



**Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NVvH website**

PDF gemaakt op: 10-07-26 19:32

Initiatiefnemer: NVvH

Autorisatiedatum: 2026-06-08

Geautoriseerd door:

Initiatief: NVvH werkgroep aplastische anemie en PNH

Geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

Uiterlijk in 2029 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie of deze richtlijn of module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De Nederlandse Vereniging voor Hematologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

#### **Procedure voor commentaar en autorisatie:**

De conceptrichtlijn is ter becommentariëring voorgelegd aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie via een digitaal nieuwsbericht. Zij zijn gedurende een maand in de gelegenheid gesteld om per e-mail commentaar te leveren. De ontvangen reacties zijn beoordeeld en per ontvangen commentaar is gemotiveerd waarom dit (niet) geleid heeft tot aanpassing van de richtlijn. Na ontvangst van de commentaarlijst en de definitieve richtlijntekst heeft het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie het besluit tot autorisatie genomen.

#### **Procedure herziening:**

Uiterlijk 3 jaar na verschijnen van deze richtlijn wordt door de werkgroep aplastische anemie en PNH beoordeeld of deze richtlijn nog actueel is. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen het nodig maken om eerder een herzieningstraject te starten.

#### **Juridische betekenis:**

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk en/ of in het belang van een goede geïndividualiseerde zorg voor de patiënt toepasbaar is. Zo nodig wordt gemotiveerd afgeweken van de richtlijn.

## Richtlijninformatie

### Verantwoording

## Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van de diagnostiek en behandeling van paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie. Hierbij is beschreven welke diagnostiek, behandeling en follow-up geadviseerd wordt bij deze ziekte.

De richtlijn beoogt niet een volledig leerboek te zijn. De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen te geven en tracht daarmee een betere uniformiteit van behandeling en daarmee een betere kwaliteit van leven en overleving van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst volgens SORT grading (tabel 1).

Als er in de richtlijn wordt gesproken over de patiënt, wordt ook de patiënte bedoeld. De richtlijn geeft aanbevelingen over, of kan worden gebruikt bij, het geven van voorlichting aan patiënten. De richtlijn kan ook worden gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal.

Tabel 1;

<p><b><i>SORT Grading:</i></b> A = Consistent, good-quality patient-oriented evidence * B = Inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence * C = Consensus, disease-oriented evidence *, usual practice, expert opinion, or case series for studies of diagnosis, treatment, prevention, or screening</p> <p>* Patient-oriented evidence measures outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life. Disease-oriented evidence measures immediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes (e.g. blood pressure, blood chemistry, physiologic function, pathologic findings).</p>
---

## Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met PNH, zoals internist-hematologen, internisten, maag-darm-leverartsen, nefrologen, neurologen, gynaecologen, chirurgen, urologen, transfusieartsen, radiologen, klinisch chemici, (gespecialiseerd) verpleegkundigen en huisartsen.

## Samenstelling werkgroep

Naam	Functie	Organisatie	Rol	Belangenconflict
Saskia Langemeijer	Internist-hematoloog	Radboudumc, expertisecentrum PNH	Voorzitter	geen
Marije Bartels	Kinderarts-hematoloog	UMC Utrecht	Lid werkgroep	geen
Peter te Boekhorst	Internist-hematoloog	ErasmusMC	Lid werkgroep	geen

Stijn Halkes	Internist-hematoloog	LUMC	Lid werkgroep	geen
Laura van Hussen-Daenen	Internist-hematoloog	UMC Utrecht	Lid werkgroep	geen
Saskia Klein	Internist-hematoloog	UMCG	Lid werkgroep	geen
Floor Moenen	Internist-hematoloog	Maastricht UMC	Lid werkgroep	geen
Erfan Nur	Internist-hematoloog	AmsterdamUMC	Lid werkgroep	geen
Jennifer Tjon	Internist-hematoloog	LUMC	Lid werkgroep	geen
Cor Koekkoek			Patiëntvertegenwoordiger Stichting AA&PNH contactgroep	
Shosha Melkman			Patiëntvertegenwoordiger Stichting AA&PNH contactgroep	

**Met ondersteuning van:**

- Willemijn Hobo, immunoloog, Radboudumc
- Dorothea Evers, internist-hematoloog, Radboudumc
- Olivier van der Heijden, gynaecoloog-perinatoloog, Radboudumc

**Totstandkoming richtlijnwerkgroep:**

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2024 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met PNH. De werkgroep leden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 1 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door afgevaardigden van de Stichting AA & PNH Contactgroep.

## Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben belangenverklaringen [zie bijlage – KNMG] ingevuld waarbij is aangegeven welke betrekkingen zij onderhiielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Leden van de werkgroep mogen niet participeren in nationale adviesraden van farmaceutische bedrijven. De belangenverklaringen kunt u via het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie opvragen.

## Methode ontwikkeling en werkwijze

### Kwaliteitsindicatoren

Diagnostiek: Deelname extern kwaliteitscontrole programma flowcytometrie

Behandeling: Percentage onbehandelde (dwz geen complementremmer) patiënten met een kloongrootte >50% datantistolling krijgt.

### Referenties

1. Brodsky. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2021;137 (10): 1304-1309
2. Hillmen et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. NEJM 1995
3. de Latour et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood 2008
4. Nishimura et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine 2004
5. Socié et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. Lancet 1996
6. Ware et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. NEJM 1991

## Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn is/wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast is/wordt er een samenvatting en toelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website [www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl).

## Samenvatting

### Algemeen

## Inleiding

PNH is een zeldzame verworven beenmergziekte met een zeer variabel klinisch beeld. PNH ontstaat door een verworvenmutatie in het PIG-A gen in de hematopoïetische stamcel. Door deze mutatie wordt de vorming van hetglycosylphosphatidylinositol (GPI)-anker verstoord in alle cellen afkomstig van deze stamcel. Hierdoor komen GPI-verankerde eiwitten verminderd of helemaal niet meer tot expressie op de celmembraan van de bloedcellen. Deafwezigheid van twee van deze eiwitten (CD55 en CD59) op de membraan van de erythrocyt leidt tot complement-gemedieerde hemolyse. Patiënten kunnen een kleine tot zeer grote kloon PNH cellen bij zich dragen. De grootte van de PNH-kloon is een van de factoren die bijdraagt aan de variabiliteit van het klinische beeld. In de loop van de tijd kunnen zich binnen de patiënt veranderingen voordoen in de kloongrootte en ook in de mate van beenmergfalen. Daarmee veranderen dan ook de symptomen.

De belangrijkste klinische kenmerken van PNH zijn intravasculaire hemolyse, een sterk verhoogde kans op trombose en cytopenieën (*Brodskysy, Blood 2021*). Patiënten met PNH kunnen klachten hebben van onder meer ernstige vermoeidheid, dyspnoe, buikpijn, erectiele disfunctie, dysfagie, icterus en donkere verkleuring van de urine. De ziekte gaat samen met een wisselende mate van beenmergfalen. Soms is er bij diagnose een onderliggende hematopoïetische stamcelziekte zoals aplastische anemie (AA) of myelodysplastisch syndroom (MDS). Soms ontwikkelt een AA, MDS of leukemie zich later in het beloop van de ziekte. Onbehandelde PNH patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven en een verkorte levensverwachting. Trombose is de meest voorkomende oorzaak van permanente morbiditeit en mortaliteit bij onbehandelde PNH patiënten. Belangrijke andere complicaties zijn nierfunctiestoornissen en pulmonale hypertensie. Chronische vermoeidheidsklachten komen vaak voor en beperken de patiënten in opleiding, werk en andere activiteiten. De diagnose PNH wordt vaak pas laat gesteld door het geleidelijke ontstaan, de presentatie met specifieke symptomen en de onbekendheid met het ziektebeeld. Patiënten hebben vaak al een traject achter de rug waarbij zij hun activiteiten geleidelijk hebben moeten aanpassen. Dit kan leiden tot veel onbegrip in de omgeving van patiënt en ongewenste vertraging van de behandeling. Behandeling dient erop gericht te zijn om de complicaties van PNH te voorkomen, de transfusieafhankelijkheid te verminderen, de kwaliteit van leven te verbeteren en de levensduur van de patiënten te verlengen.

## Aanleiding

Met een incidentie van naar schatting 1-2:1.000.000 nieuwe patiënten per jaar is PNH een zeer zeldzame ziekte. Sinds 2009 tot 2023 werden in de Internationale PNH registratiestudie (coördinatie in Nederland: Radboudumc Expertisecentrum PNH) ongeveer 150 Nederlandse patiënten met een PNH-kloon geïncludeerd. Dit geeft een onderschatting van de totale incidentie en prevalentie in Nederland.

De mediane leeftijd van patiënten bij diagnose is jong (30-45 jaar). PNH kan echter op alle leeftijden ontstaan, dus ook op de kinderleeftijd. In de periode voor het beschikbaar komen van complementremmers was de mediane overleving van patiënten beperkt tot 10-23 jaar met trombose als belangrijkste oorzaak van overlijden (*Ware et al NEJM 1991, Hillmen et al NEJM 1995, Socié et al Lancet 1996, Nishimura et al Medicine 2004, de Latour et al Blood 2008*).

Het beschikbaar komen van de eerste complement C5 inhibitor (eculizumab) heeft veel impact gehad op de behandeling van patiënten met PNH. Gezien de aard van de behandeling (onder meer de levenslange behandelduur, 2-wekelijks infuus, infectierisico en het feit dat weer stoppen van de medicatie een extra verhoogd risico op trombose en mogelijk massale hemolyse induceert) en gezien de zeer hoge kosten van de behandeling, is de identificatie van patiënten die baat hebben bij deze behandeling van het grootste belang. Hierbij spelen een goede registratie van patiënten en centralisatie van de behandeling een belangrijke rol.

De geschetste knelpunten, de grote veranderingen in diagnostiek en behandeling, nieuwe ontwikkelingen en betrokkenheid van diverse disciplines bij de behandeling maken een uniforme richtlijn, die door de verschillende beroepsgroepen gedragen wordt, noodzakelijk.

Bovengenoemde overwegingen waren voor de landelijke werkgroep PNH aanleiding in 2016 een richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij PNH. Het recent beschikbaar komen van nieuwe behandelmogelijkheden voor PNH is de belangrijkste reden voor een update van de richtlijn in 2025.

## Module 1 Diagnostiek

Het ziektebeeld PNH heeft vier pijlers: 1) hemolyse, 2) beenmergfalen, 3) tromboseneiging en 4) er kan een bijkomende onderliggende beenmergziekte zijn. Elk van deze 4 pijlers afzonderlijk dan wel gecombineerd kunnen bij individuele patiënten het klinisch beeld bepalen. Relatief vaak is er bij diagnose van een aplastische anemie een PNH-kloon of ontstaat deze na een (behandelde) aplastische anemie. Ook bij een (met name hypoplastisch) myelodysplastisch syndroom komt een PNH-kloon vaker voor.

De diagnose PNH moet op tijd worden gesteld, zodat het juiste beleid en follow-up kunnen worden bepaald, complicaties zo mogelijk kunnen worden voorkomen en patiënten op een juiste manier behandeld kunnen worden.

- 1.1 Wanneer moet diagnostiek worden ingezet naar PNH?



#### Aanbevelingen

Diagnostiek naar PNH dient verricht te worden bij patiënten met een van de volgende verschijnselen:

1. Intermitterend donker verkleurde urine en chronische hemolyse
2. Coombs-negatieve hemolyse of onverklaarde chronische hemolyse
3. Ijzerebreksanemie met tekenen van hemolyse
4. Arteriële of veneuze trombose op ongebruikelijke plaats of trombose met tekenen van hemolyse of trombose met een onverklaarde cytopenie of trombose tijdens adequaat ingestelde antistolling
5. Aplastische anemie
6. Hypoplastisch myelodysplastisch syndroom (MDS) of refractory cytopenia of
7. Wanneer twee of meer van de volgende onverklaarde klachten aanwezig zijn: buikpijn, moeheid, dysfagie of erectiestoornissen, met name bij tekenen van hemolyse
8. Onverklaarde persisterende trombopenie

Diagnostiek naar PNH moet overwogen worden bij:

9. Overige onverklaarde persisterende cytopenieën
10. Pre-eclampsie
11. MDS
12. Myeloproliferatief neoplasma (MPN)

#### 1.1.1 Onderbouwing

##### *Inleiding:*

Het stellen van de diagnose PNH wordt vaak bemoeilijkt door het geleidelijke ontstaan, de vaak aspecifieke symptomen en onbekendheid met het ziektebeeld. Dit kan leiden tot belangrijke vertraging van de behandeling.

##### *Samenvatting literatuur:*

Er waren naar inschatting van de werkgroep weinig relevante klinische studies. Er werd gebruik gemaakt van andererecente en internationale richtlijnen, aangevuld met expert opinion en reviews.

#### 1.1.2 Overweging

Het klinisch beeld van patiënten met PNH kan erg variëren. Een anemie is bij de meerderheid van de patiëntenaanwezig bij diagnose. Veel voorkomende klachten zijn onder meer moeheid, buikpijn, dyspnoe, hoofdpijn, donkere verkleuring van de urine en erectiestoornissen. Bij kinderen moet meegewogen worden dat het voorkomen en rapporteren (soort, ernst) van somatische verschijnselen afhankelijk is van de leeftijd en ontwikkelingsfase van het kind. Bij kinderen staan meestal moeheid en buikpijn op de voorgrond.

Lastig is dat het veelal aspecifieke klachten betreft. Ook een meer specifieke klacht, zoals donkere verkleuring van de urine, treedt lang niet bij alle patiënten op en leidt ook niet altijd tot een diagnose PNH, onder meer door het intermitterende karakter. De patiënt meldt hierdoor de klacht niet of de donkere urine wordt aangeduid als hematurie in plaats van

hemoglobinurie en er vindt geen verdere analyse plaats wanneer aanvullend onderzoek zoals eencystoscopie geen afwijkingen oplevert. De frequentie en mate waarmee de donkere urine optreedt, hangt onder meer af van de ernst van de hemolyse.

Ongeveer 50% van de onbehandelde patiënten met PNH ontwikkelt een trombose. Soms is een trombose de eerste tekening van de ziekte. Aangezien behandeling met een complementremmer, indien prompt gestart bij een PNH-gerelateerde trombose, de uitbreiding van de trombose tegen kan gaan en de schade mogelijk kan beperken, is een trombose (dwz een arteriële of veneuze trombose op ongebruikelijke plaats of trombose met tekenen van hemolyse of trombose met een onverklarde cytopenie of trombose tijdens adequaat ingestelde antistolling) een indicatie voordiagnostiek naar PNH.

Een PNH-kloon wordt gedetecteerd bij ongeveer 50% van de patiënten met aplastische anemie. Dit kan een zeer klein maar ook een zeer grote PNH-kloon betreffen. Door de verminderde erythropoïese staat de hemolyse vaak niet op de voorgrond. Interpretatie van het klinisch belang van de kloongrootte kan lastiger zijn in de context van een celarm beenmerg. De PNH-kloongrootte kan gedurende de follow-up van patiënten met aplastische anemie veranderen. Bij patiënten met aplastische anemie moet dus altijd gekeken worden naar de aanwezigheid van een PNH-kloon en moet dit onderzoek in de loop van de tijd worden herhaald, ook als er bij diagnose aplastische anemie geen PNH-kloon aangetoond kon worden (dit wordt uitgebreider besproken in de richtlijn aplastische anemie). Ook bij het myelodysplastisch syndroom, met name een hypoplastisch myelodysplastisch syndroom (bij kinderen een refractory cytopenia of childhood), wordt relatief vaak een PNH-kloon gedetecteerd (tot 50% bij hypoplastische mds). Bij een aantal andere beenmergaandoeningen is ook beschreven dat deze samen kunnen gaan met een PNH-kloon, maar dit komt minder frequent voor.

Er is geen onderzoek gedaan naar de incidentie van PNH onder zwangere vrouwen die lijden aan pre-eclampsie. Andersom zijn er wel case-reports en case-series van vrouwen met PNH die pre-eclampsie doormaken en soms wordt de diagnose PNH ook pas op dat moment gesteld.

### 1.1.3 Referenties

1. Aalbers et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia* 2014; 28:189-192
2. BMJ best practice guideline paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
3. Kelly RJ et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2015 Sep 10; 373(11):1032-9.
4. Kulasekararaj A et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: a British society for haematology guideline. *Br J Haematol* 2024; 204(3): 784-804
5. Marsh JC et al. [Clinical significance of acquired somatic mutations in aplastic anaemia.](#) *Int J Hematol.* 2016 Aug;104(2):159-67
6. Miyasaka N et al. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol.* 2016;103(6):703-12
7. NVVH Richtlijn aplastische anemie
8. Onkopedia guideline paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
9. [Schrezenmeier H](#) et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014; 99(5):922-9
10. Schubert J et al. Update on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease. *European J of Haematology* 2015; 94(6): 464-473

### • 1.2 Hoe wordt de diagnose PNH bevestigd?



Aanbevelingen:

Om de diagnose PNH te bevestigen moet het volgende onderzoek worden ingezet:

Flowcytometrie op een vers perifere bloedmonster waarbij afwezigheid (type III cellen) of verminderde aanwezigheid (type II cellen) van GPI-verankerde eiwitten op ten minste de granulocyten en monocytten wordt aangetoond. Hierbij maakt men gebruik van 1) met een fluorochroom gelabelde monoklonale antilichamen tegen meerdere GPI-verankerde eiwitten en 2) FLAER, een reagens (een niet-lyserend gemuteerd bacterieel product

genaamd proaerolysine) dat direct bindt aan het GPI-anker en dat geconjugeerd is met het fluorochroom Alexa 488.

Het totaal gemeten percentage granulocyten, waarop de GPI-verankerde eiwitten verminderd of niet aanwezig zijn, is bepalend voor de PNH-kloongrootte. De percentages type II en type III cellen worden hiertoe bij elkaar opgeteld. Alshet percentage PNH monocyten hoger is dan het percentage PNH granulocyten, is het percentage PNH monocyten bepalend voor de PNH-kloongrootte.

De kwantificering van de PNH-kloon vereist expertise. Naast het uitvoeren van de juiste controles voor waarborging van een goede analyse, is het van belang deel te nemen aan een extern kwaliteitscontrole programma, waarin de eigen uitvoering van de meting en verkregen resultaten getoetst worden en vergeleken worden met die van andere deelnemende instituten.

### 1.2.1 Onderbouwing

Met de komst van de flowcytometrie zijn de sucrose hemolyse test en Acid Ham's test bij de diagnostiek van PNH in onbruik geraakt. Een betrouwbare bepaling van de kloongrootte is belangrijk om te beoordelen in hoeverre op dat moment de PNH-kloon bepalend is voor het ziektebeeld en om de ziekte te vervolgen.

#### 1.2.1.1 Zoekverantwoording onderbouwing

Er is een aantal goede protocollen gepubliceerd, waarin aanbevelingen gedaan worden voor alle facetten van de flowcytometrische bepaling van zowel grote als kleine PNH celklonen. Deze protocollen zijn verwerkt in bovenstaande aanbevelingen, er is geen systematische literatuurstudie gedaan.

