

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH)

Nationella rekommendationer för
diagnostik, behandling och uppföljning

Svenska PNH-gruppen

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

Jonas Alsenhed, Västervik (jonas.alsenhed@regionkalmar.se)

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

Maria Creignou, Stockholm (maria.creignou@ki.se)

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

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

Maria Liljeholm, Umeå (maria.liljeholm@regionvasterbotten.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 <https://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 (eculizumab och ravulizumab). 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 kvalitetsfrågor inom hematologi" <https://www.sfhem.se/regelverk-sfh-diagnosgrupper>).

Nyheter 2021-02-15

För närvarande pågår i Sverige kliniska prövningar vid PNH med såväl helt nya komplementhämmande läkemedel samt biosimilars. I de fall man överväger att starta behandling med komplementhämmare bör Svenska PNH-gruppen kontaktas för diskussion om det är möjligt att inkludera patienten i någon av de kliniska prövningar som pågår. Vid eventuellt byte från Soliris® (eculizumab) till Ultomiris® (ravulizumab) bör patienten informeras om att betydligt billigare eculizumab-biosimilars kan komma de närmaste åren och det då av kostnadsskäl kan bli en diskussion om byte till dessa.

Vi har dessutom adderat ett avsnitt om Covid-19.

Nyheter 2023-03-17

Ett avsnitt om pegcetakoplan (Aspaveli®) har adderats i riktlinjerna.

Innehållsförteckning

Sammanfattande rekommendationer	6
Introduktion	7
Patofysiologi	7
Klinisk bild	8
Anemi	8
Trombosbenägenhet	8
Njurpåverkan	8
Pulmonell hypertension	9
Övriga manifestationer	9
Diagnostik	10
Välgrundad misstanke	10
Hemolys	10
Benmärgssvikt utan tecken till hemolys	10
Trombos	10
Flödescytometrisk diagnostik	10
Övrig utredning	11
Behandling	12
Antikoagulantia	12
Erytrocyttransfusioner	12
Järn/folat	13
Allogen stamcellstransplantation	13
Komplementhämmare	13
Eculizumab	14
Ravulizumab	14
Pegcetakoplan	14
Nya komplementhämmare	15
Graviditet	16
Covid-19	17
Meningokockvaccination	18
Prognos	18
Uppföljning	19
Referenser	20
Bilaga 1 Flödescytometri vid PNH-diagnostik	23
Bilaga 2 Internationella PNH-registret	24

Sammanfattande behandlingsrekommendationer hos patienter med PNH

Såväl Soliris® som Ultomiris® är processade av NT-rådet.

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att avstå från generell användning av Soliris® och Ultomiris® vid behandling av PNH.
- att endast använda Soliris® eller Ultomiris® vid behandling som bedöms oundgänglig

Det nationella behandlingsrådet för PNH bedömer vilka patienter som bör erbjudas behandling med Soliris® respektive Ultomiris®.

NT-rådet avser att omvärdera denna rekommendation när biosimilarer för eculizumab introduceras på marknaden.

- 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
- Soliris® och Ultomiris® är de för närvarande enda godkända komplementhämmarna vid PNH. De två preparaten är medicinskt likvärdiga men ges med olika tidsintervall
- 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 60 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 eculizumab registrerades och tio år senare, 2019, registrerades ravulizumab. 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 komplementattacker. 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 destruktion.²

Intravasal lys av erythrocyterna ger fritt hemoglobin i plasma vilket binds irreversibelt till kväveoxid (NO).² 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 (buksmärtor), pulmonell hypertension, erektil dysfunktion, spasm i esofagus (sväljningssvårigheter) samt även ökad aktivering av trombocyter och nedsatt fibrinolys. Det sistnämnda ökar risken för tromboser.^{2,4,5} Cytopenier i en eller flera cellinjer ses hos majoriteten av patienterna.

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. Hos vissa patienter har sjukdomen ett tydligt intermittent 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 graviditet⁶ (se separat avsnitt).

De vanligaste kliniska manifestationerna vid klassisk PNH är hemolytisk anemi, tromboser och benmärgs-
svikt. I sjukdomsbilden kan ingå multiorganpåverkan med buksmärtor, 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.⁷

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 främst pga. intravasal hemolys. 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 eculizumab eller ravulizumab har oftast en måttlig anemi pga. kvarstående extravasal hemolys och/eller benmärgspåverkan.

