

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH)

Nationella rekommendationer för
diagnostik, behandling och uppföljning

Svenska PNH-gruppen

Peter Johansson, Göteborg (peter.l.johansson@vgregion.se), ordförande

Niklas Boknäs, Linköping (niklas.boknas@regionostergotland.se)

Alexandros Arvanitakis Malmö/Lund (alexandros.arvanitakis@skane.se)

Jenny Rydén, Stockholm (jenny.ryden@regionstockholm.se)

Martin Höglund, Uppsala (martin.hoglund@medsci.uu.se)

Helena Gustafsson, Gävle (helena.gustafsson@regiongavleborg.se)

Christian Kjellander, Stockholm (christian.kjellander@capiostgoran.se)

Maria Liljeholm, Umeå (maria.liljeholm@regionvasterbotten.se)

Lovisa Wennström, Göteborg (lovisa.vennstrom@vgregion.se)

Potentiella bindningar och jävsförhållanden

Vårt arbete med dessa riktlinjer har bedrivits utan ekonomiskt stöd från läkemedelsindustrin. SFH har givit ekonomiskt stöd för PNH-gruppens årliga möten. Potentiella bindningar och jävsförhållanden gällande nedanstående för detta riktlinjedokument huvudansvariga personer finns på www.sfhem.se/disclosures-1

Förord

Svenska PNH-gruppen bildades juni 2010 efter initiativ och på uppdrag av Svensk Förening för Hematologi (SFH). Gruppen består av PNH-intresserade hematologer från varje sjukvårdsregion. PNH-gruppens övergripande mål är att förbättra omhändertagandet av patienter med PNH samt att sträva efter en likartad nationell bedömning i handläggningen av dessa patienter. Som led i detta arbete utarbetar gruppen nationella riktlinjer för diagnostik, behandling och uppföljning av patienter med PNH. Därtill har den en rådgivande funktion vid kliniska frågeställningar kring patienter med PNH, speciellt vad gäller ställningstagande till behandling med komplementhämmare. Sistnämnda del av gruppens arbete sker även på särskilt uppdrag av NT-rådet (SKL/NT-rådet, 2018-). Vårt riktlinjedokument uppfyller de minimikrav på struktur och process som sammanfattas av SFH:s policydokument "Regelverk för diagnosgruppernas arbete med kvalitets- frågor inom hematologi" (<https://www.sfhem.se/regelverk-sfh-diagnosgrupper>).

Nyheter 2024-04-30

Under 2023 registrerades två biosimilars till ekulizumab. Genom nationella avtal har prisreducering skett för ett flertal av registrerade komplementhämmare. Hos patienter som behandlas med komplementhämmare ger Svenska PNH-gruppen rekommendationer vilket preparat som rekommenderas.

Det är adderat ett avsnitt om kommande komplementhämmare inom närmsta åren.

Vi har också adderat en bilaga för hjälp vid förfrågan om enskilda patientärenden.

Innehållsförteckning

Sammanfattande rekommendationer	6
Introduktion	7
Patofysiologi	8
Klinisk bild	9
Anemi	9
Trombosbenägenhet	9
Njurpåverkan	9
Pulmonell hypertension	9
Övriga manifestationer	10
Diagnostik	11
Välgrundad misstanke	11
Hemolys	11
Benmargssvikt utan tecken till hemolys	11
Trombos	11
Flödescytometrisk diagnostik	11
Övrig utredning	12
Behandling	13
Antikoagulantia	13
Erytrocyttransfusioner	14
Järn/folat	14
Allogen stamcellstransplantation	14
Komplementhämmare	15
Eculizumab	15
Ravulizumab	15
Pegcetakoplan	16
Nya komplementhämmare	17
Graviditet	19
Genombrottshemolys	20
Virala luftvägsinfektioner	21
Vaccination inför komplementhämmarbehandling	22
Prognos	24
Uppföljning	25
Bilaga 1 Flödescytometri vid PNH-diagnostik	26
Bilaga 2 Internationella PNH-registret	27
Bilaga 3 Remiss till Svenska PNH-gruppen	28
Referenser	29

Sammanfattande behandlingsrekommendationer hos patienter med PNH

NT-rådet rekommendation till regionerna är att avstå från generell användning av läkemedlen Bekemv[®], Epysqli[®], Soliris[®], Ultomiris[®] och Aspaveli[®] vid behandling av PNH och att endast använda Bekemv när behandling bedöms som oundgänglig. Det nationella behandlingsrådet för PNH bedömer vilka patienter som bör erbjudas behandling.

- Indikation för behandling med komplementhämmare är att sjukdomen har en hög risk för snabb allvarlig försämring inom en kort tidsperiod
- Om behandling med komplementhämmare övervägs bör detta diskuteras med Svenska PNH-gruppen
- Behandling med komplementhämmare bör om möjligt ske inom ramen för klinisk läkemedelsstudie
- Hos patienter med påvisad graviditet finns starka skäl att ge komplementhämmare under graviditeten och 2 månader postpartum
- Patienter som insjuknar i tromboembolism bör ges tillsvidarebehandling med antikoagulantia
- Primärprofylax med antikoagulantia bör ges vid klonstorlek > 50%

Introduktion

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) är en förvärvad, allvarlig, icke-malign klonal stamcellssjukdom. Själva namnet är missvisande då sjukdomen i sig varken är paroxysmal eller nokturn. Namnet har sitt ursprung i att morgonurinen oftast är mest koncentrerad och den mörka urinen, hemoglobinurin, därför lättast observeras på morgonen.

Det årliga nyinsjuknandet i PNH beräknas till färre än en person per miljon invånare. Incidensen beror på vilken cut-off man har för PNH-klon samt screeningfrekvens. Uppskattningsvis insjuknar ca 4 nya patienter per år i Sverige med en klon>50%. I Sverige finns drygt 80 patienter med PNH-diagnos men antagligen är sjukdomen underdiagnostiserad. Det är ingen skillnad vad avser könsfördelning. Medianåldern vid diagnos är omkring 40 år. Vid PNH hemolyseras erythrocyter varvid fritt hemoglobin frisätts. Det fria hemoglobinet antas vara orsaken till många av sjukdomsmanifestationerna vid PNH.

Klassifikation

PNH delas in tre undergrupper

1. Klassisk PNH (vanligast)
2. PNH kopplad till benmärgssjukdom
3. Patienter med små PNH-kloner utan, eller med begränsad, hemolys vid utredning av aplastisk anemi

Detta dokument fokuserar på klassisk PNH.

Behandling med komplementhämmare har funnits tillgängligt i Sverige sedan 2009 då ekulizumab registrerades och tio år senare, 2019, registrerades ravulizumab. Under 2021 godkändes pegcetakoplan. 2023 registrerades två nya biosimilariis till ekulizumab. Nya komplementhämmare är för närvarande under olika steg av utveckling och behandlingsalternativen för patienter med PNH kommer sannolikt att öka framåt.

Patofysiologi

Naturligt förekommande komplementhämmare på erythrocytens yta skyddar cellen mot komplement-attacker. PNH orsakas av en förvärvad mutation av genen *PIG-A*, som finns på X-kromosomen. *PIG-A* kodar för ett protein (fosfatidylinositolglykan komplementationsklass A), som är ett av stegen för att producera det så kallade GPI-ankaret. Ankarets funktion är att göra det möjligt för ungefär 30 olika proteiner att förankras och fästa till cellernas yta. Mutationen har uppstått i en mycket primitiv blodcell.¹ *PIG-A* mutationen resulterar i brist eller total avsaknad av GPI-ankarproteiner på alla blodceller. Avsaknad eller brist på GPI-ankarproteinerna CD55 och CD59 gör i sin tur PNH-erythrocyter känsliga för komplementmedierad destruktions.²

Intravasal lysis av erythrocyterna ger fritt hemoglobin i plasma vilket binds irreversibelt till kväveoxid (NO). Man har funnit en 15 gånger ökad NO-konsumtion hos PNH-patienter jämfört med friska kontroller.³ Den låga NO-koncentrationen ger ökad tonus i glatt muskulatur med vasokonstriktion vilket kan leda till sammandragning i tarmen (buksmärta), pulmonell hypertension, erektil dysfunktion, spasm i esofagus (sväljningssvårigheter) samt även ökad aktivering av trombocyter och nedsatt fibrinolys. Det sistnämnda ökar risken för trombos.^{2,4,5} Cytopenier i en eller flera cellinjer ses hos majoriteten av patienterna. Den intravasala hemolysen medieras av bland annat C5, ett protein nedströms i komplementkaskaden, och är därmed åtkomlig för behandling med C5-hämmare. Utöver intravasal hemolys föreligger också en mer eller mindre uttalad extravasal hemolys. Denna sker i mjälte och lever och påverkas inte av C5-hämmare. Blockering av C3, ett protein mer proximalt i komplementkaskaden, kan minska såväl den intra- som extravasala hemolysen. Extravasal hemolys har inte samma negativa följder som den intravasala, men kan ge anemi av olika grad.

