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: 23-11-26 06:06
Inititatiefnemer: 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;

SORT Grading:
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

* 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).

Doelgroep

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

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 hematopoietische 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 erytrocyt leidt tot complement-gemedieerde hemolyse. Patiënten kunnen een kleine tot zeer grote kloon PNH cellen bij zich dragen. De grootte vande PNH-kloon is een van de factoren die bijdraagt aan de variabiliteit van het klinische beeld. In de loop van de tijdkunnen zich binnen de patiënt veranderingen voordoen in de kloongrootte en ook in de mate van beenmergfalen.Daarmee veranderen dan ook de symptomen.

De belangrijkst klinische kenmerken van PNH zijn intravasculaire hemolyse, een sterk verhoogde kans op tromboseen cytopenieën (*Brodsksy, Blood 2021*). Patiënten met PNH kunnen klachten hebben van onder meer ernstige vermoeidheid, dyspnoe, buikpijn, erectiele dysfunctie, dysfagie, icterus en donkere verkleuring van de urine. De ziektegaat samen met een wisselende mate van beenmergfalen. Soms is er bij diagnose een onderliggende hematopoietische stamcelziekte zoals aplastische anemie (AA) of myelodysplastisch syndroom (MDS). Soms ontwikkelt een AA, MDSof leukemie zich later in het beloop van de ziekte. Onbehandelde PNH patiënten hebben een verminderde kwaliteit vanleven en een verkorte levensverwachting. Trombose is de meest voorkomende oorzaak van permanente morbiditeit enmortaliteit bij onbehandelde PNH patiënten. Belangrijke andere complicaties zijn nierfunctiestoornissen en pulmonalehypertensie. Chronische vermoeidheidsklachten komen vaak voor en beperken de patiënten in opleiding, werk enandere activiteiten. De diagnose PNH wordt vaak pas laat gesteld door het geleidelijke ontstaan, de presentatie metaspecifieke symptomen en de onbekendheid met het ziektebeeld. Patiënten hebben vaak al een traject achter de rugwaarbij zij hun activiteiten geleidelijk hebben moeten aanpassen. Dit kan leiden tot veel onbegrip in de omgeving vanpatiënt en ongewenste vertraging van de behandeling. Behandeling dient er op gericht te zijn om de complicaties vanPNH te voorkomen, de transfusieafhankelijkheid te verminderen, de kwaliteit van leven te verbeteren en de levensduurvan 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: RadboudumcExpertisecentrum PNH) ongeveer 150 Nederlandse patiënten met een PNH-kloon geïncludeerd. Dit geeft eenonderschatting 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 medianeoverleving van patiënten beperkt tot 10-23 jaar met trombose als belangrijkste oorzaak van overlijden (*Ware et alNEJM 1991, Hillmen et al NEJM 1995, Socié et al Lancet 1996, Nishimura et al Medicine 2004, de Latour et alBlood 2008*).

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

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

Bovengenoemde overwegingen waren voor de landelijke werkgroep PNH aanleiding in 2016 een richtlijn teontwikkelen 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) trombose neiging 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. Ijzergebreksanemie met tekenen van hemolyse
4. Arteriële of veneuze trombose op ongebruikelijke plaats of trombose met tekenen van hemolyse oftrombose 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, dysfagieof 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 aspecifiekesymptomen 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 enrapporteren (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 vande urine, treedt lang niet bij alle patiënten op en leidt ook niet altijd tot een diagnose PNH, onder meer door hetintermitterende karakter. De patiënt meldt hierdoor de klacht niet of de donkere urine wordt geduid als hematurie inplaats 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 meeraf van de ernst van de hemolyse.

Ongeveer 50% van de onbehandelde patiënten met PNH ontwikkelt een trombose. Soms is een trombose de eersteuiting 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 eentrombose (dwz een 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) een indicatie voordiagnostiek naar PNH.

Een PNH-kloon wordt gedetecteerd bij ongeveer 50% van de patiënten met aplastische anemie. Dit kan een zeer kleinemaar ook een zeer grote PNH-kloon betreffen. Door de verminderde erytropoiese staat de hemolyse vaak niet op devoorgrond. 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 metaplastische anemie moet dus altijd gekeken worden naar de aanwezigheid van een PNH-kloon en moet dit onderzoek inde loop van de tijd worden herhaald, ook als er bij diagnose aplastische anemie geen PNH-kloon aangetoond konworden (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), wordtrelatief vaak een PNH-kloon gedetecteerd (tot 50% bij hypoplastische mds). Bij een aantal anderebeenmergaandoeningen is ook beschreven dat deze samen kunnen gaan met een PNH-kloon, maar dit komt minderfrequent 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 wordtde diagnose PNH ook pas op dat moment gesteld.

1.1.3 Referenties

1. Aalbers et The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones inrefractory 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 Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. NEngl 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 Clinical significance of acquired somatic mutations in aplastic anaemia. Int JHematol. 2016 Aug;104(2):159-67
6. Miyasaka N et Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuriatreated 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 Baseline characteristics and disease burden in patients in theInternational Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014; 99(5):922- 9
10. Schubert J et Update on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: on the long way tounderstand 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 perifeer bloedmonster waarbij afwezigheid (type III cellen) of verminderde aanwezigheid(type II cellen) van GPI- verankerde eiwitten op ten minste de granulocyten en monocyten 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

genaamdproaerolysine) 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, isbepalend 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 monocytenbepalend voor de PNH-kloongrootte.

