X		X
IJzerstatus (bij frequente transfusies) Zn ontijzering		X		
Botdichtheid DEXA scan			1 X PER 2 JAAR POST MENO PAUZAAL 1X / JAAR	

BIJLAGE 1: DIAGNOSTIEK BEENMERGFALLEN

Zie ook website SKION www.skion.nl

Stap 1: Diagnoses uit te sluiten vóór start diagnostiek beenmergfalen

In dit stadium wordt patiënt **nog niet aangemeld bij de SKION**

Afbraak	Imuun-gemedieerd	
Verbruik	Hypersplenisme Hemofagocytair syndroom	(zie SKION protocol)
Aanmaak	Deficienties Medicatie Virale infecties Leishmaniasis	Vit B12 foliumzuur o.a. anti-epileptica EBV, CMV, ParvoB19 Hepatitis A, B, C
	Verdringing	Leukemie solide tumoren
Metabool	Osteopetrosis Methylmalaonzuur acidaemie Organoacidurie Aminoacidurie	
Minimale diagnostiek:	Volledig bloedbeeld, reticulocyten, bili, haptoglobine, LDH, Vit B12, foliumzuur, ferritine, fibrinogeen, triglyceriden, virusserologie	

Stap 2: Diagnostiek beenmergfalen

Patiënt gegevens en materiaal (bloed, beenmerg, botbiopt) naar SKION

	AA	FA	PNH	MDS	Osteopetrose
Anamnese					
<i>Pre-dysmaturiteit</i>	-	+	-	-	-
<i>1e klachten</i>	variabel	variabel	variabel	variabel	< 1 jaar
<i>Groei stoornis</i>	-	+	-	-	macrocephaal
<i>Familie</i>	-	+/-	-	-	+/-
<i>Overig</i>	-		buikpijn		hersenzenuwuitval
Lichamelijk onderzoek		duim radius skelet afw congenitale afw cafe-au-lait vlekken			hersenzenuwuitval, hepato-spleno megalie, macrocephalie
Lab					
		MMC-test	PI- verankerde eiwitten		extramedullaire hematopoiese (erythroblasten in perifere bloed), hemolyse
Beenmerg					
<i>cellulariteit</i>	↓	↓	variabel	↓ of ↑	
<i>Cytogenetica</i>	*	*	*	clonaal + monosomie 7	
Botbiopt					
Cellulariteit	↓	↓	variabel	↓ of ↑	↓
Dysplasie	-	-	-	++	+
Reticuline	-	-	-	toename reticuline	toename reticuline

AA: aplastische anemie

FA: Fanconi anemie

*bij een pure aplastische anemie hoeft geen cytogenetische afwijking gevonden te worden, wat niet uitsluit dat deze later in het beloop kunnen ontstaan.

PNH: paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie

MDS: myelodysplastisch syndroom

Stap 3: Bevestiging met moleculaire diagnostiek

Standaard DNA-diagnostiek: 1-2 buizen 5 ml EDTA-bloed (volwassenen 20 ml EDTA)

Internationale diagnostiek: Altijd overleg per email/telefoon met de betreffende contact persoon

BIJLAGE 2. LABORATORIA

Chromosoom breuk onderzoek

Dit onderzoek is in de meeste klinisch genetisch centra beschikbaar, bij vragen is overleg mogelijk met:

VU medisch centrum
Laboratorium voor chromosoom diagnostiek
Polikliniek VU medisch centrum, PK 0X 011
De Boelelaan 1118, AMSTERDAM
Tel. 020 - 44 40745/40157

Erasmus Medisch Centrum
Mw Dr. H. Berna Beverloo
Afd. Klinische Genetica
Postbus 1738
3000 DR Rotterdam
Tel 010 - 4088315
b.beverloo@erasmusmc.nl

DNA-diagnostiek

Zie Bijlage 2

Laboratorium voor DNA- en eiwitdiagnostiek
Dr. Hans Gille
VU medisch centrum - locatie Medische Faculteit
Van der Boechorststraat 7
1081 BT AMSTERDAM
Tel. 020 - 44 48278
E-mail: DNAdiagnostiek@vumc.nl

Plaveiselceltumoren

VU medisch centrum
Sectie Tumorbiologie, Afd KNO-Hoofd/halschirurgie
Prof. Dr. Ruud H. Brakenhoff
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel: 020-44 40953
Email:rh.brakenhoff@vumc.nl

BIJLAGE 3: TOELICHTING MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK

(Bron: VUmc DNA diagnostiek)

Before a molecular diagnosis for FA can be considered the diagnosis of a chromosomal instability disease should be firmly established on the basis of a chromosomal breakage test (a suitable test protocol is available upon request). Since the breakage test does not distinguish between FA and other cross-linker sensitive syndromes (such as Nijmegen breakage syndrome), molecular diagnosis by mutation screening is required to determine the defective gene.

