PNH diagnostikos, gydymo ir pacientų stebėsenos algoritmas

1. Įžanga

1.1 Apibrėžimas

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija (PNH) yra reta, įgyta kloninė kamieninių kraujodaros ląstelių liga, priskiriama kaulų čiulpų nepakankamumo sindromams. Liga pasižymi kintančia klinikine eiga ir yra būdinga intravaskuline hemolize, trombofilija su trombozėmis tipinėse ir netipinėse vietose bei įvairaus laipsnio citopenija.[1, 2]

1.2 Epidemiologija

PNH yra labai reta liga, kurios paplitimas, manoma, siekia iki 16 atvejų 1 milijonui gyventojų, o sergamumas yra apie 1,3 atvejo 1 milijonui asmenų* (duomenys iš JK ir Prancūzijos). Lietuvoje patikimų klinikinių duomenų nėra. Dėl klinikinio heterogeniškumo galima manyti, kad liga dažnai lieka neatpažinta arba nediagnozuojama.[3]

1.3 Etiologija ir patogenezė

Paroksizminės naktinės hemoglobinurijos priežastis yra mutacija X chromosomoje esančiame *PIG-A* gene, sutrikdanti glikozilfosfatidilinozitolio (GPI) inkaro molekulės biosintezę[4]. Retais atvejais GPI trūkumas atsiranda dėl paveldimų mutacijų autosominiuose genuose, pavyzdžiui, PIG-T, kai antrasis alelis inaktyvuojamas papildoma somatine mutacija, todėl visas biosintezės etapas nutrūksta ir atsiranda PNH fenotipas[5, 6]. GPI trūkumai nustatomi kaulų čiulpų multipotentinėse kamieninėse ląstelėse[7, 8]. Įgytos somatinės mutacijos paveikia ne visas kaulų čiulpų kamienines ląsteles, todėl susidaro mozaikinė situacija. Labai maži GPI trūkumą turinčių ląstelių kiekiai su atitinkama mutacija gali būti aptikti ir sveikiems asmenims, naudojant didelės skiriamosios gebos aptikimo metodus[9]. Taip pat literatūroje aprašyti kiti patofiziologiniai mechanizmai: autoimuninis GPI+ nemutavusių kamieninių ląstelių išeikvojimas su antriniu GPI trūkumą turinčių PNH kamieninių ląstelių susikaupimu[10]. Be to, pastebėta, kad PNH pacientų GPI trūkumą turinčios ląstelės turi vidinį augimo pranašumą dėl citogenetinių pokyčių, tad šios ląstelės įgauna kloninį dominavimą kaulų čiulpuose[11]. Naujausi tyrimai naudojant naujos kartos sekoskaitą (NGS) parodė, kad kloninės ekspansijos mechanizmas daugumai PNH pacientų yra daug sudėtingesnis. Be būdingų *PIG-A* mutacijų, PNH pacientams randamos ir kitos somatinės mutacijos mieloidiniuose genuose (aktyvuojančios mutacijos), panašios į tas, kurios aptinkamos kitose mieloidinėse ligose [12], taip pat mutacijos genuose, susijusiuose su imuniniu atpažinimu, pavyzdžiui, HLA molekulėse („imuninio pabėgimo mutacijos“). Tyrimai apie šių individualiai mutavusių konkuruojančių klonų kiekybinį pasiskirstymą

parodė, kad kaulų čiulpuose PNH pacientams paprastai yra sudėtinga kloninė hierarchija, kurią sukelia mieloidinių pirmtakų ląstelių ir imuninės sistemos sąveika[13].

Atsiradus GPI trūkumui, reikšmingoje dalyje periferinių kraujo ląstelių nėra komplimentą reguliuojančių baltymų, ypač CD55 (angl. :*decay accelerating factor,* DAF) ir CD59 (angl.: *membrane inhibitor of reactive lysis,* MIRL) . Komplemento aktyvacijos atveju eritrocitai tampa itin jautrūs terminalinei komplemento sistemos sukeltai lizei, nes trūksta paviršinių molekulių, apsaugančių nuo šios reakcijos. Manoma, kad dauguma PNH specifinių simptomų išsivysto būtent dėl CD59 stokos, nes ji yra centrinis membranos atakos komplekso (MAC) reguliatorius[14].

2. Simptomai

2.1 Hemolizė ir hemoglobinurija

Nors klasikinis PNH požymis yra hemoglobinurija, pasireiškianti tamsiai ruda šlapimo spalva, ypač ryte, tačiau pirminės diagnozės metu apie ją mini tik ~26 % pacientų. Daugelis PNH pacientų neturi kliniškai akivaizdžios hemoglobinurijos arba patiria tik epizodinius atvejus, kurie nesusiję su dienos ar nakties ritmu. Tačiau yra koreliacija tarp hemoglobinurijos pasireiškimo ir PNH klono dydžio, t. y. GPI trūkumą turinčių ląstelių proporcijos kraujyje. Klasikiniai lėtinės hemolizinės anemijos požymiai yra silpnumas, nuovargis ir dusulys fizinio krūvio metu. Nuovargio sunkumas tiesiogiai nepriklauso nuo anemijos laipsnio, bet labiau susijęs su hemolizės intensyvumu ir PNH klono dydžiu. Nenormalus azoto oksido (NO) sumažėjimas koreliuoja su intravaskuline hemolize, dėl NO sunaudojimo hemoglobino metabolizacijos į methemoglobiną procese. Taip pat išsiskiria eritrocitinė arginazė, kuri sumažina arginino kiekį kaip pradinę medžiagą de novo NO gamybai.[15] Tai sukelia endotelio disfunkciją ir trombocitų aktyvaciją. PNH pacientų nuovargio simptomai taip pat gali būti susiję su NO trūkumu[15].

2.2 Trombofilija

Tromboemboliniai reiškiniai yra svarbiausia PNH komplikacija ir pagrindinė šios ligos sukeltos ligotumo bei mirtingumo priežastis[3]. NO mažėjimas laikomas viena iš trombofilijos priežasčių, tačiau taip pat buvo nustatyti koaguliaciją aktyvuojantys veiksniai: eritrocitų mikrovezikulės ir net ADAMTS13 slopinimas. Visgi nė vienas iš šių veiksnių atskirai nepaaiškina padidėjusios trombozės rizikos pacientams, sergantiems PNH[16, 17]. Didelė dalis negydomų komplemento inhibitoriais PNH pacientų patiria trombozes,

dažniausiai veninėje sistemoje, bet gali pasitaikyti ir arterinėse kraujagyslėse (pvz., miokardo infarktas, insultas). Trombozės dažnis koreliuoja su hemolizės ir hemoglobinurijos simptomais. Pilvo ir krūtinės skausmai, dusulys bei hemoglobinurija gali būti ankstyvi artėjančios trombozės požymiai[18]. Veninės trombozės PNH pacientams pasireiškia tipinėse ir netipinėse vietose, tokiose kaip pilvo venos, ypač vidaus organų, kepenų, smegenų ar odos venos.

Tromboembolija taip pat gali pasitaikyti arterijose, sukelti insultą, miokardo infarktą, visceralinį ar tinklainės kraujagyslių užsikimšimą. Kai kuriose kohortose (pvz., Pietų Korėjos) arterinių trombembolijų dalis siekė net 39 % visų atvejų[19], tačiau kitose populiacijose šis rodiklis paprastai mažesnis. Vis dėlto PNH turėtų būti įtarta ir arterinių įvykių atveju, jei nėra buvusios kraujagyslių ligos.

2.3 Kraujodaros nepakankamumas arba AA-PNH sindromas

Aplastinė anemija (AA) ir PNH glaudžiai susijusios patofiziologija ir klinikiniais požymiais:

1. Priklausomai nuo pradinio PNH klono dydžio, klinikinės PNH rizika pacientams, sergantiems įgyta AA, yra apie 15–25 [20]%.
2. Diagnozės metu daugiau kaip 50 % pacientų, sergančių AA, aptinkama nedidelė ar vidutinio dydžio GPI trūkumą turinti populiacija, naudojant tėkmės citometriją.[21]
3. PNH klonas pacientams, sergantiems aplastine anemija, laikomas imunologiškai sukeltos kaulų čiulpų nepakankamumo (įgytos aplastinės anemijos) požymiu.[21]
4. 10-20 % AA pacientų laikui bėgant išsivysto išreikšta hemolizinė PNH, dažnai praėjus daugeliui metų po imunosupresinės terapijos.[22]
5. Maždaug 20 % PNH pacientų diagnozės metu jau turi citogenetinių pažeidimų, tačiau jie ne visada lemia leukemijos vystymąsi.[23]
6. Skirtumas tarp PNH su ribota kaulų čiulpų regeneracija ir PNH MDS (mielodisplazijos) fone nustatomas pagal citogenetinius tyrimus, o ne tik pagal morfologiją[23, 26].
7. Alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija gali užkirsti kelią antriniam PNH išsivystymui pacientams, sergantiems aplastine anemija.

Apibendrinant, įgyta aplastinė anemija natūraliai gali pereiti į antrines klonines ligas, tokias kaip PNH ar MDS.