### 1.2.2 Overweging

PNH is een verworven hematopoietische stamcelziekte die het gevolg is van een mutatie van het X- chromosoomgebonden PIG-A gen (phosphatidyl-inositol glycaan Klasse A). Bij gezonde personen codeert dit gen voor de productie van een enzym dat betrokken is bij de eerste stappen van de glycofosfatidyl-inositol (GPI) biosynthese. Het GPI is een geglycosyleerd anker-eiwit, waarmee o.a. eiwitten die de cel beschermen tegen geactiveerd complement aan de celmembraan verankerd zijn. Door het ontbreken van ankers missen PNH cellen deze beschermende eiwitten en treedt complement gemiddelde hemolyse op. Deze verankerde eiwitten kunnen geïdentificeerd en gekwantificeerd worden met behulp van een flowcytometrische bepaling met fluorochroom-gelabelde monoklonale antilichamen (MoAbs) tegen deze eiwitten, bv CD59 en CD55. Daarnaast kan met behulp van FLAER, een fluorochroom (Alexa 488)-geconjugeerde versie van het gemuteerde bacterieproduct, aerolysine, direct de aanwezigheid van het GPI-anker worden onderzocht. FLAER heeft een grotere gevoeligheid voor de detectie van PNH granulocyten en monocyten. FLAER is niet bruikbaar voor de detectie van PNH erythrocyten. Men kan met flowcytometrie aldus de populatie granulocyten, monocyten of erythrocyten bepalen en meet per celtype het percentage cellen dat een normale dichtheid van verankerde eiwitten draagt. Voor de diagnose PNH is meting in ten minste de granulocyten en monocyten fractie nodig. Het percentage PNH erythrocyten wordt onder andere beïnvloed door 1) de mate van hemolyse, 2) recente erythrocyten transfusies, 3) aanmaakstoornis (beenmergfalen) en 4) het gebruik van complementremmers.

### De bepaling van het percentage PNH cellen in verschillende cellijnen

#### **Celbron:**

De bepaling dient uitgevoerd te worden in met EDTA of heparine ontsold perifeer bloed dat bij voorkeur vers is, maar in ieder geval niet ouder is dan 48 uur voor de bepaling van PNH celklonen in granulocyten en monocyten en 7 dagen ingeval van de erythrocyten. Bloed dient bewaard te worden bij 4-8 graden Celsius. Beenmerg is minder geschikt als celbron omdat hierin immature celpopulaties voorkomen, die ook bij gezonde individuen een lagere dichtheid hebben van verschillende GPI-gebonden eiwitten en dus ten onrechte als PNH cellen zouden kunnen worden geïnterpreteerd.

#### **Neutrofielen en monocyten**

A: Selectie van neutrofielen en monocyten

Na lysis van de erythrocyten worden sequentieel de neutrofielen en monocyten geselecteerd met behulp van cellijn-specifieke MoAbs gericht tegen niet GPI-verankerde eiwitten.

specifieke MoAbs gericht tegen niet-GPI-verankerde eiwitten.

1. CD45-positieve leukocyten worden onderscheiden van de resterende CD45-negatieve erythrocyten, trombocyten
2. In de CD45 positieve leukocyten populatie kunnen de neutrofielen en monocytten afzonderlijk worden geselecteerd op basis van verschillende fluorescentie intensiteit met behulp van CD33 of CD64 in combinatie met
3. Met CD15 worden de neutrofielen geselecteerd door exclusie van de

**B: Detectie en kwantificering van PNH neutrofielen en PNH monocytten**

De PNH cellen binnen de geselecteerde neutrofielen en monocytten populaties dienen bepaald te worden met behulp van MoAbs gericht tegen de GPI-verankerde eiwitten op deze cellen (CD24 voor neutrofielen en CD 14 voor monocytten). Voor een hoge gevoeligheid van de bepaling dienen per celtype tenminste twee conjugaten gericht tegen GPI-verankerde eiwitten gebruikt te worden (neutrofielen CD24 in combinatie met FLAER; voor monocytten CD14 in combinatie met FLAER).

- o Hoewel CD55 en CD59 het meest gebruikt worden, is aangetoond dat deze MoAbs voor dit doel niet optimaal zijn vanwege de binding aan onrijpe
- o Afhankelijk van de flowcytometer wordt geadviseerd tenminste twee 4-kleuren combinaties te gebruiken, één voor de detectie en kwantificering van de PNH-kloon in neutrofielen en de ander voor de
- o Beter is de toepassing van één 6-kleuren combinatie waarin, naast de MoAbs voor de selectie, de MoAbs voor de GPI verankerde eiwitten (CD24 en CD14) vertegenwoordigd zijn in combinatie met
- o Een alternatief is het gebruik van een 5-kleuren combinatie waarin CD157, dat een GPI- gebonden antigeen op zowel neutrofielen als monocytten bindt, gecombineerd wordt met
- o Door gebruik te maken van de combinaties CD24/FLAER en CD14/FLAER of CD157/FLAER kan de PNH-kloon, als ook type II en type III cellen, in alle leukocyten populaties gemeten

**Tabel 1. Voorbeelden van kleuren-combinaties van MoAbs en FLAER voor de detectie en kwantificeren van een PNH-kloon in neutrofielen en monocytten.**

	Conjugaat						
	Celpopulatie	1	2	3	4	5	6
4-kleur	Granulocyten	FLAER	CD24	CD15	CD45		
	Monocytten	FLAER	CD14	CD33 of CD64	CD45		
5-kleur	Gran + Mono	FLAER	CD157	CD15	CD33 of CD64	CD45	
6-kleur	Gran + Mono	FLAER	CD14	CD24	CD15	CD33 of CD64	CD45

## Erythrocyten

### A: Selectie van erythrocyten

Om de rijpe erythrocyten van de reticulocyten te kunnen scheiden wordt CD235a (anti-glycophorine A) geconjugeerd aan het fluorochroom FITC gebruikt, in een zo laag mogelijke concentratie om storende aggregatie van de erythrocyten te voorkomen.

### B: Detectie en kwantificering PNH erythrocyten

CD235a kan gecombineerd worden met CD55-PE en/of CD59-PE. CD55 heeft echter minder onderscheidendvermogen dan CD59 voor de detectie van type II en type III cellen zodat CD59 de voorkeur heeft. FLAER kan nietgebruikt worden voor de detectie van PNH erythrocyten.

### 1.2.3. Referenties

1. <http://www.netflowconnect.com>
2. Borowitz MJ et al. On behalf of the Clinical Flow Cytometry Society. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry - A consensus guideline. *Cytometry B* 2010; 78B: 211–230.
3. Sutherland et al. Practical guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones by flow cytometry. *Cytometry B* 2012; 82B: 195–208.
4. Sutherland et al. High-Sensitivity Detection of PNH Red Blood Cells, Red Cell Precursors, and White Blood Cells. *Current Protocols in Cytometry* 2015; 72: 6.37.1–6.37.29.
5. Sutherland et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders part 2-reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018 Jan;94(1):23-48.
6. Sutherland et al. Use of CD157 in FLAER-based assays for high-sensitivity PNH granulocyte and PNH monocyte detection. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014; 86: 44-55.
7. Richards et al. Development and evaluation of a stabilized whole-blood preparation as a process control material for screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by flow cytometry. *Cytometry B* 2009; 76B: 47–55.

- 1.3 Welke aanvullende onderzoeken moeten verricht worden als bij een patiënt voor het eerst een PNH-kloon wordt geconstateerd?



#### Aanbevelingen:

#### Aandachtspunten anamnese:

Doorgemaakte trombose (arterieel, veneus) of embolie, klachten die kunnen passen bij een in gang zijnde trombose, eerder gediagnosticeerde beenmergziekte en behandeling, zwangerschappen/operaties en eventuele complicaties, tekenen van verhoogde infectiegevoeligheid en bloedingsneiging, PNH-gerelateerde klachten: moeheid (aantal uren slaap per dag), dyspnoe, kleur en helderheid van de urine (meegebracht urinemonster zelf zien), icterus, buikpijn, slikklachten, erectiestoornissen, verminderd concentratievermogen, functioneren school/ werk/ psychosociaal, factoren die aanleiding (kunnen) zijn tot verhoogde afbraak (bijvoorbeeld infectie).

#### Aandachtspunten lichamelijk onderzoek:

Bloeddruk, pols, icterus, dyspnoe, hart, vaten, lever- en milt-grootte, mogelijke tekenen van doorgemaakte trombose (zoals bijvoorbeeld unilateraal oedeem of neurologische uitvalsverschijnselen).

#### Aandachtspunten laboratoriumonderzoek:

*Basis:* Bloedgroep, bloedgroep antistoffen, Hb, Ht, erythrocyten, leukocyten, trombocyten, reticulocyten, MCV, microscopische differentiatie, directe antiglobuline test, elektrolyten, kreatinine, eGFR, urinezuur, ureum, bilirubine totaal endirect, AF, ASAT, ALAT, gGT, LDH, haptoglobine, CRP, ijzer, TIJBC of transferrineverzadiging, ferritine, virusserologie (parvovirus B19). Urine: eiwit en vrij hemoglobine.

*Te overwegen:* virusserologie voor Hepatitis B, C, CMV, Toxoplasmose, HIV. ANA, erythropoëetine, foliumzuur, vitamine B12, indien laag: methylmalonzuur. Totaal eiwit en spectrum, M-proteïne, TSH, zwangerschapstest, D-dimeer.

#### Aandachtspunten aanvullend onderzoek:

*Basis:* Beenmergaspiraats en beenmergbiopsie.

Ten behoeve van: morfologie, flowcytometrie en cytogenetica; uitsluiten van onderliggende beenmergziekte, beoordelen van cellulariteit, eventuele hyperplasie (vaak in de erythroïde reeks) en hypoplasie (vaak in de myeloïde en megakaryocytairereeks), dysplasie, (zeer vaak in de rode, maar ook wel in myeloïde en megakaryocytairereeks), ijzervoorraad.

*Te overwegen:* Echo/CT abdomen (aanwijzingen voor doorgemaakte arteriële of veneuze trombose, collateraalvorming, galsteenlijden, miltgrootte), ECG, X-thorax.

Onderzoek bloed naar Fanconi (bij patiënten < 40 jaar en aanwijzingen voor beenmergfalen), onderzoek naar pulmonale hypertensie. Bij kinderen: diagnostiek naar erfelijk beenmergfalen syndroom

### 1.3.1 Onderbouwing

Het klinisch beeld van patiënten met PNH kan zeer variëren. Tot nu toe was er nog geen standaard advies met betrekking tot de te verrichten onderzoeken bij nieuwe patiënten met PNH.

#### 1.3.1.1 Zoekverantwoording bij onderbouwing

De aanbevelingen zijn gedaan op basis van bestaande richtlijnen, reviews en expert opinie. Er waren naar inschatting van de werkgroep weinig relevante klinische studies. Er werd gebruik gemaakt van andere recente en internationale richtlijnen, aangevuld met expert opinie en reviews

### 1.3.2. Overweging

Bij elke nieuwe patiënt met een PNH-kloon moet middels gerichte anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek informatie verkregen worden over welke van de 4 pijlers (hemolyse, beenmergfalen, trombose, andere beenmergziekte) op dat moment de kliniek bepaalt of bepalen. Daarnaast moet aandacht worden besteed aan de impact van de ziekte op het leven van de patiënt (lichamelijk, psychosociaal en maatschappelijk). Het is belangrijk patiënt te attenderen op het bestaan van de Stichting AA & PNH Contactgroep (website: [www.aaenpnh.nl](http://www.aaenpnh.nl)).

Aandacht voor de medische voorgeschiedenis is onder meer belangrijk omdat PNH soms met specifieke klachten kan beginnen en vaak al langer aanwezig is dan aanvankelijk werd gedacht. Bij een in het verleden doorgemaakte trombose of embolie is het essentieel om zo goed mogelijk te bepalen of deze PNH-gerelateerd kan zijn. Een trombose die lang geleden optrad en waarbij bijvoorbeeld duidelijk andere uitlokkende factoren aanwezig waren, hoeft niet altijd direct het behandelbeleid met betrekking tot de PNH te beïnvloeden.

### 1.3.3. Referenties

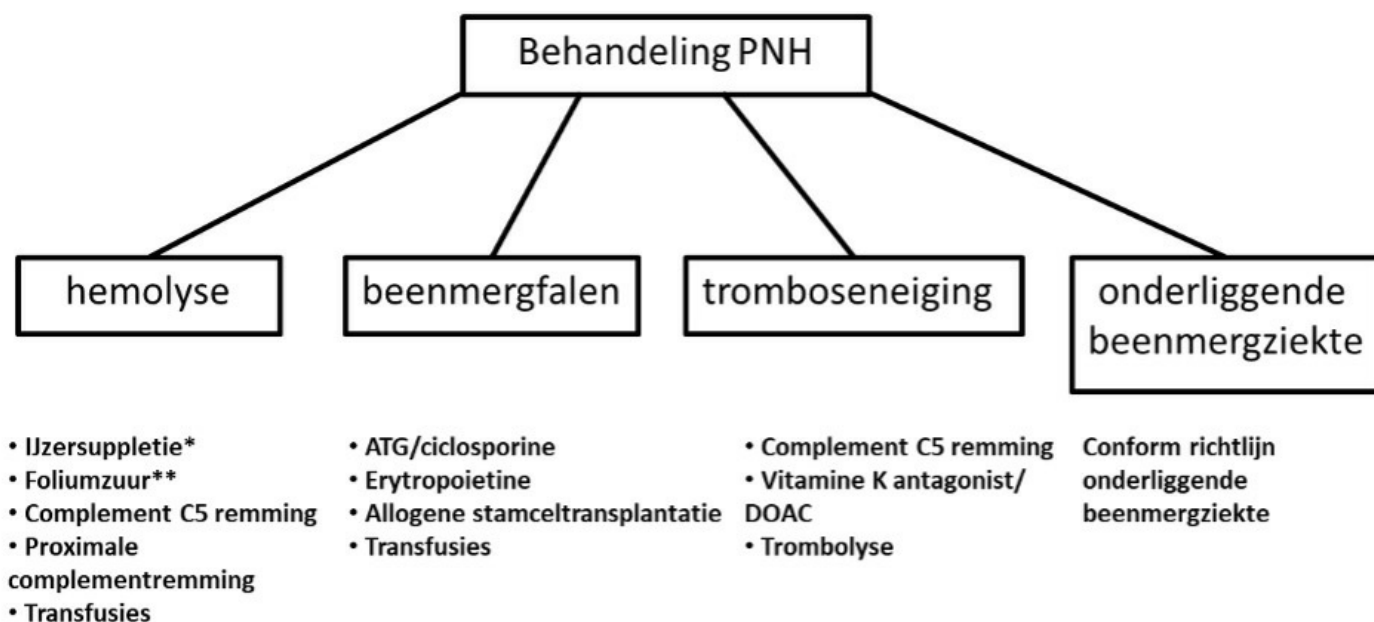
1. BMJ best practice guideline paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
2. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2021;137 (10): 1304-1309
3. Hill A et al Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [Br J](#) 2007 May;137(3):181-92.

4. Kulasekararaj A et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: a British society for haematology guideline. Br J Haematol 2024; 204(3): 784-804
5. Onkopedia guideline paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
6. [Schrezenmeier](#) H et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. [Haematologica](#). 2014 May;99(5):92

## Module 2 Behandeling

Niet iedere patiënt bij wie een PNH-kloon gemeten wordt, hoeft hier ook direct voor behandeld te worden. Om te beoordelen of en welke behandeling van PNH geïndiceerd is, is het belangrijk te kijken naar de bij de diagnostiek genoemde pijlers, te weten: 1) de mate van hemolyse, 2) de mate van beenmergfalen, 3) de tromboseneiging en 4) de aanwezigheid van een onderliggende beenmergziekte. De grootte van de PNH-kloon speelt hierbij een belangrijker rol, maar is niet allesbepalend. Zo kan de ene patiënt met een kloon grootte van bijvoorbeeld 30% nauwelijks tekenen van hemolyse hebben, een vrijwel normaal bloedbeeld en geen trombose, terwijl een andere patiënt met een kloon grootte van 30% een vena porta trombose heeft doorgemaakt, wat wel om een specifieke behandeling vraagt. Het vervolgen van patiënten met een PNH-kloon is belangrijk, omdat het aspect van het ziektebeeld in de loop van de tijd vaak verandert en dus aanpassing van de behandeling noodzakelijk kan maken.

Gezien de zeldzaamheid van het ziektebeeld en de hiermee samenhangende beperkte studies op het gebied van behandeling, wordt aanbevolen het behandelplan op te stellen en bij te stellen in overleg met een PNH expertisecentrum. Onderstaand schema geeft de behandelingsmogelijkheden aan per pijler. Deze worden binnen deze behandelmodule uitgebreider besproken.



\*bijvoorbeeld ferrofumaraat (lage onderhoudsdosis: 100 mg/dag of 100 mg om de dag, afhankelijk van mate van hemolyse en op geleide van de ijzerstatus). Meestal kan de ijzersuppletie stoppen als met een complementinhibitor wordt gestart.

\*\*Foliumzuur 5 mg/dag

- 2.1 Wat zijn de indicaties voor behandeling met een complement C5 remmer?



### Aanbevelingen

PNH patiënten in een of meer van onderstaande categorieën hebben een indicatie voor behandeling met een complement C5 remmer

- PNH met ernstige hemolyse, leidend tot transfusie-afhankelijkheid (SORT A)
- Een PNH-gerelateerde trombose (SORT A/B)

- Hemolyse-geassocieerde complicaties; nierfalen en/of pulmonale hypertensie (SORT B)
- Zwangerschap (vanaf 2e trimester of eerder in geval van verergering van de hemolyse) (NB: alleen eculizumab) (SORT B)
- PNH met hemolyse en PNH-gerelateerde symptomen, die in grote mate interfereren met de kwaliteit van leven (SORT B)
- Uitzonderlijke gevallen, na consensus in de landelijke indicatiecommissie

Wat betreft effectiviteit bestaat geen voorkeur voor een specifieke C5-remmer (SORT A).

Bij zwangerschap(swens) en borstvoeding wordt vooralsnog eculizumab geadviseerd gezien de nog zeer beperkte gegevens over de veiligheid van ravulizumab voor het (ongeboren) kind (SORT B)

Gezien de zeldzaamheid van PNH en de implicaties van behandeling met complementremming, dienen alle patiënten, bij wie start van een complement C5 remmer overwogen wordt, besproken te worden in de landelijke indicatiecommissie complementremming en vindt behandeling plaats in een beperkt aantal centra met geruime ervaring op dit gebied.

## 2.1.1 Onderbouwing

### Inleiding

PNH patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven en, voordat complementremmers beschikbaar kwamen, een verkorte overlevingsduur (*Ware et al. NEJM 1991, Hillmen et al. NEJM 1995, Socie et al. Lancet 1996, Nishimura et al. Medicin 2004, de Latour et al. Blood 2008*). De meest voorkomende oorzaak van blijvende schade en overlijden bij onbehandelde PNH patiënten is trombose (*Socie et al. Lancet 1996, Ziakas et al. J Thromb Hemost 2007*). Belangrijke andere complicaties zijn onder meer nierfunctiestoornissen en pulmonale hypertensie. Devermoeidheidsklachten leiden bij veel patiënten tot een verminderde kwaliteit van leven. Jonge mensen kunnen hierdoor bijvoorbeeld hun studie niet voltooien of het vinden en behouden van een baan levert problemen op. Zwangerschap bij patiënten met PNH werd voor de komst van complementremmers afgeraden in verband met een groot risico op mortaliteit en morbiditeit voor moeder en kind (*Ziakas et al. J Thromb Hemost 2007, de Guibert et al, Haematologica 2011*).

Eculizumab is een gehumaniseerd monokonaal (IgG1/2kappa) antilichaam en blokkeert de activatie van complement C5 naar C5a en C5b. Eculizumab is het eerste geregistreerde geneesmiddel om de complement-gemedieerde hemolyse bij PNH te behandelen. Ravulizumab is een aangepaste vorm van eculizumab met een langere halfwaardetijd, die in 2023 in Nederland beschikbaar gekomen is. Het blokkeert de activatie van C5 op dezelfde wijze als eculizumab. Recent is de complement C5 remmer crovalimab goedgekeurd door de EMA. Crovalimab heeft hetzelfde werkingsmechanisme als eculizumab en ravulizumab, echter grijpt aan op een ander epitoom op complement C5 en wordt subcutaan toegediend.