Note: In cases where lymphocyte mosaicism has been observed or suspected, the cause of the reversion can be determined by comparing the mutations in lymphoblasts and skin fibroblasts (please inquire).

Turnaround time

We aim for turnaround times of 2 months for each step. For research studies no turnaround time can be given.

Prenatal DNA testing (*only available after mutations have been found*) is usually completed within one week.

For further information please contact:

Hans Gille Laboratory of DNA Diagnostics, VU University Medical Center, Van der Boechorststraat 7, NL-1081 BT Amsterdam, Netherlands - phone: +31-20-4446087; fax: +31-20-4448293

Email: DNAdiagnostiek@vumc.nl or jjp.gille@vumc.nl

Sample requirements

For tests 1, 2 and 3: genomic DNA from blood or cultured cells is used, for test 4: cDNA from cultured cells. For (5) and all other tests: cell lines (lymphoblasts and fibroblasts) are needed. For transplanted patients and patients with suspected lymphocyte mosaicism a skin biopsy or fibroblast culture is required.

For complete testing we need:

from patients:

- Blood (EDTA or heparin): 20 ml, or DNA (>20 µg)
- Skin biopsy or fibroblast culture.

from parents and sibs:

- Blood (EDTA or heparin): 5 ml, or DNA: at least 1 microgram

for prenatal DNA testing:

- chorionic villi sample (30 mg) or amniotic fluid (10 ml)
- If not tested previously, DNA or blood from both parents is necessary to assess carrier status

Shipping directions

Note that all materials are kept at room temperature at all times and should never be frozen.

- Complete an ‘aanvraagformulier voor DNA- en eiwitonderzoek’ form (can be downloaded from www.dnadiagnostiek.nl).
- Shipping at room temperature and in accordance with IATA rules.
- Cultured cells (lymphoblasts or fibroblasts) may be shipped in suspension in tissue culture media with 5% fetal calf serum in 2 ml cryostorage tubes. At room temperature cells remain viable for at least one week.
- To avoid possible complications (logistic or otherwise) please contact us by e-mail before shipping any samples (DNAdiagnostiek@vumc.nl).

Shipping address:

**Dr. J.J.P. Gille,
Laboratorium DNA en Eiwitdiagnostiek
Gebouw Faculteit Geneeskunde
Van der Boechartstraat 7
1081 BT Amsterdam
The Netherlands**

Phone: +31-20-4448346

Fax: +31-20-4448293

Email: DNAdiagnostiek@vumc.nl

*Zie ook : www.dnadiagnostiek.nl voor het **aanvraagformulier***

BIJLAGE 4: PATIËNTENINFORMATIE EN INFORMED CONSENTS

Patiënten informatie Fanconi anemie

Voor ouders en/of verzorgers

Bij uw kind is de diagnose Fanconi anemie gesteld. Uw behandelend arts heeft u al uitgebreid verteld wat deze diagnose inhoudt en wat de gevolgen hiervan kunnen zijn. Het is niet de bedoeling van deze brief om die gesprekken te vervangen. Wij willen u hier uitleggen wat de rol van Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) en de door haar uitgegeven behandelrichtlijn is.

SKION is een landelijk samenwerkingsverband van alle Nederlandse kinderartsen en andere hulpverleners, die gespecialiseerd zijn in onderzoek en behandeling van kinderen met kanker of aandoeningen die kunnen leiden tot een vorm van kanker. De activiteiten van SKION betreffen kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar. SKION is een door de zorgverzekeraars erkend instituut in de gezondheidszorg en stelt zich ten doel:

- Optimale diagnostiek en behandeling van kinderen en adolescenten met kanker en voorstadia daarvan
- Bevordering van het wetenschappelijk onderzoek naar kanker op de kinder- en adolescenten leeftijd.

SKION heeft een centraal bureau waar gegevens over de ziekte en behandeling van deze groep kinderen en adolescenten worden geregistreerd om zo de kwaliteit van de behandeling te kunnen controleren. Daarnaast registreert SKION gegevens van alle kinderen in Nederland met kanker, beenmergfalen of goedaardige hersentumoren. Dit is een centrale registratie die voor wetenschappelijke doeleinden gebruikt wordt. Alle gegevens in deze registratie zijn gecodeerd en niet herleidbaar tot uw kind. Deze basisregistratie wordt ook gebruikt voor opvolging van de ziekte van uw kind op langere termijn.

Tevens willen we u in vervolg op de basisregistratie bij SKION vragen of u toestemming wilt geven voor anoniem gebruik van gegevens en opslag van restmateriaal van diagnostisch onderzoek.