2.4 Inkstų pažeidimai

Inkstų veiklos sutrikimai aptinkami maždaug dviejuose trečdaliuose visų PNH pacientų, 21 % jų – jau pažengusiose ligos stadijose[3]. Grįžtamas inkstų funkcijos sutrikimas, kuris pasireiškia įtekamųjų arteriolių vazospazmu, turi būti atskirtas nuo inkstų parenchimos pažeidimo, kai pažeidžiamos kanalėliai. Grįžtamasis inkstų funkcijos sutrikimas susijęs su padidėjusiu azoto oksido (NO) irimu dėl intravaskulinės hemolizės. Dėl to suprastėja endotelinių bei lygiųjų raumenų ląstelių funkcija kraujagyslių sienelėje, išsivysto vaskulopatija ir vazospazmas. Tuo tarpu inkstų parenchimos pažeidimas PNH pacientams siejamas su hemosiderino kaupimusi proksimaliniuose kanalėliuose ir mikrokraujagyslių tromboze. Kliniškai dažniausiai stebimas laipsniškas kreatinino klirenso mažėjimas, rodantis progresuojantį inkstų funkcijos blogėjimą[24].

2.5 Plaučių pažeidimai

Dažnas klinikinis simptomas pacientams, sergantiems hemolizine PNH, yra dusulys, kuris nėra susijęs vien tik su pasireiškusia anemija. Intravaskulinė hemolizė sunaudoja reikšmingą NO kiekį, dėl to gali vystytis ryški plautinė hipertenzija. Tai patvirtina padidėjęs pro-BNP rodiklis – dešiniojo skilvelio disfunkcijos žymuo [25] bei tiesiogiai nustatyta širdies ar plaučių funkcijos patologija. Taigi, plaučių hipertenzijos vystymąsį, be anemijos, lemia tiek pasikartojančios tromboembolijos, tiek tiesioginis hemolizės sukelto NO trūkumo poveikis.

2.6 Nespecifiniai klinikiniai požymiai

Be specifinių požymių, pasitaiko laikini stemplės spazmai, krūtinės skausmas, pykinimas ir rijimo sunkumai, pastarieji ypač susiję su hemoliziniais epizodais. Vyrams kartais pasireiškia erekcijos disfunkcija. Hemolizės krizių metu gali būti vidutinio ar stipraus intensyvumo skausmai (nugaros, galvos, raumenų, pilvo). Daugumą šių simptomų galima sumažinti gydant komplemento inhibitoriais[26].

2.7 Nuovargis

Vienas pagrindinių simptomų PNH atveju – stiprus nuovargis, apie kurį įvairiose pacientų grupėse pranešė > 80 % sergančiųjų [27]. Nuovargio intensyvumas tiesiogiai nepriklauso nuo anemijos laipsnio, tačiau pastebėta, kad pacientams, kuriems normalizuojamas hemoglobino kiekis, nusiskundimai nuovargiu būna mažesni[28-31]. Šis simptomas gali pasireikšti ir gydant C5 inhibitoriais, ypač pacientams, kuriems gydymo C5 inhibitoriais metu išsivysto kliniškai reikšminga ekstravaskulinė hemolizė. Nuovargio patogenezė šiuo metu nėra pilnai suprasta: viena vertus, hemolizės aktyvumas pats gali paaiškinti simptomus (ypač esant dideliam absoliučiam retikulocitų kiekiui), kita vertus, pats komplemento aktyvavimas gali būti susijęs su reikšmingu nuovargiu.

Nuovargis pasireiškia kaip fizinis, bet taip pat ir kognityvinis sutrikimas. Pacientai apibūdina tai kaip „išjungimo“ būseną, kuri iš esmės paveikia socialinį gyvenimą, gebėjimą dirbti,

laisvalaikį ir sukelia papildomą psichologinį stresą bei mažina gyvenimo kokybę[32]. Todėl tai reikalauja ypatingo gydytojų dėmesio ir rūpesčio. Nuovargio vertinimas turėtų būti įtrauktas į sprendimo dėl paciento gydymo procesą.

Nuovargis gali išsivystyti palaipsniui. Pacientai kartais pripranta prie sumažėjusio darbingumo. Todėl prasminga reguliariai registruoti gyvenimo kokybę nuo gydymo pradžios, naudojant tinkamus klausimynus. FACIT (nuovargio balas) ir AA/PNH QLQ-54 [33, 34] yra tinkami nuovargio ir gyvenimo kokybės pokyčiams nustatyti.

Apskritai jau esant ≥10 % PNH klono dydžiui galima tikėtis reikšmingos su nuovargiu susijusios ligos naštos.[27]

3. Diagnostika

Diagnostinis tyrimas įtariant PNH turėtų apimti šiuos veiksmus (1 ir 2 lentelės)[26].

1 lentelė: Pagrindinė diagnostika įtariant PNH

Tyrimai	**Pastabos**
Anamnezė	Išsami šeimos ir asmeninė anamnezė, siekiant nustatyti, ar galima įtarti įgytą sutrikimą, ar yra požymių, rodančių įgimtas diferencines diagnozes, pvz., membranopatijas, fermentopatijas ir kt. Renkant asmeninę anamnezę reikia papildomai apklausti apie PNH būdingus simptomus: anemijos požymius, nuovargį, dusulį, pasikeitusią šlapimo spalvą, pasikartojančius pilvo skausmus, disfagiją, galvos skausmus, erekcijos sutrikimus, tromboembolijų epizodus, kraujavimo požymius.
Fizinis tyrimas	Anemijos požymiai, gelta, ūmių ar buvusių trombozių požymiai, kraujavimo požymiai, retais atvejais įgimtos anomalijos (kaip įgimtos AA atveju), blužnies padidėjimas.
Laboratoriniai tyrimai [21]	Bendrasis hematologinis tyrimas su automatizuota ≥5 dalių leukograma ir citomorfologiniu kraujo tepinėlio tyrimu, retikulocitų automatizuotas tyrimas, eritrocitų morfologija, ypač atkreipiant dėmesį į šistocitus, siekiant diferencijuoti trombozinę mikroangiopatiją (TMA).

	Hemolizės parametrai: • Būtina: LDH; bendras (veninis) bilirubinas, tiesioginis bilirubinas, haptoglobinas, tiesioginė Kumbso reakcija. • Papildoma: haptoglobinas, automatizuotas juostelinis šlapimo tyrimas, kombinuojamas su mikroskopiniu šlapimo tyrimu, hemoglobinui šlapime nustatyti. • Pasirinktinai: laisvas hemoglobinas serume; hemosiderinas šlapime, kraujo grupė. Didelio jautrumo tekmės citometrijos tyrimas iš periferinio kraujo PNH nustatyti, žr. 3 lentelę.
Kaulų čiulpų diagnostika	Kaulų čiulpų aspirato citologinis tyrimas su ląstelių diferencijavimu, žiediniai sideroblastai, citogenetika, molekulinė genetika (NGS) ir histologija, jei citopenija ryški ir įtariama PNH kitos hematologinės ligos kontekste (ypač AA, MDS).
Sonografija	Viršutinės pilvo dalies sonografija, ypatingą dėmesį skiriant kepenų ir blužnies dydžiui, venų būklei (hepatinė, vartų, blužnies ar žarnyno venų trombozė). Jei įtariama ūminė trombozė – spalvinė doplerinė echoskopija ir kitų sričių angiografija (pvz., smegenų venų).

2 lentelė: Išplėstinė diagnostika įtariant PNH

Tyrimas	**Pastabos**
Laboratoriniai tyrimai	Kreatininas, kreatinino klirensas. Feritinas, geležis, transferinas, transferino prisotinimas, retikulocitų hemoglobinas, tirpus transferino receptorius. Esant feritino vertei >1000 ng/ml, rekomenduojama išsiaiškinti galimą organų pažeidimą dėl geležies perteklių (echokardiografija; skydliaukės funkcijos tyrimai, TSH; jei reikia, kepenų ir inkstų MRT). Folio rūgšties ir vitamino B12 kiekis kraujo plazmoje. Pro-BNP serume dešiniojo skilvelio funkcijai įvertinti.

	Jauniems pacientams, kuriems yra indikacija kamieninių ląstelių transplantacijai: paciento HLA tipo nustatymas ir broliams bei seserims. Esant teigiamai šeimos tromboembolinių įvykių istorijai: trombofilijos tyrimai (Leideno V faktoriaus, protrombino mutacijos, baltymų C, S ir kt.). PIG-A geno genetiniai tyrimai tipinėje diagnostikoje nebūtini – gali būti naudingi tik esant netipiniams klinikiniams ar citometriniams radiniams. [35]

Standartinis metodas PNH būdingiems GPI inkaro defektams aptikti yra didelio jautrumo tekmės citometrijos kraujo ląstelių analizė. PNH tyrimo tikslas – nustatyti, ar veninio kraujo eritrocitų, neutrofilų ir monocitų populiacijose yra baltymų, įprastai besijungiančių prie ląstelės membranoje esančio GFI inkarinio baltymo, ekspresijos pokyčių (sumažėjimo ar visiško netekimo), kurie būdingi PNH. Nustačius PNH, atlikti periodinę žymenų ekspresijos pokyčių stebėseną eritrocituose: stebint ligos progresavimą, gydymo efektą, paskyrus specifinį gydymą, ar atlikus kaulų čiulpų transplantaciją.

Idealiu atveju naudojamas labai jautrus FLAER (fluoresceinu pažymėtas aerolizinas – reagentas, kuris tiesiogiai jungiasi prie GPI inkaro molekulės) [37-39]. Patikimam PNH klono aptikimui turėtų būti parodytas bent dviejų GPI inkarinių žymenų trūkumas arba sumažėjusi ekspresija bent dviejose ląstelių linijose.

3 schemoje išvardytos situacijos turėtų būti priežastis atlikti tėkmės citometrijos analizędėl GPI inkarinių baltymų ekspresijos kraujo ląstelėse.