### Samenvatting literatuur:

In de eerste pilot studie met Eculizumab (*Hillmen et al, NEJM 2004*) en vervolgens de 1-jaar follow-up studie (*Hill et al, Blood 2005*), werden 11 patiënten behandeld met eculizumab. Alle patiënten waren transfusie-afhankelijk (minimaal 4 eenheden erythrocyten gedurende de 12 maanden voor start van de behandeling). Het LDH voor start was sterk verhoogd met een gemiddelde van 3111 U/L en daalde na start van de behandeling tot een gemiddelde van 594 U/L (bij 12 weken follow-up). De transfusiebehoefte daalde van 1,8 (mediaan) units erythrocyten per maand naar 0,3 units per maand bij evaluatie na 64 weken. Meting van de kwaliteit van leven in deze kleine pilot studie liet een significante verbetering zien op meerdere aspecten van de EORTC-QLQ-C30.

In de TRIUMPH studie (*Hillmen, NEJM 2006*) werden 87 transfusie-afhankelijke PNH patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd tussen behandeling met eculizumab (n=43) en placebo (n=44). 22 patiënten in de eculizumab-groep werden transfusie-onafhankelijk gedurende de follow-up periode tegenover 0 patiënten in de placebogroep. De transfusiebehoefte daalde van 1,6 (mediaan) units per maand naar 0,5 units per maand in de eculizumab groep. In de placebogroep was er geen significant verschil. Opnieuw rapporteerden patiënten in de eculizumabgroep verbetering van de kwaliteit van leven, gemeten met de FACIT-FATIGUE en EORTC-QLQ-C30 vragenlijst.

Een aanvullende studie binnen de TRIUMPH populatie liet zien dat een aantal parameters die een indicatie kunnen zijn voor pulmonale hypertensie verbeterden na start van eculizumab (*Hill et al, BJH 2010*). Zo daalde het NT-proBNP met 50% bij patiënten met een verhoogde waarde bij baseline binnen 2 weken na start van de behandeling en verminderde de

dyspnoe klachten. Dit effect hing niet samen met een verbetering in het hemoglobine gehalte van de patiënten.

De SHEPHERD study (*Brodsky, Blood 2008*) was een open-label non-placebo gecontroleerde fase 3 studiewaaraan 97 patiënten deelnamen. Patiënten kwamen in aanmerking als ze tenminste 1 unit erythrocyten hadden ontvangen in verband met anemie of anemie-gerelateerde klachten in de 2 jaar voorafgaand aan inclusie of als zedoor persoonlijke overtuiging geen erythrocytentransfusies wensten te ontvangen. In tegenstelling tot de TRIUMPHstudie konden ook patiënten met trombopenie worden geïncludeerd. De mediane transfusiebehoefte daalde van 8 units in het jaar voorafgaand aan inclusie naar 0 units in het jaar na start van eculizumab. Moeheidsklachten, gemeten met de FACIT-Fatigue score, verbeterden significant. De EORTC-QLQ-C30 liet onder meer een verbetering zien wat betreft moeheidsklachten en algeheel functioneren.

De langere termijn effectiviteit en veiligheid van eculizumab in patiënten die deelnamen aan de bovengenoemde studies is gepubliceerd in 2013 (*Hillmen et al, BJH 2013*). Resultaten werden geanalyseerd na een follow-upduur van 36 maanden. Zoals boven voor de afzonderlijke studies beschreven, daalde het aantal transfusies per maand significant en nam het aantal transfusie-onafhankelijke patiënten toe, een effect wat ook bij een follow-up van 36 maanden standhield. Het risico op trombose verminderde significant van 11,1 per 100 patiëntjaren naar 2,1 per 100 patiëntjaren (zie ook *Hillmen et al, Blood 2007*). De nierfunctie was na 36 maanden verbeterd bij 44,8%, verslechterd bij 6,9% en stabiel bij 48,3% van de behandelde patiënten (zie ook: *Hillmen et al, Am J Hematol 2010*).

Kelly et al rapporteerden in 2011 de ervaringen met eculizumab behandeling in het PHN expertisecentrum in Leeds bij 79 patiënten (waarvan er 34 geïncludeerd waren in een van de bovengenoemde trials) (*Kelly et al, Blood 2011*). Redenen om te starten met eculizumab waren een significante PNH-gerelateerde complicatie (trombose, nierfalen), ernstige PNH-gerelateerde symptomen of transfusie-afhankelijkheid. De gemiddelde duur van de behandeling met eculizumab was 3,3 jaar (range 0-8 jaar). Het aantal trombooses daalde significant van 5,6 per 100 patiëntjaren voorafgaand aan behandeling naar 0,8 per 100 patiëntjaren na start van eculizumab. Het gemiddelde aantal transfusies daalde van 19,3 units in de 12 maanden voor start van eculizumab tot 5,0 units in de 12 maanden erna. 66% van de patiënten werd transfusie-onafhankelijk. De overall overleving van de patiënten bleek vergelijkbaar meteen voor leeftijd en geslacht gematchte populatie. De AEGIS-trial uit Japan was een open-label fase II studie waarin PNH patiënten werden geïncludeerd die in de voorafgaande 2 jaar tenminste 1 erythrocytentransfusie hadden ontvangen (of volgens hun behandelend arts zouden moeten hebben ontvangen) (*Kanakura, Int J Hematol 2011*). Er werden 29 patiënten geïncludeerd, van wie 2 nooit een transfusie hadden gehad. Bij 12 weken follow-up werd een afname gezien van de transfusiebehoefte (van mediaan 2 units in de 12 weken voor start behandeling naar 0 in de 12 weken erna). Ook in de extensiestudie van 2 jaar werd een positief effect op de transfusiebehoefte gemeten (*Kanakura, Int J Hematol, 2013*). Tijdens de studie en de extensie studie traden geen trombooses op. Bij metingen met de FACIT-Fatigue score en de EORTC-QLQ-C30 werd verbetering gezien van onder meer moeheidsklachten, algehele gezondheid en dyspnoe klachten. Bij 41% van de patiënten trad een verbetering van de nierfunctie op (verandering CKD stadium), bij 55% veranderde deze niet.

In 2016 werd nog een retrospectieve studie gepubliceerd (*Loschi et al, Am J Hematol 2016*), waarin patiënten met eculizumab (n = 123) werden vergeleken met een historische controlegroep (n = 191). De overall survival na 6 jaar bleek 92% versus 80% (HR 0,38 p 0,037). De incidentie van trombose bedroeg 4% vs 27%. In de eculizumab groep overleden 9 patiënten, waarvan 2 aan de gevolgen van trombose. In de controlegroep overleden 44 patiënten waarvan 13 tengevolge van trombose.

Het gebruik van eculizumab bij zwangeren komt in module 2.11 aan bod.

De afgelopen jaren zijn verschillende observationele en retrospectieve studies verricht naar de effectiviteit van eculizumab in de dagelijkse praktijk. Deze ondersteunen bovenstaande bevindingen. Wel komt uit meerdere studies naar voren dat persistent anemie een probleem is bij een significant aantal patiënten. Dit heeft geleid tot ontwikkeling van een nieuwe generatie complementremmers waarvan pegcetacoplan (zie module 2.3) de eerste is.

De effectiviteit en veiligheid van ravulizumab in vergelijking met eculizumab is onderzocht in twee fase 3 studies (*Kulasekararaj, Blood 2019; Lee, Blood 2019*). In de 302 studie (*Kulasekararaj, Blood 2019*) werd non-inferioriteit van ravulizumab ten opzichte van eculizumab onderzocht in 195 patiënten die minimaal 6 maanden behandeld werden met eculizumab. In de eerste 6 maanden van de studie werd gerandomiseerd tussen (continuëren van) eculizumab en ravulizumab. Na 6 maanden mochten patiënten uit de eculizumab-arm overstappen op ravulizumab. Primaire eindpunt was verandering in LDH op dag 183 ten opzichte van baseline. Belangrijkste secundaire eindpunten waren percentage patiënten met doorbraakhemolyse, verandering in FACIT-fatigue score, vermijden van transfusies en stabilisatie van hemoglobine. Non-inferioriteit werd aangetoond. In de 301 studie (*Lee, Blood 2019*) werden patiënten die niet eerder behandeld waren met een complementremmer gerandomiseerd tussen eculizumab en ravulizumab. Patiënten kwamen in aanmerking voor

studiedeelname als het LDH minimaal 1,5 keer boven de bovengrens van normaal was en ze minimaal 1 PNH-gerelateerd symptoom hadden. Ook in deze studie bleken effectiviteit en veiligheid van beide middelen equivalent. Er weinig gegevens over het gebruik van ravulizumab tijdens zwangerschap (Hochsmann, Blood Adv 2026). In 2024 zijn ook de resultaten van behandeling met ravulizumab in vergelijking met eculizumab bij kinderen gepubliceerd. Hoewel het aantal geïncludeerde patiënten klein was (N=13), werden vergelijkbare resultaten gevonden als bij de volwassen PNH patiëntengroep (Chonat et al. Blood Adv 2024).

Crovalimab is evenals eculizumab en ravulizumab een complement C5 remmer, maar grijpt aan op een ander epitoom om complement C5. Het is hiermee ook geschikt voor die zeldzame patiënten met een specifiek polymorfisme in complement C5 waardoor eculizumab en ravulizumab niet goed kunnen binden. In de fase 3 Commodore 1 studie (Scheinberg et al, Am J Hematol, 2024) werd crovalimab vergeleken met eculizumab bij patiënten die voorafgaand aan inclusie reeds met eculizumab behandeld werden. Primaire eindpunt was aanvankelijk effectiviteit, maar wegens het niet halen van het beoogde inclusie-aantal werd dit veranderd naar veiligheid. Belangrijkste therapie-geassocieerde bijwerking in de crovalimab groep waren klachten veroorzaakt door ontstaan van immuuncomplexen in de periode waarin zowel crovalimab als eculizumab in de patiënt aanwezig waren. De exploratieve eindpunten op het gebied van effectiviteit lieten een vergelijkbaar beeld tussen beide onderzoeksarmen zien. In de fase 3 Commodore 2 studie (Roth et al, Am J Hematol, 2024) werden crovalimab en eculizumab vergeleken bij patiënten die tot inclusie nog niet met complementremming behandeld waren. Primair eindpunt in deze studie was effectiviteit (LDH  $\leq$  1,5 x bovengrens van normaal, vermijden van transfusies). Crovalimab bleek in deze studie non-inferieur aan eculizumab. Crovalimab is niet direct vergeleken met ravulizumab.

### 2.1.2 Overweging

Samenvattend laten bovengenoemde studies zien dat de transfusiebehoefte van PNH patiënten na start van de behandeling met een complement C5 remmer afneemt en het percentage transfusieonafhankelijke patiënten significant toeneemt. De anemie vermindert eveneens. De incidentie van trombose neemt significant af. Bij een ruime meerderheid van de patiënten stabiliseert of verbetert de nierfunctie. Er zijn aanwijzingen dat pulmonale hypertensie kan verbeteren door behandeling met eculizumab. Metingen van de kwaliteit van leven laten op meerdere vlakken verbetering zien. Bij 61 vrouwen met PNH die zwanger werden (75 Zwangerschappen) resulteerde behandeling met eculizumab tijdens de zwangerschap in goede foetale overleving en een voor PNH opvallend lage incidentie van maternale complicaties. Deze resultaten hebben ertoe geleid dat zwangerschap niet langer zonder meer wordt afgeraden bij vrouwen met PNH.

Gezien de zeldzaamheid van PNH is het aantal studies en het aantal patiënten per studie beperkt. Er is 1 gerandomiseerde placebogecontroleerde studie over de effectiviteit en veiligheid van eculizumab beschikbaar. Geziende inmiddels gepubliceerde effecten van eculizumab op transfusiebehoefte, anemie, incidentie van trombose, het optreden van complicaties tijdens de zwangerschap, de overall overleving en de kwaliteit van leven, zijn nieuwe placebogecontroleerde studies, tenzij voor een specifiek nieuw indicatiegebied, niet te verwachten. Door (inter)nationale registratie van PNH patiënten zullen nadere lange termijn gegevens over de effecten van behandeling met eculizumab bekend worden.

Richtlijnen voor PNH behandeling zijn in de wereld beperkt beschikbaar. De PNH National Service in het Verenigd Koninkrijk hanteert als indicaties elke van de volgende: symptomatische PNH met LDH  $>$  1,5 x bovengrens van normaal en hierbij een anemie (Hb  $<$  5,6 mmol/L ofwel andere significante symptomen) en consensus tussen behandelaren, PNH-gerelateerde trombose, PNH-gerelateerd nierfalen/pulmonale hypertensie en zwangerschap (dit laatste alleen eculizumab). Daarnaast wordt een complement C5 remmer voorgeschreven in uitzonderingsgevallen na consensus tussen behandelaren van de 2 PNH expert centers van de landelijke UK PNH service. De behandeling is in het Verenigd Koninkrijk geconcentreerd in 2 expertisecentra in Leeds en Londen, van waaruit de patiënten in outreach clinics worden gezien en begeleid. De Duits/Oostenrijks/Zwitserse Onkopedia richtlijn noemt transfusie-afhankelijkheid, trombose, nierinsufficiëntie, zwangerschap, buikpijnaanvallen en/of andere ernstige PNH-gerelateerde symptomen als redenen om met complementremming te starten. Vanuit de International PNH Interest group is een Internationale richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van PNH in voorbereiding. De aanbevelingen in deze Nederlandse richtlijn zijn vergelijkbaar met de beschikbare internationale richtlijnen.

Met de komst van ravulizumab zijn in landen waar ravulizumab beschikbaar is gekomen veel patiënten overgestapt van eculizumab naar ravulizumab. De werkgroep is van mening dat, op basis van het werkingsmechanisme van ravulizumab en de resultaten van de fase III studies, ravulizumab als non-inferieur aan eculizumab beschouwd mag worden. Dit met de kanttekening dat de ervaring met ravulizumab nog een kortere periode betreft en er weinig gegevens beschikbaar zijn over gebruik van ravulizumab tijdens de zwangerschap (Hochsmann et al 2026). Het voordeel van ravulizumab is dat infusies

overgebruik van ravulizumab tijdens de zwangerschap (Hochsmann et al, 2026). Het voordeel van ravulizumab is dat infusies in de onderhoudsfase 1 maal per 8 weken plaatsvinden in plaats van elke 2 weken. De behandeling is hiermee patiëntvriendelijker. Crockalimab wordt vanaf 2026 vergoed in Nederland. De werkgroep ziet voor crovalimab bij nog onbehandelde PNH patiënten een vergelijkbare plaats in de behandeling als eculimab en ravulizumab met een aantal kanttekeningen. Crockalimab wordt, na een eenmalige intraveneuze toediening, subcutaan toegediend. In de onderhoudsfase betreft dit een toediening van eenmaal per 4 weken. Crockalimab wordt niet geadviseerd bij twijfel over therapietrouw. Verder aandachtspunt bij het eventueel overzetten van een patiënt van eculizumab naar crovalimab zijn de bijwerkingen veroorzaakt door immuuncomplex vorming (Kulasekararaj et al, Ther Adv Hematol 2025). Er zijn nog slechts beperkte gegevens over het omzetten van patiënten van ravulizumab naar crovalimab en de ernst en duur van deze bijwerking.

Bij de keuze van de complement C5 remmer moeten ook patiënt-specifieke overwegingen evenals de kosten van de behandeling worden meegewogen.

In Nederland is een weesgeneesmiddelenarrangement opgesteld voor complementremmers bij PNH. Gezien het beperkte aantal PNH patiënten in Nederland die behandeld worden met complementremming, de implicaties van de behandeling voor de patiënt en de kosten van de behandeling, wordt aanbevolen de coördinatie van de behandeling vanuit een PNH expertisecentrum te laten plaatsvinden, waarbij patiënten die starten met (een nieuwe vorm van) complementremming besproken worden in het maandelijks landelijke overleg van de indicatiecommissie. Om debelasting voor patiënten te reduceren bestaat vanuit het PNH expertisecentrum van het Radboudumc de mogelijkheid om in het gehele land complementremming thuis te laten toedienen.

### 2.1.3 Referenties

1. Brodsky et [Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). Blood. 2008;111(4):1840-7
2. Chonat et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of ravulizumab in pediatric paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Advances 2024 Jun 11; 8(11): 2813-2824
3. Fattizzo et al. Breakthrough hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria throughout clinical trials: from definition to clinical practice. Blood 2025, April; pub ahead of print
4. Hill et [Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). Blood 2005; 106(7):2559-65
5. Hill et [Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria](#). Br J Haematol. 2010; 149(3):414-25
6. Hillmen et [Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). N Engl J Med. 2004; 350(6):552-9.
7. Hillmen et [The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). N Engl J Med. 2006; 355(12):1233-43
8. Hillmen et [Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). Blood. 2007;110(12):4123-8
9. Hillmen et [Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). Am J Hematol. 2010; 85(8):553-9
10. Hillmen et Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with PNH Br J Haematol 2013
11. Hochsmann et al. Ravulizumab for Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria During Pregnancy. Blood Advances 2026, Online ahead of print.
12. Kanakura et [Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial](#). Int J Hematol. 2011; 93(1):36-46
13. Kanakura et Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. Int J Hematol. 2013
14. Kelly et Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. Blood 2011;117:6786-6792.
15. Kelly et Eculizumab in pregnant patients with PNH. NEJM 2015;373(11):1032-9
16. Kulasekararaj et al. [Ravulizumab \(ALXN1210\) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study](#). 2019 Feb 7;133(6):540-549.
17. Kulasekararaj et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. Eur J Haematol. 2022 Sep;109(3):205-214

18. Kulasekararay et al. Managing transient immune complex reactions in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical observations from the COMMODORE 1 and 2 studies. *Ther Adv Hematol* . 2025 Sep 17;16:20406207251359246
19. Lee et al. [Ravulizumab \(ALXN1210\) vs eculizumab in adult patients with PNH naïve to complement inhibitors: the 301 study](#). 2019 Feb 7;133(6):530-539
20. Loschi et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol* 2016; 91(4): 366-70
21. Reiss et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with PNH. *Pediatr Blood Cancer*. 2014
22. Roth et al. Chronic treatment of PNH patients with Eculizumab: safety, efficacy and unexpected laboratory phenomena. *Int J Hematol*. 2011
23. Röth et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibition. *Am J Hematol*. 2024 Sep;99(9):1768-1777.
24. Scheinberger et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2024 Sep;99(9):1757-1767

• **Behandelschema's bij Module 2**



Middel	Werking	Schema (volwassen patiënten)
Eculizumab	C5 remmer	Dag 1, 8, 15, 22: 600 mg i.v.  Dag 29 en dan elke 14 dagen: 900 mg i.v.
Ravulizumab	C5 remmer	Dag 1: 40-60 kg: 2400 mg i.v. 60-100 kg: 2700 mg i.v. Vanaf 100 kg: 3000 mg i.v.  Dag 15 en dan elke 8 weken: 40-60 kg: 3000 mg i.v. 60-100 kg: 8 weken 3300 mg i.v. >100 kg: 3600 mg i.v.

Crovalimab	C5 remmer	<p>Dag 1:</p> <p>40-100 kg: 1000 mg i.v.</p> <p>Vanaf 100 kg: 1500 mg i.v.</p> <p>Dag 2, 8, 15, 22:</p> <p>40-100 kg: 340 mg s.c.</p> <p>Vanaf 100 kg: 340 mg s.c.</p> <p>Dag 29 en dan elke 4 weken:</p> <p>40-100 kg: 680 mg s.c.</p> <p>Vanaf 100 kg: 1020 mg s.c.</p>
Pegcetacoplan	C3 remmer	2 maal per week 1080 mg s.c.
<p>Iptacopan</p> <p><i>(in afwachting van vergoedingsstatus)</i></p>	Factor B remmer	2 dd 200 mg p.o.
<p>Danicopan</p> <p>Alleen in combinatie met eculizumab/ravulizumab</p>	Factor D remmer	3 dd 150 mg p.o. Zo nodig te verhogen tot 3 dd 200 mg

• **2.2. Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van complement C5 remmers en hoe kunnen deze worden voorkomen/behandeld?**



### Aanbevelingen

- Gezien het risico op een levensbedreigende infectie met *Neisseria meningitidis* dient elke PNH patiënt voorafgaand aan start met een complement C5 remmer gevaccineerd te worden met een quadrivalent vaccin tegen meningokokken serotypes ACW135Y. Als dit gebeurt op de dag van start van de complementremmer, dient de patiënt de eerste 14 dagen beschermd te worden met antibiotica gericht tegen meningokokken. Aanbevolen wordt Ciprofloxacin 2dd 750 mg. De vaccinatie tegen meningokokken (quadrivalent vaccin) wordt elke 4 jaar herhaald. (SORT B)
- Daarnaast moet vaccinatie plaatsvinden tegen meningokokken serotype B. De werkingsduur van deze vaccinatie is nog niet goed bekend. Voorlopig wordt geadviseerd deze elke 3 jaar te herhalen. (SORT B)

Wanneer een PNH patiënt, die met een complement C5 remmer behandeld wordt, klachten heeft die kunnen passen bij een infectie, dient direct gestart te worden met antibiotica, waarbij in ieder geval de meningokokken meegedeckt moeten worden. (SORT B)

#### 2.1.1 Onderbouwing

Eculizumab, ravulizumab en crovalimab werken door het remmen van de activatie van complement C5 en ondermijnen hiermee de werking van het complementsysteem. Het complementsysteem speelt een belangrijke rol bij de afweer tegen micro-organismen, in het bijzonder gekapselde en gram-negatieve verwekkers. Het is belangrijk om te weten wat de risico's zijn van het remmen van het complementsysteem middels een complement C5 remmer.