De kwantificering van de PNH-kloon vereist expertise. Naast het uitvoeren van de juiste controles voor waarborgingvan een goede analyse, is het van belang deel te nemen aan een extern kwaliteitscontrole programma, waarin de eigenuitvoering van de meting en verkregen resultaten getoetst worden en vergeleken worden met die van anderedeelnemende 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 inonbruik geraakt. Een betrouwbare bepaling van de kloongrootte is belangrijk om te beoordelen in hoeverre op datmoment 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 deflowcytometrische bepaling van zowel grote als kleine PNH celklonen. Deze protocollen zijn verwerkt inbovenstaande 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 deproductie van een enzym dat betrokken is bij de eerste stappen van de glycofosfatidyl-inositol (GPI) biosynthese.Het GPI is een geglycosyleerd ankereiwit, waarmee o.a. eiwitten die de cel beschermen tegen geactiveerdcomplement aan de celmembraan verankerd zijn. Door het ontbreken van ankers missen PNH cellen deze beschermende eiwitten en treedt complement gemedieerde hemolyse op. Deze verankerde eiwitten kunnengeïdentificeerd 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 vanFLAER, een fluorochroom (Alexa 488)-geconjugeerde versie van het gemuteerde bacterieproduct, aerolysine, direct deaan of afwezigheid van het GPI-anker worden onderzocht. FLAER heeft een grotere gevoeligheid voor de detectievan PNH granulocyten en monocyten. FLAER is niet bruikbaar voor de detectie van PNH erytrocyten. Men kan metflowcytometrie aldus de populatie granulocyten, monocyten of erytrocyten bepalen en meet per celtype het percentagecellen dat een normale dichtheid van verankerde eiwitten draagt. Voor de diagnose PNH is meting in ten minste degranulocyten en monocytenfractie nodig. Het percentage PNH erytrocyten wordt onder andere beïnvloed door 1) demate van hemolyse, 2) recente erytrocyten 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 ontstold 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 erytrocyten. Bloed dient bewaard te worden bij 4-8 graden Celsius. Beenmerg is minder geschikt alscelbron omdat hierin immature celpopulaties voorkomen, die ook bij gezonde individuen een lagere dichtheid hebbenvan 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 lyseren 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 erytrocyten, trombocytenen
2. In de CD45 positieve leukocyten populatie kunnen de neutrofielen en monocyten afzonderlijk wordengeselecteerd op basis van verschillende fluorescentie intensiteit met behulp van CD33 of CD64 in combinatiemet
3. Met CD15 worden de neutrofielen geselecteerd door exclusie van de

B: Detectie en kwantificering van PNH neutrofielen en PNH monocyten

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

- Hoewel CD55 en CD59 het meest gebruikt worden, is aangetoond dat deze MoAbs voor dit doel nietoptimaal zijn vanwege de binding aan onrijpe
- Afhankelijk van de flowcytometer wordt geadviseerd tenminste twee 4-kleuren combinaties te gebruiken, éénvoor de detectie en kwantificering van de PNH-kloon in neutrofielen en de ander voor de
- Beter is de toepassing van één 6-kleuren combinatie waarin, naast de MoAbs voor de selectie, de MoAbs voorde GPI verankerde eiwitten (CD24 en CD14) vertegenwoordigd zijn in combinatie met
- Een alternatief is het gebruik van een 5-kleuren combinatie waarin CD157, dat een GPI- gebonden antigeen opzowel neutrofielen als monocyten bindt, gecombineerd wordt met
- 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 vaneen PNH-kloon in neutrofielen en monocyten.

	Conjugaat						
	Celpopulatie	1	2	3	4	5	6
4-kleur	Granulocyten	FLAER	CD24	CD15	CD45		
	Monocyten	FLAER	CD14	CD33ofCD64	CD45		
5-kleur	Gran + Mono	FLAER	CD157	CD15	CD33 ofCD64	CD45	
6-kleur	Gran + Mono	FLAER	CD14	CD24	CD15	CD33ofCD64	CD45

Erytrocyten

A: Selectie van erytrocyten

Om de rijpe erytrocyten van de reticulocyten te kunnen scheiden wordt CD235a (anti-glycopherine A) geconjugeerdaan het fluorochroom FITC gebruikt, in een zo laag mogelijke concentratie om storende aggregatie van de erythrocytente voorkomen.

B: Detectie en kwantificering PNH erytrocyten

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 erytrocyten.

1.2.3. Referenties

1. http://www.netflowconnect.com
2. Borowitz MJ et On behalf of the Clinical Flow Cytometry Society. Guidelines for the diagnosisand monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow Cytometry -A consensus guideline. Cytometry B 2010; 78B: 211–230.
3. Sutherland et Practical guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmalnocturnal hemoglobinuria clones by flow cytometry. Cytometry B 2012; 82B: 195–208.
4. Sutherland et High-Sensitivity Detection of PNH Red Blood Cells, Red Cell Precursors, andWhite 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 Use of CD157 in FLAER-based assays for high-sensitivity PNH granulocyte andPNH monocyte detection. Cytometry B Clin Cytom. 2014; 86: 44-55.
7. Richards et Development and evaluation of a stabilized whole-blood preparation as a processcontrol 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:

Aandachtpunten anamnese:

Doorgemaakte trombose (arterieel, veneus) of embolie, klachten die kunnen passen bij een in gang zijnde trombose, eerdergediagnosticeerde beenmergziekte en behandeling, zwangerschappen/operaties en eventuele complicaties, tekenen vanverhoogde 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 (zoalsbijvoorbeeld unilateraal oedeem of neurologische uitvalsverschijnselen).

Aandachtspunten laboratoriumonderzoek:

Basis: Bloedgroep, bloedgroep antistoffen, Hb, Ht, erytrocyten, 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, erytropoëtine, foliumzuur, vitamine B12,indien laag: methylmalonzuur. Totaal eiwit en spectrum, M-proteïne, TSH, zwangerschapstest, D-dimeer.

Aandachtspunten aanvullend onderzoek:

Basis: Beenmergaspiraat en beenmergbiopt.