3 lentelė: Kada indikuotina atlikti tėkmės citometrija: [23, 24]

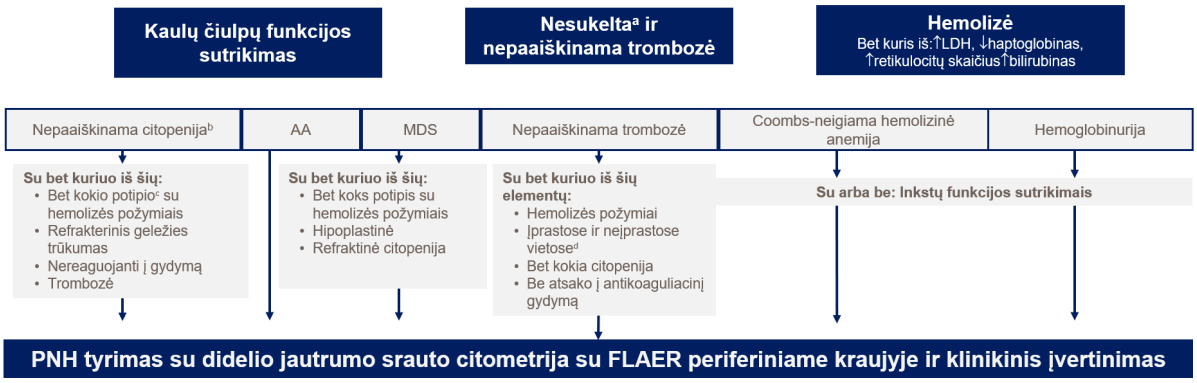
Anemijos simptomai (pvz.: tachikardija, dusulys, galvos skausmas)

Trombozė
Tamsios spalvos šlapimas
Protarpinis pilvo skausmas

Lygiųjų raumenų distonija (dusulys, disfagija, erekcijos disfunkcija, pilvo ir krūtinės skausmas)

kartu su vienu iš žemiau pateiktų reiškinių arba jei pacientui pasireiškia vienas iš šių žemiau pateiktų reiškinių be pirmiau minėto simptomo:

Didelės PNH rizikos grupės



[a]Giliųjų venų trombozė ir (arba) plaučių embolija pacientui, neturinčiam jokių ankstesnių pagrindinių klinikinių venų tromboembolijos rizikos veiksnių, kurių neišprovokavo operacija, trauma, imobilizacija, hormonų terapija (geriamieji kontraceptikai arba pakaitinė hormonų terapija) arba vėžys; [b]Nepaaiškinama išliekanti citopenija pacientui, kuris neatitinka (minimalių) mielodisplazinio sindromo diagnostikos kriterijų; [c]Anemija, neutropenija arba trombocitopenija; [d]Neįprastos trombozės vietos apima kepenų venas (Budd–Chiari sindromas), kitas intraabdominalines venas (vartų, blužnies, splanchines), smegenų veninius sinusus, taip pat paviršines odos (dermos) venas.;
AA, Aplastinė anemija; FLAER, fluoresceinu pažymėtas proaerolizinas; LDH, laktatdehidrogenazė; MDS, mielodisplastiniai sindromai; PNH, paroksizminė naktinė hemoglobinurija; RA, refrakterinė anemija.

• Įgyta, Kumbso neigiama hemolizinė anemija (be mikroangiopatinės hemolizinės anemijos požymių).
• Intravaskulinė hemolizė (haptoglobinas neaptinkamas, hemoglobinurija, padidėjęs laisvas plazmos hemoglobinas).
• Trombozė, jei tenkinamas bent vienas iš šių kriterijų: o Netipinė lokalizacija (galvos smegenų veninių sinusų trombozė, Budd-Chiari sindromas, mezenterinės ar vartų venos arba blužnies, odos venų trombozė). o Trombozės (nepaisant jų lokalizacijos) pacientams, turintiems hemolizinės anemijos požymių (LDH padidėjimas). o Trombozės (nepaisant jų lokalizacijos) kartu su neaiškia citopenija. o Trombozės (nepaisant jų lokalizacijos, įskaitant arterines) nesant rizikos veiksnių.
• Pacientai, turintys nepaaiškinamą geležies stokos anemiją (atmestus kitos priežastys) kartu su hemolizinės anemijos požymiais.
• Diagnozuota arba įtariama AA.
• Diagnozuota arba įtariama mažos rizikos MDS.
• Pasikartojantys neaiškios kilmės pilvo skausmo priepuoliai arba disfagija kartu su hemolizės požymiais.

Tekmės citometrijos analizės pakartotiniai patikrinimai turėtų būti atliekami priklausomai nuo paciento klinikinės būklės. Jei pacientui nustatomi nepaaiškinami PNH simptomai, rekomenduojama bent vieną kartą atlikti rizika pagrįstą vertinimą. Nustačius PNH, tyrimai atliekami kas 6 mėnesius pirmus dvejus metus, o vėliau – kartą per metus, jei visi parametrai išlieka stabilūs. Jei PNH klonas neaptinkamas, tyrimas kartojamas tik tuo atveju, jei simptomai pasikartoja. Pacientams, kuriems anksčiau diagnozuota PNH ir kurių hematologiniai rodikliai yra stabilūs, tyrimus reikia atlikti kasmet, o dažnį didinti, jei rodikliai keičiasi. Jei stebima sutrikusi kaulų čiulpų funkcija, testas atliekamas kasmet, jei rezultatai yra neigiami, ir kas 6 mėnesius, jei rezultatai teigiami.[40] Po alogeninės transplantacijos tekmės citometrijos analizė rekomenduojama kas tris mėnesius, jei chimerizmo analizėje recipientų dalis yra teigiama, kol GPI trūkumą turinti populiacija nebeaptinkama. Jei yra klinikinis įtarimas dėl ligos atsinaujinimo po transplantacijos, analizė taip pat yra naudinga. Po aplastinės anemijos diagnozės stebėjimo metu rekomenduojama kartoti tekmės citometrijos analizę kas dvylika mėnesių, jei nėra reikšmingos hemolizės požymių.

PNH tyrimas netikslingas, kai nustatoma intravaskulinės hemolizės priežastis: teigiama tiesioginė Kumbso reakcija (autoimuninė hemolizinė anemija), kraujo tepinėlyje aptikti šistocitai (mikroangiopatinė hemolizinė anemija), diagnozuota specifinė infekcija (viduląsteliniai parazitai, pvz. maliarijos sukėlėjai).

4 lentelė: Tekmės citometrijos analizė dėl GPI inkarinių baltymų [23, 24]

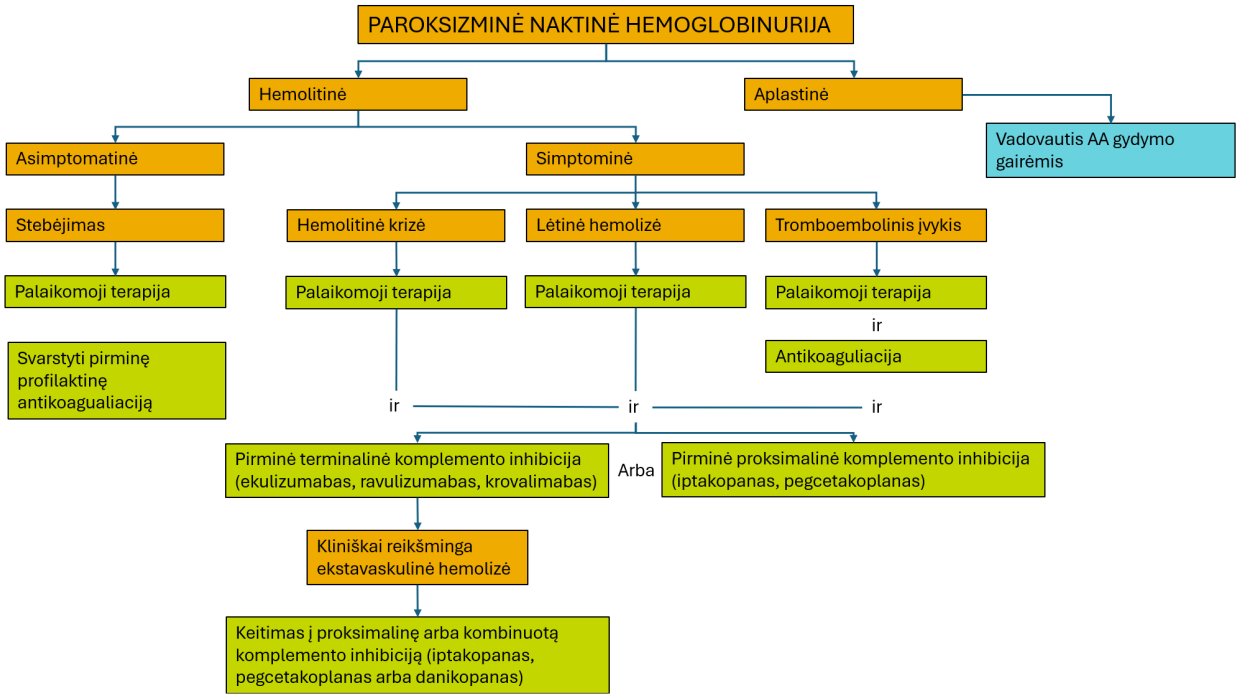
Kriterijus	**Pastabos**
Ėminys/Mėginys	Kraujas
Talpykla	Vakuuminis mėgintuvėlis su K2EDTA
Ėminio/mėginio gabenimo/laikymo sąlygos – stabilumo trukmė	20±5 °C temperatūroje – 8 val. 2-8 °C temperatūroje – 72 val.
Tiriamosios ląstelės	Eritrocitų populiacijoje vertina CD59 žymens ekspresiją (CD59 žymens ekspresijos sumažėjimas – II tipo PNH klonas; CD59