Zoals u inmiddels weet is Fanconi anemie een aangeboren, erfelijke ziekte die kan leiden tot een aantal problemen. SKION is betrokken bij Fanconi anemie omdat er een verhoogd risico op beenmergaandoeningen is. Enerzijds kan het beenmerg onvoldoende bloed gaan produceren, anderzijds kan er kwaadaardige ontaarding van de bloedaanmaak ontstaan. In het geval van verminderde aanmaak kan dit voor elk van de 3 in het beenmerg geproduceerde celtypes optreden:

- 1) erythrocyten (rode bloedcellen): een tekort hiervan leidt tot bloedarmoede hetgeen zich meestal uit als bleekheid, verhoogde vermoeidheid en verminderd inspanningsvermogen
- 2) bij een tekort aan trombocyten (bloedplaatjes) kan er een verhoogde bloedingsneiging (zich bijvoorbeeld uitend als blauwe plekken of bloedneuzen) optreden
- 3) het derde celttype zijn de witte bloedcellen of leucocyten; zijn primair verantwoordelijk voor de afweer tegen infecties. Bij tekorten kan iemand ongewone of ongewoon heftig verloopende infecties krijgen. Bij een teveel aan aanmaak kan er sprake zijn van een kwaadaardige ontaarding, meestal in de aanmaak van leucocyten: leukemie.

Patiënten met Fanconi anemie hebben in het algemeen een verhoogd risico op het krijgen van kanker. Ze kunnen zich slecht verdedigen tegen de schadelijke invloeden uit onze leefomgeving waar wij allemaal bloot aan staan. Die schadelijke invloeden (zonlicht, licht, giftige stoffen) beschadigen ons DNA. Ons lichaam is doorgaans in staat die DNA schade te repareren. Bij Fanconi anemie patiënten werkt dit onvoldoende.

Als zich beenmergutval voordoet en liefst ook vóór het optreden van leukemie kan een stamceltransplantatie (vroeger meestal aangeduid als beenmergtransplantatie) het beenmergprobleem oplossen. Het voert te ver om in dit kader alle voor- en nadelen van stamceltransplantatie te bespreken, raadpleegt u hiervoor uw behandelend arts.

Er zijn nog veel vragen rond Fanconi anemie. Dit komt o.a. doordat het een tamelijk zeldzame ziekte is. Daarnaast zijn er verschillende genetische defecten beschreven die allemaal tot Fanconi anemie leiden.

Mogelijk zijn die verschillende defecten niet helemaal gelijk voor wat betreft de problemen die ze veroorzaken voor patiënten.

Wij willen graag een bijdrage leveren aan de optimale behandeling van Fanconi anemie en tegelijkertijd de kans aangrijpen om meer te leren over het beloop van de ziekte. Daarom vragen wij uw toestemming om de verkregen gegevens geanonimiseerd op te slaan in een gegevensbestand bij SKION.

Omdat we nog onvoldoende weten van het beloop van beenmergproblemen bij Fanconi anemie patiënten stellen wij in de SKION richtlijn voor om hier in principe tenminste jaarlijks onderzoek naar te doen. Naast algemeen gebruikelijke technieken zoals het beoordelen van het beenmerg onder een microscoop willen we ook geavanceerder onderzoek doen naar vroege tekenen van problemen bij de bloedaanmaak. Als van dit onderzoek materiaal overblijft, willen wij u vragen het op te mogen slaan in de celbank van SKION. Als er over enkele jaren voldoende materiaal is van een grotere groep kinderen stelt deze celbank onderzoekers in de gelegenheid met nieuwe technieken onderzoek te doen naar de oorzaken van beenmergproblemen bij Fanconi anemie. Extra afnames van bijvoorbeeld bloed of beenmerg, uitsluitend bedoeld voor onderzoek moeten altijd apart met U besproken worden en vallen niet onder de reikwijdte van deze instemmingsverklaring.

Als u besluit niet mee te willen werken zal dit de behandeling van uw kind niet beïnvloeden.

Verantwoording en vertrouwelijkheid

Tot uw kind herleidbare onderzoeksgegevens kunnen door daartoe bevoegde personen worden ingezien. Inzage kan nodig zijn om onderzoeksgegevens en procedures te verifiëren.

Om hun werk goed te kunnen doen, krijgen zij rechtstreeks inzage in uw medische dossier. Zij doen dit altijd met inachtneming van de Wet bescherming persoonsgegevens (WBP) en de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO).

Tot uw kind herleidbare onderzoeksgegevens kunnen slechts met uw toestemming gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek. Resultaten van onderzoek zullen altijd anoniem verwerkt worden; de naam van uw kind zal er niet bij vermeld worden.

Gegevens voor wetenschappelijk onderzoek zullen in de toekomst in het kader van internationaal onderzoek wellicht ook uitgewisseld worden met onderzoekers buiten Europa. Dit zijn altijd onderzoekers in landen die schriftelijk hebben verklaard even zorgvuldig en vertrouwelijk met de gegevens om te gaan als in Nederland gebeurt.