Trombosbenägenhet

Insjuknandet i trombosjukdom, 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.^{4,8,9,10,11} Hos cirka 10% av patienterna debuterar PNH med tromboemboliska komplikationer.^{12,13} Trombos som initialsymtom har ett prognostiskt prediktivt värde och ökar den relativa mortalitetsrisken 5-15 gånger i sammanställningar gjorda innan introduktionen av eculizumab. Patienter med PNH som har 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 organskador.³ Spontana tromboser med ovanliga lokalisationer 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 lokalisationer på både ven- och artärsidan. Risken för heparininducerad trombocytopeni är förhöjd vid PNH på grund av ökad trombocytaktivering sekundärt till inducerade antikroppar mot PF4.¹⁴

Njurpåverkan

Njurpåverkan är en välkänd och relativt vanlig komplikation till 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.¹⁵ Hillmen och medarbetare¹⁶ 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. I en publicerad rapport från det internationella PNH-registret baserat på 4439 patienter hade 43 % tecken på nedsatt njurfunktion.⁷

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 medarbetare¹⁶ sågs en tydlig och snabb förbättring av njurfunktionen hos transfusionskrävande PNH patienter efter insättande av eculizumab. 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.¹⁷

Pulmonell hypertension

Pulmonell hypertension med mikrotrombotisering i lungkärlen beskrevs vid PNH för snart 30 år sedan.¹⁸ 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.^{5,19} Patienter med klassisk PNH rapporterar i hög utsträckning andfåddhet (i vissa studier >60%) som oftast är av måttlig eller svår grad. Sjuttio tre patienter av totalt 87 patienter i den placebo-kontrollerade TRIUMPH studien²⁰ undersöktes med avseende på förekomst av pulmonell hypertension.¹⁹ Man såg en tydlig association mellan graden av intravaskulär 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.¹²

Aplastisk anemi (AA) kan föregå PNH.¹¹ 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.²¹

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 benmärgsjukdom 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.^{13,23}

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.^{13,23}

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 celler, 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.

3 mL blod räcker i de flesta fall 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 flödescytopmetrisk 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.

Antikoagulantia

Primärprofylax med warfarin reducerar antalet trombosinsjuknanden men en betydande trombosrisk kvarstår trots adekvat terapeutisk nivå.^{8,9,25} 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.²¹ 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 tromboseperioder - även om det finns rapporter där detta gjorts utan att re-tromboser inträffat.²⁶ 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 15.

I första hand skall warfarin eller lågmolekylärt heparin användas (i terapeutiska nivåer). Direct Activity Oral Anticoagulantia (DOAC), dvs direkta trombin- och faktor Xa-hämmare, kan vara ett alternativ, men erfarenheten av dessa vid PNH är begränsad. Man bör undvika DOAC vid arteriell trombos, recidiverande DVT eller trombos med ovanlig lokalisation då evidensläget i princip är obefintligt.^{27,28}

Trombolytisk behandling kan övervägas i svåra fall men blödningsrisken måste beaktas.²⁹

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 nedan).

Erytrocyttransfusioner

För att öka hemoglobinkoncentrationen och minska anemisymtom kan erytrocyttransfusion bli aktuellt. 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.^{6,13,21} Patienter med kontinuerligt transfusionsbehov bör bli föremål för utvidgad fenotypning (genotypning) för att minska risken för allo-immunisering.³⁰

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.^{13,23,31}

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.¹⁷ Komplementhämmare minskar dessutom järnförlusten i urinen, eftersom det motverkar den intravaskulära hemolysen.³² 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.³³

Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) är förenad med en icke obetydlig morbiditet och mortalitet. Med tillgång till komplementhämmning är indikationerna för transplantation vid PNH; annan benmärgssjukdom med PNH-klon, svårbehandlade tromboser och okontrollerbar hemolys trots behandling med komplementhämmare. Mot bakgrund av att patienter under eculizumabterapi har en nära normal förväntad livslängd³⁴ har stamcellstransplantation vid klassisk PNH i länder med komplementhämmare tillgänglig blivit mycket ovanligt. Idag finns också alternativa komplementhämmare inom ramen för studier tillgängliga. Den hittills största studien av allo-HCT vid PNH publicerades 2012 med data från EBMT och det franska PNH-registret.³⁵ 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. På senare år har mindre studier och fallrapporter med reducerad konditionering, pre- eller peri-HCT eculizumab och alternativa stamcellskällor publicerats med lägre transplantationsrelaterad morbiditet och mortalitet.³⁶