	žymens netekimas – III tipo PNH klonas; PNH klonas (II ir III tipo klonų suma) ir pateikia ląstelių populiacijos dydį procentais (%). Monocitų populiacijoje vertina žymenų ekspresiją (FLAER/CD14/CD157 žymenų ekspresijos sumažėjimas/netekimas) ir pateikia ląstelių populiacijos dydį procentais (%). Neutrofilų populiacijoje vertina žymenų ekspresiją (FLAER/CD24/CD157 žymenų ekspresijos sumažėjimas/netekimas) ir pateikia ląstelių populiacijos dydį procentais (%).
Rezultatai	PNH klono tipai: 1 tipas – normali GFI inkarinio baltymo ekspresija, 2 tipas – dalinė GFI inkarinio baltymo ekspresija, 3 tipas – GFI inkariniai baltymai neekspresuojami. • Jei PNH populiacijos dydis >1%, – aptiktas PNH klonas. • Jei PNH populiacijos dydis 0,1–1%, – aptiktas mažasis PNH klonas. • Jei PNH populiacijos dydis <0,1%, – aptiktos pavienės PNH fenotipo ląstelės • Jei PNH fenotipo ląstelės nesiekia tyrimo jautrumo ribos (LOD), – PNH fenotipo ląstelių neaptikta.
Jautrumas	Įprastiniuose tyrimuose turėtų būti galima aptikti GPI trūkumą turinčią populiaciją nuo 1 % santykinės dalies. Tiriant pacientus, sergančius aplastine anemija, turėtų būti svarstomas jautrumo ribos sumažinimas iki 0,001 %.

4. Gydymas

4.1 Gydymo struktūra

1 paveikslas: Paroksizminės naktinės hemoglobinurijos gydymo algoritmas



4.2 Gydymo būdai

4.2.1 Palaikomoji terapija

4.2.1.1 Bendroji informacija

Šios rekomendacijos iš esmės susijusios su hemolizinės PNH gydymu ir neapima AA su PNH klonu gydymo.

- Esant simptominei anemijai, gali būti taikoma eritrocitų masės transfuzija. Plauti eritrocitų koncentratai nėra nei būtini, nei naudingi[43].
- Rekomenduojama vartoti folio rūgštį per burną (1–5 mg per parą) ir, esant trūkumui, vitamino B12 papildus dėl išaugusios eritropoezės kaulų čiulpuose.
- Geležies papildų galima skirti per burną arba intraveniniu būdu, nustačius trūkumą ir stebint jos atsargas (feritinas, transferino prisotinimas, retikulocitų hemoglobinas). Pacientams, gaunantiems komplemento inhibitorių terapiją, veiksmingai slopinama intravaskulinė hemolizė, todėl geležies praradimas dėl hemoglobinurijos ir hemosiderinurijos sumažėja. Tačiau esant galimam geležies pertekliui, jei reikia, turėtų būti pradėtas geležies šalinimas (ypač esant likusiam perpylimo poreikiui).
- Bakterinės infekcijos turi būti atpažintos anksti ir nuosekliai gydomos antibiotikais, nes infekcijos gali išprovokuoti PNH paūmėjimus su hemolizinėmis krizėmis bei papildomas komplikacijas[44].

- Hemolizinės krizės metu reikia užtikrinti pakankamą skysčių kiekį.

4.2.1.2 Antikoaguliacija

- Po trombozės ilgalaikė arba visą gyvenimą trunkanti antikoaguliacija yra rekomenduojama. Nepaisant veiksmingos antikoaguliacijos, išlieka tromboembolinių įvykių pasikartojimo rizika, todėl daugumai pacientų yra indikuojama komplementą blokuojanti terapija. [45] Jei pacientui toliau taikoma komplemento inhibitorių terapija, antikoaguliaciją galima nutraukti pagal įprastas taisykles, taikomas pacientams po trombozės.[46]
- Pacientams, kurių judrumas ilgą laiką yra ribotas, turėtų būti svarstoma komplementą blokuojančios terapijos pradžia, siekiant išvengti padidėjusios trombofilijos rizikos, nepaisant pakankamos antikoaguliacijos.
- Trombozių gydymas netipinėse vietose, tokiose kaip Budd-Chiari sindromas, turėtų būti atliekamas specializuotame centre, jei reikia, taikant vietinę ar sisteminę fibrinolizės terapiją ir pradedant komplementą blokuojančią terapiją.[46]
- Pirminė profilaktinė antikoaguliacija turėtų būti svarstoma pacientams, kurie negydomi komplementą blokuojančia terapija.
- Tiek kumarinai, tiek heparinai gali būti naudojami terapiniais ir profilaktiniais tikslais. Paskelbti duomenys apie NPA (naujieji peroraliniai antikoaguliantų) vartojimą yra prieinami tik labai mažoms pacientų grupėms, tačiau jų vartojimas, ypač kartu skiriant komplemento inhibitorius, atrodo, duoda panašius rezultatus. [47, 48]

4.2.1.3 Imunosupresinė terapija

- Imunosupresinė terapija nėra indikuojama vien hemolizinės gydymui.
- Gydant aplastinę anemiją (AA), rekomenduojama remtis specialiomis AA gydymo gairėmis. Prieš pradedant terapiją anti-timocitiniu globulinu (ATG), turėtų būti aptarta, ar būtina tęsti komplementą blokuojančią terapiją, nes paprastai dėl esamos aplazijos (nėra arba yra mažai GPI trūkumą turinčių retikulocitų/eritrocitų) indikacijos nebelieka. Tačiau esant reikšmingai PNH ląstelių daliai, komplementą blokuojanti terapija gali būti tęsiama. [49]

4.2.2 Gydomoji terapija

Vienintelis potencialiai visiškai išgydantis PNH gydymo būdas yra alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija. Alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija PNH atveju yra

taikoma, kai pacientui nustatoma sunki aplastinė anemija ir jam jau yra transplantacijos indikacija dėl aplastinės anemijos.

Alogeninės kamieninių ląstelių transplantacijos indikacija gali atsirasti tokiose situacijose kaip antrinis kaulų čiulpų nepakankamumas (panašus į tai, kas stebima esant sunkiai aplastinei anemijai), perėjimas į mielodisplastinį sindromą arba ūmią leukemiją, taip pat esant pasikartojančioms tromboembolinėms komplikacijoms, kurios kartojasi nepaisant taikomos trombozės profilaktikos ir komplemento slopinimo.

Alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija vis dar išlieka susijusi su didele transplantacijos sąlygotų komplikacijų ir mirtingumo rizika, kurią lemia dažni transplantato atmetimo atvejai (ypač taikant įprastinį kondicionavimą), infekcinės komplikacijos bei transplantato prieš šeimininką liga (GVHD) ir trombozė. Ilgalaikis išgyvenamumas po transplantacijos siekia apie 50–60 %. [50-52]

4.2.3 Vaistų terapija

Vien tik PNH klono nustatymas nėra pakankama priežastis pradėti komplemento slopinimo gydymą. Maži PNH klonai yra dažnai randami pacientams, sergantiems kaulų čiulpų nepakankamumu ar aplastine anemija. Komplemento slopinimo gydymas yra pradėjamas esant kliniškai reikšmingai hemolizei, kuri dažniausiai pasireiškia pacientams, turintiems didesnį PNH klono dydį. [40] Svarbu pabrėžti, kad reikšmingos hemolizės diagnozė negali būti nustatoma remiantis vienu fiksuotu rodikliu; įvertinimui būtina atsižvelgti į visumą klinikinių ir laboratorinių parametrų.

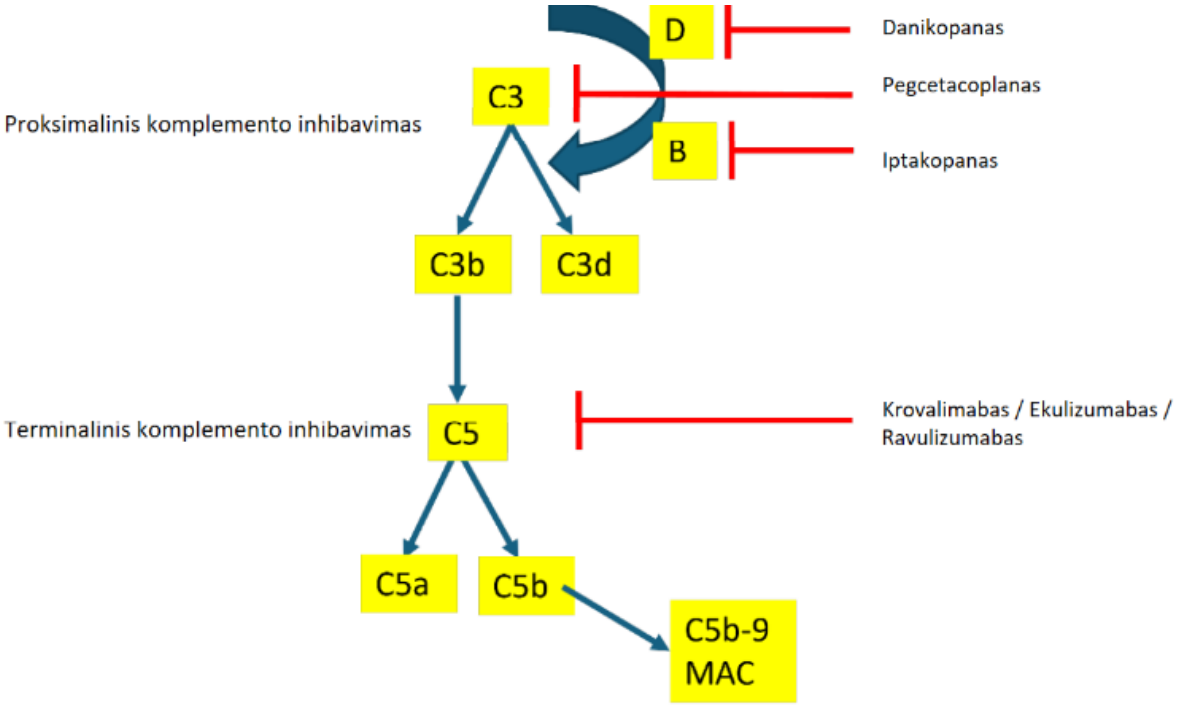
Šiuo metu Lietuvoje yra prieinami šie komplemento inhibitoriai:

Terminaliniai (C5) inhibitoriai:

- Krovalimabas (Piasky®)
- Ekulizumabas (Soliris®, bei biologiniai panašūs Bekemv®, Epysqli®)
- Ravulizumabas (Ultomiris®)

Proksimaliniai inhibitoriai:

- Pegcetacoplanas (Aspaveli®) – C3 inhibitorius
- Danikopanas (Voydeya®) – veikia factorių D, tik kaip pridėtinis gydymas prie C5 inhibitoriaus, esant kliniškai reikšmingai EVH
- Iptacopanas (Fabhalta®) – veikia factorių B



2 paveikslas: Šiuo metu patvirtintų ir prieinamų komplemento inhibitorių taikiniai

4.2.3.1 Komplemento C5 komponento inhibavimas krovalimabu, ekulizumabu ar ravulizumabu

Terminalinio komplemento sistemos slopinimas yra šios terapijos tikslas. Humanizuoti monokloniniai antikūnai – ekulizumabas, ravulizumabas ir krovalimabas – jungiasi prie komplemento faktoriaus C5, neleidžia jam skilti į fragmentus C5a ir C5b, ir taip blokuoja tolesnį terminalinio komplemento komplekso (C5b-9) susidarymą[53-59]. Ravulizumabas sukurtas modifikuojant ekulizumabą, kad pagerėtų farmakokinetinės savybės. Dėl specifinių amino rūgščių pokyčių ravulizumabas pasižymi pH priklausoma C5 disociacija endosomose ir efektyvesniu perdirbimu bei pakartotiniu naudojimu [58-62], o tai pailgina jo pusinės eliminacijos laiką – nuo 11,3 dienos iki 49,7 dienos.

Krovalimabas yra C5 antikūnas, kurio modifikuotas imuninio komplekso izoelektrinis taškas lemia efektyvesnį įsisavinimą pinocitozės būdu ir perdirbimą per neonatalinį Fc receptorių, todėl gydymui pakanka žemesnių antikūno koncentracijų serume. Krovalimabas prisijungia prie C5 kitame epitope nei ekulizumabas ir ravulizumabas, todėl išlieka veiksmingas ir PNH pacientams, turintiems retą C5 variantą Arg885[63, 64].

Dozavimas

Ekulizumabo PNH dozavimo režimą suaugusiems pacientams (≥ 18 metų) sudaro 4 savaičių pradinis etapas, po kurio seka palaikomasis etapas.

Pradinis etapas: pirmąsias 4 savaites 600 mg Soliris sulašinama į veną kas savaitę per 25-45 minutes (35 minutes ± 10 minučių).

Palaikomasis etapas: penktąją savaitę 900 mg Soliris dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes (35 minutes ± 10 minučių), po to 900 mg Soliris dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes (35 minutes ± 10 minučių) kas 14 ± 2 dienas

Rekomenduojamą ravulizumabo dozavimo režimą sudaro įsotinamoji dozė, po kurios leidžiama palaikomosios dozės infuzija į veną. Skiriamos dozės nustatomos remiantis paciento kūno svoriu: įsotinamoji dozė - 2700 mg ≥ 60 kg iki < 100 kg kūno svorio pacientams (≥ 40 iki < 60 kg kūno svorio pacientams= 2400 mg; ≥ 100 kg kūno svorio pacientams = 3000 mg) ir po 2 savaičių palaikomoji terapija 3300 mg ≥ 60 iki < 100 kg kūno svorio pacientams (≥ 40 iki < 60 kg kūno svorio = 3000 mg; ≥ 100 kg kūno svorio = 3600 mg) Suaugusiems pacientams (≥ 18 metų) palaikomąsias dozes reikia skirti kartą per 8 savaites, pradedant praėjus 2 savaitėms nuo įsotinamosios dozės suleidimo. Dozavimo režimas retkarčiais gali skirtis ± 7 dienomis nuo numatytos infuzijos dienos (išskyrus pirmąją palaikomąją ravulizumabo dozę), tačiau tolesnę dozę reikia skirti pagal pradinį grafiką.

Rekomenduojamą krovalimabo dozavimo režimą sudaro viena įsotinamoji dozė, skiriama infuzija į veną (1-ąją dieną), po kurios skiriamos keturios papildomos savaitinės įsotinamosios dozės, leidžiamos po oda (2- ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją dienomis). Palaikomoji dozė pradedama vartoti 29-ąją dieną ir paskui leidžiama po oda kas 4 savaites. Skiriamos dozės priklauso nuo paciento kūno svorio. Pacientai skiriami į <100 kg ir ≥100 kg. Pradinė dozė (1000 mg kūno svoriui <100 kg ir 1500 mg kūno svoriui ≥ 100 kg) skiriama intraveniškai per 60 minučių 1 dieną. 2 dieną jau skiriama 340 mg dozė po oda, taip pat kas savaitę nuo 2 iki 4 savaites. Nuo 5 savaitės 680 mg dozė (= 2 buteliukai po 340 mg) skiriama po oda kas keturias savaites pacientams <100 kg ir 1020 mg (= 3 buteliukai po 340 mg) pacientams ≥100 kg.

Lydinčioji vakcinacija nuo meningokokų yra privaloma gydant komplemento inhibitoriais. Pagal Lietuvos infektologų draugijos suaugusiųjų skiepijimo Lietuvoje rekomendacijos. Be A-W-C-Y štamų vakcinos, taip pat rekomenduojama vakcinacija nuo B meningokokų štamo, paplitusio Centrinėje Europoje, naudojant B grupės meningokokų vakciną (Bexsero® arba Trumenba®). Pirminė antibiotikų profilaktika antibiotikais turi būti skiriama, kol vakcina neskiriama.

4.2.3.2 Rizikos ir problemos, susijusios su komplemento C5 slopinimu

- Dėl terminalinio komplemento kelio slopinimo padidėja infekcijos rizika kapsulę formuojančiomis bakterijomis, ypač meningokokais [66]; todėl gydymo pradžioje turi būti atliekama meningokokinė vakcinacija.
- Jei pasireiškia ūminės meningokokinės infekcijos požymių (ypač karščiavimas, taip pat galvos skausmas su pykinimu ar vėmimu, sprando rigidiškumas, odos bėrimas, sąmonės sutrikimai), būtina nedelsiant išsiaiškinti diagnozę. Be to, esant meningokokinės infekcijos požymiams (staigus karščiavimas, budrumo sutrikimai, kraujotakos nepakankamumas ir kt.), patartina turėti atsarginį gydymo būdą – tai gali būti 750 mg ciprofoksacino arba amoksicilino/klavulano rūgšties dozė.
- Gydant ekulizumabu, ravulizumabu arba krovalimabu, būtina reguliariai tirti kraujo ląstelių kiekį, retikulocitų kiekį, hemolizės rodiklius (ypač LDH ir bilirubiną), geležies apykaitos rodiklius (ypač feritiną), PNH klono dydį, folio rūgštį, vitaminą B12 ir atlikti monospecifinį Kumbso testą, kad būtų nustatytos komplemento faktoriaus C3 sudedamosios dalys ant eritrocitų paviršiaus, kaip ekstravaskulinės hemolizės požymis[67].
- Kliniškai reikšminga hemolizinė krizė pasižymi reikšmingu LDH lygio padidėjimu ir klinikiniais simptomais. Tai gali būti dėl per mažos dozės (farmakokinetinė) arba dėl komplementą stiprinančių sąlygų (farmakodinaminė; pvz., infekcijos, nėštumas).
- Tuo pačiu metu paskyrus hiperimunoglobulinus, sukeltas hiperkatabolizmas gali sumažinti ekulizumabo ir ravulizumabo koncentraciją, todėl gali išsivystyti proveržio hemolizė. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl proveržio hemolizės arba skirti papildomą ekulizumabo ar ravulizumabo dozę.
- Nutraukus ekulizumabo ar ravulizumabo gydymą, būtina atidžiai stebėti kraujo tyrimus ir hemolizės rodiklius, kad būtų galima anksti nustatyti sunkią hemolizę ar su ja susijusias komplikacijas[68].