#### 2.1.2 Overweging

De ervaring onder (inter)nationale PNH behandelaren is dat eculizumab/ravulizumab in het algemeen goed wordt verdragen. Intolerantie voor deze middelen is zeer zeldzaam. De ervaring met ravulizumab is beperkter gezien het middel pas sinds 2023 beschikbaar is. De meest voorkomende bijwerking, namelijk hoofdpijn, verdwijnt vaak na de eerste toedieningen. Bij het vermoeden van een bijwerking of complicatie van behandeling met een complement C5 remmer dient nooit de complementremmer gestaakt te worden zonder overleg met een PNH expertisecentrum (in verband met het risico op massale hemolyse en trombose na staken).

De tot nu meest bedreigende bijwerking is een infectie met *N. meningitidis*. Een meningokokken infectie bij een PNH patiënt die met een complement C5 remmer behandeld wordt, kan fulminant als sepsis verlopen. Vaak ontbreken hierbij de klassieke verschijnselen van een meningitis. Dit heeft ertoe geleid dat alle patiënten die starten met een complement C5 remmer vooraf gevaccineerd worden tegen meningokokken ACW135Y. Deze vaccinatie vindt plaats op de dag van start van de eculizumab/ravulizumab, waarbij patiënt gedurende 2 weken profylactisch met antibiotica behandeld wordt. Omdat er anekdotisch bewijs is dat een vaccinatie in de onbehandelde situatie soms kan leiden tot tijdelijke toename van hemolyse, wordt in Nederland bij voorkeur alleen nog bij voorgenomen zwangerschap lang ervoor start met een complement C5 remmer (tenminste 2 weken) gevaccineerd. De vaccinatie wordt elke 4 jaar herhaald. Sinds 2018 is ook een vaccinatie tegen meningokokken B beschikbaar gekomen (Bexsero). Geadviseerd wordt om ook hiermee te vaccineren. Gezien met name na deze vaccinatie soms tijdelijk toename van hemolyse optreedt, wordt dit meestal pas (kort) na start van de complementremmer gedaan. Indien een patiënt met PNH die behandeld wordt met een complement C5 remmer zich meldt met klachten die kunnen passen bij een infectie (zoals koorts, matig-ernstige hoofdpijn met misselijkheid/braken of met een stijve nek of rug, verwardheid, ernstige spierpijn in combinatie met griep-achtige verschijnselen en lichtscheming), dienen antibiotica gericht op meningokokken gestart te worden en verdere diagnostiek te worden verricht. Alle patiënten die behandeld worden met een complementremmer dienen altijd te beschikken over een standaard veiligheidskaartje dat instructies bevat voor de patiënt en de arts bij wie hij zich meldt (indien dit niet zijn eigen behandelaar is). Daarnaast heeft elke patiënt antibiotica (meestal ciprofloxacin 2 dd 750 mg) in huis om te starten bij een van bovengenoemde klachten.

### 2.1.3 Referenties

1. Balagula et [Photodermatosis associated with eculizumab \(Soliris\): a novel monoclonal antibody directed against the complement protein C5](#). Am J Hematol. 2010; 85(5):392-3.
2. Brodsky et [Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). Blood. 2008; 111(4):1840-7
3. Gleesing et [Gonococcal septic shock associated with eculizumab treatment](#). Pediatr Infect Dis J. 2012; 31(5):543
4. Hillmen et [Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). N Engl J Med. 2004; 350(6):552-9
5. Hillmen et [The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). N Engl J Med. 2006; 355(12):1233-43
6. Hillmen et [Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria](#). Br J Haematol. 2013; 162(1):62-73
7. Hillmen et [Assessment of human antihuman antibodies to eculizumab after long-term treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). Am J Hematol. 2016; 91(3):E16-7
8. Kelly et [Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria](#). N Engl J Med. 2015; 373(11):1032-9
9. Hublikar et [Disseminated gonococcal infection and eculizumab—a “high risk” connection?](#) Sex Transm Dis. 2014; 41(12):747-8
10. Kanakura et [Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial](#). Int J Hematol. 2011; 93(1):36-46
11. Kanakura et [Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial](#). Int J Hematol. 2013; 98(4):406-16
12. Knoll et [Life-threatening desquamating rash and hyperammonemia following administration of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). Am J Hematol. 2008; 83(11):881-3
13. Kulasekararaj et al. [One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab](#). Eur J Haematol. 2021 Mar; 106(3):389-39
14. Kulasekararaj et al. [Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies](#). Eur J Haematol. 2022 Sep; 109(3):205-214.
15. Usuki et al. [Interim analysis of post-marketing surveillance of ravulizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan](#). Int J Hematol. 2023 Sep; 118(3):311-32

### • 2.3. Wanneer is er een indicatie voor proximale complementremming?



#### Aanbevelingen

PNH patiënten hebben een indicatie voor behandeling met proximale complementremming indien een anemie (Hb <6,5 mmol/L) persisteert ondanks minimaal 3 maanden behandeling met een complement C5 remmer. Hierbij is van belang dat persisterende extravasculaire hemolyse de meest waarschijnlijke verklaring is voor de persisterende anemie. (SORT A-B)

Daarnaast bestaat er een indicatie voor proximale complementremming in geval van intolerantie voor een C5 remmer (SORT C)

### 2.3.1 Onderbouwing

#### Inleiding:

PNH wordt, indien geen complementremmer gestart is, gekenmerkt door het optreden van intravasculaire complement C5-gemedieerde hemolyse. Door de komst van de complement C5 remmers wordt dit proces geblokkeerd. Ondanks adequate blokkade van de intravasculaire hemolyse, blijft een deel van de PNH patiënten anemisch. Dit kan verschillende oorzaken hebben. Zo komt PNH vaak voor in combinatie met aplastische anemie, waarbij de beenmergreserve onvoldoende is. De laatste jaren is duidelijk geworden dat bij PNH patiënten ook extravasculaire hemolyse kan plaatsvinden. Dit wordt (vrijwel) niet gezien wanneer patiënten niet met een complement C5 remmer behandeld worden omdat de intravasculaire hemolyse dan op de voorgrond staat. Wanneer patiënten starten met een complement C5 remmer kan echter, door complement C3-

aan op de teergraad staat. Wanneer patiënten starten met een complement C5 remmer kan een, door complement C5 gemedieerde opsonisatie van PNH erythrocyten, extravasculaire hemolyse optreden. Activatie van C3 vindt upstream van C5 plaats en wordt dus niet geremd door de complement C5 remmers. Er zijn meerdere medicijnen in ontwikkeling om het proces van extravasculaire hemolyse te remmen. Op dit moment worden pegcetacoplan en, sinds januari 2026, danicopan (dit middel wordt in combinatie met eculizumab of ravulizumab gegeven) vergoed in Nederland. De factor B inhibitor iptacoplan is door de EMA goedgekeurd, maar wordt (nog) niet vergoed in Nederland.

#### **Samenvatting literatuur:**

De Castro et al (*Am J Hematol*, 2020) beschrijven in 2020 de resultaten van de Fase 1b studie met pegcetacoplan. In deze studie werden volwassen patiënten geïncludeerd die tenminste 12 weken met eculizumab behandeld werden. Daarnaast moest sprake zijn van tenminste 1 transfusie in de voorgaande 12 maanden of een Hb van <10 g/dL. Trombocyten moesten minimaal  $30 \times 10^9/L$  zijn en neutrofielen  $0,5 \times 10^9/L$ . Patiënten werden gevaccineerd tegen meningokokken ABCWY, S. Pneumoniae en H. Influenzae. Er werden 9 patiënten geïncludeerd en met een opklimmende dosis pegcetacoplan behandeld. De eculizumab werd aanvankelijk gecontinueerd, maar mocht door de onderzoekers in dosis worden aangepast of gestaakt op basis van de kliniek. Meest voorkomende behandeling-gerelateerde bijwerkingen waren injectieplaats reacties. Er werd een aantal infecties waargenomen die mogelijk behandeling-gerelateerd zouden kunnen zijn. Geen van deze leidden tot stoppen van de studiemedicatie. Er werd een Hb-stijging gezien in alle patiënten.

In 2021 zijn de resultaten van de Fase 3 studie met pegcetacoplan beschreven (*Hillmen, NEJM*, 2021). In deze studie werden volwassen PNH patiënten geïncludeerd die minimaal 3 maanden behandeld werden met eculizumab en hierbij een Hb <10,5 g/dl (6,52 mmol/L) hadden. Ook deze patiënten ontvingen bovenstaande vaccinaties. Alle deelnemende patiënten (n=80) werden gedurende 4 weken behandeld met zowel eculizumab als pegcetacoplan (1080 mg s.c. 2 x per week), waarna gerandomiseerd werd tussen eculizumab monotherapie (n = 39) en pegcetacoplan monotherapie (n=41). Na 16 weken mochten de eculizumab-patiënten overstappen naar pegcetacoplan. Primaire eindpunt was verandering in hemoglobine op week 16. In de pegcetacoplan groep werd een hemoglobinesijging gezien van 2,37 g/dL (1,47 mmol/L), wat significant was ten opzichte van de eculizumabgroep (-1,47 g/dL,  $p < 0,001$ ). Wat betreft secundaire eindpunten werd onder meer een voordeel van pegcetacoplan gezien met betrekking tot transfusie-onafhankelijkheid en FACIT-fatigue score (zie ook *cella, Ann Hematol* 2022). Bijwerkingen in de pegcetacoplan en eculizumab arm waren injectieplaats-reacties (37 vs 3%), diarree (22 vs 3%), doorbraakhemolyse (10 vs 23%), hoofdpijn (7 vs 23%), vermoeidheid (5 vs 15%) en infecties (29 vs 26%). Belangrijk is om te vermelden dat de doorbraakhemolyse ernstig kon zijn (bij pegcetacoplan LDH tot 813-4157 U/L in 4 patiënten, bij eculizumab bij 1 patiënt LDH tot 2716, bij overige 7 patiënten LDH maximaal tot 379 U/L).

De factor B inhibitor iptacoplan werd in een fase 2 open label studie toegevoegd aan behandeling met eculizumab bij 10 patiënten met persisterende hemolyse (*Risitano et al, Lancet haematol* 2021). Dit leidde tot een verbetering van het LDH en hemoglobine. Zeven patiënten stopten aan het einde van de studie met eculizumab en gingen verder met iptacoplan monotherapie met behoud van het effect. In maart 2024 werden de resultaten gepubliceerd van de fase 3 Appoint en Apply trials (*Peffault de Latour et al, NEJM* 2024). In de single-arm Appoint trial startten nog onbehandelde PNH patiënten met iptacoplan. Primaire eindpunten was een Hb-stijging van 2 g/dL met transfusie-onafhankelijkheid. Dit werd behaald in 31/33 patiënten. In de Apply trial werden patiënten met PNH die al met eculizumab of ravulizumab behandeld werden, gerandomiseerd tussen continueren van hun behandeling en iptacoplan monotherapie. Primaire eindpunten waren een Hb-stijging van 2 g/dL en een Hb van minimaal 12 g/dL met transfusie-onafhankelijkheid na 24 weken. Deze eindpunten werden behaald in 51/60 resp 42/60 patiënten in de iptacoplan arm en 0/35 patiënten in de controle arm. Er was 1 trombo-embolisch event (TIA) in de iptacoplan arm in de Apply studie. De incidentie van doorbraakhemolyse was niet significant verschillend. Patiënten in de controle arm van de Apply trial mochten na 24 weken overstappen naar iptacoplan monotherapie. Recent zijn de resultaten na 48 weken deelname aan de Apply en Appoint trials gepubliceerd (*Risitano, lancet haematol* 2025). Meest gemelde bijwerkingen van iptacoplan waren hoofdpijn, gastro-intestinale klachten, en nasofaryngitis.

De Factor D inhibitor danicopan werd in fase 2 en 3 toegevoegd aan behandeling met eculizumab of ravulizumab (*Kulasekararaj, et al, Blood* 2021). De Fase 3 Alpha trial was een dubbel-blinde placebo gecontroleerde gerandomiseerde studie voor PNH patiënten die significante extravasculaire hemolyse hadden na tenminste 6 maanden behandeling met eculizumab of ravulizumab alleen (*Lee et al, Lancet Haematol* 2023). Primaire eindpunt was Hb verandering na 12 weken. Er werd een Hb-stijging van 2,44 g/dL gezien in de danicopan + C5 remmer groep ten opzichte van de C5 remmer groep. Dit effect hield ook op langere termijn (week 72) aan (*Kulasekararaj et al, Blood* 2024). Gerapporteerde klachten tijdens behandeling waren onder meer hoofdpijn, gastro-intestinale klachten en nasopharyngitis.

### 2.3.2 Overweging

Samenvattend laten bovengenoemde studies zien dat pegcetacoplan kan leiden tot onderdrukken van de C3-gemedieerde extravasculaire hemolyse bij patiënten met PNH die een Hb <6,5 mmol/L houden ondanks behandeling met een complement C5 remmer. Hierdoor verbetert de anemie bij patiënten bij wie de extravasculaire hemolyse de belangrijkste oorzaak van de persisterende anemie was. Er bestaat niet één goed diagnostisch onderzoek om vast te stellen of en in welke mate er sprake is van extravasculaire hemolyse. In de klinische trials werden patiënten geïncludeerd met een Hb <10/10,5 g/dL met hierbij reticulocyten >1 x bovengrens van normaal, trombocyten >30x10<sup>9</sup>/L (Fase1 studie)/>50x 10<sup>9</sup>/L (fase3 studie) en neutrofielen >0,5 x10<sup>9</sup>/L. Dit met als doel patiënten met een belangrijke mate van beenmergfalen te excluseren. Naast meting van het Hb en de reticulocyten, leukocyten en trombocyten kan meting van c3d op de erytrocyt middels flowcytometrie helpen om een aanwijzing te krijgen voor extravasculaire hemolyse. Maar er is geen gouden standaard voor extravasculaire hemolyse. De indicatie voor pegcetacoplan dient zorgvuldig overwogen te worden in overleg met het PNH expertisecentrum. Gezien het potentieel hogere risico op infecties bij zowel complement C3 als C5 remming, dienen patiënten voorafgaand aan start van pegcetacoplan, naast de meningokokken ACWY en B vaccinaties, eveneens gevaccineerd te worden tegen S. pneumoniae en H. influenzae.

Direct vergelijkende studies tussen pegcetacoplan, iptacopan en danicopan+ C5 remmer ontbreken. Op grond van de beschikbare studies lijkt de effectiviteit van deze middelen vergelijkbaar. Gegevens over gebruik van deze middelen op de lange termijn ontbreken nog. Er is nog geen ervaring met deze middelen tijdens zwangerschap, op een enkel case-report na. Gebruik tijdens de zwangerschap en bij het geven van borstvoeding wordt dan ook vooralsnog ontraden. De werkgroep een voorkeur voor monotherapie (pegcetacoplan of iptacopan, mits vergoed). Redenen hiervoor zijn de belasting van dubbeltherapie voor de patiënt en de nog beperkte gegevens over mogelijke bijwerkingen van dubbeltherapie ten opzichte van monotherapie op lange termijn. Dubbeltherapie in tweede lijn moet wel overwogen worden bij patiënten met doorbraakhemolyse op monotherapie met een proximale complementremmer of bij patiënten bij wie de kans op doorbraakhemolyse op monotherapie tevoren als hoog wordt ingeschat, en/of bij patiënten voor wie de subcutane toediening van pegcetacoplan minder geschikt of te belastend is en monotherapie met iptacopan niet beschikbaar zou zijn.

### 2.3.3 Referenties

1. De Castro et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *Am J Hematol* 2020; 95 (11): 1334-1343
2. Hillmen et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *NEJM* 2021; 384: 1028-1037
3. Cella et al. Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol* 2022; 101 (9): 1905-1914
4. Risitano et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol* 2021 May;8(5):e344-e354
5. Peffault de Latour et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *NEJM* 2024; 390: 994-1008
6. Risitano et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: final 48-week results from the open-label, randomised, phase 3 APPLY-PNH trial in anti-C5-treated patients and the open-label, single-arm, phase 3 APPOINT-PNH trial in patients previously untreated with complement inhibitors. *Lancet Haematol* 2025; 12(6): E414-E430
7. Kulasekararaj et al. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood* 2021; 138(20): 1928-1938
8. Lee 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-e965
9. Kulasekararaj et al. Long-term efficacy and safety of danicopan as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab in PNH with significant EVH. *Blood* 2024; 145(8): 811-822.

- 2.4. Wanneer kan een complementremmer gestaakt worden?



## Aanbevelingen

In verband met de kans op het ontstaan van ernstige hemolyse en trombose na staken van een complementremmer, is het advies om een complementremmer niet te staken, tenzij in de volgende uitzonderingsgevallen (SORT C):

1. Bij resistentie tegen eculizumab/ ravulizumab door een polymorfisme in complement C5, waarbij eculizumab/ ravulizumab niet aan C5 kan binden. In dat geval kan overgestapt worden naar crovalimab.
2. Bij (spontane) afname van de PNH-kloon naar <10% (tenminste 2 x gemeten met een tussenpoos van 2-3 maanden).
3. Na een allogene stamceltransplantatie mits de PNH-kloon niet meer detecteerbaar is.
4. Staken kan overwogen worden bij vrouwen die minimaal 3 maanden geleden bevallen zijn en vóór de zwangerschap geen indicatie voor behandeling met een complementremmer hadden.

In de eerste periode na staken van een complementremmer moet wekelijks gecontroleerd worden op eventuele toename van hemolyse of mogelijke andere PNH-gerelateerde complicaties.

### 2.4.1 Onderbouwing

#### *Inleiding:*

PNH is een chronische ziekte. Behandeling met een complementremmer geneest de PNH niet. Stamceltransplantatie is de enige mogelijk curatieve behandeling. Dit betekent dat als er een indicatie is voor behandeling met complementremming, deze behandeling in principe levenslang geïndiceerd is. Bij een enkele patiënt neemt de PNH-kloon in de loop van de tijd spontaan af in grootte.

#### *Samenvatting literatuur:*

Een complementremmer wordt zelden gestaakt, aangezien PNH een chronische ziekte betreft die door behandeling met een complementremmer niet te genezen is. Er zijn dan ook geen klinische studies naar het stoppen van complementremmers.