Klinisk bild

Klassisk PNH är en kronisk sjukdom med i typiska fall över tiden relativt oförändrad storlek av PNH-klonen. Symtomens svårighetsgrad korrelerar ofta, men inte alltid, till PNH-klonens storlek.⁶ Hos vissa patienter har sjukdomen ett tydligt intermitterent förlopp med svåra skov följt av längre perioder med låg sjukdomsaktivitet. PNH-skov kan utlösas av infektioner, trauma samt är vanligt under senare delen av graviditet⁷ (se separat avsnitt).

De vanligaste kliniska manifestationerna vid klassisk PNH är hemolytisk anemi, tromboser och benmärgsvikt. I sjukdomsbilden kan ingå multiorganpåverkan med buksmärta, dysfagi, erektil dysfunktion, njursvikt samt dyspne till följd av pulmonell hypertension.⁵ Patienterna har inte sällan en uttalad kronisk trötthet som endast delvis förklaras av anemin, men däremot tycks korrelera till graden av intravasal hemolys som i sin tur återspeglas av patientens LD-värde.⁸

Anemi

Anemi vid PNH är ofta multifaktoriell och kan bero på en kronisk intravasal hemolys, folsyrabrist, järnbrist pga. hemoglobinuri, och/eller nedsatt erytrocytproduktion pga. sviktande benmärgsfunktion. Patienterna har oftast en transfusionskrävande anemi. Den mörka urinen beror på hemoglobinurin som är sekundär till den intravaskulära hemolysen. Ibland ses skov i anslutning till infektioner vilket beror på allmän komplementaktivering. Järnbrist (pga. hemoglobinuri), folsyrabrist och benmärgspåverkan kan ibland bidra till anemin. Även patienter som behandlas med ekulizumab eller ravulizumab har oftast en måttlig anemi pga. kvarstående extravasal hemolys och/eller benmärgspåverkan.

Trombosbenägenhet

Trombossjukdom, vanligen venösa tromboser, är ett betydande kliniskt problem vid PNH och 30-40% av patienterna har vid långtidsuppföljning drabbats av en eller flera kliniska tromboser.^{4,9,10,11,12} Hos cirka 10% av patienterna debuterar PNH med tromboemboliska komplikationer.^{13,14} Trombos som initialsymtom har ett prognostiskt prediktivt värde och ökar den relativa mortalitetsrisken 5-15 gånger i sammanställningar gjorda innan introduktionen av ekulizumab. Patienter med PNH med stor PNH-klon (>50-60%) har ökad trombosrisk (35-54%) jämfört med dem som har mindre kloner (trombosrisk 5-6%). Sannolikt förekommer vid sidan av symptomgivande tromboser även subkliniska sådana som på sikt kan ge svåra organskador³. Spontana tromboser med ovanliga lokaliseringar ska leda till misstanke om PNH. Framför allt kännetecknas patienter med PNH av tromboser i intra- abdominella och cerebrala kärl. Detta inbegriper bland annat levernära tromboser som vid Budd-Chiaris syndrom, sinus sagittalis- och cavernosus-tromboser eller andra atypiska lokaliseringar på både ven- och artärsidan. Risken för heparininducerad trombocytopeni är förhöjd vid PNH sannolikt på grund av ökad frisättning av PF4 från aktiverade trombocyter och med detta större risk för inducerade antikroppar mot PF4.¹⁵ Komplementhämmande behandling sänker men avlägsnar inte helt risken för trombos vid PNH.

Njurpåverkan

Njurpåverkan är en välkänd och relativt vanlig komplikation till obehandlad PNH. Vid uppföljning av 101 patienter med PNH i Korea hade 20% påverkad njurfunktion vid diagnos. Under uppföljningstid

med median cirka 8 år hade 55% haft minst en händelse med påverkad njurfunktion.¹⁶ Hillmen och medarbetare observerade en nedsatt njurfunktion/tecken på njurskada hos 65 % av patienterna i en stor PNH kohort (n=195) och 21 % hade en mer avancerad njurskada med en glomerulär filtrationshastighet ≤ 60 ml/ min/1.73 m².¹⁶ I en publicerad rapport från det internationella PNH-registret baserat på 4439 patienter hade 43 % tecken på nedsatt njurfunktion.⁸

Mekanismerna bakom njurskadan, som i de flesta fall inte är kliniskt uppenbar, är flera. Fritt hemoglobin i plasma filtreras i njurglomeruli, hemoglobindimerer resorberas i de proximala tubuli och bryts ned.

Järnet ansamlas då i proximala tubulis epitel och kan upptäckas som hemosiderin i urinen hos nästan alla patienter med PNH. Vid massiv hemolys (ofta inducerad av infektion) kan hemoglobin-koncentrationen i det tubulära filtratet bli så hög att akut njursvikt (tubulointerstitiell inflammation) uppstår.

Tillståndet kan liknas vid akut njursvikt pga. myoglobinuri orsakad av rhabdomyolys. Andra faktorer som rapporterats bidra till en gradvis försämrad njurfunktion är mikrotrombotisering samt utveckling av en interstitiell fibros. Övriga väl kända komplikationer som bidrar till njurinsufficiens hos dessa patienter är urinvägsinfektioner (inkluderande kroniska pyelonefrit) och njurvenstromboser. I en studie av Hillmen och medarbetare sågs en tydlig och snabb förbättring av njurfunktionen hos transfusionskrävande PNH patienter efter insättande av eculizumab.¹⁷ Denna effekt kvarstod under minst 18 månaders behandling och var mest uttalad hos patienter med en måttligt försämrad njurfunktion. En förklaring kan vara minskad hemosideros i njurarna efter behandling med eculizumab.¹⁸

Pulmonell hypertension

Pulmonell hypertension med mikrotrombotisering i lungkärlen beskrevs vid PNH för mer än 30 år sedan.¹⁹ Höga nivåer av fritt hemoglobin leder till en ökad endogen NO-konsumtion. Denna är i sin tur kopplad till en störd reglering av glatt muskulatur och endotel. Vaskulopatin leder till en ökad kärlresistens och potentiellt till pulmonell hypertension.^{5,20} Patienter med klassisk PNH rapporterar i hög utsträckning andfäddhet (i vissa studier >60%) som oftast är av måttlig eller svår grad. Sjuttiofyra patienter av totalt 87 patienter i den placebo-kontrollerade TRIUMPH studien undersöktes med avseende på förekomst av pulmonell hypertension.^{20,21} Man såg en tydlig association mellan graden av intra-vaskulär hemolys och NO-konsumtion. Nära hälften av patienterna hade förhöjt natriuretiskt hormon (NT-proBNP) talande för pulmonell hypertension/hjärtsvikt. Andelen patienter med dyspné och med förhöjt NT-proBNP minskade signifikant redan efter 14 dagars eculizumab-behandling.

Övriga manifestationer

Den hemolysinducerade NO-konsumtionen leder till vasokonstriktion, kontraktion av glatt muskulatur och ischemi. Dessa effekter kan orsaka dysfagi och buksmärtor (viktigt att utesluta trombos som genes) som är vanliga symptom hos PNH-patienter. Samma mekanism ligger bakom en erektil dysfunktion.

Uttalad trötthet och huvudvärk som inte behöver vara relaterad till graden av anemi är ofta förekommande. Svåra infektioner har visat sig vara en av de vanligaste komplikationerna vid PNH. Infektion som primär dödsorsak har rapporterats hos fler än 20% av patienterna.¹³

Aplastisk anemi (AA) kan föregå PNH.¹² Vid AA finner man ofta en liten klon av PNH-celler. Omvänt kan PNH i vissa fall utvecklas till en manifest AA, varvid benmärgssvikten blir det helt dominerande kliniska problemet.²²

Diagnostik

För att bekräfta/utesluta PNH utförs flödescytometri på perifert blod varvid eventuell brist på CD55 och CD59 undersöks (se nedan).