4.2.3.3 Atsako į C5 inhibitorius gydymą vertinimas

Dėl savo veikimo mechanizmo anti-C5 antikūnai (ekulizumabas, ravulizumabas ir krovalimabas) slopina tik intravaskulinę hemolizę sergant PNH, o ekstravaskulinė hemolizė gydymo metu lieka nepaveikta ir gali lemti nevisišką klinikinį atsaką, ypač esant tokiems veiksniams kaip sunkus kaulų čiulpų nepakankamumas ar CR1 polimorfizmas. Atsakas į gydymą C5 inhibitoriais vertinamas pagal perpylimų poreikį, LDH, hemoglobino lygį ir absoliutų retikulocitų skaičių.

6 lentelė: Galima hematologinio atsako klasifikacija taikant PNH antikomplementinį gydymą

Atsakas	Transfuzijos poreikis	Hemoglobinas	LDH*	Retikulocitai
Pilnas atsakas	Nėra	≥12 g/dl	≤1.5x ULN	**ir** ≤150/nl
Labai geras atsakas	Nėra	≥12 g/dl	>1.5x ULN	**arba** >150/nl
Geras atsakas	Nėra	≥10 g/dl - <12 g/dl	**A. ≤1**.5x ULN **B.** >1.5x ULN	Atmetama, jei AA/BMF
Dalinis atsakas	Nėra/kartais (≤2 per 6 mėnesius)	≥8 g/dl - <10 g/dl	**A. ≤1**.5x ULN **B.** >1.5x ULN	Atmetama, jei AA/BMF
Nedidelis atsakas	Nėra/kartais (≤2 per 6 mėnesius)	<8 g/dl	**A. ≤1**.5x ULN **B.** >1.5x ULN	Atmetama, jei AA/BMF
	Reguliariai (3-4 per 6 mėnesius)	<10 g/dl		
	Sumažinimas ≥50%	<10 g/dl		
Jokio atsakymo	Reguliariai (>6 per 6 mėnesius)	<10 g/dl	**A. ≤1**.5x ULN **B.** >1.5x ULN	Atmetama, jei AA/BMF

Legenda: ULN = Viršutinė normali riba, AA = Aplastinė anemija, BMF = Kaulų čiulpų nepakankamumo sindromas *A. ir B. yra pogrupiai be arba su reikšminga intravaskuline hemolize °Kaulų čiulpų diagnostika ypač rekomenduojama esant retikulocitams žemiau 60/nl ^Pacientams, atsisakantiems EK perpylimo: Mažas atsakas: Hemoglobinas ≥6 g/dl -

<8 g/dl, jokio atsako: Hemoglobinas <6 g/dl .Vertinimui turėtų būti vertinama vidutinė hemoglobino, LDH ir retikulocitų vertė per 6 mėnesius

4.2.3.4 Ekstravaskulinė hemolizė (EVH) pagal terminalinį komplemento slopinimą

Pradėjus taikyti terminalinę komplemento inhibiciją gydant simptominę hemolitinę PNH, pasiektas reikšmingas pacientų išgyvenamumo pagerėjimas. Pagrindinė šio pagerėjimo priežastis yra teigiamas poveikis nenormaliai trombofilijai, kuri daugeliui pacientų yra gyvybiškai pavojinga. Esant veiksmingai terminalinei komplemento inhibicijai, pacientams hemolizė persikelia iš intravaskulinės į ekstravaskulinę. Ši ekstravaskulinė hemolizė kai kuriems pacientams gali tapti kliniškai reikšminga, todėl gali prireikti pereiti prie (arba pridėti) proksimalinės komplemento inhibicijos.

Šio komplemento aktyvumo persiskirstymo priežastis yra proksimalinės komplemento kaskados produktų kaupimasis GPI trūkstančiuose eritrocituose, kurie dėl C5 inhibicijos yra apsaugoti, tačiau neturi terminalinio komplemento reguliatoriaus CD59 molekulės ir proksimalinės kaskados reguliatoriaus CD55 molekulės. Kai medikamentais naudojami terminaliniai komplemento inhibitoriai, defektinių eritrocitų paviršiuje aptinkami C3 fragmentų produktai – C3d ir C3c. Tai sudaro sąlygas šių ląstelių opsonizacijai ir pašalinimui makrofagais, kurie turi atitinkamus komplemento receptorius ir daugiausiai randami kepenyse (Kupferio ląstelės) [69, 70]. Skirtingai nuo intravaskulinės hemolizės (IVH), šis procesas daugiausia vyksta už kraujagyslių ribų.

Apie trečdaliui pacientų reikšminga ekstravaskulinė hemolizė (EVH) sukelia ryškius simptomus, tokius kaip nuolatinė anemija, neretai pereinanti iki nuolatinės kraujo perpylimų priklausomybės, retikulocitozė ir akivaizdžiai susijęs bendros būklės pablogėjimas bei ryškus nuovargis[40]. Vertinant nuolatinę anemiją esant terminaliniam komplemento slopinimui, būtina diferencijuoti kaulų čiulpų nepakankamumą ir galimus nuolatinius hemolizinės krizės reiškinius. Veiksniai, skatinantys EVH išraiškos laipsnį, yra genetiniai komplemento receptoriaus 1 (CR1) ant eritrocitų ir komplemento komponento 3 (C3) variantai[71]. Visgi reikia pažymėti, kad ekstravaskulinės hemolizės pasireiškimas yra labiau kiekybinis skirtumas. Minimali EVH esant terminaliniam komplemento slopinimui gali pasireikšti ir žemiau aptikimo ribos. Pavyzdžiui, C3c ir C3d produktus galima nustatyti žemesniu tankiu tėkmės citometrijos būdu mažiau simptominiams pacientams, gydomiems terminaliniais komplemento inhibitoriais.

4.2.3.5 Proksimaliniai komplemento kaskados inhibitoriai

Danikopanas – mažos molekulės junginys, turintis didelį afinitetą komplemento D faktoriui, kuris dalyvauja proksimalinės komplemento kaskados aktyvinimo grandinėje. Kaip D faktoriaus inhibitorius, danikopanas vartojamas per burną tris kartus per dieną kaip papildomas gydymas šalia jau taikomos C5 inhibitorių – ekulizumabo arba ravulizumabo – terapijos. Pacientams, kuriems, nepaisant terminalinio komplemento slopinimo, stebėta hemoglobino koncentracija ≤9,5 g/dL su ryškia retikulocitoze, papildomas danikopano vartojimas lėmė reikšmingą hemoglobino kiekio pagerėjimą ir atsisakymą kraujo perpylimų[72–74]. Kombinuotas gydymas taip pat reikšmingai pagerino bendrą būklę ir sumažino nuovargį. Dėl didelės D faktoriaus molekulių apykaitos kraujo plazmoje danikopaną būtina vartoti tris kartus per dieną. Atliktuose klinikiniuose tyrimuose pacientai patyrė didelį gyvenimo kokybės pagerėjimą. Dėl tęstinės terapijos su terminaliniu inhibitoriumi (ekulizumabu ar ravulizumabu), šis terapijos variantas yra santykinai saugus dėl potencialios proveržio hemolizės. Tai reiškia, kad net jei danikopano vartojimas per burną yra nereguliarus, sunki proveržio hemolizė nėra tikėtina. Danikopanas yra prieinamas kaip 50 mg ir 100 mg plėvele dengtos tabletės.

- Rekomenduojama pradinė dozė yra 150 mg 3 kartus per dieną kas 8 valandas.
- Priklausomai nuo klinikinio atsako, dozė gali būti padidinta iki 200 mg tris kartus per dieną.

Iptakopanas yra mažos molekulės junginys, kuris prisijungia ir slopina serino proteazės B faktoriaus aktyviąją vietą, veikiančią proksimalinės komplemento kaskados grandinėje. Jis užtikrina pakankamą biologinį prieinamumą, vartojamas per burną. Klinikiniuose tyrimuose pacientai patyrė didelį gyvenimo kokybės pagerėjimą per stebėjimo laikotarpius po perėjimo nuo terminalinio komplemento inhibavimo. Visiškas vidutinio retikulocitų skaičiaus normalizavimas ir GPI trūkumą turinčių eritrocitų dalies susilyginimas su neutrofilų ir monocitų dalimi gydymo iptakopanu metu rodo veiksmingą hemolizės slopinimą. Ypač atsižvelgiant į kartais labai didelį GPI trūkstančių eritrocitų kiekį, būtinas pacientų įsitraukimas ir laikymasis gydymo režimo, kad vaistas būtų vartojamas reguliariai, siekiant išvengti sunkių proveržio hemolizių dėl netinkamo vaisto vartojimo.

- Iptakopanas yra 200 mg kapsulė, vartojama du kartus per dieną kas 12 valandų. Pacientams, pereinantiems nuo ekulizumabo prie iptakopano, gydymas iptakopanu neturėtų būti pradėtas vėliau nei 1 savaitę po paskutinės ekulizumabo dozės. Pacientams, pereinantiems nuo ravulizumabo prie iptakopano, gydymas iptakopanu turėtų būti pradėtas ne vėliau kaip po 6 savaičių, bet pageidautina po 4 savaičių po paskutinės ravulizumabo dozės.

- Iptakopano pusinės eliminacijos laikas (t½) po 200 mg iptakopano vartojimo du kartus per dieną pusiausvyros būsenoje yra maždaug 25 valandos.