### 2.4.2 Overweging

Aangezien PNH een chronische ziekte betreft die door een complementremmer niet te genezen is, wordt een complementremmer zelden gestaakt. Er is dan ook geen klinisch onderzoek verricht naar het effect van het staken. Door het staken van een complementremmer vervalt de remming van complement en zal de hemolyse toenemen en de kans op trombose stijgen. In de literatuur wordt een aantal maal melding gemaakt van het optreden van trombose in de eerste dagen of weken na het staken van een complementremmer. Ook onder (internationale) PNH behandelaren is casuïstiek hierover bekend. De werkgroep heeft een aantal situaties gedefinieerd waarin het staken van een complementremmer verantwoord wordt geacht. In de eerste plaats kan eculizumab/ravulizumab niet effectief zijn op basis van een polymorfisme in complement C5, waardoor eculizumab/ravulizumab niet goed aan C5 kan binden. Eendergelijk polymorfisme is beschreven bij ongeveer 3,5% van de Japanse populatie. In Nederland is 1 patiënt bekend zonder Aziatische voorouders die een vergelijkbaar polymorfisme heeft en gestopt is met eculizumab. Crovalimab bindt aan een ander epitoom op C5 dan eculizumab/ravulizumab en is hiermee een goed alternatief. In de tweede plaats kan een complementremmer gestaakt worden wanneer de PNH-kloongrootte daalt tot onder de 10% (bij herhaling gemeten). Deze grens is arbitrair. Een dergelijke afname van de PNH-kloon komt zelden voor. In de derde plaats kan de complementremmer gestaakt worden wanneer een PNH patiënt een allogene stamceltransplantatie ondergaat en de PNH-kloon daarna niet meer detecteerbaar is. Er is internationaal geen consensus over de exacte duur van de complementremmer behandeling na transplantatie. De werkgroep adviseert de complementremmer te continueren tot aan de allogene stamceltransplantatie. Ten slotte kan bij vrouwen die minimaal 3 maanden geleden bevallen zijn en voor de zwangerschap geen indicatie hadden voor behandeling met complementremming worden overwogen om de behandeling met complementremming te staken. De risico's van staken van de behandeling (massale hemolyse, optreden trombose) dienen op individuele basis afgewogen te worden en met de betreffende vrouw te worden besproken. Wanneer besloten wordt de complementremmer te staken wordt geadviseerd om frequent te controleren op toename van hemolyse of andere PNH-gerelateerde complicaties. De duur van deze controles is afhankelijk van de complementremmer (halfwaardetijd).

### 2.4.3 Referenties

1. Nishimura et [Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab](#). N Engl J Med. 2014 Feb13;370(7):632-9
2. Schols et al. Successful treatment of a PNH patient non-responsive to eculizumab with the novel complement inhibitor coversin (nomacopan). Br J Haematol 2020 Jan; 188(2): 334-337
3. van Bijnen et [Possible high risk of thrombotic events in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria after discontinuation of eculizumab](#). Br J Haematol. 2012 Jun;157(6):762-3.
4. Kelly et Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2015;373:1032-1039

- 2.5. Wat te doen bij persisterende of tijdelijke toename van intravasculaire hemolyse tijdens behandeling met een complementremmer? ↑ ↓

#### Aanbevelingen (SORT C)

In het geval van persisterende/tijdelijke toename van intravasculaire hemolyse wordt geadviseerd om te overleggen met het PNH expertisecentrum.

In geval van eenmalige tijdelijke toename hemolyse:

- Zoek naar een uitlokkende oorzaak, bijvoorbeeld een infectie, chirurgische ingreep
- Bij eculizumab/ ravulizumab overweeg om de volgende dosering eenmalig te
- Bij pegcetacoplan: overweeg tijdelijk het dosisinterval te verkorten dan wel (bij ernstige doorbraakhemolyse) eenmalig een dosis eculizumab toe te dienen.
- De ervaring met crovalimab is nog beperkt. Overweeg om de volgende dosering eenmalig te
- De ervaring met iptacopan is nog beperkt. Overweeg (bij ernstige doorbraakhemolyse) eenmalig een dosis eculizumab toe te dienen.
- De ervaring met danicopan is nog beperkt. Danicopan wordt altijd in combinatie met eculizumab of ravulizumab gebruikt. Overweeg om de volgende dosering eculizumab of ravulizumab eenmalig te

Bij terugkerende tijdelijke toename hemolyse zonder duidelijke oorzaak:

- Overweeg om de dosering eculizumab/ ravulizumab te verhogen of het interval tussen opeenvolgende doseringen te
- Bij pegcetacoplan: overweeg het interval tussen opeenvolgende doseringen te Bij onvoldoende effect overweeg over te stappen naar een andere complementremmer.
- De ervaring met crovalimab is nog beperkt. Overweeg om het interval tussen opeenvolgende doseringen te verkorten of over te stappen naar een andere complement C5 remmer.
- De ervaring met iptacopan is nog beperkt. Overweeg over te stappen naar een andere complementremmer.
- De ervaring met danicopan is nog beperkt. Danicopan wordt altijd in combinatie met eculizumab of ravulizumab gebruikt. Overweeg om het interval tussen opeenvolgende doseringen eculizumab/ravulizumab te

Bij continu persisterende hemolyse ondanks eculizumab/ravulizumab gebruik:

Als na 2-4 weken nog steeds geen adequate remming van de intravasculaire hemolyse bereikt is: DNA onderzoek naar C5 polymorfisme (indien andere niet-PNH gerelateerde oorzaken met hemolyse zijn uitgesloten) via PNH expertisecentrum.

### 2.5.1 Onderbouwing

#### Inleiding:

Normaal gesproken wordt na start van een complementremmer een snelle daling gezien van de hemolyseparameters. Die

daling zet al in na de eerste toediening. De hemolyseparameters normaliseren niet bij iedere patiënt volledig, ondanks een adequate dosering van de complementremmer. Zo is het LDH vaak nog licht verhoogd, evenals het bilirubine en het aantal reticulocyten. Hierbij speelt zeer waarschijnlijk ook extravasculaire hemolyse een rol. Soms komt het echter voor dat er gedurende de behandeling met de complementremmer opnieuw een duidelijke (tijdelijke) toename van intravasculaire hemolyse wordt gezien of (zelden) dat de hemolyseparameters niet dalen.

#### **Samenvatting literatuur:**

Een in 2025 gepubliceerde review vergelijkt de incidentie van intravasculaire doorbraakhemolyse bij verschillende complementremmers op basis van gepubliceerde data van klinische trials (*Fattizzo, Blood 2025*). Voor eculizumab wordt een incidentie van doorbraakhemolyse gerapporteerd van 5-23%. In verschillende studies naar het effect van eculizumab wordt melding van doorbraakhemolyse gemaakt en de noodzaak om de dosering te verhogen of het dosisinterval te verkorten bij een deel van de patiënten. In de open label extensie studie van Hillmen et al (2013) wordt genoemd dat bij 21 van de 195 patiënten het standaard dosisinterval van 14 dagen 1 of meerdere malen is verkort. Kelly et al (2011) hebben in hun prospectieve studie bij 4 van de 21 patiënten die transfusie-afhankelijk bleven in verband met doorbraakhemolyse de dosis verhoogd naar 1200 mg per 14 dagen. In de Shepherd studie (*Brodsky et al, 2008*) werd bij 8/97 patiënten het doseringsinterval verkort naar 12 dagen in verband met een toename van complement-activiteit en hemolyse in de 1-2 dagen voor een geplande eculizumabtoediening. Bij zwangere patiënten die eculizumab gebruikten (*Kelly et al, 2015*) werd bij 54% de dosis verhoogd of het doseringsinterval aangepast in verband met doorbraakhemolyse.

Het optreden van doorbraakhemolyse lijkt minder frequent voor te komen bij patiënten die met ravulizumab behandeld worden. Ravulizumab wordt in verhouding tot eculizumab hoger gedoseerd. Het doseeradvies is daarnaast afhankelijk van het gewicht van de patiënt.

Voor pegcetacoplan wordt een frequentie van doorbraakhemolyse gerapporteerd tot 25-30% bij langere termijn follow up. Omdat tijdens behandeling met pegcetacoplan de grootte van de PNH-kloon in de erythrocyten fractie stijgt (door het blokkeren van zowel intra-als extravasculaire hemolyse), kan de mate van de doorbraakhemolyse ernstiger zijn dan patiënten tijdens behandeling met een C5-remmer gewend waren. Een Britse studie naar strategieën bij doorbraakhemolyse onder pegcetacoplan (*Griffin, Blood Adv 2024*) laat een goed effect zien van zowel een eenmalig intraveneuze toediening van pegcetacoplan als het geven van de reguliere subcutane toediening op 3 opeenvolgende dagen.

Bij crovalimab wordt een incidentie van doorbraakhemolyse rond de 14% beschreven. Bij iptacopan 5-11% en bij danicopan 4-6%. Hierbij moet opgemerkt worden dat danicopan altijd in combinatie met een C5 remmer (eculizumab of ravulizumab) werd gegeven. Goede studies naar de strategie bij doorbraakhemolyse bij deze nieuwere middelen zijn er nog niet.

#### **2.5.2 Overweging**

Normaal gesproken wordt na start van een complementremmer een snelle daling van de hemolyseparameters (met name het LDH gezien). In de literatuur en in de ervaring van de werkgroep is een aantal situaties te onderscheiden waarin ondanks behandeling met een complementremmer toch een tijdelijke of persisterende toename van intravasculaire hemolyse wordt gezien.

Enmalige, tijdelijke toename van hemolyse: dit kan bijvoorbeeld optreden op het moment van een infectie. Door de toegenomen activiteit van complement is de complementremming op dat moment onvoldoende. Meestal verdwijnt de toegenomen hemolyse snel na adequate behandeling van de infectie. Daarom is de werkgroep van mening dat terughoudendheid gewenst is met het verhogen van de dosering of vervroegen van de volgende complementremmer toediening. Maar bij fors toegenomen of aanhoudende hemolyse kan dit worden overwogen in overleg met het PNH expertisecentrum. Bij eculizumab, ravulizumab en crovalimab kan de volgende geplande toediening dan worden vervroegd. Bij pegcetacoplan kan de subcutane toediening gedurende 3 opeenvolgende dagen worden toegediend of eenmalig een intraveneuze toediening worden gegeven. Indien dit onvoldoende effect heeft, kan eenmalig eculizumab worden toegediend. Iptacopan en danicopan zijn orale middelen (2 dd resp 3 dd schema). Er zijn geen gegevens over dosisverhogingen. Bij ernstige doorbraakhemolyse kan een eenmalige gift eculizumab worden overwogen of (in geval van danicopan) de volgende dosering eculizumab of ravulizumab eenmalig worden vervroegd.

Terugkerende, tijdelijke toename van intravasculaire hemolyse: hiermee wordt bedoeld dat juist voor de volgende dosis complementremmer de symptomen van de PNH terugkeren en de hemolyse parameters in het bloed stijgen. De concentratie van de complementremmer is gedaald tot beneden het minimum om complement te kunnen remmen. Men kan dit vaststellen

door de mate van hemolyse te monitoren binnen enkele dagen na toediening en juist voor een nieuwe toediening (en dat tijdens 2 cycli). Bij doorbraak hemolyse zijn de hemolyse parameters kort na de toediening goed en stijgen ze korter of langer vóór de volgende toediening. Het meten van de complementactiviteit (CH50) en de medicatiespiegel (voor eculizumab en ravulizumab) kan hierbij helpen.

Er zijn beperkte gegevens over behandelstrategieën bij terugkerende doorbraakhemolyse.

Bij terugkerende doorbraakhemolyse onder eculizumab/ravulizumab moet overwogen worden om de dosis te verhogen of het dosis interval te verkorten. Bij crovalimab is de ervaring veel beperkter. Er kan overwogen worden om het dosis interval te verkorten dan wel over te stappen naar eculizumab of ravulizumab (waarbij rekening moet worden gehouden met antilichaam-antigen complex vorming). Bij pegcetacoplan kan het doseringsschema worden aangepast van 2 maal per week naar 3 maal per week of om de dag. Als dit onvoldoende effect heeft, kan overstappen naar een andere complementremmer worden overwogen. Indien er tijdens behandeling met iptacopan sprake is van terugkerende doorbraakhemolyse kan overwogen worden om te stappen naar een andere complementremmer. Omdat danicopan altijd in combinatie met eculizumab of ravulizumab gegeven wordt, is het advies om de dosis dan wel het interval van de eculizumab of ravulizumab aan te passen.

Zeker gezien de meest complementremmers pas recent beschikbaar zijn gekomen, is het van belang om de respons en bijwerkingen van patiënten op de behandeling goed te documenteren. Dit kan onder meer via het Internationale PNH register van de IPIG.

Persisterende hemolyse tijdens gebruik van eculizumab/ravulizumab: hierbij dalen de hemolyseparameters niet na start van de eculizumab/ravulizumab of er treedt later tijdens de behandeling een persisterende stijging van de hemolyseparameters op. De laatste situatie zou in theorie kunnen ontstaan door vorming van humane antilichamen tegen eculizumab/ravulizumab. Dit lijkt echter niet of nauwelijks op te treden en heeft, zover bekend, nooit geleid tot een toegenomen hemolyse tijdens behandeling. Bij ontbreken van een andere verklaring moet hieraan gedacht worden. Indien eculizumab/ravulizumab vanaf de start niet effectief is in het reduceren van hemolyse, kan sprake zijn van een C5 polymorfisme waardoor eculizumab/ravulizumab niet goed aan C5 kan binden. Dit lijkt vaker voor te komen in de Japanse populatie. In Nederland is 1 patiënt beschreven met een C5 polymorfisme. Deze patiënten kunnen behandeld worden met crovalimab.

Er zijn nog geen gegevens over persisterende hemolyse bij gebruik van andere complementremmers.

### 2.5.3 Referenties

1. Brodsky RA et al. [Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). Blood. 2008;111(4):1840-7 (prospectieve klinische studie)
2. Fattizzo et al. [Breakthrough hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria throughout clinical trials: from definition to clinical practice](#). Blood;146(4): 411-421.
3. Griffin et al. Management of acute breakthrough hemolysis with intensive pegcetacoplan dosing in patients with PNH. Blood Adv 2024; 8(7);1776-1786.
4. Hillmen et al. [Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). Br J Haematol. 2013; 162(1):62-73 (prospectieve klinische studie)
5. Hillmen et al, Assessment of human antihuman antibodies to eculizumab after long-term treatment in patients with paroxysmal nocturnal [Am J Hematol](#). 2016Mar;91(3):E16-7 (laboratoriumstudie)
6. Kelly et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. Blood 2011;117:6786-6792. (prospectieve klinische studie)
7. Kelly et al. [Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria](#). NEJM 2015; 373(11):1032-9 (retrospectieve studie)
8. Roth et al. Chronic treatment of PNH patients with Eculizumab: safety, efficacy and unexpected laboratory phenomena. Int J Hematol. 2011 (retrospectieve studie)

### • 2.6. Wanneer is er een indicatie voor antistollende medicatie?



Tenzij er sprake is van een belangrijke contra-indicatie moet gestart worden met antistolling (vitamine K antagonist/LMWH/DOAC) in geval van:

- Trombose (levenslang antistolling geïndiceerd)
- Bij een PNH-kloongrootte >50% (in de fractie granulocyten of monocyten) (vooralsnog voorkeur voor vitamine K antagonist)

Bij zwangerschap (geen vitamine K antagonisten of DOAC)

## 2.6.1 Onderbouwing

### *Inleiding:*

Trombose is de belangrijkste oorzaak van mortaliteit en blijvende invaliditeit bij patiënten met een PNH en dient danook voorkómen of bij diagnose direct behandeld te worden.

### *Samenvatting literatuur:*

De aanbevelingen zijn gedaan op basis van bestaande richtlijnen, reviews en expert opinie en case-reports. Er is geen prospectief onderzoek gedaan naar antistolling bij PNH.

## 2.6.2 Overweging

**Behandeling van trombose:** in geval van trombose bij een PNH patiënt die nog niet behandeld wordt met complementremming, is er een indicatie om direct te starten met een complement C5 remmer. Tevens dient bij een trombose direct gestart te worden met medicamenteuze antistolling. Bij PNH is dit meestal een therapeutische doseringlaag moleculair gewicht heparine (LMWH). Tegelijkertijd dient de patiënt te worden ingesteld op een vitamineK antagonist met een streef INR tussen de 2.0 en 3.0. De LMWH dient tenminste 5 dagen én totdat de INR waarde bij 2 achtereenvolgende metingen > 2.0 is, te worden gecontinueerd.

Er zijn nog weinig data beschikbaar over de behandeling van trombose bij PNH patiënten met de directe orale anticoagulantia (DOAC's). DOACs zijn bij meerdere andere pro-coagulante aandoeningen even effectief gebleken als vitamine K antagonisten, hoewel dit niet in alle gevallen geldt. Een Amerikaanse studie uit 2024 laat geen verhoogde incidentie van recidief trombose zien bij 19 PNH patiënten die na een trombose behandeld werden met een DOAC (in combinatie met complementremming) (*Gurnari Blood 2024*). Bij patiënten die vanwege een doorgemaakte trombose gestart zijn met een complementremmer, kan een DOAC als secundaire profylaxe overwogen worden.

Er zijn aanwijzingen dat in geselecteerde gevallen trombolyse effectief kan zijn (case histories).

Indien trombose optreedt bij een met complementremmer behandelde patiënt kan onderdosering van de complementremmer de reden zijn en moet aanpassing van de dosis worden overwogen.

De antistolling dient in principe levenslang te worden gecontinueerd. Bij trombopenie, bloedingscomplicaties of andere significante bijwerkingen moet dit heroverwogen te worden.

**Preventie van arterieel en veneuze trombose:** bij patiënten met een PNH is preventie van trombose een belangrijkdoel dat kan bijdragen aan reductie van de mortaliteit en blijvende invaliditeit. Bij patiënten die niet worden behandeld met een complementremmer dient primaire profylaxe met een vitamine K antagonist te worden gegeven bij een PNH-kloongrootte > 50% (hoogste waarde in de fractie granulocyten of monocyten), mits er geen contra-indicaties zijn. Streef INR ligt tussen de 2.0 en 3.0. Hoewel er geen direct bewijs is voor gebruik van DOAC als primaire profylaxe, is DOAC in het algemeen niet-inferieur gebleken als trombose profylaxe (zie ook boven). Er zijn geen aanwijzingen dat vitamine K antagonisten specifiek bij PNH beter zou moeten zijn dan DOACs. Hoewel er geen direct vergelijkend bewijs bestaat, worden DOACs in de praktijk steeds vaker gebruikt als primaire profylaxe. Er zijn geen data beschikbaar over primaire of secundaire profylaxe met trombocytenuitremmers. Gezien het onderliggende mechanisme van verhoogde trombose neiging bij PNH patiënten is het echter onwaarschijnlijk dat deze effect zullen hebben. Als bij patiënten een indicatie is voor start van een complementremmer en zij worden wegens de PNH preventief behandeld met antistolling zonder doorgemaakte trombose, kan de antistolling na goed instelling op de complementremmer wordengestopt. Bij PNH patiënten wordt geadviseerd gedurende een zwangerschap primaire tromboseprofylaxe met LMWH in therapeutische dosering te geven en dit te

continuëren tot 3 maanden na de bevalling (mits geen contra-indicaties). Voorkinderen in het algemeen geldt dat het risico op trombose toeneemt met het doormaken van de puberteit. In richtlijnen voor trombose bij kinderen wordt hiervoor een leeftijdsgrens van 12 jaar aangehouden. Behandeling met vitamine K antagonisten heeft bij kinderen in het algemeen niet de voorkeur. Zeker bij jonge kinderen zijn VKA moeilijk in te stellen. Als tromboseprofylaxe is de eerste keus laag-moleculair heparine (LMWH). Zoals hierboven vermeld kan ook een DOAC worden overwogen.