Patiënten informatie Fanconi anemie

Voor patiënten van 12-18 jaar

Bij jou is vastgesteld dat je Fanconi anemie hebt. De dokter heeft al vaak met jou en je ouders over deze ziekte gesproken. Die gesprekken willen we niet in deze brief herhalen of samenvatten. Deze tekst is bedoeld om je uit te leggen waarom Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) betrokken is bij patiënten met Fanconi anemie.

SKION is in Nederland actief om alle gegevens van kinderen met ernstige bloed- en beenmergziekten te verzamelen. Vaak gaat het hierbij om kinderen met leukemie, een vorm van bloedkanker. SKION probeert alle gegevens van deze kinderen en jongeren bij elkaar te brengen om te leren hoe hun behandeling verbeterd kan worden. Er zijn ook andere, min of meer ernstig verlopende bloedziekten. Van sommige van die ziekten weten we nog niet precies hoe ze verlopen. Vaak is dat omdat ze zo zeldzaam zijn. Het is dan extra belangrijk om alle gegevens te blijven verzamelen.

Fanconi anemie is een zeldzame bloedziekte die ook in andere organen problemen kan geven. Per jaar wordt deze ziekte in Nederland vastgesteld bij een handjevol kinderen. Een deel van die kinderen krijgt in de loop van de eerste 20 jaar van hun leven leukemie. We kunnen nu nog niet precies voorspellen wie dat zijn. Ook zijn er kinderen die andere problemen met de bloedaanmaak krijgen. Je kunt dan bijvoorbeeld erg moe worden, of veel bloedneuzen krijgen.

Dokters hebben nog veel vragen over Fanconi anemie. Om die reden vragen we jou en je ouders of we je gegevens mogen vastleggen. SKION heeft een aantal deskundige dokters gevraagd een richtlijn op te stellen voor de behandeling en het vervolgen van patiënten met Fanconi anemie. In die richtlijn staat ook het advies om in principe tenminste jaarlijks beenmergonderzoek te doen. We kunnen dan volgen hoe gezond of ziek jouw beenmerg is. Hopelijk helpt ons dat beter te begrijpen wie er uiteindelijk beenmergproblemen krijgt. Als er beenmerg overblijft van dit onderzoek vragen we jou en je ouders / verzorgers om dat op te mogen slaan. Over een aantal jaar hebben we dan een aantal beenmerg-afnames van een grotere groep mensen met Fanconi anemie. Onderzoekers kunnen dan kijken of er nieuwe mogelijkheden zijn om de ziekte en het beloop beter te begrijpen.

Als er voor een onderzoek gevraagd zou worden om extra beenmerg- of bloedafnames te doen, moet dit altijd afzonderlijk met je ouders en jou besproken worden. Deze toestemming geldt alleen voor materiaal dat overblijft van medisch noodzakelijk geacht onderzoek.

Als de gegevens van het ziektebeloop bij jou ergens gerapporteerd of gebruikt worden zal dat altijd anoniem zijn, dat wil zeggen: niemand kan zien dat het om jou gaat. Je naam en geboortedatum worden daarom altijd weggelaten.

Patiënten informatie Fanconi anemie

Voor volwassen patiënten met Fanconi anemie

Bij u is de diagnose Fanconi anemie gesteld. Uw behandelend arts heeft u al uitgebreid verteld wat deze diagnose inhoudt en wat de gevolgen hiervan kunnen zijn. Het is niet de bedoeling van deze brief om die gesprekken te vervangen. Wij willen u hier uitleggen wat de rol van Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) en de door haar uitgegeven behandelrichtlijn is.

SKION is een landelijk samenwerkingsverband van alle Nederlandse kinderartsen en andere hulpverleners, die gespecialiseerd zijn in onderzoek en behandeling van kinderen met kanker of aandoeningen die kunnen leiden tot een vorm van kanker. De activiteiten van SKION betreffen kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar. SKION is een door de zorgverzekeraars erkend instituut in de gezondheidszorg en stelt zich ten doel:

- Optimale diagnostiek en behandeling van kinderen en adolescenten met kanker en voorstadia daarvan
- Bevordering van het wetenschappelijk onderzoek naar kanker op de kinder- en adolescenten leeftijd.

SKION heeft een centraal bureau waar gegevens over de ziekte en behandeling van deze groep kinderen en adolescenten worden geregistreerd om zo de kwaliteit van de behandeling te kunnen controleren. Daarnaast registreert SKION gegevens van alle kinderen in Nederland met kanker, beenmergfalen of goedaardige hersentumoren. Dit is een centrale registratie die voor wetenschappelijke doeleinden gebruikt wordt. Alle gegevens in deze registratie zijn gecodeerd en niet herleidbaar tot de patiënt. Deze basisregistratie wordt ook gebruikt voor opvolging van uw ziekte op langere termijn. Met name in het geval van Fanconi anemie is het van belang de gegevens-registratie ook op volwassen leeftijd voort te zetten.