Ten behoeve van: morfologie, flowcytometrie en cytogenetica; uitsluiten van onderliggende beenmergziekte, beoordelen vancellulariteit, eventuele hyperplasie (vaak in de erytroïde reeks) en hypoplasie (vaak in de myeloïde en megakaryocytairereeks), dysplasie, (zeer vaak in de rode, maar ook wel in myeloïde en megakaryocytaire reeks), 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 naarpulmonale 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 metbetrekking 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 inschattingvan de werkgroep weinig relevante klinische studies. Er werd gebruik gemaakt van andere recente en internationale)richtlijnen, aangevuld met expert opinion en reviews

1.3.2. Overweging

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

Aandacht voor de medische voorgeschiedenis is onder meer belangrijk omdat PNH soms met aspecifieke klachtenkan beginnen en vaak al langer aanwezig is dan aanvankelijk werd gedacht. Bij een in het verleden doorgemaaktetrombose of embolie is het essentieel om zo goed mogelijk te bepalen of deze PNH-gerelateerd kan zijn. Eentrombose 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

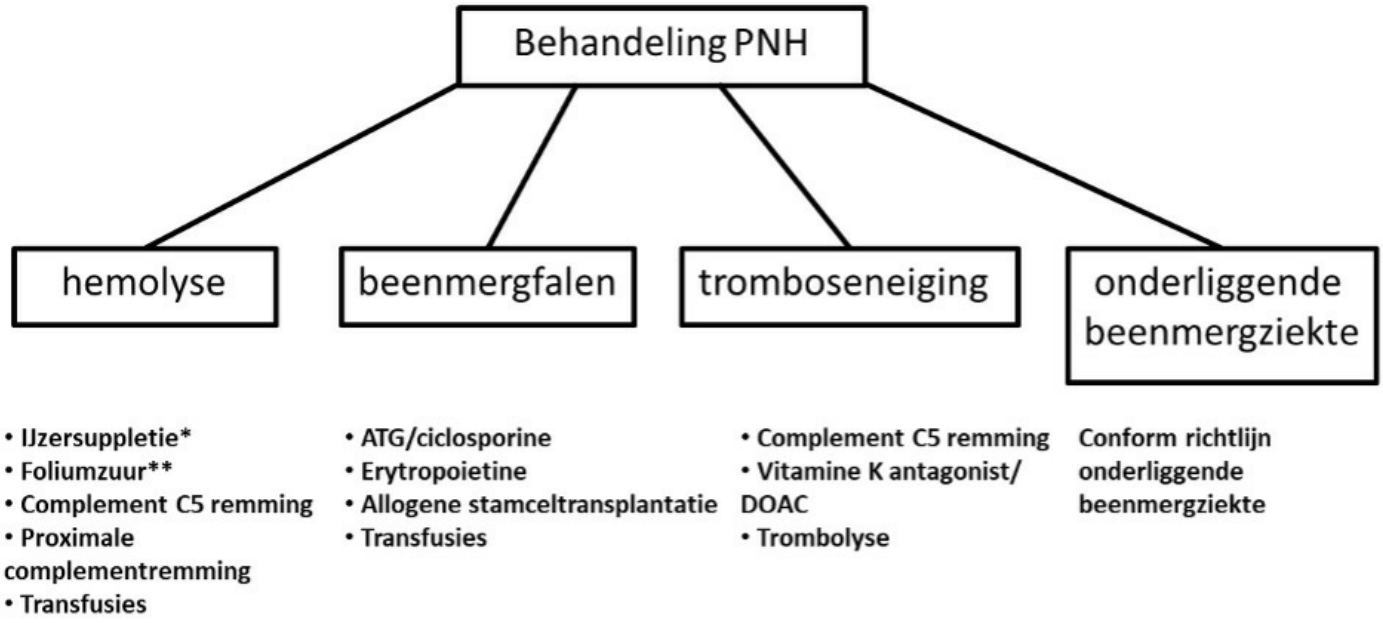
1. BMJ best practice guideline paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
2. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2021;137 (10): 1304-1309
3. Hill A et al Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnalhaemoglobinuria Br J 2007 May;137(3):181-92.

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 ParoxysmalNocturnal 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 tebeoordelen of en welke behandeling van PNH geïndiceerd is, is het belangrijk te kijken naar de bij de diagnostiekgenoemde 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 belangrijkerol, maar is niet allesbepalend. Zo kan de ene patiënt met een kloongrootte van bijvoorbeeld 30% nauwelijks tekenenvan hemolyse hebben, een vrijwel normaal bloedbeeld en geen trombose, terwijl een andere patiënt met eenkloongrootte van 30% een vena porta trombose heeft doorgemaakt, wat wel om een specifieke behandeling vraagt. Hetvervolgen van patiënten met een PNH-kloon is belangrijk, omdat het aspect van het ziektebeeld in de loop van de tijdvaak 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 vanbehandeling, wordt aanbevolen het behandelplan op te stellen en bij te stellen in overleg met een PNHexpertisecentrum. 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, eenverkorte overlevingsduur (*Ware et al. NEJM 1991, Hillmen et al. NEJM 1995, Socie et al. Lancet 1996, Nishimura etal. Medicin 2004, de Latour et al. Blood 2008*). De meest voorkomende oorzaak van blijvende schade enoverlijden bij onbehandelde PNH patiënten is trombose (*Socie et al. Lancet 1996, Ziakas et al. J Thromb Hemost2007).* Belangrijke andere complicaties zijn onder meer nierfunctiestoornissen en pulmonale hypertensie. Devermoeidheidsklachten leiden bij veel patiënten tot een verminderde kwaliteit van leven. Jonge mensen kunnenhierdoor 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 eengroot 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 monoklonaal (IgG1/2kappa) antilichaam en blokkeert de activatie van complementC5 naar C5a en C5b. Eculizumab is het eerste geregistreerde geneesmiddel om de complement-gemedieerde hemolysebij 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 epitoop 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 etal, Blood 2005*), werden 11 patiënten behandeld met eculizumab. Alle patiënten waren transfusie-afhankelijk(minimaal 4 eenheden erytrocyten gedurende de 12 maanden voor start van de behandeling). Het LDH voor start wassterk verhoogd met een gemiddelde van 3111 U/L en daalde na start van de behandeling tot een gemiddelde van 594U/L (bij 12 weken follow-up). De transfusiebehoefte daalde van 1,8 (mediaan) units erytrocyten per maand naar 0,3units per maand bij evaluatie na 64 weken. Meting van de kwaliteit van leven in deze kleine pilot studie liet eensignificante verbetering zien op meerdere aspecten van de EORTC-QLQ-C30.