Pegcetakoplanas – tiesioginis C3 ir C3b inhibitorius, kurie kartu su fragmentu Bb ir properdinu sudaro C5 konvertazę iš alternatyvaus komplemento kelio. Pegcetakoplano dozė yra 1080 mg. Ši dozė skiriama poodiniu būdu, naudojant pompą, įleidžiant 20 ml tirpalo. Šis kiekis suleidžiamas poodiniu būdu per pompą per 30 minučių. Pacientai gali vaistą susileisti patys. Tačiau, norint užtikrinti tęstinumą ir saugumą, būtinas aukštas pacientų įsitraukimas bei atsakingumas vartojant vaistą. Klinikinių tyrimų metu, pereinant nuo terminalinės komplemento kaskados inhibitoriaus prie pegcetakoplano, pasiektas reikšmingas gyvenimo kokybės pagerėjimas.

- Pegcetakoplanas yra 20 ml buteliukuose, kuriuose yra 1 080 mg. Kiekviename buteliuke taip pat yra 820 mg sorbitolio.
- Pegcetakoplanas vartojamas du kartus per savaitę, poodinės infuzijos būdu po 1 080 mg. Ši dozė turi būti suleidžiama pirmąją ir ketvirtąją kiekvienos gydymo savaitės dieną. Per pirmas keturias savaites pereinant nuo terminalinio komplemento inhibitoriaus, pegcetakoplanas skiriamas du kartus per savaitę, papildomai prie esančios C5 inhibitoriaus dozės, siekiant minimizuoti proveržio hemolizės riziką staiga nutraukus gydymą. Šiuo metu šis režimas patvirtintas tik eculizumabui, kuris vartojamas du kartus bendroje įsivedimo fazėje, ir ravulizumabui, kai pegcetakoplano skyrimas prasideda paskutinėmis keturiomis savaitėmis iki kitos ravulizumabo dozės. Pacientai turi nutraukti C5 inhibitorių vartojimą praėjus 4 savaitėms nuo pegcetakoplano pradžios ir toliau gydytis monoterapija su pegcetakoplanu.
- Dozavimo schema prireikus gali būti pakeista į 1 080 mg kas tris dienas
- Tipiškas infuzijos laikas – apie 30 minučių (jei infuzuojama per du taškus) arba apie 60 minučių (per vieną tašką). Infuzija turi būti pradėta iš karto, kai vaistas paruošiamas švirkšte, ir turi būti suleista per 2 valandas nuo paruošimo.
- Vidutinė veiksmingo eliminavimo pusės trukmė (t1/2), apskaičiuota pagal populiacinę farmakokinetiką, yra 8,0 dienos.

4.2.3.6 Būtinos vakcinacijos ir procedūra pradedant terminalinį ir proksimalinį komplemento inhibitorius

Prieš pradedant gydymą visais komplemento kaskados inhibitoriais, būtina patikrinti paciento vakcinacijos statusą. Vakcinacija nuo kapsulę formuojančių bakterijų,

meningokokų (tiek keturvalentė vakcina nuo A, C, W ir Y bakterijų štamų, tiek vakcina nuo B štamo) yra privaloma gydant terminaliniais inhibitoriais. Jei skiriami proksimaliniai inhibitoriai, taip pat būtina vakcinacija nuo pneumokokų (privaloma) ir rekomenduojama vakcinacija nuo Haemophilus influenzae. Kadangi vakcinacija yra privaloma, iki paciento vakcinacijos yra taikoma papildoma antibiotikų profilaktika.

Naudojant arba pereinant nuo terminalinio prie proksimalinio komplemento inhibitoriaus PNH pacientams, papildoma vakcinacija nuo pneumokokų (konjuguota vakcina PCV20, pvz., Apexxnar/Prevenar 20) yra privaloma. Prieš pereinant rekomenduojama ir vakcinacija nuo Haemophilus influenzae tipo b.

4.3 Ypatingos situacijos - Nėštumas

Nėštumas sergantiems PNH pacientams yra susijęs su dideliu motinos ir vaisiaus mirtingumu bei padidėjusia netipinės trombozės rizika (atitinkamai 11,6 % ir 7,2 % [84]), todėl bet kuriuo atveju laikomas didelės rizikos nėštumu [85, 86]. Sėkmingų nėštumų su ekulizumabu atvejai aprašyti straipsniuose; teratogeniškumo duomenų nėra, tačiau tokių atvejų skaičius yra nedidelis. Jei diagnozuojamas nėštumas, gydymo ekulizumabu nutraukti nereikėtų. Jeigu PNH pacientai nori susilaukti vaikų, gydymą ekulizumabu reikėtų vertinti individualiai, atsižvelgiant į visus rizikos veiksnius ir galimas komplikacijas. Gali būti reikalingas dozės koregavimas (iki 900 mg kas savaitę) dėl galimos hemolizės paūmėjimo nėštumo metu. Priešingai nei ekulizumabo atveju, nėra pakankamai duomenų apie ravulizumabo ir visų kitų naujai patvirtintų komplemento inhibitorių vartojimą nėštumo metu. Todėl kol kas šiais vaistais gydyti nėštumo metu ar planuojant genetinę konsultaciją nerekomenduojama.

5. Šaltiniai

1. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr 1995; 120: 1027-1033. DOI:10.1055/s-2008-1055440
2. Wilmanns JC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria first described in 1882 by paul strübing: An example of cooperation between clinical and basic research. Blood 1982; 45: 367-373. DOI:10.1007/BF00320547
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995; 333: 1253-1258. DOI:10.1056/NEJM199511093331904
4. Armstrong C, Schubert J, Ueda E et al. Affected paroxysmal nocturnal hemoglobinuria T lymphocytes harbor a common defect in assembly of N-acetyl-D-glucosamine inositol

phospholipid corresponding to that in class A Thy-1 murine lymphoma mutants. J Biol Chem 1992; 267: 25347-25351
5. Colden MA, Kumar S, Munkhbileg B et al. Insights Into the Emergence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Front Immunol 2021; 12: 830172. DOI:10.3389/fimmu.2021.830172
6. Krawitz PM, Höchsmann B, Murakami Y et al. A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by a germline mutation and a somatic mutation in PIGT. Blood 2013; 122: 1312-1315. DOI:10.1182/blood-2013-01-481499
7. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 1993; 73: 703-711. DOI:10.1016/0092-8674(93)90250-t
8. Oni SB, Osunkoya BO, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. Blood 1970; 36: 145-152
9. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K et al. Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 5209-5214. DOI:10.1073/pnas.96.9.5209
10. Luzzatto L, Risitano AM. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia. Br J Haematol 2018; 182: 758-776. DOI:10.1111/bjh.15443
11. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y et al. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood 2006; 108: 4232-4236. DOI:10.1182/blood-2006-05-025148
12. Shen W, Clemente MJ, Hosono N et al. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Clin Invest 2014; 124: 4529-4538. DOI:10.1172/jci74747
13. Pagliuca S, Gurnari C, Hercus C et al. Molecular landscape of immune pressure and escape in aplastic anemia. Leukemia 2023; 37: 202-211. DOI:10.1038/s41375-022-01723-w
14. Nicholson-Weller A, Spicer DB, Austen KF. Deficiency of the complement regulatory protein, "decay-accelerating factor," on membranes of granulocytes, monocytes, and platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1985; 312: 1091-1097. DOI:10.1056/nejm198504253121704
15. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1990; 323: 1184-1189. DOI:10.1056/nejm199010253231707
16. Rother RP, Bell L, Hillmen P et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. Jama 2005; 293: 1653-1662. DOI:10.1001/jama.293.13.1653
17. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood

2013; 121: 4985-4996; quiz 5105. DOI:10.1182/blood-2012-09-311381
18. Mathieu D, Rahmouni A, Villeneuve P et al. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1995; 85: 3283-3288
19. Lee JW, Jang JH, Kim JS et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. International journal of hematology 2013; 97: 749-757. DOI:10.1007/ s12185-013-1346-4
20. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C et al. Late clonal complications in severe aplastic anemia. Leuk Lymphoma 1994; 12: 167-175. DOI:10.3109/10428199409059587
21. Shah YB, Priore SF, Li Y et al. The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. Blood Adv 2021; 5: 3216-3226.
DOI:10.1182/bloodadvances.2021004201
22. Socié G, Rosenfeld S, Frickhofen N et al. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. Seminars in hematology 2000; 37: 91-101
23. Araten DJ, Swirsky D, Karadimitris A et al. Cytogenetic and morphological abnormalities in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2001; 115: 360-368. DOI:10.1046/ j.1365-2141.2001.03113.x
24. Hillmen P, Elebute M, Kelly R et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2010; 85: 553-559. DOI:10.1002/ajh.21757
25. Hill A, Sapsford RJ, Scally A et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. Br J Haematol 2012; 158: 409-414. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09166.x
26. Parker C, Omine M, Richards S et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005; 106: 3699-3709. DOI:10.1182/blood-2005-04-1717
27. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. Annals of hematology 2020; 99: 1505-1514. DOI:10.1007/s00277-020-04052-z
28. Mulherin BP, Yeh M, Al-Adhami M et al. Normalization of Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan. Drugs R D 2024. doi:10.1007/s40268-024-00463-9. DOI:10.1007/ s40268-024-00463-9