Därtill bör utredningen även omfatta benmärgsundersökning inklusive biopsi i syfte att utesluta underliggande benmärgssjukdom såsom aplastisk anemi, myelodysplastiskt syndrom eller myelofibros.^{13,22}

Förhöjt LD, bilirubin, antal retikulocyter, samt omätbart haptoglobin är typiska om än ospecifika laboratoriefynd vid PNH.

Välgrundad misstanke enligt nedan bör föranleda analys med flödescytometri med frågeställning PNH

Hemolys

Patienter med oklar DAT-negativ hemolys med eller utan samtidig benmärgssvikt bör undersökas med avseende på PNH. Laboratoriemässigt innebär förhöjt LD ett stöd för intravasal hemolys. Järnbrist är ofta förekommande på grund av den kontinuerliga förlusten av järn i urinen. Haptoglobin är ofta omätbart. Hemoglobinuri är inte obligat vid PNH men tillståndet är i sig så ovanligt att det alltid, även som enda fynd, bör föranleda flödescytometrisk kontroll avseende PNH. Anamnestiska tecken på intravasal hemolys kan vara diffus buk- och ryggsmärta samt mörk urin.^{14,23}

Benmärgssvikt utan tecken till hemolys

Vid förekomst av subklinisk PNH-klon föreligger varken anamnes tydande på eller laboratoriemässigt mätbar hemolys. Subkliniska PNH-kloner påvisas hos cirka 20 % av fall med aplastisk anemi och 1-2% av patienter med MDS, men kan även ses vid andra "bone marrow failure syndromes".²⁴

Trombos

Tromboemboliska komplikationer är vanliga vid PNH, men med tanke på den låga prevalensen av sjukdomen är det inte motiverat att undersöka alla patienter med trombos avseende eventuella PNH-kloner. I fall med spontana tromboser på ovanlig lokal skall dock möjligheten av underliggande PNH-sjukdom beaktas och indikationen för PNH-diagnostik stärks om patienten är ung och/eller har tecken på hemolys och cytopeni. Ett normalt LD talar emot men utesluter inte en underliggande PNH-sjukdom.^{14,23}

Flödescytometrisk diagnostik

Med flödescytometrisk immunofenotypning kan cellpopulationer som saknar GPI-förankrade ytmolekyler, så kallade PNH-kloner, påvisas och storleksbestämmas. Detta görs på blod där PNH-klonens relativa andel av neutrofila granulocyter, monocyter och erythrocyter anges.²³ Beroende på hur många celler som analyseras kan PNH-kloner på 0,01-1% påvisas. PNH-klonen kan dessutom specificeras som: total avsaknad (så kallad typ III), intermediärt uttryck (typ II) och normalt uttryck (typ I) av GPI-förankrade ytmolekyler. Typ II-celler påvisas bäst bland erythrocyterna. Bäst mått på PNH-klonens storlek utgör andelen PNH-celler bland de neutrofila granulocyterna. PNH-fraktionen bland monocyterna används

som en verifiering av fyndet bland de neutrofila granulocyterna. Andelen PNH-celler bland erythrocyterna är utan undantag lägre än bland de övriga cellerna. Detta beror huvudsakligen på att PNH-erythrocyterna till stor del lyserat in vivo och därför inte längre återfinns i blodprovet. Eventuella erythrocytttransfusioner bidrar också till att sänka andelen PNH-erythrocyter och bör omnämnas till laboratoriet.

I de flesta fall räcker 3 mL blod för analys. Blodet antikoaguleras med EDTA, heparin eller citrat (se resp. labs anvisningar). Provet kan förvaras i rumstemperatur de första 24 timmarna men bör därefter förvaras vid 4°C. Provet skall analyseras inom 48 timmar. För mer utförlig beskrivning av flödescytometrisk diagnostik se [Bilaga 1](#).

Övrig utredning

Vid konstaterad PNH rekommenderas provtagning och undersökningar enligt nedan för att värdera hemolysintensitet, organpåverkan samt trombosförekomst.

- Ferritin, TIBC, retikulocyter, kobalamin, folat, haptoglobin, DAT, LD, bilirubin, kreatinin, Hb, LPK, neutrofila granulocyter.
- Bedömning av njurfunktion sker enligt lokala rutiner.
- Ekokardiografi och BNP/NT-pro BNP för att värdera eventuell pulmonell hypertension och/eller sviktande höger eller vänster kammare.
- Datortomografi av thorax och buk för att utesluta/bekräfta trombos/emboli.
- En progressiv pancytopeni utreds enligt gängse rutiner för benmärgssvikt.

Behandling

För patienter med klassisk PNH är allogen stamcellstransplantation den enda potentiellt botande terapin. I övrigt är komplementhämning den enda behandling som minskar sjukdomsaktiviteten och därmed risken för organpåverkan och tromboskomplikationer.

För bedömning om kliniskt signifikant effekt avseende fatigue vid behandling med komplementhämmare se referens.²⁵

Antikoagulantia

Primärprofylax med warfarin reducerar antalet trombosinsjuknanden men en betydande trombosrisk kvarstår trots adekvat terapeutisk nivå.^{9,26,27} Även vid klonstorlekar <50% kan primärprofylax övervägas då risken för trombos är högre än i en kontrollpopulation och risken inte till fullo följer övriga PNH-symtom. Risken för blödning måste dock alltid beaktas eftersom patienterna ofta har trombocytopeni. Trombocyter >50 x 10⁹/L innebär i normalfallet ingen kontraindikation för antikoagulantia och tromboser vid PNH har beskrivits även hos patienter med TPK lägre än detta. Eculizumab reducerar trombosrisken och i normalfallet kan man vid en effektiv och välfungerande behandling med komplementhämmare sätta ut antikoagulantia som förskrivits i primärprofylaktiskt syfte.

Kontinuerlig antikoagulantibehandling skall erbjudas alla patienter med PNH som insjuknar i tromboembolisk sjukdom oavsett klonstorlek.²⁸ Eculizumab minskar även här risken för ny trombosepisod. Man bör dock vara försiktig med att sätta ut antikoagulantia, framför allt hos patienter med tidigare svåra trombosperioder, även om det finns rapporter där detta gjorts utan att retromboser inträffat.²⁹ Erfarenheten av detta är relativt begränsad och vissa potentiellt underliggande trombosmekanismer motverkas inte av komplementhämningen. Vid situationer som i sig ökar risken för trombos, såsom vid operativa ingrepp, kan förlängd profylax med lågmolekylärt heparin övervägas, men vägledande studier saknas. Angående graviditet - se [sid 19](#).

Warfarin har historiskt sett varit det etablerade behandlingsvalet vid trombosbehandling vid PNH. Erfarenhet av lågmolekylärt heparin (LMWH) finns dokumenterad. Nyligen publicerade retrospektiva data på 267 patienter med PNH visade bra klinisk effekt av Direkt Oral Anticoagulantia (DOAC) med liknande effekt och säkerhet som warfarin.³⁰ Prospektiva data saknas dock. DOAC används alltmer i klinisk praxis och kan därför i praktiken rekommenderas vid såväl profylax som behandling, givetvis med hänsyn till sedvanliga kontraindikationer. Observera att tromboembolisk händelse kan utgöra indikation för komplementhämmande behandling, diskussion med PNH-gruppen rekommenderas.

Trombolytisk behandling kan övervägas i svåra fall men blödningsrisken måste beaktas.³¹

Vid graviditet skall även patienter med förhållandevis små kloner ha trombosprofylax med lågmolekylärt heparin under hela graviditeten och under minst 2 månader post partum. Vid tidigare trombosanamnes ges terapeutiska doser, men i frånvaro av tidigare trombosepisoder kan istället högdosprofylax ges tillsammans med eculizumab (se nästa sida).

Erytrocyttransfusioner

För att öka hemoglobinkoncentrationen och minska anemisyttom kan erytrocyttransfusion bli aktuell. Hos transfusionskrävande patienter med kraftig intravasal hemolys fördröjs utvecklingen av sekundär hemokromatos tack vare den kontinuerliga förlusten av järn i urinen. Denna förlust kan vara så stor att järnbrist uppkommer trots kontinuerliga transfusioner. Risken för sekundär hemokromatos kvarstår dock, framför allt hos patienter vars transfusionsbehov främst beror på sviktande benmärgsfunktion.^{7,14,28} Patienter med kontinuerligt transfusionsbehov bör bli föremål för utvidgad fenotypning (genotypning) för att minska risken för allo-immunisering.³²

Järn/folat

På grund av den ökade konsumtionen av folat sekundärt till ökad erytropoes rekommenderas, som vid andra hemolytiska tillstånd, substitution med 1mg folsyra dagligen.