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 extremt höga läkemedelskostnaden (gäller såväl Soliris® som Ultomiris®).
- Eculizumab (Soliris®) och Ravulizumab (Ultomiris®) är medicinskt likvärdiga alternativ. Ravulizumab har den praktiska fördelen att kunna ges var 8:e vecka.

Ecilizumab (Soliris®)

År 2007 registrerades den humaniserade monoklonala IgG-antikroppen ecilizumab för behandling vid PNH.³⁷ Ecilizumab är en komplementhämmer som blockerar C5 vilket förhindrar den terminala komplementaktiveringen.^{20,38} Behandling med ecilizumab minskar i regel sjukdomssymtom, transfusionsbehov, risken för tromboser samt även risken för organpåverkan (pulmonell hypertension, nedsatt njurfunktion) vid klassisk PNH. Vid svår PNH-sjukdom ses även signifikant förbättrad livskvalitet.²⁰

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 17). Övergående huvudvärk i anslutning till de första behandlingarna är relativt vanligt. I övrigt är preparatet vanligen väl tolerabelt.

Ecilizumab 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 ecilizumab 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 ecilizumab utanför klinisk studie diskuteras i Svenska PNH-gruppen. Gruppen avger sedan en rekommendation till patientansvarig hematolog.

Ravulizumab (Ultomiris®)

Ravulizumab är en variant av ecilizumab där man genom substitution av några aminosyror fått en väsentligt längre halveringstid och därmed längre dosintervall. Läkemedlet ges som intravenös infusion med en laddningsdos följt av underhållsbehandling var åttonde vecka. Registreringen av ravulizumab (2019) bygger på två fas-3 studier.^{39,40} I studien av Lee och medarbetare⁴⁰ randomiserades 246 PNHpatienter utan tidigare komplementinhibitorterapi till behandling med antingen ravulizumab eller ecilizumab. I studien från Kulasekararaj³⁹ skulle patienterna (n=195) ha haft stabil behandling med ecilizumab i minst 6 månader innan inklusion. Vid inklusion randomiserades patienterna mellan behandling med ravulizumab eller fortsatt behandling med ecilizumab. Båda studierna visade non-inferioritet 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 ecilizumab är längre behandlingsintervall dvs var 8:e vecka jämfört med varannan vecka.

Pegcetakoplan (Aspaveli®)

Under 2021 godkändes pegcetakoplan (Aspaveli®) hos patienter med PNH som haft komplementhämmer under minst 3 månader men har kvarstående anemi. Fördelen med pegcetakoplan är förbättrad hemoglobinnivå jämfört med ecilizumab.

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 Soliris eller Ultomiris”. Vidare att patienter där man diskuterar byte till Aspaveli ska

diskuteras med Svenska PNH-gruppen. Liksom för behandling med Soliris och Ultomiris gäller ”oundgänglighetsprincipen” (se sid 14).

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

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

Pegacetakoplan 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 genombrottshemolys, benägenhet för infektioner och andra oönskade immunrelaterade biverkningar.

Pegacetakoplan (Aspaveli) ges subcutant via infusionspump två ggr i veckan (i regel av patienten själv). Observera att vid byte från C5-hämmare pegacetakoplan 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.

Nya komplementhämmare

Såväl biosimilars (eculizumab) som nya C5-hämmare (exvis crovalimab) prövas för närvarande i kliniska studier i vilka även några svenska centra deltar. Vissa av dessa preparat administreras subcutant och kan efter viss träning ges av patienten själv. Det är således möjligt att inkludera svenska patienter med behandlingskrävande PNH i kliniska studier med någon av dessa nya läkemedel. För översikt se ref ⁴² Vissa av dessa studier vänder sig till patienter med pågående behandling med eculizumab eller ravulizumab (”switchstudie”).