Tevens willen we u in vervolg op de basisregistratie bij SKION vragen of u toestemming wilt geven voor anoniem gebruik van gegevens en opslag van restmateriaal van diagnostisch onderzoek.

Zoals u inmiddels weet is Fanconi anemie een aangeboren, erfelijke ziekte die kan leiden tot een aantal problemen. SKION is betrokken bij Fanconi anemie omdat er een verhoogd risico op beenmergaandoeningen is. Enerzijds kan het beenmerg onvoldoende bloed gaan produceren, anderzijds kan er kwaadaardige ontaarding van de bloedaanmaak ontstaan. In het geval van verminderde aanmaak kan dit voor elk van de 3 in het beenmerg geproduceerde celtypes optreden:

- 1) erythrocyten (rode bloedcellen): een tekort hiervan leidt tot bloedarmoede hetgeen zich meestal uit als bleekheid, verhoogde vermoeidheid en verminderd inspanningsvermogen
- 2) bij een tekort aan trombocyten (bloedplaatjes) kan er een verhoogde bloedingsneiging (zich bijvoorbeeld uitend als blauwe plekken of bloedneuzen) optreden
- 3) het derde celtype zijn de witte bloedcellen of leucocyten. Zij zijn primair verantwoordelijk voor de afweer tegen infecties. Bij tekorten kan iemand ongewone of ongewoon heftig verloopende infecties krijgen. Bij een teveel aan aanmaak kan er sprake zijn van een kwaadaardige ontaarding, meestal in de aanmaak van leucocyten: leukemie.

Patiënten met Fanconi anemie hebben in het algemeen een verhoogd risico op het krijgen van kanker. Ze kunnen zich slecht verdedigen tegen de schadelijke invloeden uit onze leefomgeving waar wij allemaal bloot aan staan. Die schadelijke invloeden (zonlicht, licht, giftige stoffen) beschadigen ons DNA. Ons lichaam is doorgaans in staat die DNA schade te repareren. Bij Fanconi anemie patiënten werkt dit onvoldoende.

Als zich beenmerguitval voordoet en liefst ook vóór het optreden van leukemie kan een stamceltransplantatie (vroeger meestal aangeduid als beenmergtransplantatie) het beenmergprobleem oplossen. Het voert te ver om in dit kader alle voor- en nadelen van stamceltransplantatie te bespreken, raadpleegt u hiervoor uw behandelend arts.

Er zijn nog veel vragen rond Fanconi anemie. Dit komt o.a. doordat het een tamelijk zeldzame ziekte is. Daarnaast zijn er verschillende genetische defecten beschreven die allemaal tot Fanconi anemie leiden. Mogelijk zijn die verschillende defecten niet helemaal gelijk voor wat betreft de problemen die ze veroorzaken voor patiënten.

Wij willen graag een bijdrage leveren aan de optimale behandeling van Fanconi anemie en tegelijkertijd de kans aangrijpen om meer te leren over het beloop van de ziekte. Daarom vragen wij uw toestemming om de verkregen gegevens geanonimiseerd op te slaan in een gegevensbestand bij SKION.

Omdat we nog onvoldoende weten van het beloop van beenmergproblemen bij Fanconi anemie patiënten stellen wij in deze richtlijn voor om hier in principe tenminste jaarlijks onderzoek naar te doen. Naast algemeen gebruikelijke technieken zoals het beoordelen van het beenmerg onder een microscoop willen we ook geavanceerder onderzoek doen naar vroege tekenen van problemen bij de bloedaanmaak. Als van dit onderzoek materiaal overblijft, willen wij u vragen het op te mogen slaan in de celbank van SKION. Als er over enkele jaren voldoende materiaal is van een grotere groep patiënten stelt deze celbank onderzoekers in de gelegenheid met nieuwe technieken onderzoek te doen naar de oorzaken van beenmergproblemen bij Fanconi anemie. Extra afnames, uitsluitend bedoeld voor onderzoek moeten altijd apart met u besproken worden en valt niet onder de reikwijdte van deze instemmingsverklaring.

Als U besluit niet mee te willen werken zal dit de behandeling niet beïnvloeden.

Verantwoording en vertrouwelijkheid

Tot u herleidbare onderzoeksgegevens kunnen door daartoe bevoegde personen worden ingezien. Inzage kan nodig zijn om onderzoeksgegevens en procedures te verifiëren.

Om hun werk goed te kunnen doen, krijgen zij rechtstreeks inzage in uw medische dossier. Zij doen dit altijd met inachtneming van de Wet bescherming persoonsgegevens (WBP) en de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO).

Tot u herleidbare onderzoeksgegevens kunnen slechts met uw toestemming gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek.

Resultaten van onderzoek zullen altijd anoniem verwerkt worden; uw naam zal er niet bij vermeld worden.