In de TRIUMPH studie (*Hillmen, NEJM 2006*) werden 87 transfusie-afhankelijke PNH patiënten geïncludeerd engerandomiseerd 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. Detransfusiebehoefte daalde van 1,6 (mediaan) units per maand naar 0,5 units per maand in de eculizumab groep. In deplacebogroep was er geen significant verschil. Opnieuw rapporteerden patiënten in de eculizumabgroep verbeteringvan 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 kunnenzijn 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 enverminderde de

dyspnoeklachten. Dit effect hing niet samen met een verbetering in het hemoglobine gehalte van depatiënten.

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 erytrocyten haddenontvangen in verband met anemie of anemie-gerelateerde klachten in de 2 jaar voorafgaand aan inclusie of als zedoor persoonlijke overtuiging geen erytrocytentransfusies wensten te ontvangen. In tegenstelling tot de TRIUMPHstudie konden ook patiënten met trombopenie worden geïncludeerd. De mediane transfusiebehoefte daalde van 8 unitsin het jaar voorafgaand aan inclusie naar 0 units in het jaar na start van eculizumab. Moeheidsklachten, gemetenmet de FACIT-Fatigue score, verbeterden significant. De EORTC-QLQ-C30 liet onder meer een verbetering zienwat betreft moeheidsklachten en algeheel functioneren.

De langere termijn effectiviteit en veiligheid van eculizumab in patiënten die deelnamen aan de bovengenoemdestudies is gepubliceerd in 2013 (*Hillmen et al, BJH 2013*). Resultaten werden geanalyseerd na een follow-upduur van36 maanden. Zoals boven voor de afzonderlijke studies beschreven, daalde het aantal transfusies per maandsignificant en nam het aantal transfusie- onafhankelijke patiënten toe, een effect wat ook bij een follow-up van 36maanden standhield. Het risico op trombose verminderde significant van 11,1 per 100 patiëntjaren naar 2,1 per 100patiëntjaren (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 meteculizumab was 3,3 jaar (range 0-8 jaar). Het aantal tromboses daalde significant van 5,6 per 100 patiëntjarenvoorafgaand aan behandeling naar 0,8 per 100 patiëntenjaren na start van eculizumab. Het gemiddelde aantaltransfusies 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 waarinPNH patiënten werden geïncludeerd die in de voorafgaande 2 jaar tenminste 1 erytrocytentransfusie haddenontvangen (of volgens hun behandelend arts zouden moeten hebben ontvangen) (*Kanakura, Int J Hematol 2011*). Erwerden 29 patiënten geïncludeerd, van wie 2 nooit een transfusie hadden gehad. Bij 12 weken follow-up werd eenafname gezien van de transfusiebehoefte (van mediaan 2 units in de 12 weken voor start behandeling naar 0 in de 12weken 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 tromboses op. Bij metingen met de FACIT-Fatigue score en de EORTC-QLQ-C30 werd verbetering gezien van onder meer moeheidsklachten, algehele gezondheid en dyspnoeklachten. Bij 41% van de patiënten trad een verbetering van de nierfunctie op (veranderingCKD stadium), bij 55% veranderde deze niet.

In 2016 werd nog een retrospectieve studie gepubliceerd (*Loschi et al, Am J Hematol 2016*), waarin patiënten meteculizumab (n =123) werden vergeleken met een historische controlegroep (n =191). De overall survival na 6 jaar bleek92% versus 80% (HR 0,38 p 0,037). De incidentie van trombose bedroeg 4% vs 27%. In de eculizumab groep overleden9 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 persisterende 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 patienten die minimaal 6 maanden behandeld werden met eculizumab. In de eerste 6 maanden van de studie werd gerandomiseerd tussen (continueren 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 ven 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 epitoop 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 ≤ 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 debehandeling met een complement C5 remmer afneemt en het percentage transfusieonafhankelijke patiënten significanttoeneemt. De anemie vermindert eveneens. De incidentie van trombose neemt significant af. Bij een ruimemeerderheid van de patiënten stabiliseert of verbetert de nierfunctie. Er zijn aanwijzingen dat pulmonale hypertensiekan verbeteren door behandeling met eculizumab. Metingen van de kwaliteit van leven laten op meerdere vlakkenverbetering 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 vanmaternale complicaties. Deze resultaten hebben ertoe geleid dat zwangerschap niet langer zonder meer wordt afgeradenbij vrouwen met PNH.

Gezien de zeldzaamheid van PNH is het aantal studies en het aantal patiënten per studie beperkt. Er is 1gerandomiseerde placebogecontroleerde studie over de effectiviteit en veiligheid van eculizumab beschikbaar. Geziende inmiddels gepubliceerde effecten van eculizumab op transfusiebehoefte, anemie, incidentie van trombose, hetoptreden van complicaties tijdens de zwangerschap, de overall overleving en de kwaliteit van leven, zijn nieuweplacebogecontroleerde 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 behandelingmet eculizumab bekend worden.