Graviditet

Gravida kvinnor med aktiv PNH löper en kraftigt ökad risk för komplikationer under såväl graviditet, partus som postpartum.^{43,44,45} Riskökningen beror i huvudsak på tromboemboliska komplikationer.⁴⁶ Samstämmiga observationer talar för att aktiviteten i PNH-sjukdomen ökar under graviditetens senare del. I äldre översiktsartiklar anges en maternell mortalitet på 12-21%.^{43,45} 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 födselar. 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 placentan.^{21,46,47,48} I en studie av Kelly och medarbetare, analyserades utfallet av 75 graviditeter hos 61 kvinnor med PNH där samtliga behandlades med eculizumab under graviditeten.⁴⁹ Inga maternella dödsfall sågs. Två trombotiska episoder noterades, båda postpartum. Fosterdödligheten var 4%, andelen missfall 8% (samtliga i första trimestern) och prematura födselar 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.^{47,50} 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.^{47,49,51}

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 obstetiker (specialist mödravård) och PNH-intresserad hematolog i nära samarbete.
- Oavsett förekomst av tidigare tromboemboliska händelser ska gravida PNH-patienter erhålla antikoagulantiaprofylax 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 eculizumabdos eller tätare intervall.

COVID-19/Infektion med SARS-CoV-2

Starkt vetenskapligt underlag saknas för närvarande vad gäller risk och allvarlighetsgrad av COVID-19 hos patienter med PNH. Infektioner i allmänhet är en av de utlösande faktorerna för hemolytiskt skov hos patienter med PNH, oavsett pågående behandling med komplementinhibitorer. Av den anledning har patienter med PNH hittills generellt betraktats som en högrisk population vad gäller smitta med SARS-CoV-2 (EBMT/SAAWP www.ebmt.org/sites/default/files/2020-03/SAAWP_COVID_Recommendations.pdf). Det finns för tillfället inga starka vetenskapliga bevis för att komplementhämmare skulle öka risken för eller skydda från smitta med SARS-CoV-2 och allvarliga former av COVID-19 hos PNH patienter. Några få vetenskapliga artiklar om COVID-19 hos eculizumab-behandlade PNH patienter har visat motstridiga resultat.^{52,53,54} Det finns ännu inga data om vaccination mot SARS-CoV-2 hos PNH patienter. Vaccinering skulle teoretiskt kunna utlösa ett hemolytiskt skov men nyttan med vaccination bedöms ändå överväga eventuella risker.

Rekommendationer

- Alla patienter med PNH, oavsett om de har behandling eller ej med komplementhämmare bör följa Folkhälsomyndighetens rekommendationer för riskgrupper www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/
- Patienter med pågående behandling med komplementhämmare ska fullfölja behandlingen som vanligt för att minska risken för hemolytiska skov. I denna patientgrupp finns det ännu inga starka vetenskapliga underlag om varken en skyddande effekt eller en ökad risk för smitta under pågående behandling komplementhämmare
- Patienter behandlade med komplementhämmare eller relaterade molekyler inom ramen för kliniska prövningar ska fortsätta med behandlingen enligt protokollet
- Patienter med PNH, oavsett om de har behandling eller ej med komplementhämmare, rekommenderas som vanligt att ta kontakt med sin behandlande läkare vid feber, eller övriga infektionssymtom för att bevaka eventuell uppseglade hemolytiskt skov
- Patientens behandling och omhändertagande bör, om möjligt, anpassas för att minska vistelser i sjukhusmiljö och utanför hemmet via exempelvis videosamtal, transfusioner i hemmet m.m. Av samma anledning kan G-CSF övervägas i specifika fall med svår neutropeni för att minska risken för neutropen feber och ineliggande vård
- Vaccination mot SARS-CoV-2 – baserade på virala vektorer eller mRNA – rekommenderas för patienter med PNH oavsett behandling med komplementhämmare eller ej.