På grund av kontinuerlig järnförlust i urinen kan järnbrist uppkomma och järnsubstitution kan då bli nödvändig.^{14,23,33}

Patienter med återkommande transfusionsbehov trots behandling med komplementhämmare kan utveckla sekundär hemokromatos med höga ferritinvärden, både på grund av blodtransfusioner men det finns även beskrivet järn-redistribution under behandlingen.¹⁸ Komplementhämmare minskar dessutom järnförlusten i urinen, eftersom det motverkar den intravaskulära hemolysen.³⁴ MR T2* av levern och hjärtat kan användas som komplement till mätning av s-ferritin för att kvantifiera nivån av järnöverskott. Ingen järnkelerande behandling har PNH som indikation men båda deferoxamin och deferasirox används i klinisk praxis. Behandling med deferipron bör användas med försiktighet på grund av risken för agranulocytos.³⁵

Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) är förenad med en icke obetydlig morbiditet och mortalitet. Mot bakgrund av att patienter under ekulizumabterapi har en nära normal förväntad livslängd har stamcellstransplantation vid klassisk PNH i länder med komplementhämmare tillgänglig blivit mycket ovanligt.^{36,37} Det finns numera flera komplementhämmande och antikoagulantia farmaka som kan användas för att behandla PNH-relaterad hemolys och trombosor. Den starkaste kvarstående indikationen för allogen SCT vid PNH är därför annan benmärgssjukdom med PNH-klon. Vid enstaka fall kan allogen SCT övervägas hos patienter med refraktär hemolys eller recidiverande trombosor trots flera linjers behandling med komplementhämmare. Den hittills största studien av allo-HCT vid PNH publicerades 2012 med data från EBMT och det franska PNH-registret.³⁸ Man jämförde 211 patienter som genomgått allo-SCT 1978-2007 med 402 franska icke allo-SCT patienter diagnostiserade med PNH mellan 1950 och 2005. Femårsöverlevnaden var 68 % i allo-SCT-gruppen. En polsk studie från 2020 som inkluderade 51 patienter med PNH relaterad till benmärgssvikt som genomgick allogen SCT visade 3-årsöverlevnad på 85.1%.³⁹ På senare år har mindre studier och fallrapporter med reducerad konditionering, pre- eller peri-HCT ecilizumab och alternativa stamcells-källor publicerats med lägre transplantationsrelaterad morbiditet och mortalitet.⁴⁰

Beslut om allo-SCT vid klinisk PNH bör alltid föregås av diskussion i Svenska PNH-gruppen.

Komplementhämmare

Sammanfattande rekommendationer

- Alla patienter med PNH där behandling med komplementhämmare övervägs bör diskuteras med Svenska PNH-gruppen
- Patienter med PNH av sådan svårighetsgrad att behandling med komplementhämmare övervägs bör bli föremål för diskussion om möjligheten till behandling inom ramen för klinisk läkemedelsstudie.
- Indikation för behandling med komplementhämmare utanför klinisk studie är ”PNH av sådan svårighetsgrad att sjukdomen sannolikt kommer leda till en allvarlig och irreversibel försämring av patientens tillstånd inom en kort tidsperiod”. Huvudskälet till den strikta indikationen är den för närvarande höga läkemedelskostnaden.
- Eculizumab (Bekemv, Epysqli, Soliris) och Ravulizumab (Ultomiris) är medicinskt likvärdiga alternativ. Ravulizumab har den praktiska fördelen att kunna ges var 8:e vecka. Pegcetakoplan (Aspaveli) har fördel att påverka både intra- och extravaskulär hemolys samt kunna ges subcutant.

Ekulizumab (Soliris®)

År 2007 registrerades den humaniserade monoklonala IgG-antikroppen ekulizumab för behandling vid PNH.⁴¹ Ekulizumab är en komplementhämmare som blockerar C5 vilket förhindrar den terminala komplementaktiveringen.^{21,42} Behandling med ekulizumab minskar i regel sjukdomssymtom, transfusionsbehov, risken för tromboser samt även risken för organpåverkan (pulmonell hypertension, nedsatt njur- funktion) vid klassisk PNH. Vid svår PNH-sjukdom ses även signifikant förbättrad livskvalitet²¹

En nackdel med inhiberingen av C5 är ett försämrat skydd mot meningokockinfektioner. Av denna anledning ska patienten meningokockvaccineras minst två veckor innan start av behandling (se [sid 22](#)). Övergående huvudvärk i anslutning till de första behandlingarna är relativt vanligt. I övrigt är preparatet vanligen väl tolerabelt.

Ekulizumab ges som intravenös infusion (25-45 min). Vanligen ges 600 mg en gång i veckan i fyra veckor, från och med femte veckan 900 mg var 14:e dag.

Utifrån upprepade diskussioner med NT-rådet under 2017 och senare ska indikationen för ekulizumab vid PNH vara mycket strikt och bygga på den så kallade oundgänglighetsprincipen. Detta innebär att PNH-sjukdomen utan sådan behandling sannolikt leder till en allvarlig och irreversibel försämring av patientens tillstånd inom en kort tidsperiod. Det är ett krav från NT-rådet att varje patient som kan vara kandidat för behandling med ekulizumab utanför klinisk studie diskuteras i Svenska PNH-gruppen. Gruppen avger sedan en rekommendation till patientansvarig hematolog.

Ravulizumab (Ultomiris®)

Ravulizumab är en variant av ekulizumab där man genom substitution av några aminosyror fått en väsentligt längre halveringstid och därmed längre dosintervall. Läkemedlet ges som intravenös infusion med en laddnings- dos följt av underhållsbehandling var åttonde vecka. Registreringen av ravulizumab (2019) bygger på två fas-3 studier.^{43,44} I studien av Lee och medarbetare randomiserades 246 PNH-patienter utan tidigare komplementinhibitorterapi till behandling med antingen ravulizumab eller eku-

lizumab. I studien från Kulasekararaj skulle patienterna (n=195) ha haft stabil behandling med ekulizumab i minst 6 månader innan inklusion.

Vid inklusion randomiserades patienterna mellan behandling med ravulizumab eller fortsatt behandling med ekulizumab. Båda studierna visade non-inferiority vad avser effekt på hemolys, erytrocyttransfusionsbehov och livskvalitet. Hos dem med ravulizumab sågs en trend till minskad risk för genombrotts-hemolys. Den uppenbara fördelen med ravulizumab jämfört med ekulizumab är längre behandlingsintervall dvs var 8:e vecka jämfört med varannan vecka.

Pegcetakoplan (Aspaveli®)

Under 2021 godkändes pegcetakoplan hos patienter med PNH som haft komplementhämmare under minst 3 månader men har kvarstående anemi. Fördelen med pegcetakoplan är förbättrad hemoglobinnivå jämfört med ekulizumab.

Utifrån en hälsoekonomisk värdering är NT-rådets rekommendation (jan 2023), vilken PNH-gruppen ställer sig bakom, att Aspaveli endast ska användas vid ”en kvarstående PNH-relaterad hemolytisk anemi (Hb <105 g/L) där anemin är förenad med uttalade kliniska symtom trots minst 3 månaders behandling med ekulizumab eller ravulizumab”. Vidare att patienter där man diskuterar byte till pegcetakoplan ska diskuteras med Svenska PNH-gruppen. Liksom för behandling med ekulizumab och ravulizumab gäller ”oundgänglighetsprincipen” (se [sid 15](#)).

Pegcetakoplan är en C3-hämmare som ger en mer uttalad hemoglobinökning jmf C5-hämmarna (f.n. ekulizumab och ravulizumab) genom att till skillnad från dessa påverka även den extravaskulära hemolysen. Effekten på den intravasala hemolysen, som är den viktigaste faktorn vad gäller PNH-relaterade symtom och komplikationer, förefaller däremot likvärdig med C5-hämmarna.

I den pivotala öppna randomiserade Fas 3-studien (n=80), PEGASUS, gavs pegcetakoplan till PNH-patienter med kvarstående anemi (Hb<105 g/L) trots behandling med ekulizumab.⁴⁷ I gruppen som fick pegcetakoplan sågs en högre Hb-nivå, minskat transfusionsbehov och förbättring av livskvalitet jämfört med ekulizumab. Förbättringen i hemoglobinnivå kvarstod efter 48 veckor i studien. Pegcetakoplan tolererades väl, men tre (av 41) patienter avbröt denna behandling pga episoder med kraftig genombrotts-hemolys.