Richtlijnen voor PNH behandeling zijn in de wereld beperkt beschikbaar. De PNH National Service in het VerenigdKoninkrijk 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 consensustussen 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 clinicsworden gezien en begeleid. De Duits/Oostenrijks/Zwitserse Onkopedia richtlijn noemt transfusie- afhankelijkheid,trombose, nierinsufficientie, zwangerschap, buikpijnaanvallen en/of andere ernstige PNH-gerelateerde symptomen alsreden 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 Nederlandserichtlijn 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 overgebruik 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. Crovalimab 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. Crovalimab wordt, na een eenmalige intraveneuze toediening, subcutaan toegediend. In de onderhoudsfase betreft dit een toediening van eenmaal per 4 weken. Crovalimab 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 beperkteaantal 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 behandelingvanuit 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 mogelijkheidom 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 treatmentof 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 JHaematol. 2010; 149(3):414-25
6. Hillmen et Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients withparoxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2004; 350(6):552-9.
7. Hillmen et The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N EnglJ Med. 2006; 355(12):1233-43
8. Hillmen et Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients withparoxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007;110(12):4123-8
9. Hillmen et Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patientswith 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 withPNH 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 inJapanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial.Int J Hematol.2011; 93(1):36-46
13. Kanakura et Long-term afficacy ans safety of eculizumab in japanese patients with PBNH: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 Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: atreatment versus no-treatment study. Am J Hematol 2016; 91(4): 366-70
21. Reiss et Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with PNH. PediatrBlood Cancer. 2014
22. Roth et Chronic treatment of PNH patients with Eculizumab: safety, efficacy and unexpectedlaboratory phenomena. Int J Hematol. 2011
23. Röth et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. Am J Hematol. 2024 Sep;99(9):1768-1777.
24. Scheinberget 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	Dag 1: 40-100 kg: 1000 mg i.v. Vanaf 100 kg: 1500 mg i.v. Dag 2, 8, 15, 22: 40-100 kg: 340 mg s.c. Vanaf 100 kg: 340 mg s.c. Dag 29 en dan elke 4 weken: 40-100 kg: 680 mg s.c. Vanaf 100 kg: 1020 mg s.c.
Pegcetacoplan	C3 remmer	2 maal per week 1080 mg s.c.
Iptacopan *(in afwachting van vergoedingsstatus)*	Factor B remmer	2 dd 200 mg p.o.
Danicopan Alleen in combinatie met eculizumab/ravulizumab	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 depatiënt de eerste 14 dagen beschermd te worden met antibiotica gericht tegen meningokokken. Aanbevolen wordtCiprofloxacine 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 bijeen infectie, dient direct gestart te worden met antibiotica, waarbij in ieder geval de meningokokken meegedekt moetenworden. (SORT B)

2.1.1 Onderbouwing

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

2.1.2 Overweging

De ervaring onder (inter)nationale PNH behandelaren is dat eculizumab/ravulizumab in het algemeen goed wordtverdragen. 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 deeerste 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 (inverband 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 eenPNH patiënt die met een complement C5 remmer behandeld wordt, kan fulminant als sepsis verlopen. Vaak ontbrekenhierbij 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 opde dag van start van de eculizumab/ravulizumab, waarbij patiënt gedurende 2 weken profylactisch met antibioticabehandeld wordt. Omdat er anekdotisch bewijs is dat een vaccinatie in de onbehandelde situatie soms kan leiden tottijdelijke toename van hemolyse, wordt in Nederland bij voorkeur alleen nog bij voorgenomen zwangerschap langervoor 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-ernstigehoofdpijn met misselijkheid/braken of met een stijve nek of rug, verwardheid, ernstige spierpijn in combinatie metgriep-achtige verschijnselen en lichtschuwheid), dienen antibiotica gericht op meningokokken gestart te worden enverdere diagnostiek te worden verricht. Alle patiënten die behandeld worden met een complementremmer dienenaltijd te beschikken over een standaard veiligheidskaartje dat instructies bevat voor de patiënt en de arts bij wie hij zichmeldt (indien dit niet zijn eigen behandelaar is). Daarnaast heeft elke patiënt antibiotica (meestal ciprofloxacine 2 dd750 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 treatmentof 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 withparoxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2004; 350(6):552-9
5. Hillmen et The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. NEngl J Med. 2006; 355(12):1233-43
6. Hillmen et Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients withparoxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2013; 162(1):62-73
7. Hillmen et Assessment of human antihuman antibodies to eculizumab after long-term treatmentin 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 JMed. 2015;373(11):1032-9
9. Hublikar et Disseminated gonococcal infection and eculizumab–a "high risk" connection? SexTransm Dis. 2014; 41(12):747-8
10. Kanakura et Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab inJapanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. Int JHematol. 2011; 93(1):36-46
11. Kanakura et Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIStrial. Int J Hematol. 2013; 98(4):406-16
12. Knoll et Life-threatening desquamating rash and hyperammonemia following administration ofeculizumab 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-

dan op de voorgrond staat. Wanneer patiënten starten met een complement C5 remmer kan echter, door complement C3 gemedieerde opsonisatie van PNH erytrocyten, 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 iptacopan 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 30×10*9/L zijn en neutrofielen 0,5 x 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 leiden 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 pegcetoplan 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 hemoglobinestijging 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 iptacopan 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 iptacopan 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 iptacopan. 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 iptacopan 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 iptacopan arm en 0/35 patiënten in de controle arm. Er was 1 trombo-embolisch event (TIA) in de iptacopan 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 iptacopan monotherapie. Recent zijn de resultaten na 48 weken deelname aan de Apply en Appoint trials gepubliceerd (*Risitano, lancet haematol 2025*). Meest gemelde bijwerkingen van iptacopan 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 gecontroleeerde 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 >30×10*9/L (Fase1 studie)/>50x 10*9/L (fase3 studie) en neutrofielen >0,5 x10*9/L . Dit met als doel patiënten met een belangrijke mate van beenmergfalen te excluderen. 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 noctunral 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 hetadvies 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 In dat geval kan overgestapt worden naar crovalimab.
2. Bij (spontane) afname van de PNH kloon naar <10% (tenminste 2 x gemeten met een tussenpozen van2-3 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 dezwangerschap geen indicatie voor behandeling met een complementremmer hadden.