29. Schwartz CE, Borowiec K, Min J et al. Fatigue Item Response among Hemoglobin-Normalized Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: PEGASUS Trial Results at 16 and 48 Weeks. J Clin Med 2024; 13. DOI:10.3390/jcm13061703
30. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L et al. Predictors for improvement in patientreported outcomes: post hoc analysis of a phase 3 randomized, open-label study of eculizumab and ravulizumab in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Annals of hematology 2024; 103: 5-15. DOI:10.1007/s00277-023-05483-0
31. Panse J, Wilson K, Fishman J et al. Fatigue and health-related quality of life in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A post hoc analysis of the pegcetacoplan PEGASUS trial data. European journal of haematology 2023; 111: 72-83. DOI:10.1111/ejh.13969
32. Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN et al. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. J Blood Med 2022; 13: 327-335. DOI:10.2147/JBM.S339660
33. Groth M, Singer S, Niedeggen C et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. Annals of hematology 2017; 96: 171-181. DOI:10.1007/s00277-016-2867-8
34. Niedeggen C, Singer S, Groth M et al. Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-a report on phase III. Annals of hematology 2019; 98: 1547-1559. DOI:10.1007/s00277-019-03681-3
35. Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. Cytometry Part B, Clinical cytometry 2018; 94: 23-48. DOI:10.1002/cyto.b.21610
36. Chan RC, Leung RH, Posadas A et al. High sensitivity 8-color flow cytometry assay for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria granulocyte and monocyte detections. Biomed Rep 2018; 8: 224-234. DOI:10.3892/br.2018.1047
37. Schrezenmeier H, Bettelheim P, Panse J et al. Recommendations for the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a German-Austrian consensus. Laboratoriumsmedizin- Journal of Laboratory Medicine 2011; 35: 315-327. DOI:10.1515/jlm.2011.060
38. Brando B, Gatti A, Preijers F. Flow Cytometric Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pearls and Pitfalls - A Critical Review Article. Ejifcc 2019; 30: 355-370
39. Illingworth AJ, Marinov I, Sutherland DR. Sensitive and accurate identification of PNH clones based on ICCS/ESCCA PNH Consensus Guidelines-A summary. Int J Lab Hematol

2019; 41 Suppl 1: 73-81. DOI:10.1111/ijlh.13011
40. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program 2021; 2021: 143-152. DOI:10.1182/hematology.2021000245
41. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. Nat Med 2006; 12: 682-687. DOI:10.1038/nm1419
42. Leung LL, Morser J. Plasmin as a complement C5 convertase. EBioMedicine 2016; 5: 20-21. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.03.015
43. Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. Transfusion 1989; 29: 681-685. DOI:10.1046/j.1537-2995.1989.29890020439.x
44. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program 2011; 2011: 21-29. DOI:10.1182/asheducation-2011.1.21
45. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007; 110: 4123-4128. DOI:10.1182/blood-2007-06-095646
46. Gerber GF, DeZern AE, Chaturvedi S et al. A 15-year, single institution experience of anticoagulation management in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients on terminal complement inhibition with history of thromboembolism. Am J Hematol 2022; 97: E59- E62. DOI:10.1002/ajh.26414
47. Dragoni F, Chiarotti F, Iori AP et al. Antithrombotic therapy with rivaroxaban in five patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and thrombotic events. Thromb J 2018; 16: 26. DOI:10.1186/s12959-018-0181-5
48. Gurnari C, Awada H, Pagliuca S et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-related thrombosis in the era of novel therapies: a 2043 patient/years analysis. Blood 2024. doi:10.1182/blood.2024023988. DOI:10.1182/blood.2024023988
49. Hill A, de Latour RP, Kulasekararaj AG et al. Concomitant Immunosuppressive Therapy and Eculizumab Use in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An International PNH Registry Analysis. Acta Haematol 2023; 146: 1-13. DOI:10.1159/000526979
50. Cooper JP, Farah RJ, Stevenson PA et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Age of Eculizumab. Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2019; 25: 1331-1339. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.01.033

51. DeZern AE, Jones RJ, Brodsky RA. Eculizumab Bridging before Bone Marrow Transplant for Marrow Failure Disorders Is Safe and Does Not Limit Engraftment. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2018; 24: e26-e30. DOI:10.1016/j.bbmt.2018.07.032
52. Nakamura Y, Takenaka K, Yamazaki H et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. International journal of hematology 2021; 113: 122-127. DOI:10.1007/s12185-020-02982-y
53. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008; 111: 1840-1847. DOI:10.1182/blood-2007-06-094136
54. Hill A, Hillmen P, Richards SJ et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005; 106: 2559-2565. DOI:10.1182/blood-2005-02-0564
55. Hillmen P, Muus P, Roth A et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2013; 162: 62-73. DOI:10.1111/bjh.12347
56. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2006; 355: 1233-1243. DOI:10.1056/NEJMoa061648
57. Hochsmann B, de Fontbrune FS, Lee JW et al. Effect of eculizumab treatment in patients
with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Realworld findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. European journal of haematology 2022; 109: 197-204. DOI:10.1111/ejh.13773
58. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 2019; 133: 540-549. DOI:10.1182/blood-2018-09-876805
59. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood 2019; 133: 530-539. DOI:10.1182/blood-2018-09-876136
60. Kulasekararaj A, Schrezenmeier H, Usuki K et al. Ravulizumab Provides Durable Control of Intravascular Hemolysis and Improves Survival in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Long-Term Follow-up of Study 301 and Comparisons with Patients of the International PNH Registry. Blood 2023; 142: 2714-2714. DOI:10.1182/blood-2023-189150
61. Peffault de Latour R, Brodsky RA, Ortiz S et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of ravulizumab and eculizumab on complement component 5 in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: results of two phase 3 randomized, multicentre studies. Br J Haematol 2020; 191: 476-485. DOI:10.1111/bjh.16711

62. Roth A, Rottinghaus ST, Hill A et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. Blood Adv 2018; 2: 2176-2185. DOI:10.1182/bloodadvances.2018020644
63. Nishimura JI, Usuki K, Ramos J et al. Crovalimab for treatment of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and complement C5 polymorphism: Subanalysis of the phase 1/2 COMPOSER study. Br J Haematol 2022; 198: e46-e50. DOI:10.1111/bjh.18274
64. Roth A, Nishimura JI, Nagy Z et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2020; 135: 912-920. DOI:10.1182/blood.2019003399
65. Nishimura JI, Soubret A, Arase N et al. Mitigating Drug-Target-Drug Complexes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Switch C5 Inhibitors. Clin Pharmacol Ther 2023; 113: 904-915. DOI:10.1002/cpt.2851
66. McNamara LA, Topaz N, Wang X et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66: 734-737. DOI:10.15585/mmwr.mm6627e1
67. Risitano AM, Marotta S, Ricci P et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol 2019; 10: 1157. DOI:10.3389/fimmu.2019.01157
68. Röth A, Hock C, Konik A et al. Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. International journal of hematology 2011; 93: 704-714. DOI:10.1007/s12185-011-0867-y
69. Risitano AM, Notaro R, Marando L et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. Blood 2009; 113: 4094-4100. DOI:10.1182/blood-2008-11-189944
70. Lin Z, Schmidt CQ, Koutsogiannaki S et al. Complement C3dg-mediated erythrophagocytosis: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2015; 126: 891-894. DOI:10.1182/blood-2015-02-625871
71. Rondelli T, Risitano AM, Peffault de Latour R et al. Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2014; 99: 262-266. DOI:10.3324/haematol.2013.090001
72. Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek CI et al. Danicopan As Add-on Therapy to Ravulizumab or Eculizumab Versus Placebo in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Clinically Significant Extravascular Hemolysis: Phase 3 Long-Term Data. Blood 2023; 142: 576-576. DOI:10.1182/blood-2023-189863

73. Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP et al. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. Blood 2021; 138: 1928-1938. DOI:10.1182/blood.2021011388
74. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2021; 106: 3188-3197. DOI:10.3324/haematol.2020.261826
75. Peffault De Latour R, Kulasekararaj A, Scheinberg P et al. Clinical Breakthrough Hemolysis (BTH) during Monotherapy with the Oral Factor B Inhibitor Iptacopan Is Generally Not Severe and Managed without Treatment Discontinuation: 48-Week Data from the Phase III Apply-PNH and Appoint-PNH Trials in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Blood 2023; 142: 1338-1338. DOI:10.1182/blood-2023-179377
76. de Castro CM, Mulherin B, Patriquin CJ et al. Efficacy and Safety Is Maintained in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan for up to 3 Years. Blood 2023; 142: 574-574. DOI:10.1182/blood-2023-181054
77. de Latour RP, Szer J, Weitz IC et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomized, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. The Lancet Haematology 2022; 9: e648-e659. DOI:10.1016/S2352-3026(22)00210-1
78. Griffin M, Kelly R, Brindel I et al. Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2024; 99: 816-823. DOI:10.1002/ajh.27242
79. Hillmen P, Szer J, Weitz I et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal
Hemoglobinuria. N Engl J Med 2021; 384: 1028-1037. DOI:10.1056/NEJMoa2029073
80. Dingli D, De Castro Iii C, Koprivnikar J et al. Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Hematology 2024; 29: 2329030. DOI:10.1080/16078454.2024.2329030
81. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement
Inhibition. N Engl J Med 2022; 387: 160-166. DOI:10.1056/NEJMra2201664
82. Griffin M, Kelly RJ, Panse J et al. Management of acute breakthrough hemolysis with intensive pegcetacoplan dosing in patients with PNH. Blood Adv 2024; 8: 1776-1786. DOI:10.1182/bloodadvances.2023011691
83. Peffault de Latour R, Griffin M, Kelly RJ et al. Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Adv 2024; 8: 2718-2725. DOI:10.1182/bloodadvances.2024012672

84. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 2015; 373: 1032-1039. DOI:10.1056/NEJMoa1502950
85. Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. J Blood Med 2023; 14: 613-628. DOI:10.2147/jbm.S431493
86. Manning JE, Anderson RM, Hill A et al. Pregnancy outcomes in women receiving eculizumab for the management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Obstet Med 2022; 15: 45-49. DOI:10.1177/1753495x211019899