Pegcetakoplan verkar högre upp i komplementsystemet varför biverkningspanoramata kan skilja sig mot de mer väldokumenterade C5-hämmarna. Långtidsdata saknas vad gäller exv. PNH-relaterade tromboser, risken för episoder med kraftig genombrotts-hemolys, benägenhet för infektioner och eventuellt andra immunrelaterade biverkningar.

Pegcetakoplan ges subcutant via infusionspump två ggr i veckan (i regel av patienten själv). Observera att vid byte från C5-hämmare ska C5-hämmare och C3-hämmare ges parallellt under de första fyra veckorna.

Varje patient som kan vara aktuell för byte från C5-hämmare till C3-hämmare ska diskuteras i Svenska PNH-gruppen. Särskilt viktigt i bedömningen är om anemin i sig ger upphov till klara symtom.

Ekulizumab biosimilars

Bekemv®

ABP 959 (ekulizumab, Bekemv, Amgen) är en biosimilar till referens-produkten (RP) Soliris® (ekulizumab, Alexion Pharma) som har liknande struktur, farmakodynamik och farmakokinetik (PK) (⁴⁵ Bekemv blev godkänt för användning vid PNH under 2023 och har, vid den aktuella prisbilden, rekommenderats av NT-rådet som för användning i första linjen inom PNH, där det föreligger oundgängligt behov av komplementhämmande behandling.

Grunden för godkännandet av Bekemv har varit den internationella dubbelblinda fas-3 studien DAHLIA som jämförde Bekemv till Soliris under två konsekutiva perioder av 52 respektive 26 veckor. Under studieperioderna alternerande patienterna mellan behandling med Bekemv och SOLIRIS under dubbelblinda förhållanden. Data från denna studie visar att Bekemv är likvärdig med Soliris vad gäller kontroll av intravaskulär hemolys och med liknande medel LD-värde vid utvärdering vecka 27. Dessutom hade Bekemv och Soliris liknande säkerhetsprofil, PK och immunogenecitet under studietiden (Kulasekararaj A, Lanza F, Avanitakis A, et al. Efficacy of parallel and crossover analysis as well as pharmacokinetic similarity were confirmed between ABP 959 and eculizumab reference product in patients with PNH. Presented at: 2023 American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition; December 9-12, 2023; San Diego, CA. Abstract 4092). Bekemv doseras och administreras på samma sätt som Soliris.

Epysqli®

Epysqli (ekulizumab, Samsung Bioepis NL) är ytterligare en biosimilar till Soliris. Vid en internationell randomiserad dubbelblind studie hade Epysqli liknade effektivitet, PK, och säkerhetsprofil till Soliris med liknande medel LD-värde vid utvärdering under studievecka 26.⁴⁶ Epysqli, som doseras och administreras på samma sätt som Soliris, tillhandahålls ej i Sverige vid tidpunkten för denna uppdatering av PNH-riktlinjerna.

Nya komplementhämmare

Samtliga nedanstående preparat är för närvarande tillgängliga endast inom ramen för kliniska studier

Crovalimab

Crovalimab är en humaniserad anti-C5 monoklonal antikropp som riktar sig mot en annan epitop på C5 än ekulizumab och kan ges subcutant⁴⁸ Läkemedlet ges, efter inledande laddningsdoser, en gång var fjärde vecka och kan efter träning administreras av patienten själv. I en nyligen avslutad internationell, multicenter- randomiserad (2:1) fas 3 non-inferiority studie jämfördes crovalimab och standardbehandling med ekulizumab hos komplementhämmande patienter med PNH; n=204 (clinicaltrials.gov, NCT04434092). Effektmässigt var läkemedlen likvärdiga; hemolyskontroll (LD<1,5xULN) sågs hos 79%

i båda grupperna, och cirka 2/3 av patienterna (lika båda grupper) blev transfusionsoberoende under den 24 veckor långa primära studieperioden. ”Genombrottshemolys” noterades hos cirka 10% i båda grupperna. Crovalimab tolererades väl (Röth et al, Febr 2024, submitted), I en pågående studie undersöks effekt och säkerhet av crovalimab hos patienter som redan stått på behandling med ekulizumab eller ravulizumab (clinicaltrials.gov, NCT04432584). Resultat av denna studie föreligger ännu inte.

Crovalimab förväntas bli godkänt av EMA under 2024.

Iptakopan

Iptakopan är en oral faktor B hämmare. Faktor B är central komponent av den proximala alternativa komplementaktiveringen. Prekliniska studier stöder att Faktor B inhiberar C3 i den alternativa komplementaktiveringen,. Indirekt hämmas då C3-medierad aktivering av C5, en central komponent vid amplifiering av den klassiska och lectin initierade komplementaktiveringen. Blockad av C5 har hos vissa visat sig leda till C3-associerad extravasal hemolys, Komplementhämmare som verkar via den alternativa vägen verkar kunna vara effektiva för att komma åt kvarvarande extravasal hemolys. Gemensamt för iptakopan och andra proximala komplementhämmare är att de är väldigt effektiva att få upp blodvärdet. I APPLY studien jämfördes Iptakopan med studiepatienter som hade otillfredsställande svar på ravulizumab eller ekulizumab och kunde där visa signifikant och klinisk meningsfull stegring i hemoglobinvärde och livskvalité.

Iptakopan har en kort halveringstid varför följsamhet är viktig. Hur Iptakopan ska handläggas vid situationer med ökad komplementaktivering som vid infektioner, trauma och alkoholöverkonsumtion (alkoholmetaboliter aktiverar komplement) är ofullständigt studerat.⁴⁹ Iptakopan har studerats såväl som monoterapi hos komplementnaiva och som monoterapi hos individer som sviktat på C5-hämmare (Clinicaltrials.gov NCT04820530 Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy (APPOINT-PNH) cited 2024-02-14; available from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820530?cond=paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&intr=iptacopan&rank=4>, PMID: 33765419.

Mycket tyder på att biverkningsprofilen är liknande den för C5-hämmare. Utökad vaccination mot kapselbärande bakterier krävs. Interaktioner, säkerhetsdata, samt klinisk erfarenhet är begränsad.

Danikopan

Danikopan är en oral faktor D hämmare. Faktor D klyver Faktor B och möjliggör alternativ aktivering av C3, och C3-medierad amplifiering i den klassiska och lectin-medierade aktiveringen av komplementsystemet. Proximal hämning av faktor D i den alternativa komplementaktiveringen har visat sig reducera aktiviteten med 80% i den klassiska och lectin medierade komplementaktiviteten på grund av avsaknad av C3 medierad amplifikationslopp.⁵⁰

Danikopan har studerats hos dem som haft otillfredsställande svar på C5-hämmare som tilläggsbehandling. I dessa studier sågs en signifikant och meningsfull ökning av hemoglobin och livskvalité, acceptabel toxicitet och bibehållen kontroll av intravaskulär hemolys.⁵¹

Mycket tyder på att biverkningsprofilen är liknande den för C5-hämmare. Vaccination mot meningokocker krävdes. Interaktioner, säkerhetsdata samt klinisk erfarenhet är begränsad.

Graviditet

Gravida kvinnor med aktiv PNH löper en kraftigt ökad risk för komplikationer under såväl graviditet, partus som postpartum.^{52,53,54} Riskökningen beror i huvudsak på tromboemboliska komplikationer.⁵⁵ Samstämmiga observationer talar för att aktiviteten i PNH-sjukdomen ökar under graviditetens senare del. I äldre översiktsartiklar anges en maternell mortalitet på 12-21%.^{52,53,54} Nämnade siffror bygger dock på begränsade patientmaterial (30-40 patienter), där en betydande andel inte erhållit primärprofylax med antikoagulantia.

Även risken för fostret är ökad, främst pga. ökad andel prematura födslar. I ovan nämnda äldre sammanställningar anges att den perinatale mortaliteten för foster till kvinnor med PNH är 7-9%. Starka teoretiska skäl, klinisk erfarenhet och mindre retrospektiva studier talar för att risken för PNH-relaterade graviditetskomplikationer minskar vid behandling med eculizumab genom att man uppnår bättre sjukdomskontroll. Det finns inte några hållpunkter för fosterskadande effekt, och med all sannolikhet passerar eculizumab inte placenta.^{28,55,56,57} I en studie av Kelly och medarbetare, analyserades utfallet av 75 graviditeter hos 61 kvinnor med PNH där samtliga behandlades med eculizumab under graviditeten.⁵⁸ Inga maternella dödsfall sågs. Två trombotiska episoder noterades, båda postpartum. Fosterdödligheten var 4%, andelen missfall 8% (samtliga i första trimestern) och prematura födslar 22%. Behovet av transfusioner ökade och mer än hälften av patienterna fick behov av ökad dos eller frekvens av eculizumab. Konklusionen var att kvinnor med PNH har klar nytta av att erhålla behandling med eculizumab under graviditet samt att det anses säkert för fostret såväl under graviditet som vid amning. Liknande resultat erhöles i en japansk och en tysk sammanställning.^{56,59} Det saknas i nuläget tillräckliga data och erfarenhet angående ravulizumab vid graviditet.