In de eerste periode na staken van een complementremmer moet wekelijks gecontroleerd worden op eventuele toenamevan 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 isde enige mogelijk curatieve behandeling. Dit betekent dat als er een indicatie is voor behandeling metcomplementremming, 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 vancomplementremmers.

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. Doorhet staken van een complementremmer vervalt de remming van complement en zal de hemolyse toenemen en de kansop trombose stijgen. In de literatuur wordt een aantal maal melding gemaakt van het optreden van trombose in deeerste dagen of weken na het staken van een complementremmer. Ook onder (internationale) PNH behandelaren iscasuïstiek 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 opbasis 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 bekendzonder Aziatische voorouders die een vergelijkbaar polymorfisme heeft en gestopt is met eculizumab. Crovalimab bindt aan een ander epitoop op C5 dan eculizumab/ravulizumab en is hiermee een goed alternatief. In de tweede plaatskan een complementremmer gestaakt worden wanneer de PNH-kloongrootte daalt tot onder de 10% (bij herhalinggemeten). Deze grens is arbitrair. Een dergelijke afname van de PNH-kloon komt zelden voor. In de derde plaats kande complementremmer gestaakt worden wanneer een PNH patiënt een allogene stamceltransplantatie ondergaat ende PNH-kloon daarna niet meer detecteerbaar is. Er is internationaal geen consensus over de exacte duur van decomplementremmer 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 envoor de zwangerschap geen indicatie hadden voor behandeling met complementremming worden overwogen om debehandeling 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 wordenbesproken. Wanneer besloten wordt de complementremmer te staken wordt geadviseerd om frequent te controleren optoename 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 eculiuzmab 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 Jmed 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 opeenvolgendedoseringen 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 teverkorten 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 onderzoeknaar C5 polymorfisme (indien andere niet-PNH gerelateerde oorzaken met hemolyse zijn uitgesloten) via PNHexpertisecentrum.

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 hetbilirubine en het aantal reticulocyten. Hierbij speelt zeer waarschijnlijk ook extravasculaire hemolyse een rol. Somskomt 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 vaneculizumab 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 isverkort. Kelly et al (*2011*) hebben in hun prospectieve studie bij 4 van de 21 patiënten die transfusie-afhankelijkbleven 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 eentoename van complement-activiteit en hemolyse in de 1-2 dagen voor een geplande eculizumabtoediening. Bijzwangere patiënten die eculizumab gebruikten (*Kelly et al, 2015*) werd bij 54% de dosis verhoogd of hetdoseringsinterval 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 erytrocyten 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 (metname het LDH gezien). In de literatuur en in de ervaring van de werkgroep is een aantal situaties te onderscheidenwaarin ondanks behandeling met een complementremmer toch een tijdelijke of persisterende toename van intravasculaire hemolyse wordt gezien.

Eenmalige, tijdelijke toename van hemolyse: dit kan bijvoorbeeld optreden op het moment van een infectie. Door detoegenomen activiteit van complement is de complementremming op dat moment onvoldoende. Meestal verdwijntde toegenomen hemolyse snel na adequate behandeling van de infectie. Daarom is de werkgroep van mening datterughoudendheid 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 PNHexpertisecentrum. 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 volgendedosis 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 eennieuwe toediening (en dat tijdens 2 cycli). Bij doorbraak hemolyse zijn de hemolyse parameters kort na detoediening goed en stijgen ze korter of langer vóór de volgende toediening. Het meten van de complementactiviteit(CH50) en de medicatiespiegel (voor eculizumab en ravuliuzmab spiegelbepaling mogelijk in het Radboudumc) 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 over 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 startvan de eculizumab/ravulizumab of er treedt later tijdens de behandeling een persisterende stijging van dehemolyseparameters op. De laatste situatie zou in theorie kunnen ontstaan door vorming van humane antilichamen tegeneculizumab/ravulizumab. Dit lijkt echter niet of nauwelijks op te treden en heeft, zover bekend, nooit geleid tot eentoegenomen 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 eenC5 polymorfisme waardoor eculizumab/ravulizumab niet goed aan C5 kan binden. Dit lijkt vaker voor te komen in deJapanse populatie. In Nederland is 1 patiënt beschreven met een C5 polymorfisme. Deze patiënten kunnen behandeld wordt met crovalimab.

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

2.5.3 Referenties

1. Brodsky RA 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(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 Avd 2024: 8(7);1776-1786.
4. Hillmen et Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients withparoxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2013; 162(1):62-73 (prospectieveklinische studie)
5. Hillmen et al, Assessment of human antihuman antibodies to eculizumab after long-termtreatment in patients with paroxysmal nocturnal Am J Hematol. 2016Mar;91(3):E16-7 (laboratoriumstudie)
6. Kelly et Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:Sustained efficacy and improved survival. Blood 2011;117:6786–6792. (prospectieve klinischestudie)
7. Kelly et Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. NEJM2015; 373(11):1032-9 (retrospectieve studie)
8. Roth et Chronic treatment of PNH patients with Eculizumab: safety, efficacy and unexpectedlaboratory phenomena. Int J Hematol. 2011 (retrospectieve studie)

- **2.6. Wanneer is er een indicatie voor antistollende medicatie?**

Aanbevelingen (SORT C)