Gegevens voor wetenschappelijk onderzoek zullen in de toekomst in het kader van internationaal onderzoek wellicht ook uitgewisseld worden met onderzoekers buiten Europa. Dit zijn altijd onderzoekers in landen die schriftelijk hebben verklaard even zorgvuldig en vertrouwelijk met de gegevens om te gaan als in Nederland gebeurt.

TOESTEMMINGSFORMULIER

Informed Consent

Behorende bij wetenschappelijk onderzoek door SKION

Door dit toestemmingsformulier te tekenen verklaar ik het volgende:

- Ik ben goed geïnformeerd door de behandelend arts of een deskundige vervanger
- Ik heb de informatie goed begrepen
- Ik heb begrepen dat ik of mijn wettelijke vertegenwoordiger door de onderzoeker op tijd op de hoogte wordt gesteld als er nieuwe informatie beschikbaar komt die van belang is
- Mijn gegevens/ De gegevens van mijn kind worden behandeld volgens de Wet bescherming persoonsgegevens (WBP) en de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO)
- Ik heb begrepen dat toestemming om mijn gegevens voor wetenschappelijk onderzoek te gebruiken geheel vrijwillig is en dat ik te allen tijde deze toestemming kan intrekken, zonder dat dit gevolgen heeft voor mijn verdere behandeling/de verdere behandeling van mijn kind.

Ik heb/ Mijn kind heeft goed nota genomen van alle andere punten uit de patiënten informatiebrief.

Ik geef toestemming dat gegevens over de behandeling van mij/mijn kind geanonimiseerd worden opgeslagen en verwerkt ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek of statistiek.

Ik geef wel / geen* toestemming voor geanonimiseerd gebruik van restmateriaal van diagnostisch onderzoek voor wetenschappelijke doeleinden.

Naam patiënt	Geboortedatum (indien kind >12 jr)	Handtekening (indien kind >12 jr)	Datum
.....

Naam ouder/voogd	Geboortedatum	Handtekening	Datum
.....

Naam ouder/voogd	Geboortedatum	Handtekening	Datum
.....

Als onderzoeker van dit onderzoek verklaar ik dat ik bovengenoemde deelnemer heb uitgelegd wat het onderzoek inhoudt en dat ik borg sta voor de vertrouwelijke omgang met zijn / haar gegevens.

Naam onderzoeker	Handtekening	Datum
.....

* doorhalen wat niet van toepassing is.

BIJLAGE 5: ADVIES SKION Taakgroep Supportive care

Opgesteld door **SKION taakgroep Supportive care**

Bestaande uit WJE Tissing, MD vd Wetering, AYN Schouten-van Meeteren

Inleiding

De behandeling van maligniteiten vergt een aantal maatregelen in de ondersteunende behandeling. Deze worden ingegeven door de betreffende medicatie, de toedieningsweg, toedieningsperiode en de dosering. Bij radiotherapeutische behandeling zijn het bestralingsveld, volume, de dosis en de fractionering bepalend voor de noodzakelijke ondersteunende therapie. De basale preventieve ondersteunende maatregelen treft u navolgend aan.

Een deel van de maatregelen is niet gerelateerd aan een specifiek onderdeel van de behandeling maar geldt als ondersteunend in algemene zin. Deze zijn het laatste onderdeel van deze paragraaf.

Uiteraard bestaat een breed spectrum aan bijwerkingen en complicaties van elk betreffend medicament. Deze zijn onder andere terug te vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas en kinderoncologische handboeken. Overigens wordt verwezen naar het werkboek “Ondersteunende behandeling in de kinderoncologie”, onder redactie van W.A. Kamps, M.C. Naafs-Wilstra, A.Y.N. Schouten-van Meeteren en W.J.E. Tissing, eindredactie C.M.F. Kneepkens.

Voor wat betreft de supportieve care van de patiënt met Fanconi Anaemie kunnen 2 fases onderscheiden worden:

- a- de supportieve care m.b.t. de medicatie ingesteld i.v.m. het beenmergfalen.
- b- De “overige” supportieve care, m.b.t. het verhoogde risico van dergelijke patiënten op bijv. congenitale afwijkingen, het verhoogde risico op maligniteiten en de endocrinologische afwijkingen.

In het kader van de supportieve care van het Fanconi anaemie behandel protocol zal hier vooral het 1^e aspect aan komen.