### 2.6.3 Referenties

1. Araten et Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literature. *Haematologica*. 2012 Mar;97(3):344-52
2. Gurnari et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-related thrombosis in the era of novel therapies: a 2043-patient-year analysis. *Blood* 2024; 144(2); 145-155
3. Hall et Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2003 Nov 15;102(10):3587-91
4. Hill et Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):4985-96
5. Hillmen et Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007 Dec 1;110(12):4123-8
6. Kelly et Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015 Sep 10;373(11):1032-9
7. [Skeith](#). Anticoagulating patients with high-risk acquired thrombophilias. [Hematology Am Soc Hematol Educ Program](#). 2018 Nov 30; 2018(1): 439–449
8. Dragoni et al. [Antithrombotic therapy with rivaroxaban in five patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and thrombotic events](#). *Thromb J*. 2018 Oct 22;16:26

### • 2.7. Waar moet rekening mee worden gehouden bij transfusies?



#### Aanbevelingen (SORT C)

1. De indicatiestelling voor een bloedtransfusie geschiedt conform de meest recente CBO-richtlijn Bloedtransfusie.
2. Bij parvovirus B19-seronegatieve PNH patiënten dienen parvovirus B19-veilige bloedproducten te worden getransfundeerd.
3. Transfundeer PNH patiënten met transfusie-afhankelijkheid met ABO identieke, D, CcEe en K (en zo mogelijk ook Jka) compatibele rode bloedcelproducten.
4. Bij patiënten met transfusie-afhankelijkheid dient men alert te zijn op het ontstaan van ijzerstapeling.
5. Vermijd bij een trombocyten transfusie bij PNH patiënten ABO major en zoveel mogelijk ook ABO minor incompatibiliteit. Trombocyten in PAS of ander plasma-arm bewaarmedium worden aangeraden.
6. Indien suppletie met stollingsfactoren is geïndiceerd heeft gerichte suppletie d.m.v. stollingfactorconcentraten de voorkeur. Indien plasma toediening onvermijdelijk is, dient bij met een complementremmer behandelde patiënten zo spoedig mogelijk overlegd te worden met een PNH-expertise centrum ten aanzien van de noodzaak tot en dosis van additionele toediening van een complementremmer.

#### 2.7.1 Onderbouwing

##### Inleiding

Bij transfusie van de patiënten met PNH en chronische hemolyse dient bij patiënten zonder en met complementremmer behandeling elke antigeen-antistof interactie inclusief ABO minor incompatibiliteit te worden vermeden teneinde complementactivatie te voorkomen.

##### Samenvatting literatuur:

Er waren naar inschatting van de werkgroep weinig relevante klinische studies. Er werd gebruik gemaakt van andere recentere internationale richtlijnen, aangevuld met expert opinion en reviews

## 2.7.2 Overweging

Episoden met toegenomen afbraak bij PNH kunnen gepaard gaan met een snelle en sterke Hb-daling waarvoor (tijdelijke) ondersteuning met een of meerdere bloedtransfusies nodig kan zijn. Voor de chronisch, stabiele situatie is er, conform de algemene patiëntenpopulatie, geen vaste drempelwaarde van het Hb-gehalte waarbij een bloedtransfusiegegeven dient te worden. De indicatiestelling voor een bloedtransfusie verschilt daarmee niet met overige aandoeningen van hemodynamisch stabiele patiënten met een chronische anemie (CBO richtlijn 2011, Kranenburg et al, NTVG2015). Het transfusiebeleid dient derhalve per individuele patiënt bepaald te worden, waarbij anemie-gerelateerde klinische symptomen, de snelheid van Hb-dalingen alsmede de mate waarin en snelheid waarmee patiënten zelf de afbraak kunnen compenseren moeten worden meegewogen conform de adviezen in de landelijke CBO richtlijn Bloedtransfusie.

Een primo infectie met het ParvoB19 virus kan bij patiënten met chronisch hemolytische anemie leiden tot een aplastische crisis met ernstige reticulopenie (Servant-Dalmas et al, *Transfus Clin Biol* 2016 en Abe et al, *Acta Haematol* 2006). Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige PNH gerelateerde trombose tijdens een Parvo B19 infectie (Schutgens et al, *Thromb Haemost* 2011 en Ottens et al, *Br J Dermatol* 2014). Het ParvoB19 virus wordt met name via de respiratoire route overgedragen, maar transmissie via bloedproducten is ook beschreven (Marano et al, *Blood Transfus.* 2015 en Kooistra et al, *Vox Sang* 2011). Een Nederlandse studie toonde aan dat tussen 2003 en 2009 0.006% van de Nederlandse donoren ten tijde van donatie een ParvoB19 infectie doormaakte met een virale load  $> 1 \times 10^6$  IU/ml (Marano et al, *Blood Transfus.* 2015). Alhoewel het risico op transmissie dus zeer gering is, wordt conform de huidige CBO richtlijn Bloedtransfusie vooralsnog geadviseerd patiënten met PNH zonder beschermende ParvoB19 IgG antistoffen te transfunderen met ParvoB19 veilige bloedproducten.

In de literatuur zijn er geen vermeldingen van een ongunstig effect van transfusie van plasma-bevattende erythrocyten, mits deze leukocyten gereduceerd zijn (hetgeen in Nederland standaard procedure betreft) en ABO identiek (Sirchia et al, *Transfusion* 1990 en Fitzgerald et al, *Transfusion Med* 1994). Derhalve bestaat er geen indicatie tot het wassen van ABO identieke erythrocyten concentraten. Naar analogie van casuïstiek met hemolyse bij een patiënt met sikkelcelziekte na transfusie van een minor ABO incompatibel erythrocyten concentraat valt echter te overwegen ook bij PNH patiënten met chronische hemolyse minor ABO incompatibele erythrocyten transfusies te vermijden.

Transfusie van plasma-bevattende trombocyten van een ABO minor gemismatchte donor (bv patiënt met bloedgroep AB, A, of B en donor met bloedgroep O) dient te worden vermeden. Enkele case reports vermelden een exacerbatie van PNH na transfusie van een (niet-leukocyten-gedepleteerd) trombocyten product met daarin complement-activerende ABO-antistoffen (Brecher et al, *Transfusion* 1989, Rosse, *Transfusion* 1989 en Jackson et al, *J Clin Pathol* 1992). Trombocyten in PAS of ander plasma-arm bewaarmedium worden geadviseerd.

Vanwege het potentiële risico van complementactivatie geïnduceerd door een trombocyten product gerelateerde transfusiereactie bij zowel patiënten zonder en met eculizumab behandeling bestaat er ook in overige situaties (op theoretisch grond) een (relatieve) contra-indicatie tegen het toedienen van plasma-bevattende cellulaire bloedproducten. Hoewel hier geen studies naar verricht zijn, is op basis hiervan het beleid om PNH patiënten met chronische hemolyse trombocyten in plasma-arm bewaarmedium te geven. Een studie uit 2015 in 75 zwangerschappen bij 61 met eculizumab behandelde PNH vermeldde één trombose na plasmatransfusie vanwege een postpartum bloeding (Kelly et al, *N Engl J Med* 2015). De auteurs refereren aan deze casus ter ondersteuning van vigerend beleid voor het vermijden van transfusies van plasmarijke producten aan met eculizumab behandelde patiënten. Op basis van deze beperkte casuïstiek met de achterliggende theoretische overwegingen dat infusie van complement dan wel transfusie-gerelateerde inflammatie zouden kunnen leiden tot exacerbaties van PNH, heeft gerichte suppletie middels stollingsfactor concentraten de voorkeur in situaties waarin correctie van de secundaire hemostase is geïndiceerd.

In het onvermijdelijke geval van plasmatransfusie aan een met een complementremmer behandelde patiënt, dient zo spoedig mogelijk overlegd te worden met het PNH-expertise centrum ten aanzien van noodzaak tot en dosis van additionele complementremmer toediening. In het expertise centrum heeft men tot nu toe het beleid gehanteerd om na 600 ml (2<sup>E</sup>) omniplasma zo spoedig mogelijk (bij voorkeur binnen uren) een extra dosis van 300 mg en na 4<sup>E</sup> 600 mg eculizumab toe te dienen.

PNH patiënten hebben in tegenstelling tot patiënten met andere aandoeningen met chronische hemolyse in het algemeen een ijzergebrek door de chronische *intravasculaire* hemolyse en de daarmee samengaande hemoglobinurie en hemosiderinurie (Olutoaun, *Blood Transfus* 2015). Complement C5 remmers blokkeren de vorming van het terminale

complement complex (C5b-9) en de daaruit voortvloeiende complement-gemedieerde *intravasculaire* hemolyse. Door een persisterende *extravasculaire* hemolyse veroorzaakt door rode bloedcel opsonisatie met C3 blijven enkele patiënten desondanks persistent transfusie-afhankelijk. Omdat de hemolyse zich nu met name tot het extravasculaire compartiment beperkt en het overmatig ijzer niet renaal geklaard wordt, zijn deze patiënten at risk voor het ontwikkelen van ijzertoxiciteit. De ijzerstatus dient daarom regelmatig gecontroleerd te worden en zo nodig dient chelatie therapie gestart te worden.

Alhoewel hier geen studies naar zijn verricht, kan voor chronisch transfusie-afhankelijke PNH patiënten vanwege het cumulatief verhoogde risico op alloïmmunisatie overwogen worden om naast standaard ABO identieke erythrocyten, tevens D, CcEe en K, en zo mogelijk ook Jka, compatibel bloed te geven. Het Jka antigen is hoog immunogeen (Everset al, *Lancet Haematol* 2016) en anti-Jka is een complement activerende antistof.

### 2.7.3 Referenties

1. Abe et [Neutropenia due to parvovirus B19 infections in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood transfusion and natural infection cases.](#) *Acta Haematol.* 2006;116(4):245-8
2. Brecher et al Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells, *Transfusion* 1989;29(8):681-5
3. CBO richtlijn Bloedtransfusie, versie 2011
4. Evers et Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2016;3(6):e284-92
5. Fitzgerald Transfusion in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a change of policy. *TransfusMed.* 1994;4(3):245
6. Jackson et Severe haemolysis and renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Clin Pathol.* 1992;45(2):176-7
7. Kelly et Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015;373(11):1032-9
8. Kooistra et Epidemiology of high-level parvovirus B19 viraemia among Dutch donors, 2003-2009. *Vox Sang.* 2011;100(3):261-6
9. Kranenburg et Bloedtransfusie: niet voor iedereen weggelegd. *Ned Tijdschr geneeskd.* 2015;159:A9408
10. Marano et Human Parvovirus B19 and blood product safety: a tale of twenty years of improvements. *Blood Transfus.* 2015;13(2):184-96
11. Olutogun et Complement-mediated hemolysis and the role of blood transfusion. *Blood Transfus.* 2015;13(3):363-9
12. Ottens et Rapidly evolving skin manifestations due to progressive thrombosis in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria resolved with prompt initiation of eculizumab. *Br J Dermatol* 2014;171(4): 908-910.
13. Transfusion in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, to wash or not to wash. *Transfusion* 1989;29(8):663-4
14. [Schutgens et al](#) A cascade of thromboembolic processes in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria terminated by treatment with eculizumab. [Thromb Haemost.](#) 2011;106(2):383-5.
15. Servant-Delmas et Update of the human parvovirus B19 biology. *Transfus Clin Biol.* 2016;23(10):5-12
16. Sirchia et Transfusion to PNH patients. *Transfusion.* 1990;30(5):479

### • 2.8. Wat is de rol van immuunsuppressieve therapie middels ATG/ciclosporine bij PNH?



#### Aanbevelingen

- Bij patiënten met een aplastische anemie en een kleine PNH-kloon zonder tekenen van hemolyse wordt behandeling van de aplastische anemie aanbevolen conform de NVvH richtlijn aplastische anemie.
- Bij patiënten met een aplastische anemie en een grote PNH-kloon al dan niet met tekenen van hemolyse wordt behandeling van de aplastische anemie aanbevolen conform de richtlijn aplastische anemie. Daarnaast moet behandeling van de PNH overwogen worden. Er is onvoldoende bekend over de effectiviteit van immuunsuppressieve behandeling bij patiënten met PNH en tekenen van significant beenmergfalen zonder duidelijke diagnose van aplastische anemie. Behandeling met ATG en/of ciclosporine kan worden overwogen in specifieke casus.

#### 2.8.1 Onderbouwing

## Inleiding:

Behandeling met ciclosporine en/of ATG wordt toegepast bij patiënten met aplastische anemie. Bij een aanzienlijk deel (tot > 50%) van de patiënten met aplastische anemie kan een PNH-kloon worden aangetoond bij diagnose of in de loop van de tijd. Meestal gaat het om een kleine PNH-kloon zonder tekenen van hemolyse en heeft dit geen directe consequenties voor de behandeling van de aplastische anemie. De kloongrootte moet wel worden vervolgd omdat het beeld in de loop van de tijd aan verandering onderhevig kan zijn. Soms is bij aplastische anemie echter sprake van een grotere PNH-kloon en verhoogde hemolyseparameters. In andere gevallen is bij patiënten met een diagnose PNH sprake van een pancytopenie waarbij beenmergfalen een belangrijke rol lijkt te spelen, zonder dat wordt voldaan aan de criteria voor de diagnose aplastische anemie. De vraag is of bij deze patiëntengroep behandeling met ciclosporine en/of ATG ook zinvol kan zijn.

## Samenvatting literatuur:

Er zijn geen goede klinische studies naar het effect van behandeling met ciclosporine en/of ATG bij patiënten met belangrijk beenmergfalen in het kader van PNH. De best beschikbare gegevens komen uit studies naar de behandeling van patiënten met aplastische anemie, bij wie voor start van de behandeling een PNH-kloon gemeten is. De grootste studies zijn van Kulagin et al (*Br J Haematol* 2014), Scheinberg et al (*Haematologica* 2010) en Sugimori et al (*Blood*, 2006). In de studie van Kulagin zijn 125 patiënten met aplastische anemie geïnccludeerd, van wie 59% een detecteerbare PNH-kloon had. Maar slechts 15% werd geclassificeerd als een AA met PNH op basis van een kloongrootte >1% en een verhoogd LDH. Een verhoogd LDH bij een zeer kleine kloongrootte is opvallend en de vraag is of het verhoogde LDH door hemolyse verklaard kan worden. In deze studie leek de aanwezigheid van een PNH-kloon een positieve voorspellende waarde te hebben voor hematologische respons (definitie respons zie Camitta, *Acta Haematologica* 2000) op ATG en ciclosporine (OR 2,56) en failure-free survival. Er zijn echter weinig gegevens beschikbaar over de specifieke groep met een kloongrootte >1% en hemolyse voorafgaand aan de behandeling. In de studie van Scheinberg zijn 207 patiënten met een severe aplastische anemie beschreven van wie 40% een PNH-kloongrootte >1% had (mediaan 9,7%, inter quartile range 3,5-29%). Er werd geen verschil in respons op ATG en ciclosporine gezien tussen de patiënten met en zonder PNH-kloon. Bij de meerderheid nam de kloongrootte af na behandeling, bij 25% steeg de kloongrootte. Bij <5% van de patiënten werd tijdens follow-up na de ATG behandeling een specifieke behandeling voor PNH (zoals eculizumab) gegeven. In de studie van Sugimori et al werden 122 patiënten met aplastische anemie, die behandeling met ATG en ciclosporine ondergingen, vergeleken op basis van de aanwezigheid van een PNH-kloon. Hierbij was in de groep met PNH-kloon, de kloongrootte bij de meestepatiënten overigens zeer klein (bij 40% kleiner dan 0,1%). Bij de groep met PNH-kloon trad vaker (bij 91%) een PR of CR op in vergelijking met de groep zonder PNH-kloon (48%). Er is een aantal kleine case series en case-reports van behandeling van PNH patiënten met of zonder beenmerghypoplasie in het biot met ciclosporine en/of ATG. Op basis van de beperkte gegevens lijken de cytopeniën bij een aantal patiënten te verbeteren na behandeling, maar is er geen effect op de hemolyseparameters.

## 2.8.2 Overweging

Op basis van de beschikbare literatuur zijn er onvoldoende gegevens om een advies te geven over behandeling van patiënten met PNH en tekenen van beenmerghypoplasie (zonder diagnose aplastische anemie) met ciclosporine en/of ATG. De Best Practice guideline PNH van het British Medical Journal adviseert behandeling met ciclosporine/ATG te overwegen bij beenmerghypoplasie in het kader van PNH, conform de behandeling van aplastische anemie. De Duits/Oostenrijks/Zwitserse Onkopedia richtlijn geeft geen concrete adviezen in dit geval.

Wanneer sprake is van een diagnose aplastische anemie wordt geadviseerd de patiënt te behandelen volgens de NVvH richtlijn aplastische anemie. Wanneer er bij een diagnose aplastische anemie sprake is van een grote PNH-kloon met tekenen van hemolyse kan er een indicatie bestaan om voor start van behandeling van de aplastische anemie te starten met behandeling met een complement C5 remmer. Er dient rekening mee gehouden te worden dat gedurende de (behandeling van) aplastische anemie bij patiënten met een grote PNH-kloon er PNH-gerelateerde complicaties kunnen ontstaan zoals trombose of een (tijdelijke) toename van hemolyse. Het vervolgen van de PNH-kloon na behandeling van aplastische anemie komt aan bod in de NVvH richtlijn aplastische anemie.

## 2.8.3 Referenties

1. Asano et al [Effects of immunosuppressive therapy in a patient with aplastic anemia- paroxysmal nocturnal hemoglobinuria \(AA-PNH\) syndrome during ongoing eculizumab treatment](#) *Int Med* 2014;53(7):125-8

[hemoglobinuria \(APNH\) syndrome during ongoing cyclosporine treatment.](#) *Int Med*. 2014;53(2):129-33

2. Boschetti et [Clinical and molecular aspects of 23 patients affected by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.](#) *Am J Hematol*. 2004;77(1):36-44
3. Ebenbichler et [Anti-thymocyte globulin treatment of a patient for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria-aplastic anaemia syndrome: complement activation and transient decrease of thePNH clone.](#) *Immunobiology* 1996-1997;196(5):513-21 (case report)
4. van Kamp et [The effect of cyclosporine on haematological parameters in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.](#) *Br J Haematol*. 1995;89(1):79-82
5. Kulagin et [Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study.](#) *Br J Haematol*. 2014;164(4):546-54
6. Nakao et [Expansion of a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria \(PNH\) clone after cyclosporin therapy for aplastic anemia/PNH syndrome.](#) *Blood*. 1992;80(11):2943-4
7. Paquette et al, [Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmal nocturnal](#) *Br J Haematol*. 1997;96(1):92-7
8. Scheinberg et [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine.](#) *Haematologica*. 2010;95(7):1075-80
9. Schubert et [G-CSF and cyclosporin induce an increase of normal cells in hypoplastic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.](#) *Ann Hematol* 1997;74(5):225-30
10. Stoppa et [Correction of aplastic anaemia complicating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: absence of eradication of the PNH clone and dependence of response on cyclosporin Administration.](#) *Br J Haematol*. 1996;93(1):42-4
11. Sugimori et [Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia.](#) *Blood* 2006;107(4):1308-14

- 2.9. Is er een rol voor behandeling met erythropoëetine bij PNH-gerelateerde anemie?



## Aanbevelingen (SORT C)

Behandeling met erythropoëtine wordt in het algemeen niet geadviseerd, maar kan op individuele basis worden overwogen.

### 2.9.1 Onderbouwing

#### *Inleiding:*

De hemolyse die bij PNH optreedt zou moeten leiden tot een compensatoire toename van de erythropoïese. De mate waarin dit gebeurt wisselt per patiënt. Mogelijk zou behandeling met erythropoëtine bij patiënten de erythropoïese kunnen bevorderen.

#### *Samenvatting literatuur:*

In de literatuur wordt behandeling met erythropoëtine alleen beschreven in een zeer kleine prospectieve studie met 3 PNH patiënten, een aantal case-reports en een retrospectieve studie in 6 patiënten met PNH. In deze laatste studie wordt bij 2 patiënten een positief effect beschreven. Er is op basis van de beschikbare gegevens geen duidelijke overeenkomst te vinden tussen de patiënten die met een Hb-stijging of vermindering van de transfusiebehoefte reageren op behandeling met erythropoëtine. De gegevens over de patiënten zijn vaak beperkt. Het is bijvoorbeeld niet altijd duidelijk of het uitgangshemoglobine gemeten is tijdens opname voor een hemolytische crisis of in de periode tussen crisis in.