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 bij2 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 oraleanticoagulantia (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 decomplementremmer 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 behandeldmet 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. StreefINR 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 primaireof secundaire profylaxe met trombocytenaggregatieremmers. Gezien het onderliggende mechanisme van verhoogdetromboseneiging bij PNH patiënten is het echter onwaarschijnlijk dat deze effect zullen hebben. Als bij patiënten eenindicatie is voor start van een complementremmer en zij worden wegens de PNH preventief behandeld metantistolling zonder doorgemaakte trombose, kan de antistolling na goed instelling op de complementremmer wordengestopt. Bij PNH patiënten wordt geadviseerd gedurende een zwangerschap primaire tromboseprofylaxe met LMWHin therapeutische dosering te geven en dit te

continueren 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 seriesof 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 nocturnalhemoglobinuria (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 withparoxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007 Dec 1;110(12):4123-8
6. Kelly et Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N EnglJ 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 ABOminor 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 metcomplementremmer behandeling elke antigeen-antistof interactie inclusief ABO minor incompatibiliteit te wordenvermeden teneinde complementactivatie te voorkomen.

Samenvatting literatuur:

Er waren naar inschatting van de werkgroep weinig relevante klinische studies. Er werd gebruik gemaakt van andere recenteen 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 aandoeningenvan 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- gerelateerdeklinische symptomen, de snelheid van Hb dalingen alsmede de mate waarin en snelheid waarmee patiënten zelf deafbraak kunnen compenseren moeten worden meegewogen conform de adviezen in de landelijke CBO richtlijnBloedtransfusie.

Een primo infectie met het ParvoB19 virus kan bij patiënten met chronisch hemolytische anemie leiden tot eenaplastische crise met ernstige reticulopenie (*Servant-Dalmas et al, Transfus Clin Biol 2016 en Abe et al, ActaHaematol 2006*). Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogd risico op ernstige PNH gerelateerde trombose tijdenseen Parvo B19 infectie (*Schutgens et al, Thromb Haemost 2011 en Ottens et al, Br J Dermatol 2014*). HetParvoB19 virus wordt met name via de respiratoire route overgedragen, maar transmissie via bloedproducten is ookbeschreven (*Marano et al, Blood Transfus. 2015 en Kooistra et al, Vox Sang 2011*). Een Nederlandse studie toonde aandat tussen 2003 en 2009 0.006% van de Nederlandse donoren ten tijde van donatie een ParvoB19 infectie doormaaktemet een virale load > 1 x 106 IU/ml (*Marano et al, Blood Transfus. 2015)* . Alhoewel het risico op transmissie dus zeergering is, wordt conform de huidige CBO richtlijn Bloedtransfusie vooralsnog geadviseerd patiënten met PNH zonderbeschermende 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 erytrocyten,mits deze leukocyten gereduceerd zijn (hetgeen in Nederland standaard procedure betreft) en ABO identiek (*Sirchia etal, Transfusion 1990 en Fitzgerald et al, Transfusion Med 1994*). Derhalve bestaat er geen indicatie tot het wassen vanABO identieke erytrocyten concentraten. Naar analogie van casuïstiek met hemolyse bij een patiënt metsikkelcelziekte na transfusie van een minor ABO incompatibel erytrocytenconcentraat valt echter te overwegen ook bijPNH patiënten met chronische hemolyse minor ABO incompatibe erytrocyten transfusies te vermijden.

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

Vanwege het potentiële risico van complementactivatie geïnduceerd door een trombocyten product gerelateerdetransfusiereactie 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 chronischehemolyse trombocyten in plasma-arm bewaarmedium te geven. Een studie uit 2015 in 75 zwangerschappen bij 61 meteculizumab behandelde PNH vermeldde één trombose na plasmatransfusie vanwege een postpartum bloeding (*Kelly etal, N Engl J Med 2015).* De auteurs refereren aan deze casus ter ondersteuning van vigerend beleid voor hetvermijden van transfusies van plasmarijke producten aan met eculizumab behandelde patiënten. Op basis van dezebeperkte 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 zospoedig mogelijk overlegd te worden met het PNH-expertise centrum ten aanzien van noodzaak tot en dosis vanadditionele complementremmer toediening. In het expertise centrum heeft men tot nu toe het beleid gehanteerd om na600 ml (2^E) omniplasma zo spoedig mogelijk (bij voorkeur binnen uren) een extra dosis van 300 mg en na 4^E 600 mgeculizumab toe te dienen.

PNH patiënten hebben in tegenstelling tot patiënten met andere aandoeningen met chronische hemolyse in het algemeeneen ijzergebrek door de chronische *intravasculaire* hemolyse en de daarmee samengaande hemoglobinurie enhemosiderinurie (*Olutoqun, Blood Transfus 2015*). Complemement C5 remmers blokkeren de vorming van hetterminale