Vid påvisad graviditet skall trombosprofylax med lågmolekylärt heparin alltid ges under hela graviditeten och minst 6 veckor postpartum för att skydda både moder och foster. Optimal dosering är oklar och kan påverkas av samtidig eculizumabbehandling. I rapporterade fall och riktlinjer föreslås profylaktisk eller terapeutisk dos, där anamnes på tidigare trombos och grad av hemolys får vara vägledande.^{56,58,60}

Rekommendationer

- Kvinnor med PNH bör informeras om att sjukdomen ökar risken för komplikationer vid graviditet. Gravida kvinnor med PNH ska betraktas som ”högriskgraviditeter” och följas noggrant av obstetriker (specialistmödravård) och PNH-intresserad hematolog i nära samarbete.
- Oavsett förekomst av tidigare tromboemboliska händelser ska gravida PNH-patienter erhålla antikoagulantia profylax med lågmolekylärt heparin under hela graviditeten samt sex veckor postpartum. Detta gäller även om patienten behandlas med eculizumab.
- Vid påvisad graviditet hos patient med PNH som inte står på eculizumab finns starka skäl att ge sådan behandling under själva graviditeten inklusive två månader postpartum. Varje enskilt sådant fall bör diskuteras med PNH-kunnig expertis. Det finns ännu inga erfarenheter av ravulizumab vid graviditet.
- Vid ökad hemolys, ökat transfusionsbehov eller trombosutveckling överväg ökad eculizumabdosis eller tätare intervall.

Genombrottshemolys

Genombrottshemolys är definierat som återkomst av PNH-relaterade symtom (t.ex. trötthet, hemoglobinuri, buksmärtor, trombos) parallellt med en ökning av laktatdehydrogenas (LD) till $\geq 2x$ övre gränsvärdet för normalintervallet för LD hos patienter där man genom behandling med C5-hämmare uppnått en reduktion till $\leq 1,5x$ för S-LD.⁶¹ Genombrottshemolys kan ha: farmakokinetisk, farmakodynamisk orsak; eller bero på en exacerbation av extravaskulär hemolys.²² Farmakokinetisk genombrottshemolys (dvs återkomst av besvär strax innan nästa dos) är mindre vanligt på ravulizumab jämfört med ekulizumab på grund av det förstnämndas längre halveringstid och viktanpassade dosering. Om hemolysassocierade symtom försämras innan nästa dos av eculizumab tillstöter kan doseringsintervallet kortas (t.ex till var 12e eller 13e dag) alternativt kan dosen ökas.

Farmakodynamisk genombrottshemolys innebär att komplementsystemet är extra aktiverat vilket kan ske vid t.ex. vid infektioner, graviditet och operation etc. PNH celler med mycket bundet C3b kan orsaka C5 att inta en konformationsförändring (C5b-lik) som gör den okänslig för hämning av C5-hämmare.

Utifrån fallpresentationer har enstaka riktlinjer publicerats kring hantering av operation vid PNH. Belgiska riktlinjer rekommenderar att operation planeras inom 7 dagar från senaste ekulizumabadministration. I en akutsituation rekommenderas en ny dos om det gått mer än 7 dagar sedan föregående ekulizumabdosering.⁶² Brasilianska rekommendationer förespråkar att elektiv operation planeras till dagen efter ekulizumab⁶³ För Ravulizumab finns ett fall publicerat med administrering dagen innan cholecystektomi.⁶⁴

Virala luftvägsinfektioner

Det finns inga evidens för att patienter med PNH , med eller utan komplementhämmare , har större mottaglighet för eller risk för allvarlig infektion med luftvägsvirus. Däremot finns data som antyder att infektion med luftvägsvirus ökar risken för genombrottshemolys.⁶⁵ Vi rekommenderar att PNH-patienter följer Folkhälsomyndighetens råd om vaccination för riskgrupper när det gäller Covid19. Likaså rekommenderas årlig influensavaccination. Teoretiskt kan en vaccination utlösa genombrottshemolys men vinsterna bedöms överväga riskerna. Det är viktigt att patienter som behandlas med komplementhämmare fortsätter sin behandling under pågående infektion.

Vaccination inför komplementhämmande behandling

Ekulizumab blockerar komplementfaktor C5 vilket medför en ökad risk för meningokockinfektioner. Senast två veckor innan start av behandling bör patienten därför vaccineras mot *Neisseria meningitidis* typ A, C, W, Y och B. Om detta inte är möjligt rekommenderas antibiotika profylaktiskt.

Pegcetacoplan hämmar komplementfaktor C3 vilket medför ökad risk för infektion med alla kapslade bakterier och därför rekommenderas bredare vaccinationer än för C5-hämmare. Enligt aktuell FASS-text rekommenderas senast 2 veckor (eller inom två år) före behandlingsstart vaccination mot *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typ A, C, W, Y och B och *Haemophilus influenzae* typ B.

Rådgör med infektionskollega avseende såväl vaccination som antibiotikaprofylax.

Vaccin mot meningokocker

I Sverige finns två konjugerade vaccin mot serotyperna ACWY; Nimenrix[®] respektive Menveo[®], de bedöms vara i stort sett likvärdiga och utbytbara. Det finns också två vaccin mot serotyp B; Bexsero[®] och Trumenba[®], de riktar sig mot olika antigen och är därför ej utbytbara vid primär eller boostervaccination. Grundvaccination inför behandling med C5-hämmare (enligt Folkhälsomyndighetens Rekommendationer om förebyggande åtgärder mot invasiv meningokockinfektion) innefattar två doser konjugatvaccin (mot ACWY) (Menveo eller Nimenrix) givet med minst 2 månaders intervall och vaccination mot serotyp B med antingen två doser Bexsero eller tre doser Trumenba (se FASS-text). Behovet av boosterdos är oklar men då möjligheten att mäta och avgöra adekvat serologiskt svar är begränsad föreslås upprepat konjugatvaccin vart 5:e år och serotyp B-vaccin efter 1 år och därefter vart 3:e år.^{60,61,63,66}

Vaccin mot pneumokocker

I Sverige finns tre typer av konjugerat polysackaridvaccin, PCV13 (Prevenar[®]), PCV15 (Vaxneuvance[®]) och PCV20 (Apexxnar[®] som byter namn till Prevenar20[®]) och ett okonjugerat polysackaridvaccin PPV23 (Pneumovax[®]). Till tidigare ovaccinerad patient (likaså till patient som tidigare fått en eller flera doser av enbart PCV13) ges en dos PCV20 följt av en dos Pneumovax **tidigast** 2 mån efter PCV20.

Till patient som tidigare fått PPV23 (Pneumovax) ges en dos PCV20 men **tidigast** 1 år efter senaste dos Pneumovax, därefter ges Pneumovax **tidigast** 5 år efter föregående Pneumovax. För täta vaccinationer av Pneumovax kan ge försämrad immunitet mot pneumokocker.

Boosterdos med Pneumovax rekommenderas när mer än 5 år gått sedan senaste dos och fortsatt vart 5:e år. Behov av boosterdos med konjugerat polysackaridvaccin (PCV) är oklart.

Vaccin mot Haemophilus influenzae typ B (Hib)

Det finns endast vaccin mot Haemophilus influenzae typ b och det ger en T-cellsberoende immunitet. Det konjugerade antigenet ingår i de hexavalenta barnvaccinerna och finns även i ett monovalent vaccin (Act-HIB[®]). I Sverige infördes vaccinet i barnvaccinationsprogrammet 1993. Vaccin mot Hib rekommenderas inte till splenektomerade vuxna. Detta baseras på att incidensen av invasiv Hib i Sverige är mycket låg, lägre än 0.1 fall / 100 000 och år och sannolikt i sjunkande. Act-HIB[®] är inte godkänt för vuxna men kan ges "off-label" enligt läkarordination. I de fall vaccination mot Hib ges rekommende-

ras en dos vaccin och ingen boosterdos. (Enligt Svenska infektionsläkarföreningens riktlinjer för vuxna inför och efter splenektomi, 2023)

Vaccin mot säsongsinfluensa

Influensa kan leda till pneumokockinfektion, därför rekommenderas splenektomerade patienter vaccination mot säsongsinfluensa. I analogi med denna rekommendation ter det sig rimligt att rekommendera influensavaccination till patienter med C3-behandling. Det ter sig likaså rimligt att rekommendera vaccination mot säsongsinfluensa till alla PNH-patienter eftersom de riskerar försämring med hemolys vid infektioner.