Bijwerkingen van de medicatie als voorgesteld in het behandel protocol

G-CSF

Botpijnen	paracetamol
Koorts	cave maskeren temperatuursverhoging bij paracetamol

Androgenen

Levertoxiciteit	controle leverfuncties bij langdurig gebruik van androgenen, hetgeen zeer uitzonderlijk zal zijn. Dan tevens regelmatig echografie van de lever gezien de kans op het ontwikkelen van adenomen, hepatomen of hepatocellulair carcinomen.
Hypertensie	bloeddruk controle

Algemene maatregelen

Pneumocystis infectie	cotrimoxazol profylaxe 3 dagen/week, 3/15 mg/kg 1dd gift op 3 aaneengesloten dagen bij langdurige lymfopenie
Transfusies	Raadpleeg CBO richtlijn. Indicatie voor bestraalde bloedproducten kan van toepassing zijn bij lymfopenie of na allogene stamceltransplantatie.
Infertiliteit	semenpreservatie igv stamceltransplantatie, de kans op infertiliteit bij jongens met Fanconi anemie is aanzienlijk. Bij meisjes kan fertiliteitspreservatie overwogen worden, de ethische implicaties van een beperkte levensverwachting kunnen een rol spelen.
Neutropenie en koorts	start breed spectrum antibiotica indien de temperatuur een aantal uur achtereen > 38,5 °C is Overweeg een hydrocortison stress schema indien de patiënt veel steroïden heeft gehad in het recente verleden. Overweeg gamma globuline substitutie op geleide van de spiegel
Stamceltransplantatie	na de stamceltransplantatie zijn aanvullende supportive care maatregelen nodig. Deze verschillen per soort transplantaat e.d. en zullen dus per patiënt verschillen
Infectie profylaxe	overweeg SDD en schimmel / gist profylaxe bij langdurige neutropenie.

REFERENTIES

1. Butturini A, Gale RP, Verlander PC et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994;84:1650-1655.
2. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi's anemia. *Blood* 2003;101:822-826.
3. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003;97:425-440.
4. Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia - clinical and molecular aspects. *Br.J.Haematol.* 2004;126:176-191.
5. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001;107:744-754.
6. Faivre L, Guardiola P, Lewis C et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood* 2000;96:4064-4070.
7. Meetei AR, Medhurst AL, Ling C et al. A DNA translocase homologous to an ancient DNA repair protein is defective in Fanconi anemia. *Nat.Genet.* 2005
8. Levitus M, Rooimans MA, Steltenpool J et al. Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. *Blood* 2004;103:2498-2503.
9. Levitus M, Waisfisz Q, Godthelp B et al. The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. *Nat.Genet.* 2005;in press:
10. Levran O, Attwooll C, Henry R et al. The BRCA1 interacting helicase BACH1/BRIP1 is deficient in Fanconi anemia. *Nat.Genet.* 2005
11. Meetei AR, Levitus M, Xue Y et al. X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. *Nat.Genet.* 2004;36:1219-1224.
12. Meetei AR, Levitus M, Xue Y et al. X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. *Nat.Genet.* 2004;36:1219-1224.
13. Joenje H. Fanconi anaemia complementation groups in Germany and The Netherlands. European Fanconi Anaemia Research group. *Hum.Genet.* 1996;97:280-282.
14. Butturini A, Gale RP, Verlander PC et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994;84:1650-1655.
15. Butturini A, Gale RP, Verlander PC et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994;84:1650-1655.
16. Kutler DI, Singh B, Satagopan J et al. A 20 year perspective of the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003;101:1249-1256.
17. Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia - clinical and molecular aspects. *Br.J.Haematol.* 2004;126:176-191.
18. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003;97:425-440.
19. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005;105:67-73.
20. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001;107:744-754.
21. Gennery AR, Slatter MA, Bhattacharya A et al. The clinical and biological overlap between Nijmegen Breakage Syndrome and Fanconi anemia. *Clin.Immunol.* 2004;113:214-219.
22. Soulier J, Leblanc T, Larghero J et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi Anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood* 2004;:

Protocol Fanconi Anemie

23. Alter BP, Joenje H, Oostra AB, Pals G. Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2005;131:635-639.
24. Seyschab H, Friedl R, Sun Y et al. Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia. *Blood* 1995;85:2233-2237.
25. Shimamura A, de Oca RM, Svenson JL et al. A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood* 2002;100:4649-4654.
26. Gregory JJ, Jr., Wagner JE, Verlander PC et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2001;98:2532-2537.
27. Alter BP, Joenje H, Oostra AB, Pals G. Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2005;131:635-639.
28. Faivre L, Guardiola P, Lewis C et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood* 2000;96:4064-4070.
29. Offit K, Levran O, Mullaney B et al. Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J.Natl.Cancer Inst.* 2003;95:1548-1551.
30. Wagner JE, Tolar J, Levran O et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 2004;103:3226-3229.
31. Narod SA, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2005;23:1656-1663.
32. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat.Rev.Cancer* 2004;4:814-819.
33. Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia - clinical and molecular aspects. *Br.J.Haematol.* 2004;126:176-191.
34. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003;97:425-440.
35. Guardiola P, Socie G, Li X et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004;103:73-77.
36. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995;86:2856-2862.
37. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005;105:67-73.
38. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995;86:2856-2862.
39. Guardiola P, Socie G, Li X et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004;103:73-77.
40. Kohli-Kumar M, Morris C, DeLaat C et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia using matched sibling donors. *Blood* 1994;84:2050-2054.
41. Dufour C, Rondelli R, Locatelli F et al. Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *Br.J.Haematol.* 2001;112:796-805.
42. Berger R, Bernheim A, Gluckman E, Gisselbrecht C. In vitro effect of cyclophosphamide metabolites on chromosomes of Fanconi anaemia patients. *Br.J.Haematol.* 1980;45:565-568.
43. Gluckman E, Devergie A, Dutreix J. Radiosensitivity in Fanconi anaemia: application to the conditioning regimen for bone marrow transplantation. *Br.J.Haematol.* 1983;54:431-440.
44. Tan PL, Wagner JE, Auerbach AD et al. Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatr.Blood Cancer* 2005