### 2.9.2 Overweging

Er is in de literatuur slechts anekdotisch bewijs voor een positief effect van toediening van erythropoëtine op het hemoglobine gehalte van patiënten met PNH. Er is geen bewijs dat toediening van erythropoëtine de frequentie of ernst van hemolytische crises kan verminderen of PNH-gerelateerde complicaties kan voorkomen. Gebruik van erythropoëtine wordt dan ook in het algemeen niet geadviseerd. Mogelijk draagt erythropoëtine bij een subgroep van PNH patiënten bij aan verbetering van het hemoglobine gehalte, bijvoorbeeld bij nierfunctiestoornissen of bij een andere onderliggende aandoening zoals myelodysplastisch syndroom. Het gebruik van erythropoëtine kan in dergelijke gevallen bij individuele patiënten worden overwogen. Bij patiënten die een complement C5 remmer gebruiken en tevens erythropoëtine bij onvoldoende gecompenseerde extravasculaire hemolyse, moet de erythropoëtine gestaakt worden direct bij start van een proximale complementremmer.

### 2.9.3 Referenties

1. Astori et Treatment with recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: evaluation of membrane proteins CD55 and CD59 with cytofluorometric assay. *Br J Haematol.* 1997;97(3):586-8
2. Balleari et Recombinant human erythropoietin for long-term treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 1996 Mar-Apr;81(2):143-7
3. Boschetti et Clinical and molecular aspects of 23 patients affected by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2004;77(1):36-44
4. Bourantas High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids for treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Haematol* 1994;91:62-5
5. Hill et Erythropoietin treatment during complement inhibition with eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2007;92(3):e31-3
6. Stebler et High-dose recombinant human erythropoietin for treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a pilot study. *Exp Hematol.* 1990;18(11):1204-8

## • 2.10. Wat is de rol van stamceltransplantatie bij PNH?



## Aanbevelingen (SORT C)

1. Bij patiënten met een PNH-kloon, bij wie een andere hematologische ziekte het klinisch beeld bepaalt, kan een allogene stamceltransplantatie conform de richtlijnen voor de desbetreffende ziekte worden overwogen.
2. Bij patiënten met PNH zonder andere onderliggende hematologische ziekte wordt een allogenestamceltransplantatie niet. Een allogene stamceltransplantatie kan in uitzonderingsgevallen worden overwogen, bij voorbeeld bij persisterende, levensbedreigende cytopenieën, wanneer andere behandelmogelijkheden niet effectief zijn.
3. Er moet bij een allogene stamceltransplantatie rekening worden gehouden met een verhoogd risico op complicaties door aanwezigheid van de PNH-kloon. Er kan overwogen worden om rond de transplantatie eculizumab te geven om de kans op deze complicaties te verkleinen.
4. Er zijn onvoldoende gegevens om aanbevelingen te doen met betrekking tot de conditionering voor een allogenestamceltransplantatie bij PNH.
5. Omdat allogene stamceltransplantatie een curatieve behandeling is en de risico's van deze behandeling bij kinderen in vergelijking met volwassenen in zijn algemeenheid kleiner zijn, kan dit in specifieke gevallen een reden zijn om bij kinderen met PNH te besluiten tot een behandeling met SCT.

### 2.10.1 Onderbouwing

#### **Inleiding:**

Een allogene stamceltransplantatie is vooralsnog de enige mogelijk genezende behandeling voor patiënten met PNH. Echter, deze behandeling gaat gepaard met een hoog risico op morbiditeit en mortaliteit. Sinds de beschikbaarheid van eculizumab wordt een allogene stamceltransplantatie bij PNH afgeraden gezien de effectiviteit en veiligheid van eculizumab. Allogene stamceltransplantatie wordt dan ook alleen in uitzonderingssituaties toegepast.

#### **Samenvatting literatuur:**

Een review met een overzicht van transplantatie studies bij PNH werd in januari 2025 gepubliceerd (*Ussowicz, Front Immunol 2025*). Het betreft grotendeels kleine retrospectieve studies, case reports en beperkte case series van een zeer geselecteerde patiëntengroep. Mediane leeftijd in de meeste studies ligt rond de 30 jaar.

Conditioneringsschema's lopen uiteen. De 3- tot 5-jaars overall survival in de grotere studies (dwz > 20 patiënten) varieert tussen 68% en ruim 90%. De grootste retrospectieve studie bevat gegevens over 211 patiënten met PNH (*Peffault de Latour R et al Haematologica 2012*). In deze studie had 45% van de getransplanteerde patiënten een "klassieke" PNH, de rest PNH met een andere onderliggende beenmergaandoening. Bij de meerderheid (65%) was een HLA-identieke donor beschikbaar. Conditionering bestond uit cyclofosfamide met ofwel busulfan ofwel TBI ofwel ATG bij 70% en een fludarabine-bevattend schema bij bijna 30%. De mediane follow-up duur was 5 jaar. Acute en chronische GVHD kwamen voor bij 85 respectievelijk 24 patiënten. De 5-jaars OS was 68,3±3%. Patiënten die een trombose hadden doorgemaakt voorafgaand aan de stamceltransplantatie, deden het relatief slecht (5-jaars OS bij eerdere trombose 54±7, 69±5 bij aplastische anemie zonder trombose en 86±6 bij recidiverende hemolyse zonder trombose of AA).

Prospectieve studies zijn nauwelijks verricht. In de grootste studie (*Pantin J et al Biol Blood Marrow Transplant. 2014*) zijn 17 patiënten geïnccludeerd (mediane kloongroote 81,6%). Inclusie-criteria waren PNH met transfusie-afhankelijkheid of trombose of recidiverende ernstige hemolytische crises. Patiënten kregen geen eculizumab in verband met beenmergfalen, of vanwege de eigen voorkeur of omdat eculizumab niet beschikbaar was. Alle patiënten werden getransplanteerd met een HLA-identieke donor na conditionering met cyclofosfamide, fludarabine ± ATG (dit laatste bij een hoge transfusielast voorafgaand aan stamceltransplantatie). De mediane follow-up was bijna 6 jaar met een OS van 87,8%. Acute en chronische GVHD traden op bij respectievelijk 8 en 11 patiënten. In bovengenoemde studies trad zover bekend bij 1 patiënt een recidief van de PNH op.

### 2.10.2 Overweging

Een allogene stamceltransplantatie is vooralsnog de enige mogelijk genezende behandeling voor patiënten met PNH. Dekans op een recidief van de PNH na allogene stamceltransplantatie lijkt op basis van de beschikbare gegevens klein. Hierstaan echter de transplantatie-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit tegenover. In (retrospectieve) studies wisselt de overall survival. Een doorgemaakte trombose voorafgaand aan stamceltransplantatie en een MUD donor lijken in deze studies een negatieve impact op overleving te hebben. De voornaamste doodsoorzaken bij de patiënten zijn behandelings-gerelateerd. Mogelijk is de overleving beter bij een minder intensief conditioneringsschema zoals toegepast in de studie van Pantin et al

mogelijk is de overleving beter bij een minder intensief conditioneringsschema zoals toegepast in de studie van Pantin et al, maar deze studie bevat slechts 17 patiënten. Morbiditeit wordt met name bepaald door het optreden van graft-versus host ziekte.

Het aantal en de kwaliteit van de beschikbare studies naar de morbiditeit en mortaliteit van een allogenestamceltransplantatie is beperkt. De meeste studies zijn retrospectief en omvatten streng geselecteerde, kleine aantallen patiënten. De patiënten zijn meestal jong, mediaan in de 30, ten tijde van de transplantatie. De meeste studies zijn verricht voordat eculizumab beschikbaar was. Sinds het beschikbaar komen van eculizumab zijn de indicaties voor allogene stamceltransplantatie internationaal veranderd. De behandeling met eculizumab heeft de overleving bij PNH sterk verbeterd. Op grond van deze resultaten moet naar de mening van de werkgroep en conform internationale richtlijnen de indicatie voor stamceltransplantatie bij PNH beperkt blijven. Voor patiënten met een "klassieke" PNH bij wie hemolyse en hemolyse-gerelateerde complicaties op de voorgrond staan, wordt allogenestamceltransplantatie gezien de hoge morbiditeit en mortaliteit niet aangeraden. Bij patiënten met PNH bij wie het beenmergfalen op de voorgrond staat en zo ernstig is dat het leidt tot levensbedreigende cytopenieën en bij wie andere behandelingen niet effectief of mogelijk zijn, kan een allogene stamceltransplantatie overwogen worden. Wanneer bij een patiënt met PNH sprake is van een andere onderliggende beenmergziekte, wordt geadviseerd de patiënt te behandelen conform de richtlijnen voor deze onderliggende beenmergziekte. Omdat in een aantal studies beschreven is dat in de periode rondom stamceltransplantatie trombose of een hemolytische crisis op kan treden, moet bij patiënten die niet behandeld worden met een complementremmer, overwogen worden dit rondom de periode van stamceltransplantatie wel toe te dienen. De voorkeur is dan met eculizumab (gezien het een korte duur van de behandeling betreft). Gebruik van eculizumab rondom transplantatie lijkt veilig (DeZern, BBMT, 2018).

### 2.10.3 Referenties

1. DeZern et al. Eculizumab Bridging Before Bone Marrow Transplant for Marrow Failure Disorders is Safe and Does Not Limit Engraftment. BBMT 2018;24(12); e26-e30
2. Pantin et al. Long-term outcome of fludarabine-based reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for debilitating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(9):1435-9
3. Peffault de Latour et al. [Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). Haematologica. 2012;97(11):1666-73
4. Ussowicz et al. Current Status and perspectives of hematopoietic cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Front Immunol 2015;15: 1521484

### • 2.11. Hoe is de behandeling bij een zwangerschapswens?



#### Aanbevelingen (SORT B-C)

1. Begeleiding van de zwangere PNH patiënt dient plaats te vinden in een PNH expertisecentrum met een nauwe samenwerking tussen hematoloog en gynaecoloog-perinatoloog. Patiënten met een zwangerschapswens dienen verwezen te worden voor preconceptionele adviezen.
2. Indien de zwangere vrouw nog niet met complementremming werd behandeld, dient behandeling met eculizumab gestart te worden aan het begin van het 2e trimester en eerder bij aanwijzingen voor toegenomen hemolyse of andere belangrijke PNH-gerelateerde. Behandeling dient te worden gecontinueerd tot tenminste 3 maanden postpartum.
3. Vaccinatie tegen meningokokken (typen ACW135Y en B) wordt indien mogelijk al voor de conceptie verricht.
4. Behandeling met laag-moleculair gewicht heparine in therapeutische dosering wordt aanbevolen tijdens de zwangerschap tot minimaal 3 maanden postpartum, mits er geen contra-indicaties zijn.
5. Borstvoeding tijdens behandeling met eculizumab lijkt niet schadelijk voor het kind.
6. Tijdens de zwangerschap en borstvoeding wordt behandeling met eculizumab geadviseerd, gezien zeer beperkte tot geen ervaring met andere complementremmers tijdens de zwangerschap. Behandeling met ravulizumab kan, in samenspraak met de zwangere vrouw, worden overwogen.

#### 2.11.1 Onderbouwing

##### Inleiding:

In het verleden werd patiënten met PNH ontraden om zwanger te worden in verband met het verhoogde risico op complicaties tijdens en kort na de zwangerschap, zoals verergering van hemolyse, toegenomen risico op infecties, bloedingen als gevolg van het ontstaan of verergeren van trombopenie, en levensbedreigende tromboembolieën, m.n. in de vena cava inferior, milt, lever, cerebrale venen en de placenta. Daarnaast geeft PNH een verhoogd risico op miskramen en prematuriteit. Hoewel zwangerschap bij PNH nog altijd risico's met zich meebrengt, heeft de beschikbaarheid van eculizumab zwangerschap bij patiënten met PNH mogelijk gemaakt. De optimale behandelstrategie voor vrouwen met PNH tijdens de zwangerschap is nog niet uitgekristalliseerd.

#### **Samenvatting literatuur:**

Eculizumab tijdens de zwangerschap lijkt niet schadelijk te zijn voor moeder en kind. In alle case-reports beschreven in de literatuur zijn de kinderen gezond ter wereld gekomen en is de eculizumab niet te meten in de borstvoeding. In een internationale studie uit 2015 zijn 75 zwangerschappen bij 61 vrouwen met PNH tijdens behandeling met eculizumab geëvalueerd. Bij deze zwangerschappen werd 29% van de kinderen te vroeg geboren en waren er 3 foetale doden, en 6 miskramen in het 1e trimester. In deze studie kregen 25 baby's borstvoeding en bij 10 van deze gevallen werd de borstvoeding geanalyseerd op de aanwezigheid van eculizumab en kon dit niet worden aangetoond.

Gepubliceerde data over gebruik van ravulizumab tijdens zwangerschap zijn beperkt. Een Duitse studie vermeldt 6 zwangerschappen bij 5 vrouwen tijdens gebruik van ravulizumab (*Hoechsmann, Blood advances 2026*). Deze zwangerschappen resulteerde in de geboorte van 6 gezonde kinderen (1 prematuur). 4 vrouwen gaven borstvoeding. Er is 1 case-report gepubliceerd van gebruik van pegcetacoplan tijdens de zwangerschap (*Du, Res Pract Thromb Haemost 2024*). De betreffende patiënte gebruikte dit middel al voorafgaand aan de zwangerschap. Er waren geen complicaties tijdens de eerste 2 trimesters. Bij 30 weken trad een abruptio placentae op en was sprake van doorbraakhemolyse waarna een spoed sectio werd verricht en een verder gezonde zoon werd geboren. De doorbraakhemolyse werd behandeld met een aangepaste dosering van pegcetacoplan in combinatie met tijdelijk eculizumab.

#### **2.11.2 Overweging**

Eculizumab vermindert de hemolyse en reduceert het risico op trombo-embolische complicaties buiten de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap verandert de balans tussen pro- en anticoagulante systemen en fibrinolyse naar een hypercoagulabele situatie. In de onbehandelde situatie blijven veneuze tromboembolieën en longembolieën de belangrijkste oorzaken van maternale morbiditeit en mortaliteit. Het relatieve risico op trombo-embolische events onder gezondere zwangere vrouwen of vrouwen in de postpartum periode is rond de 4.3. Bij zwangere patiënten met PNH is er een sterk verhoogd risico op overlijden (11.6%), waarbij de belangrijkste doodsoorzaak tromboembolieën zijn (60%). Om deze reden wordt aanbevolen om, indien de zwangere vrouw nog niet met eculizumab werd behandeld, behandeling te starten aan het begin van het 2e trimester en eerder bij aanwijzingen voor toegenomen hemolyse of andere belangrijke PNH-gerelateerde complicaties. Eculizumab biedt geen absolute bescherming tegen trombose in de zwangerschap, maar leidt wel tot een reductie in het aantal trombotische events. In de diverse case-reports werd slechts bij 1 vrouw postpartum een vena mesenterica trombose vastgesteld, en een 2-tal postpartum longembolieën. In een internationale studie onder 61 vrouwen met PNH werden 2 tromboses gezien in de postpartum periode en 10 bloedingen. Het geven van antistolling bij zwangere vrouwen met PNH naast de eculizumab berust op expert opinion. Het wordt aanbevolen om patiënten te behandelen met laag-moleculair gewicht heparine in therapeutische dosering vanaf het moment dat de zwangerschap bekend is tot minimaal 3 maanden postpartum. Het risico op pre-eclampsie bij onbehandelde vrouwen met PNH is verhoogd. Pre-eclampsie kan ook optreden ondanks behandeling met eculizumab. Er werden in de literatuur geen gevallen van maternale sterfte beschreven bij vrouwen die behandeld werden met eculizumab. Doorbraakhemolyse kwam wel frequent voor tijdens de zwangerschap wat aanleiding is om de dosering van eculizumab of de frequentie van toediening te verhogen. In de grote internationale studie werd doorbraakhemolyse gezien bij 54% van de zwangerschappen.

Over het gebruik van andere complementremmers dan eculizumab tijdens de zwangerschap zijn nog geen of zeer beperkte gegevens. Om die reden wordt gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap vooralsnog afgeraden. Gezien de eerste positieve ervaringen met ravulizumab tijdens de zwangerschap/bij borstvoeding kan, in samenspraak met de zwangere vrouw, dit als alternatief worden overwogen.

#### **2.11.3 Referenties**

1. Danilov et Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and pregnancy in the era of eculizumab. *Leuk Res* 2009;33:e4-5
2. Danilov et Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in the era of Eculizumab. *Leuk Res* 2010; 34 (5): 566-571
3. Du et al. A case report of pegcetacoplan use for a pregnant woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Res Pract Thromb Haemost* 2024 May 6;8(4):102435
4. Gessoni G et Postpartum thrombotic complication in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26:458-463
5. Hallstensen RF et Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology* 2015;220:452-459
6. Hochsmann et al. Ravulizumab for treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria during pregnancy. *Blood Adv* 2026: 2025019253
7. Jochmans et Postpartum life-threatening thromboembolic complications in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a "rescuer" role for eculizumab? *Abstract Thrombosis Research* 127 (2011) S143
8. Kelly The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 2010;149:446-450
9. Kelly et Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J med* 2015;373:1032-1039
10. Marasca R et Pregnancy in PNH: another eculizumab baby. *Br J Haematol*. 2010;150:707-708
11. Miyasaka N et pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab; a Japanese experience and updated review. *Int J hematol* 2016;103:703-712
12. Patriquin C et Increased eculizumab requirements during pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: case report and review of the literature. *Clin Case Rep* 2015: 3:88-91
13. Sharma R et Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leuk Res Rep*. 2015;4:36-38
14. Vekemans MC et Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on long-term eculizumab. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26:464-466
15. Winton et al. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: considerations for optimal pregnancy care. A case report. *Obstet Med* 2026: 1753495X261426967
16. Gatewood et A case report of a successful pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving Eculizumab. *Journal of investigative medicine. Conference American Federation for Medical Research Southern Regional Meeting* 2011; 59(2): pp521

• 2.12. Welke maatregelen zijn nodig rondom een operatie?



Aanbevelingen (SORT C)

1. Gezien de verhoogde kans op toegenomen hemolyse en trombose wordt geadviseerd om het beleid rondom een operatie bij een PNH patiënt af te stemmen met een hematoloog met ervaring op het gebied van PNH.
2. Bij een patiënt die met eculizumab, ravulizumab of crovalimab behandeld wordt, wordt aanbevolen om geplande ingrepen te verrichten binnen respectievelijk een week, 4 weken en 2 weken na de meest recente Postoperatief moet dagelijks tot aan de geplande volgende dosis complementremmer gelet worden op tekenen van doorbraakhemolyse en trombotische complicaties. Zo nodig moet de volgende gift vervroegd worden gegeven. Bij behandeling met pegcetacoplan moet overwogen worden het dosis interval aan te passen rondom de ingreep. Iptacopan en danicopan moeten in ieder geval altijd worden gecontinueerd rondom de ingreep. Bij tekenen van doorbraakhemolyse kan gehandeld worden zoals in de betreffende module beschreven is.
3. Bij PNH patiënten die een abdominale trombose hebben doorgemaakt, moet bij operaties in het gebied van de eerdere trombose, rekening gehouden worden met (uitgebreide) collateraalvorming en peroperatieve bloedingscomplicaties.
4. Bij PNH patiënten die behandeld worden met vitamine K antagonisten, kan overbrugging plaatsvinden conform de richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose.

### 2.12.1 Onderbouwing

#### *Inleiding:*

Chirurgische ingrepen kunnen leiden tot toename van complementproductie en activatie. Bij patiënten met PNH kan dit aanleiding geven tot toename van hemolyse, een verdere stijging van het tromboserisico en andere PNH-gerelateerde complicaties. Het is onduidelijk welke peri-operatieve maatregelen nodig zijn om de kans op complicaties zo klein mogelijk te maken.