Antibiotikaprofylax

Profylax med antibiotika kan övervägas i samband med resa till områden med kraftig ökad infektionsrisk.

Prognos

En femårsmortalitet på 35% och medianöverlevnad på ca 10 år har beskrivits i patientkohorter från tiden innan introduktion av ekulizumab.^{11,12} Den ökade mortaliteten betingas främst av ökad risk för allvarliga trombosor. I en publicerad sammanställning från PNH-gruppen i Leeds, sågs ingen skillnad i mortalitet mellan PNH-patienter som behandlats med ekulizumab (n=79) jämfört med en kön- och åldersmatchad normalpopulation, och den var signifikant lägre än för 30 likartade patienter med PNH som behandlats under den 7-årsperiod som föregick introduktionen av ekulizumab.³⁷

Uppdatering med 509 PNH-patienter behandlade i Storbritannien finns nyligen publicerat. Vid exklusion av de patienter som samtidigt hade benmärgssvikt fann man ingen signifikant överlevnadsskillnad jämfört med ålders- och könsmatchad befolkning.³⁶

Uppföljning

Patienter med PNH

Uppföljning av patienter med aktiv PNH-sjukdom syftar till värdering av sjukdomsaktivitet, eventuellt transfusionsbehov, tidig upptäckt av organtoxicitet, tecken till benmärgssvikt samt indikation för behandling med komplementhämmare.

Rimligt är att följa patienterna var 3-4 månad oavsett behandling med komplementhämmare. Vid besöken efterfrågas PNH-relaterade symtom såsom dyspne, kraftlöshet, erektil dysfunktion, trombos, buksmärta och huvudvärk.

Provtagning innefattar blodstatus (benmärgsfunktion), retikulocyter och LD (hemolysgrad), elektrolyter/kreatinin (njurfunktion) samt BNP. I vissa fall finns skäl att kontrollera DAT (bedöma om eventuellt fortsatt hemolys är (delvis) autoimmun).

Flödescytometrisk analys görs vid behov för värdering av eventuell expansion av PNH-klon.

Hos de med pågående behandling med komplementshämmare ska behandlingens effekt och biverkningar kontinuerligt dokumenteras (symtom, livskvalitet, hemolysgrad, transfusionsbehov). Uppföljning av PNH bör ske hos hematolog.

Patienter med PNH som behandlas med komplementhämmare

Första 3 månaderna med eculizumab-behandling kontrolleras blodstatus och LD var 14:e dag och detta inför varje intravenös infusion.

Efter 6 veckors pågående behandling med eculizumab aktuellt med statusundersökning (cor/pulm/BT), anamnes (symtom, livskvalitet) och utökad provtagning (hemolysprover, njurfunktion).

Cirka var 3:e månad från behandlingsstart inplaneras läkarbesök för anamnes, klinisk kontroll och provtagning enligt ovan.

Var 12:e månad från behandlingstart av eculizumab görs utöver sedvanlig provtagning även flödescytometrisk analys perifert blod för värdering av klonstorlek. Om stabil klon över tid endast ny flödescytometri vid förändring av blodstatus. Pro-BNP och njurfunktions-kontroll med utglesat intervall.

Vid tveksamhet avseende behandlingssvaret av eculizumab kan man överväga analys för att kvantifiera den komplementhämmande effekten. Denna analys undersöker hämningen av den klassiska och alternativa komplementvägen med eculizumab och kan beställas på Klinisk Immunologi bland annat på Karolinska och Skånes Universitetssjukhus. Dessa analyser motsvarar analysen avseende CH50 som finns beskrivet i litteraturen.⁵⁶

Rekommendationer gällande PNH under graviditet – se separat avsnitt!

Vad gäller patienter med PNH-klon som del i AA eller MDS hänvisas till vårdprogrammen för MDS respektive aplastisk anemi www.sfhem.se/riktlinjer

PNH-registret –register/observationsstudie se [Bilaga 2](#)

Bilaga 1 Flödescytometri vid PNH-diagnostik

Vid leukocytundersökningen lyseras erythrocyterna. Vid erythrocytundersökningen används ingen lysering. Neutrofila celler identifieras med hjälp av CD15/SSC eller CD45/CD15/FSC/SSC. Monocyter identifieras med hjälp av CD33/SSC eller CD45/CD33/FSC/SSC. Erythrocyter identifieras med hjälp av CD235a(GPA)/FSC/SSC eller eventuellt enbart FSC/SSC. Andra antikroppskombinationer som visats vara likvärdiga kan användas.

För att påvisa nedsatt uttryck av GPI-ankare på neutrofila används FLAER (fluorescent aerolysin reagent) kombinerat med någon eller några av de monoklonala antikroppar som är riktade mot CD24, CD66b och CD16. Vid motsvarande analys på monocyter används FLAER kombinerat med CD14, CD48, CD55 och eventuellt CD157. Vid analys av erythrocyter används CD55 och CD59 men inte FLAER. Vid preparation av erythrocyter uppstår mycket lätt agglutinat, framför allt då CD235a kombineras med annan antikropp. För att undvika detta fenomen bör välbeprövad antikroppsklon väljas, lägsta noggrant uttitrerade antikroppskoncentrationer användas och kraftig omskakning av provet görs före och eventuellt under analys på flödescytometern.

Svarsrapporten skall innehålla uppgift om det undersökta provmaterialet, provtagningstid, analysstidpunkt och eventuella avvikelser i provmaterialet (koagel, synlig hemolys). De reagens som använts för respektive cellslag skall anges. PNH-klonens storlek ska anges för varje cellslag och för erythrocyter typ (II eller III).

Om inga PNH-celler påvisas bör det explicit anges att neutrofila celler, monocyter och erythrocyter uppvisar normalt uttryck av GPI-förankrade antigen och att ingen PNH-klon således påvisas. Kvantifieringsgränsen för påvisande av PNH-klon ("detektionsgräns") skall anges för varje cellslag; $\geq 1\%$ eller $\geq 0,01\%$. Om en liten PNH-klon påvisas, $<10\%$, skall det klart framgå att detta inte är liktydigt med att hemolytisk PNH diagnostiserats. Om undersökningen är en i raden där PNH-klon påvisats hos en patient bör tidigare klonstorlekar anges i aktuell rapport.

Kvalitetskontroll: Laboratoriet skall framgångsrikt delta i externt kontrollprogram (i dagsläget UK NEQAS) eller i laboratoriejämförelser. Laboratoriet bör ha kontinuerligt samarbete med PNH-kunnig klinisk hematolog.

Bilaga 2 Internationella PNH-registret

För närvarande finns inget svenskt läkemedelsföretagsberoende kvalitetsregister för PNH.

Det Internationella PNH-registret som stöds ekonomiskt av Alexion Pharmaceuticals och i Sverige monitoreras av Syneos Health skapades 2007 efter krav från EMA och FDA vid registreringen av eculizumab men är öppet för alla PNH-patienter oberoende av terapi. Registret har varit basen för en icke-interventionell observationsstudie med syfte att generera epidemiologiska data för naturalförloppet vid PNH-sjukdom såväl med som utan eculizumabbehandling. Under 2017 stängdes ett antal mindre sites ner och inga nya kommer att öppnas eftersom det internationella PNH-registret kommer att stängas under 2024.

Grunden till detta beslut har varit det skiftande behandlingspanoramats vid PNH med introduktionen av nya läkemedel av andra läkemedelsbolag och där ännu flera nya läkemedel syns i horisonten. Med tanke på detta har man insett behovet av ett akademiskt drivet oberoende register, vilket kan samla in kliniska data och följa upp förloppet av patienterna med PNH utan hänsyn till vilken behandling patienterna står på.

Det nya registret som heter IPIG (International PNH Interest Group) PNH Registret, kommer fortsatt sponsras av Alexion. Det är planerat att IPIG registret ska introduceras i Sverige under tredje kvartalet av 2024.