Protocol Fanconi Anemie

45. Tan PL, Wagner JE, Auerbach AD et al. Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatr.Blood Cancer* 2005
46. Guardiola P, Socie G, Li X et al. Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004;103:73-77.
47. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2000;95:422-429.
48. Zwaan ChM, Van Weel-Sipman MH, Fibbe WE, Oudshoorn M, Vossen JM. Unrelated donor bone marrow transplantation in Fanconi anaemia: the Leiden experience. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21:447-453.
49. MacMillan ML, Auerbach AD, Davies SM et al. Haematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anaemia using alternate donors: results of a total body irradiation dose escalation trial. *Br.J.Haematol.* 2000;109:121-129.
50. Boulad F, Gillio A, Small TN et al. Stem cell transplantation for the treatment of Fanconi anaemia using a fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted related HLA-mismatched peripheral blood stem cell grafts. *Br.J.Haematol.* 2000;111:1153-1157.
51. Boulad F, Auerbach AD, Kernan NA et al. Fludarabine based cytoreductive regimen and T-cell depleted grafts from unrelated or mismatched related donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi Anemia [abstract]. *Blood* 2004;104:592a.
52. Wagner JE, Eapen M, Harris R, MacMillan ML, Auerbach AD. Unrelated donor transplantation for Fanconi Anemia: analysis of prognostic factors impacting engraftment and survival [abstract]. *Blood* 2004;104:235a.
53. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised controlled trial *Lancet* 2006, 367: 1247-55.
54. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006, 95: 1459 – 66
55. Larghero J, Marolleau JP, Soulier J et al. Hematopoietic progenitor cell harvest and functionality in Fanconi anemia patients. *Blood* 2002;100:3051.
56. Croop JM, Cooper R, Fernandez C et al. Mobilization and collection of peripheral blood CD34+ cells from patients with Fanconi anemia. *Blood* 2001;98:2917-2921.
57. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I et al. Results of unrelated cord blood transplants in Fanconi anemia [abstract]. *Blood* 2004;104:590a.
58. Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, Ramsay NK, Wagner JE. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood* 2004;103:1147-1151.
59. Guardiola P, Kurre P, Vlad A et al. Effective graft-versus-leukaemia effect after allogeneic stem cell transplantation using reduced-intensity preparative regimens in Fanconi anaemia patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia. *Br.J.Haematol.* 2003;122:806-809.
60. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003;97:425-440.
61. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA et al. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet.Cytogenet.* 2000;117:125-131.
62. Alter BP, Scalise A, McCombs J, Najfeld V. Clonal chromosomal abnormalities in Fanconi's anaemia: what do they really mean? *Br.J.Haematol.* 1993;85:627-630.
63. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA et al. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet.Cytogenet.* 2000;117:125-131.

Protocol Fanconi Anemie

64. Maarek O, Jonveaux P, Le Coniat M, Derre J, Berger R. Fanconi anemia and bone marrow clonal chromosome abnormalities. *Leukemia* 1996;10:1700-1704.
65. Tonnes H, Huber S, Kuhl JS et al. Clonal chromosome aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 2003;101:3872-3874.
66. Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia - clinical and molecular aspects. *Br.J.Haematol.* 2004;126:176-191.
67. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am.J.Hematol.* 2004;77:257-267.
68. Fanconi Anemia, standards for clinical care. Eugene, Oregon, USA; 2003.
69. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003;97:425-440.
70. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005;105:67-73.
71. Kutler DI, Wreesmann VB, Goberdhan A et al. Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J.Natl.Cancer Inst.* 2003;95:1718-1721.
72. van Zeeburg HJ, Snijders PJ, Joenje H, Brakenhoff RH. Re: Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J.Natl.Cancer Inst.* 2004;96:968-969.
73. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001;107:744-754.
74. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001;107:744-754.
75. Peffault de la Tour R, Porcher R, Dalle JH et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood* 2013; 122: 4279-86.
76. Faubion S, Kuhle CL, Shuster LT et al. Long term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric* 2015; 18: 483-91
77. Zeeburg van HJ, Snijders PJ, Wu T et al. Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1649-53