#### *Samenvatting literatuur:*

Er zijn geen prospectieve of retrospectieve studies naar het effect van verschillende peri-operatieve maatregelen bij patiënten met PNH. De beschikbare literatuur over dit onderwerp bestaat uit case-reports. Hierin worden verscheidene maatregelen genoemd die de kans op PNH-gerelateerde complicaties zouden kunnen verminderen. Eenaantal case-reports beschrijft een ongecompliceerd beloop van onder meer een open-hart operatie bij PNH patiënt die behandeld wordt met eculizumab. In 1 case-report wordt eculizumab alleen in de periode rondom de operatie gegeven. Er zijn ook case-reports, met name uit de tijd voordat eculizumab beschikbaar kwam, waarbij een operatie ook zonder eculizumab ongecompliceerd verliep. Peri-operatieve maatregelen die genoemd worden zijn onder meer het toedienen van transfusies voorafgaand aan de operatie, profylactische antistolling met heparine of LMWH, profylactische toediening van antibiotica, het zorgen voor een ruime hydratatie en terughoudendheid met toediening van trombocyten en FFPs.

### 2.12.2 Overweging

Klinische studies op het gebied van peri-operatieve maatregelen bij patiënten met PNH ontbreken. De aanbevelingen berusten dus op gegevens uit case-reports en expert-opinie. Bij chirurgische ingrepen moet rekening gehouden worden met toename van hemolyse, trombose, infectierisico en bloedingen (bij trombopenie, gebruik antistolling of bijvoorbeeld bij uitgebreide collateraalvorming wanneer in een gebied geopereerd wordt waar eerder trombose is opgetreden). Complicaties lijken zich soms al bij relatief kleine ingrepen voor te kunnen doen, zoals na het inbrengen van een centraal veneuze katheter. Een goede samenwerking tussen chirurg en PNH behandelaar is belangrijk om een peri-operatief behandelplan op te stellen, aangepast aan de individuele patiënt en de aard van de geplande ingreep. Aspecten die hierbij aan de orde moeten komen zijn het transfusiebeleid, antistolling, profylactische antibiotica en het perioperatief monitoren van de hemolyseparameters. Er is niet bekend of tijdelijke toediening van eculizumab rondom een operatie (bij patiënten die anderszins nog geen indicatie hiervoor hadden) de kans op complicaties kan verkleinen. Het weer staken van eculizumab kan op zichzelf ook aanleiding tot complicaties geven.

Bij patiënten die reeds met eculizumab, ravulizumab of crovalimab behandeld worden, dient een geplande ingreep bij voorkeur plaats te vinden in de eerste week (eculizumab), 4 weken (ravulizumab) of 2 weken (crovalimab) na eentoediening om de kans op doorbraakhemolyse te verkleinen. Afhankelijk van het pre- en postoperatieve beloop (bijvoorbeeld de mate van bloedverlies, het verloop van de hemolyseparameters, het optreden van trombose) kan devolgende gift al dan niet vervroegd worden gegeven. Bij gebruik van pegcetacoplan kan overwogen worden, zeker bij patiënten bij wie eerder sprake is geweest van doorbraakhemolyse, om het doseringsinterval rondom een ingreep tijdelijk aan te passen. Iptacopan en danicopan worden respectievelijk 2 en 3 maal daags oraal toegediend. Het is belangrijk dat deze middelen rondom een ingreep gecontinueerd worden. Bij alle complementremmers geldt dat rondom ingrepen nauw moet worden gelet op tekenen van doorbraakhemolyse. Er is geen bewijs dat profylactische antibiotica de kans op infecties rondom een operatie verkleinen bij patiënten die een complementremmer gebruiken. De afweging om profylactisch antibiotica te geven hangt af van het type operatie en andere factoren (bijvoorbeeld een granulocytopenie) die bij kunnen dragen aan verhoogde infectiegevoeligheid van de patiënt.

### 2.12.3 Referenties

1. Ando K et al Successful cholecystectomy in a patient with aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab treatment. *Ann Hematol.* 2012;91(12):1987-8
2. van Bijnen et al Cardiopulmonary bypass in a patient with classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during treatment with eculizumab. *Eur J Haematol.* 2011;87(4):376-8
3. Chu et al Cardiac surgery in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2011

Feb;19(1):61-3

4. Cohen et Periodontal surgery for a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. JPeriodontol. 1988 Feb;59(2):115-7
5. Dinesh et Cardiopulmonary bypass surgery in a patient with paroxysmal nocturnalhaemoglobinuria. Transfus Med. 2006 Jun;16(3):206-8
6. Ghoreishi et Aortic valve bypass for aortic stenosis in a patient with paroxysmal nocturnalhemoglobinuria. Ann Thorac Surg. 2010 Jul;90(1):279-81
7. Ito S et Hemolytic episode following an upper gastrointestinal endoscopy in a patient withparoxysmal nocturnal hemoglobinuria. Dig Endosc. 2011 Jan;23(1):99
8. Kawano et Successful management of obstructive jaundice due to gallstones witheculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Intern Med.2012;51(18):2613-6
9. Knobloch et Cardiac surgery in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.Haematologica. 2002 Aug;87(8):ECR29
10. Knobloch et Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria–pre- and perioperative rationale duringcardiac surgery using extracorporeal circulation. Eur J Cardiothorac Surg. 2004Nov;26(5):1058-9
11. Kurita et Perisurgical induction of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnalhemoglobinuria: its inhibition of surgery-triggered hemolysis and the consequence ofsubsequent discontinuation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013;24(6):658-62
12. Lopez et Cardiac surgery and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2003Jun;88(6):ELT19 (
13. Makino et Off-pump coronary artery bypass grafting in a patient with paroxysmal nocturnalhemoglobinuria. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Oct;52(10):469-72
14. Naito et Successful CABG in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Eur J CardiothoracSurg. 2004 Mar;25(3):468-70
15. Cholecystectomy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: anesthetic implicationsand management in the perioperative period. Anesthesiology. 1990 Apr;72(4):761-4
16. Risitano et Hemoglobin normalization after splenectomy in a paroxysmal nocturnal hemoglobinuriapatient treated by eculizumab. Blood. 2008 Jul 15;112(2):449-51
17. Singer et Successful liver transplantation for Budd-Chiari syndrome in a patient with paroxysmalnocturnal hemoglobinuria treated with the anti-complement antibody eculizumab. Liver Transpl. 2009May;15(5):540-3
18. Taylor et Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Peri-operative management of a patient withBudd-Chiari syndrome. Anaesthesia. 1987 Jun;42(6):639-42 (case report)
19. Vargas et Anaesthesia and orphan disease: laparoscopic cholecystectomy with paroxysmalnocturnal haemoglobinuria and human mAb therapy. Eur J Anaesthesiol. 2013;30(12):770-2
20. Open heart surgery in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Jpn J ThoracCardiovasc Surg. 2005 Jun;53(6):336
21. Yedibela et Liver transplant for Budd-Chiari syndrome caused by paroxysmal nocturnalhemoglobinuria. Exp Clin Transplant. 2008 Sep;6(3):180-3

• 2.13. Wat zijn specifieke aandachtspunten bij kinderen met PNH?



#### Aanbevelingen

- Bij de anamnese moet ermee rekening gehouden worden dat het voorkomen en rapporteren (soort, ernst) vansomatische verschijnselen afhankelijk is van de leeftijd en ontwikkelingsfase van het kind.
- Het risico op trombose bij kinderen met PNH is kleiner dan bij volwassenen, maar neemt toe naarmate kinderen in de puberteit komen. Hiervoor wordt in de behandeling de leeftijdsgrens van 12 jaar aangehouden. Behandeling met vitamine K antagonisten is lastiger bij (jonge) kinderen en er zijn geen studies naar het effect hiervan bij kinderen met PNH. Eerste keuze is LMWH, als alternatief kan een DOAC worden overwogen.
- Eculizumab en ravulizumab zijn geregistreerd voor gebruik bij kinderen met PNH. Gebruik van crovalimab, pegcetacoplan, iptacoplan en danicoplan is nog onderwerp van onderzoek.
- Omdat allogene stamceltransplantatie een curatieve behandeling is en de risico's van deze behandeling bij kinderen in vergelijking met volwassenen kleiner zijn, kan dit in specifieke gevallen een reden zijn om bij kinderen met PNH te besluiten tot een behandeling met SCT.

### 2.13.1 Onderbouwing

#### *Inleiding:*

Hoewel PNH zich met name presenteert bij volwassenen rond de 30-40 jaar, presenteert de ziekte zich ook op kinderleeftijd (mediane leeftijd 14 jaar). Door de zeldzaamheid zijn beschikbare gegevens hierover schaars.

#### *Samenvatting literatuur:*

De beschikbare gegevens over PNH bij kinderen komen uit case-reports, kleine case-series en recent uit de internationale PNH registry (PNHR). De meeste klinische data stammen uit de tijd voor het beschikbaar komen van eculizumab. De belangrijkste case-series beschrijven respectievelijk 26 patiënten (*Ware et al.*), 11 patiënten (*van den Heuvel et al.*), 18 patiënten (*Naithani et al.*) en 12 patiënten (*Curran et al.*). In deze studies wordt in een meerderheid van de patiënten een onderliggende beenmergziekte (AA of MDS) aangetoond, variërend van 9/18 (*Naithani et al.*) tot 11/11 (*van den Heuvel et al.*). De incidentie van trombose in deze studies varieert van 1/18 (*Naithani et al.*) tot 6/12 (*Curran et al.*). Meer recente prospectieve studies in pediatrische patiënten met AA of MDS (met name refractory cytopenia of childhood RCC, "hypoplastische MDS") rapporteren de aanwezigheid van significante PNH-klonen in 21.4% en 53% (*Yoshida et al.*, *Timeus et al.*) in AA en 41% (*Aalbers et al.*) in RCC. Klinische verschijnselen in kinderen met PNH komen grotendeels overeen met volwassen patiënten (*Ware et al.*, *Schrezenmeier et al.*). Recente data uit de PNHR m.b.t. 94 pediatrische PNH patiënten suggereren een lagere actuele incidentie van trombose (2.1% versus 8.7%) en een hogere incidentie van patiënten met AA en klachten van buikpijn (*Urbano-Ispizua et al.*). Tevens lijkt er op basis van de oude case series bij kinderen met PNH frequentersprake van diagnostic delay (*Ware et al.*, *van den Heuvel et al.*).

De incidentie en het risico op het krijgen van trombose voor kinderen met PNH is grotendeels onbekend. In de oudere case series werd in 22/82 patiënten een trombose vastgesteld (gemiddeld 26.8%, spreiding 0-50%). Volgens de meest recente data uit de PNHR is de incidentie van trombose 2.1% (versus 8.7% bij volwassenen) gebaseerd op data van 94 pediatrische patiënten, (*Urbano-Ispizua et al.*) inclusief patiënten die worden behandeld met eculizumab. Het is onbekend of er een indicatie is voor het profylactisch ontstollen van alle pediatrische patiënten met een grote PNH-kloon (>50%). In het algemeen wordt aangenomen dat het risico op trombose toeneemt met de leeftijd van kinderen en met name het doormaken van de puberteit (*Toulon, Ishola et al.*, *Andrew et al.*). Het (profylactisch) behandelen van kinderen met VKA is moeilijker dan bij volwassenen en vraagt een leeftijdsspecifieke strategie (*Spoor et al.*). Voor de behandeling van trombose bij kinderen (alle oorzaken) wordt steeds vaker gekozen voor een DOAC (meestal rivaroxaban).

Gezien de zeldzaamheid van PNH op kinderleeftijd, is de ervaring met complementremming beperkt. De resultaten van eculizumab en ravulizumab gebruik zijn positief.

De ervaring met allogene SCT bij kinderen met klassieke PNH is minimaal. De behandeling van AA en RCC (+/- kleine PNH-kloon) op de kinderleeftijd middels (upfront) allogene stamceltransplantatie kent zeer goede resultaten, gekenmerkt door een zeer lage mortaliteit en acceptabele morbiditeit (*Samarasinghe et al.*, *Dufour et al.*).

### 2.13.2 Overweging

Door de zeldzaamheid van de ziekte zijn de gegevens over de presentatie, het beloop en de behandeling van PNH bij kinderen erg beperkt. In vergelijking met volwassenen lijkt bij presentatie het beenmergfalen meer op de voorgrond te staan dan de hemolyse. De manier waarop kinderen de klachten uiten is mede afhankelijk van hun leeftijd en ontwikkelingsfase. Hierdoor, maar ook door de (net als bij volwassenen) vaak specifieke symptomen en door de zeldzaamheid van de ziekte wordt de diagnose vaak pas laat gesteld. Trombose komt ook bij kinderen met PNH, die niet behandeld worden met eculizumab, vaak voor (bij 18-50%) en kan fataal verlopen. Er zijn geen studies verricht naar profylactische antistolling bij kinderen met PNH. Gezien de implicaties van deze behandeling bij kinderen en bijvoorbeeld problemen wat betreft therapietrouw, moet de afweging om profylactische antistolling te starten op individuele basis worden gemaakt. Bij kinderen met PNH wordt in vergelijking met volwassenen vaker gekozen voor behandeling met een stamcel/beenmergtransplantatie. Gezien het ontbreken van goede studies op dit gebied moet ook dit op individuele basis worden beoordeeld en afgewogen worden tegen een behandeling met eculizumab. Doserings van eculizumab is niet goed onderzocht bij kinderen van PNH. Er zijn wel doseringsschema's die bijvoorbeeld ook in het kader van aHUS bij kinderen worden gebruikt. Bij kinderen die meer dan 40 kg wegen wordt vooralsnog geadviseerd om het volwassen doseringsschema aan te houden totdat er meer gegevens hierover bekend zijn. Voor ravulizumab bestaat een doseringsschema gebaseerd op gewicht.

### 2.13.3 Referenties

1. Aalbers et The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia*. 2014 Jan;28(1):189-92
2. Andrew et Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83(5):1251-7
3. Chonat et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of ravulizumab in pediatric paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Advances* 2024 Jun 11;8(11):2813-2824.
4. Curran et [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients](#). *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Sep;59(3):525-9.
5. Dufour et Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015;171(4):585-94
6. Flotho et [Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in childhood](#). *Br J Haematol*. 2002;118(1):124-7
7. van den Heuvel-Eibrink et [Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria \(PNH\), a report of 11 cases in the Netherlands](#). *Br J Haematol*. 2005;128(4):571-7.
8. van den Heuvel- [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children](#). *Paediatr Drugs*. 2007;9(1):11-6.
9. Ishola et Risk factors and co-morbidities in adolescent thromboembolism are different than those in younger children. *Thromb Res* 2016; 141:178-82
10. Naithani et Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence—a retrospective analysis of 18 cases. *Indian J Pediatr*. 2008;57(6):575-8
11. Spoor et Phenprocoumon and acenocoumarol treatment in paediatric patients. *Thromb Haemost*. 2012; 108(6):1238-41
12. Samaringhe et Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentre retrospective experience. *Br J Haematol*. 2012; 157(3):339-46
13. Schrezenmeier et Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014; 99(5):922-9
14. Timeus et Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in children with acquired aplastic anemia: a multicentre study. *PLoS One*. 2014 Jul 9;9(7):e101948
15. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol*;38 Suppl 1:66-77
16. Urbano-Ispizua et Different Clinical Characteristics of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Pediatric and Adult Patients. *Haematologica* 2017;102(3):e76-e79
17. Ware et [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence](#). *N Engl J Med*. 1991 Oct 3;325(14):991-6
18. Yoshida et Clinical impact of HLA-DR15, a minor population of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria-type cells, and an aplastic anaemia-associated autoantibody in children with acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2008;142(3):427-35

### • 2.14. Hoe is de follow-up bij patiënten met PNH?



Aanbevelingen (SORT C)

Frequentie van poliklinische follow-up:

- Bij een PNH-kloon <10% zonder tekenen van hemolyse, beenmergfalen of trombose (en stabiel beeld in de maanden na diagnose): minimaal 1 x per jaar
- Bij een PNH-kloon >10% of bij tekenen van hemolyse, beenmergfalen, doorgemaakte trombose: minimaal 1 x per 3 maanden
- Bij gebruik van complementremmer: minimaal 1 x per 3 maanden
- Bij PNH in het kader van een onderliggende beenmergziekte: mede afhankelijk van de aard en behandeling van de onderliggende ziekte

NB patiënt dient geïnstrueerd te worden over PNH gerelateerde klachten en veranderingen waarbij hij niet moet

wachten tot de volgende afspraak maar direct contact moet opnemen met zijn specialist.

#### **Aandachtspunten bij poliklinische follow-up:**

*Anamnese:* aanwijzingen voor (doorgemaakte) trombose en infecties, bloedingen, moeheid, dyspnoe, kleur van de urine, icterus, buikpijn, hoofdpijn, slikklachten, erectiestoornissen, verminderd concentratievermogen, functionerenschol/werk/sociaal, zwangerschap(swens), transfusies, bijwerkingen medicatie en therapietrouw. Vaccinatiestatus.

*Lichamelijk onderzoek:* bloeddruk, pols, icterus, dyspnoe, hart en vaten, lever -en miltgrootte, mogelijke tekenen van doorgemaakte trombose, groei (bij kinderen)

*Laboratoriumonderzoek:* Hb en Ht, leukocyten met differentiatie, trombocyten, reticulocyten, MCV, kreatinine/eGFR, bilirubine totaal en direct, AF, ASAT, ALAT, gGT, LDH, CRP, Fe, TIBC enijzerverzadiging, ferritine. PNH-kloongrootte (minimaal 1 x per 6 maanden, bij veranderingen in kloongrootte minimaal 1 x per 3 maanden). Ter overweging: d-dimeer, nt-proBNP en erythrocytenkloon.

*Aanvullend onderzoek:* Ter overweging: Echo of CT abdomen (m.n. bij patiënten die geen complementremmer krijgen), ECG, beenmergonderzoek, analyse naar pulmonale hypertensie.

### **2.14.1 Onderbouwing**

#### ***Inleiding:***

Bij de follow-up van patiënten met PNH moet steeds opnieuw aandacht worden besteed aan (veranderingen in) de mate van hemolyse, beenmergfalen, tromboseneiging en (het ontstaan van) andere onderliggende beenmergaandoeningen, zoals myelodysplastisch syndroom of aplastische anemie. Belangrijk is om te bespreken hoe het klachtenbeloop is en in welke mate de kwaliteit van leven hierdoor wordt beïnvloed.

#### ***Samenvatting literatuur***

Gezien het ontbreken van gerichte studies op dit gebied is er geen systematisch literatuuronderzoek gedaan naaraanbevelingen voor follow-up van patiënten met PNH, maar gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen, reviews, expertopinie en de mening van de werkgroepleden.

### **2.14.2 Overweging**

Bij follow-up moet steeds aandacht worden besteed aan veranderingen in het klinisch beeld van de PNH. De mate van hemolyse, beenmergfalen en tromboseneiging moeten worden geëvalueerd, evenals de impact van de klachten op het dagelijks leven van de patiënt. Daarnaast moet gelet worden op aanwijzingen voor een zich ontwikkelende andere beenmergziekte zoals een aplastische anemie. Vanzelfsprekend moeten patiënten geïnstrueerd worden om tussentijdsklachten die kunnen wijzen op bijvoorbeeld toename van hemolyse of trombose te melden. Met name indien eraanwijzingen zijn voor trombose, moet direct contact worden opgenomen omdat dit met spoed starten van complementremming noodzakelijk kan maken. Complementremming kan mogelijk verdere voortgang van de trombose remmen indien dit in de acute fase gestart wordt. Het effect van de PNH behandeling en de therapietrouw van patiënten moeten worden beoordeeld en bij patiënten die met een complementremmer behandeld worden moet speciaal aandacht worden besteed aan de veiligheidsmaatregelen zoals het op voorraad hebben van antibiotica en de vaccinatiestatus van de patiënt.

### **2.14.3 Referenties**

1. BMJ Best Practice guidelines paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
2. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2021;137 (10): 1304-1309
3. Kulasekararaj et al. Biomarkers and laboratory assessments for monitoring the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Differences between terminal and proximal complement inhibition. Blood Rev 2023 May;59:101041.
4. Luzzatto L et [Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a personal view.](#) Br J Haematol. 2011

Juni, 199(6).107-20

5. Onkopedia guideline paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie

6. Parker Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complementinhibitory therapy. [Hematology Am Soc Hematol Educ Program](#). 2011:21-9

## Bijlagen

 [Afbeelding1](#) (92 KB)  0