Meningokockvaccination

Eculizumab blockerar komplementfaktor C5 vilket medför en ökad risk för meningokockinfektioner. Senast två veckor innan start av behandling bör patienten därför vaccineras. Om detta inte är möjligt rekommenderas antibiotika profylaktiskt. För bred täckning rekommenderas tetravalent konjugatvaccin (serogrupper A, C, W-135 och Y). Vaccinet ger inte skydd mot *Neisseria meningitidis* serotyp B, vilken utgör cirka 25 % av meningokockfallen i Sverige. För patienter med eculizumab rekommenderas vaccination mot såväl serotyp A, C, W, Y samt B. För preparat och doseringsintervall hänvisas till FASS samt Folkhälsomyndighetens riktlinjer om förebyggande åtgärder mot invasiv meningokockinfektion, där handläggning av patienter med eculizumabbehandling särskilt beaktas. Nyttan av boosterdos är oklar, men då möjligheten att mäta och avgöra adekvat serologiskt svar är begränsad föreslås i nuläget upprepat konjugatvaccin var 3:e till vart 5:e år samt revaccination mot serotyp B vart 5:e år.^{51,55} Profylax med antibiotika kan övervägas i samband med resa till områden med kraftig ökad infektionsrisk. Rådgör med infektionskollega avseende såväl vaccination som antibiotikapfylax.

Prognos

En femårsmortalitet på 35% och medianöverlevnad på ca 10 år har beskrivits i patientkohorter från tiden innan introduktion av eculizumab.^{10,11} 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 eculizumab (n=79) jämfört med en kön- och åldersmatchad normalpopulation, och var signifikant bättre än 30 likartade patienter med PNH som behandlats under den 7-årsperiod som föregick introduktionen av eculizumab.³⁴

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 eventuell 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).

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 www.nmds.org respektive aplastisk anemi www.sfhem.se/riktlinjer

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

Referenser

1. Miyata T, Yamada N, Iida Y, Nishimura J, Takeda J, Kitani T, et al. (1994). Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England journal of medicine* 330: 249-255.
2. Brodsky RA (2008). Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood reviews* 22: 65-74.
3. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, et al. (2012). Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *British journal of haematology* 158: 409-414.
4. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, et al. (2004). Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *British journal of haematology* 126: 133-138.
5. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. (2005). The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama* 293: 1653-1662.
6. Hill A, Richards SJ, & Hillmen P (2007). Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British journal of haematology* 137: 181-192.
7. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, et al. (2020). Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 99: 1505-1514.
8. Griffin M, Munir T (2017). Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol* 8: 119-126.
9. Hall C, Richards S, Hillmen P (2003). Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 102: 3587-3591.
10. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. (1995). Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England journal of medicine* 333: 1253-1258.
11. Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. (1996). Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 348: 573-577.
12. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. (2008). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 112: 3099-3106.
13. Parker C, Omine M, Richards S, et al. (2005). Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 106: 3699-3709.
14. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P (2013). Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 121: 4985-4996; quiz 5105.
15. Kim JS, Cheong JW, Mun YC, et al. (2019). Clinical implication of renal dysfunction during the clinical course in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a longitudinal analysis. *Ann Hematol* 98: 2273-2281.
16. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother R P, et al. (2010). 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.
17. Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, et al. (2012). From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients on eculizumab by magnetic resonance imaging. *British journal of haematology* 158: 415-418.
18. Heller PG, Grinberg AR, Lencioni M, et al. (1992). Pulmonary hypertension in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Chest* 102: 642-643.

19. Hill A, Rother RP, Wang X, et al. (2010). 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* 149: 414-425.
20. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. (2006). The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England journal of medicine* 355: 1233-1243.
21. Brodsky RA (2009). How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 113: 6522-6527.
22. Richards SJ, Barnett D (2007). The role of flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical laboratory. *Clinics in laboratory medicine* 27: 577-590, vii.
23. Borowitz MJ, Craig FE, Diguseppe JA, et al. (2010). Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry* 78: 211-230.
24. Raza A, Ravandi F, Rastogi A, et al. (2013). A Prospective Multicenter Study of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Cells in Patients with Bone Marrow Failure. *Cytometry*.
25. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. (2007). Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 110: 4123-4128.
26. Emadi A, Brodsky RA (2009). Successful discontinuation of anticoagulation following eculizumab administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American journal of hematology* 84: 699-701.
27. Devos T, Meers S, Boeckx N, et al. (2018). Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. *European journal of haematology* 101: 737-749.
28. Skeith L (2018). Anticoagulating patients with high-risk acquired thrombophilias. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology* 2018: 439-449.
29. Kuo GP, Brodsky RA, Kim HS (2006). Catheter-directed thrombolysis and thrombectomy for the Budd-Chiari syndrome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in three patients. *J Vasc Interv Radiol* 17: 383-387.
30. Telen MJ (2014). The use of genotyping in transfusion medicine. *The Hematologist* 11.
31. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, & Nakao S (2002). Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 100: 3897-3902.
32. Olutogun T, Cutini I, Notaro R, et al. (2015). Complement-mediated haemolysis and the role of blood transfusion in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood Transfus* 13: 363-369.
33. Tricta F, Uetrecht J, Galanello R, et al. (2016). Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *American journal of hematology* 91: 1026-1031.
34. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. (2011). Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 117: 6786-6792.
35. de Latour RP, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. (2012). Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 97: 1666-1673.
36. Lee SE, Park SS, Jeon YW, et al. (2017). Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without aplastic anemia. *European journal of haematology* 99: 336-343.
37. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, et al. (2007). Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature biotechnology* 25: 1256-1264.
38. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. (2004). Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England journal of medicine* 350: 552-559.

39. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. (2019). Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 133: 540-549.
40. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. (2019). Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 133: 530-539.
41. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1028-1037.
42. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. (2019). Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 133: 530-539.
43. Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, et al. (2006). Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. *Obstetrical & gynecological survey* 61: 593-601.
44. Gessoni G, Canistro R, Bergamini L, et al. (2015). Postpartum thrombotic complication in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Coagul Fibrinolysis*.
45. Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, et al. (2000). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis* 30: 103-117.
46. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, et al. (2010). The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *British journal of haematology* 149: 446-450.
47. Alashkar F, Saner FH, Vance C, Schmucker U, et al. (2020). Pregnancy in Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Aplastic Anemia-Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A High-Risk Constellation. *Front Med (Lausanne)* 7: 543372.
48. Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jaeger S, et al. (2014). Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology* 220: 452-459.
49. Kelly RJ, Hochsmann B, Szer J, et al. (2015). Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *The New England journal of medicine* 373: 1032-1039.
50. Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, et al. (2016). Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *International journal of hematology* 103: 703-712.
51. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, et al. (2019). How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *European journal of haematology* 102: 36-52.
52. Kulasekararaj AG, Lazana I, Large J, et al. (2020). Terminal complement inhibition dampens the inflammation during COVID-19. *British journal of haematology* 190: e141-e143.
53. Pike A, Muus P, Munir T, et al. (2020). COVID-19 infection in patients on anti-complement therapy: The Leeds National Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria service experience. *British journal of haematology* 191: e1-e4.
54. Schuller H, Klein F, Lubbert M, et al. (2020). Hemolytic crisis in a patient treated with eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria possibly triggered by SARS-CoV-2 (COVID-19): a case report. *Ann Hematol*.
55. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, et al. (2017). Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 3: 17028.
56. de Latour RR, Fremaux-Bacchi V, Porcher R, et al. (2015). Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 125: 775-783.

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 göras 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 är 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. På de sites som är fortsatt öppna kan nya patienter inkluderas

Till PNH-registret rapporteras demografiska data inkluderande tidigare sjukdomar, aktuell mediciner, laboratoriedata relaterade till PNH-sjukdomen, klonstorlek av PNH. Prospektivt följs var 6:e månad bland annat antal blodtransfusioner, hemolysprover, tromboser, livskvalitetundersökning med Facit-Fatigue och EORTC QLQ-C30, mortalitet och morbiditet inkluderande ev. andra maligniteter samt infektioner och graviditet. För patienter behandlade med eculizumab registreras dessutom meningokockvaccination-status, förlopp om eculizumab avbryts, infusionsreaktioner och doseringsinformation hos patienter som behandlas utanför 12-16 dagars intervall. Uppföljningstiden var primärt 5 år men detta är i nuläget förlängt tills vidare.

Juni 2020 var 4839 patienter inkluderade varav 2434 fortfarande följs upp. I Sverige är 58 patienter inkluderade varav 35 följs upp. Hittills har 34 abstracts till möten publicerats varav i nuläget 12 är publicerade manuskript.

Huvudprövare i Sverige är hematolog Alexandros Arvanitakis/Skånes Universitetssjukhus.