Alla centra som deltar i aktuella PNH-registret måste genomgå en ny urvalsprocess inför övergången till IPIG registret. Denna process kommer hanteras av ICON, vilket kommer monitorera det nya IPIG-registret. PNH registret kommer således att stängas via alla deltagande centra i samband med introduktionen av IPIG-registret men de centra som är selekterade ska därefter fortsätta inom ramen för IPIG PNH registret. Detta innebär att alla centra som deltar i PNH-registret kommer att behöva avsluta registret under slutet av 2024.

Huvudprövare i Sverige är hematolog Alexandros Arvanitakis/Skönes Universitetssjukhus.

Bilaga 3. Remiss till Svenska PNH-gruppen angående behandling med komplementhämmare

Enligt NT-rådet skall det nationella behandlingsrådet för PNH bedöma vilka patienter som bör erbjudas behandling med komplementhämmare.

Remiss på aktuell patient skickas till Svenska PNH-gruppens ordförande via avidentifierat e-mail eller via mail/post med patientuppgifter.

För att underlätta bedömning önskas följande uppgifter vid förfrågan;

Ålder, kön, diagnosdatum, laboratorievärden framför allt Hb, LPK, TPK, LD, bilirubin, reticulocyter, haptoglobin, kreatinin, klonstorlek (granulocyt), tidigare tromboser, benmärgsutlåtande, PNH-symtom, läkemedel (övriga sjukdomar)

Referenser

1. Miyata T, Yamada N, Iida Y, Nishimura J, Takeda J, Kitani T, et al. Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England journal of medicine*. 1994;330(4):249-55.
2. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood reviews*. 2008;22(2):65-74.
3. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *British journal of haematology*. 2012;158(3):409-14.
4. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *British journal of haematology*. 2004;126(1):133-8.
5. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama*. 2005;293(13):1653-62.
6. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology*. 2021;2021(1):143-52.
7. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British journal of haematology*. 2007;137(3):181-92.
8. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1505-14.
9. Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(3):119-26.
10. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2003;102(10):3587-91.
11. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England journal of medicine*. 1995;333(19):1253-8.
12. Socie G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet*. 1996;348(9027):573-7.
13. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112(8):3099-106.
14. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699-709.
15. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.
16. Kim JS, Cheong JW, Mun YC, Jang JH, Jo DY, Lee JW, et al. Clinical implication of renal dysfunction during the clinical course in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a longitudinal analysis. *Ann Hematol*. 2019;98(10):2273-81.
17. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American journal of hematology*. 85(8):553-9.
18. Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, Seneca E, Soscia E, Malcovati L, et al. From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients on eculizumab by magnetic resonance imaging. *British journal of haematology*. 2012;158(3):415-8.

19. Heller PG, Grinberg AR, Lencioni M, Molina MM, Roncoroni AJ. Pulmonary hypertension in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Chest*. 1992;102(2):642-3.
20. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Jr., Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British journal of haematology*. 2010;149(3):414-25.
21. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England journal of medicine*. 2006;355(12):1233-43.
22. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137(10):1304-9.
23. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry*. 2010;78(4):211-30.
24. Raza A, Ravandi F, Rastogi A, Bubis J, Lim SH, Weitz I, et al. A Prospective Multicenter Study of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Cells in Patients with Bone Marrow Failure. *Cytometry*. 2013.
25. Cella D, Johansson P, Ueda Y, Tomazos I, Gustovic P, Wang A, et al. Clinically important change for the FACIT-Fatigue scale in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a derivation from international PNH registry patient data. *J Patient Rep Outcomes*. 2023;7(1):63.
26. Hall C, Richards SJ, Hillmen P. The glycosylphosphatidylinositol anchor and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria/aplasia model. *Acta haematologica*. 2002;108(4):219-30.
27. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-8.
28. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009;113(26):6522-7.
29. Emadi A, Brodsky RA. Successful discontinuation of anticoagulation following eculizumab administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American journal of hematology*. 2009;84(10):699-701.
30. Gurnari C, Awada H, Pagliuca S, Dima D, Ullah F, Kawashima N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-related thrombosis in the era of novel therapies: a 2043 patient/years analysis. *Blood*. 2024.
31. Kuo GP, Brodsky RA, Kim HS. Catheter-directed thrombolysis and thrombectomy for the Budd-Chiari syndrome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in three patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(2 Pt 1):383-7.
32. Telen MJ. The use of genotyping in transfusion medicine. *The Hematologist*. 2014;11(6).
33. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood*. 2002;100(12):3897-902.
34. Olutogun T, Cutini I, Notaro R, Luzzatto L. Complement-mediated haemolysis and the role of blood transfusion in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood Transfus*. 2015;13(3):363-9.
35. Tricta F, Uetrecht J, Galanello R, Connelly J, Rozova A, Spino M, et al. Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *American journal of hematology*. 2016;91(10):1026-31.
36. Kelly RJ, Holt M, Vidler J, Arnold LM, Large J, Forrest B, et al. Treatment Outcomes of Complement Protein C5 Inhibition in 509 UK Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2023.
37. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
38. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012;97(11):1666-73.

39. Markiewicz M, Drozd-Sokolowska J, Biecek P, Dzierzak-Mietla M, Boguradzki P, Staniak M, et al. Allo-geneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Multicenter Analysis by the Polish Adult Leukemia Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(10):1833-9.
40. Lee SE, Park SS, Jeon YW, Yoon JH, Cho BS, Eom KS, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without aplastic anemia. *European journal of haematology*. 2017;99(4):336-43.
41. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature biotechnology*. 2007;25(11):1256-64.
42. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England journal of medicine*. 2004;350(6):552-9.
43. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-9.
44. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-9.
45. Hutterer KM, Ip A, Kuhns S, Cao S, Wikstrom M, Liu J. Analytical Similarity Assessment of ABP 959 in Comparison with Eculizumab Reference Product. *BioDrugs*. 2021;35(5):563-77.
46. Jang JH, Gomez RD, Bumbea H, Nogaieva L, Wong LLL, Lim SM, et al. A phase III, randomised, double-blind, multi-national clinical trial comparing SB12 (proposed eculizumab biosimilar) and reference eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *EJHaem*. 2023;4(1):26-36.
47. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Roth A, Hochsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *The New England journal of medicine*. 2021;384(11):1028-37.
48. Roth A, Nishimura JI, Nagy Z, Gaal-Weisinger J, Panse J, Yoon SS, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020;135(12):912-20.
49. Barry RE, McGivan JD. Acetaldehyde alone may initiate hepatocellular damage in acute alcoholic liver disease. *Gut*. 1985;26(10):1065-9.
50. Barnes AP, Khandelwal S, Sartoretto S, Myoung S, Francis SJ, Lee GM, et al. Minimal role for the alternative pathway in complement activation by HIT immune complexes. *J Thromb Haemost*. 2022;20(11):2656-65.
51. Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee Lee LW, Piatek C, Nishimura JI, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(12):e955-e65.
52. Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, Benassi L, Delsignore R. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2006;61(9):593-601.
53. Gessoni G, Canistro R, Bergamini L, Valverde S, Gessoni F, Nani G, et al. Postpartum thrombotic complication in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015.
54. Ray JG, Burrows RF, Ginsberg JS, Burrows EA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis*. 2000;30(3):103-17.

55. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *British journal of haematology*. 2010;149(3):446-50.
56. Alashkar F, Saner FH, Vance C, Schmucker U, Herich-Terhurne D, Duhrsen U, et al. Pregnancy in Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Aplastic Anemia-Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A High-Risk Constellation. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:543372.
57. Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jaeger S, Gedde-Dahl T, Holt J, et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology*. 2014;220(4):452-9.
58. Kelly RJ, Hochsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Roth A, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *The New England journal of medicine*. 2015;373(11):1032-9.
59. Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, et al. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *International journal of hematology*. 2016;103(6):703-12.
60. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *European journal of haematology*. 2019;102(1):36-52.
61. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Roth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106(1):230-7.
62. Devos T, Meers S, Boeckx N, Gothot A, Deeren D, Chatelain B, et al. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. *European journal of haematology*. 2018;101(6):737-49.
63. Cancado RD, Araujo ADS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLC, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(3):341-8.
64. Moriyama M, Aota Y, Okabe M, Osaka Y, Katagiri S, Akahane D, et al. Cholecystectomy in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria undergoing ravulizumab maintenance treatment. *EJHaem*. 2022;3(1):203-6.
65. Lazana I, Apap Mangion S, Babiker S, Large J, Trikha R, Zuckerman M, et al. The Effect of Respiratory Viral Infections on Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11).
66. Brodsky RA. Factor B inhibition for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet Haematol*. 2021;8(5):e309-e10.