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

Alhoewel hier geen studies naar zijn verricht, kan voor chronisch transfusie-afhankelijke PNH patiënten vanwege hetcumulatief verhoogde risico op alloimmunisatie overwogen worden om naast standaard ABO identieke erytrocyten,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, amyth 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 theirimmunogenicity: 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 nocturnalhaemoglobinuria. J Clin Pathol. 1992;45(2):176-7
7. Kelly et Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl JMed 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 ofimprovements. Blood Transfus. 2015;13(2):184-96
11. Olutogun et Complement-mediated hemolysis and the role of blood transfusion. BloodTransfus. 2015;13(3):363-9
12. Ottens et Rapidly evolving skin manifestations due to progressive thrombosis in a patient withparoxysmal nocturnal haemoglobinuria resolved with prompt initiation of eculizumab. Br J Dermatol2014;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 A cascade of thromboembolic processes in a patient with paroxysmal nocturnalhaemoglobinuria 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 wordtbehandeling 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 hemolysewordt behandeling van de aplastische anemie aanbevolen conform de richtlijn aplastische Daarnaastmoet behandeling van de PNH overwogen worden. Er is onvoldoende bekend over de effectiviteit vanimmuunsuppressieve behandeling bij patiënten met PNH en tekenen van significant beenmergfalen zonderduidelijke 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 deloop 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 omdathet beeld in de loop van de tijd aan verandering onderhevig kan zijn. Soms is bij aplastische anemie echter sprakevan een grotere PNH-kloon en verhoogde hemolyseparameters. In andere gevallen is bij patiënten met een diagnosePNH sprake van een pancytopenie waarbij beenmergfalen een belangrijke rol lijkt te spelen, zonder dat wordtvoldaan aan de criteria voor de diagnose aplastische anemie. De vraag is of bij deze patiëntengroep behandelingmet 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 metbelangrijk beenmergfalen in het kader van PNH. De best beschikbare gegevens komen uit studies naar debehandeling van patiënten met aplastische anemie, bij wie voor start van de behandeling een PNH-kloon gemetenis. De grootste studies zijn van Kulagin et al (*Br J Haematol 2014),* Scheinberg et al (*Haematologica 2010*) enSugimori et al (*Blood, 2006*). In de studie van Kulagin zijn 125 patiënten met aplastische anemie geïncludeerd, van wie59% een detecteerbare PNH-kloon had. Maar slechts 15% werd geclassificeerd als een AA met PNH op basis vaneen kloongrootte >1% en een verhoogd LDH. Een verhoogd LDH bij een zeer kleine kloongrootte is opvallend ende vraag is of het verhoogde LDH door hemolyse verklaard kan worden. In deze studie leek de aanwezigheid vaneen 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 echterweinig 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 wie40% een PNH-kloongrootte >1% had (mediaan 9,7%, inter quartile range 3,5-29%). Er werd geen verschil inrespons op ATG en ciclosporine gezien tussen de patiënten met en zonder PNH-kloon. Bij de meerderheid nam dekloongrootte af na behandeling, bij 25% steeg de kloongrootte. Bij <5% van de patiënten werd tijdens follow-up na deATG behandeling een specifieke behandeling voor PNH (zoals eculizumab) gegeven. In de studie van Sugimori et alwerden 122 patiënten met aplastische anemie, die behandeling met ATG en ciclosporine ondergingen, vergeleken opbasis 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 ofCR op in vergelijking met de groep zonder PNH-kloon (48%). Er is een aantal kleine case series en case-reports vanbehandeling van PNH patiënten met of zonder beenmerghypoplasie in het biopt met ciclosporine en/of ATG. Opbasis van de beperkte gegevens lijken de cytopeniën bij een aantal patiënten te verbeteren na behandeling, maar is ergeen 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 vanpatiënten met PNH en tekenen van beenmerghypoplasie (zonder diagnose aplastische anemie) met ciclosporine en/ofATG. De Best Practice guideline PNH van het British Medical Journal adviseert behandeling met cicloporine/ATGte overwegen bij beenmerghypoplasie in het kader van PNH, conform de behandeling van aplastische anemie. DeDuits/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 NVvHrichtlijn aplastische anemie. Wanneer er bij een diagnose aplastische anemie sprake is van een grote PNH-kloon mettekenen van hemolyse kan er een indicatie bestaan om voor start van behandeling van de aplastische anemie te startenmet 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 kunnenontstaan zoals trombose of een (tijdelijke) toename van hemolyse. Het vervolgen van de PNH-kloon na behandelingvan aplastische anemie komt aan bod in de NVvH richtlijn aplastische anemie.

2.8.3 Referenties

1. Asano et Effects of immunosuppressive therapy in a patient with aplastic anemia- paroxysmalnocturnal hemoglobinuria (AA-PNH) syndrome during ongoing eculizumab treatment. Int Med 2014;53(2):125-8

hemoglobinuria (AA-PNH) syndrome during ongoing eculizumab treatment. Int Med.2014;53(2):123-8
2. Boschetti et Clinical and molecular aspects of 23 patients affected by paroxysmal nocturnalhemoglobinuria. 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 withparoxysmal 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-centreprospective study. Br J Haematol. 2014;164(4):546-54
6. Nakao et Expansion of a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) clone after cyclosporinetherapy for aplastic anemia/PNH syndrome. Blood. 1992;80(11):2943-4
7. Paquette et al, Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmalnocturnal 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 hypoplasticparoxysmal 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 Aadministration. Br J Haematol. 1996;93(1):42-4
11. Sugimori et Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response toimmunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. Blood 2006;107(4):1308-14

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

Aanbevelingen (SORT C)

Behandeling met erytropoëtine 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 erytropoiese. De matewaarin dit gebeurt wisselt per patiënt. Mogelijk zou behandeling met erytropoëtine bij patiënten de erytropoiesekunnen bevorderen.

Samenvatting literatuur:

In de literatuur wordt behandeling met erytropoëtine alleen beschreven in een zeer kleine prospectieve studie met3 PNH patiënten, een aantal case-reports en een retrospectieve studie in 6 patiënten met PNH. In deze laatste studiewordt bij 2 patiënten een positief effect beschreven. Er is op basis van de beschikbare gegevens geen duidelijkeovereenkomst te vinden tussen de patiënten die met een Hb-stijging of vermindering van de transfusiebehoeftereageren op behandeling met erytropoëtine. De gegevens over de patiënten zijn vaak beperkt. Het is bijvoorbeeld nietaltijd duidelijk of het uitgangs-hemoglobine gemeten is tijdens opname voor een hemolytische crisis of in de periodetussen crisis in.

2.9.2 Overweging

Er is in de literatuur slechts anekdotisch bewijs voor een positief effect van toediening van erytropoëtine op hethemoglobine gehalte van patiënten met PNH. Er is geen bewijs dat toediening van erytropoëtine de frequentie ofernst van hemolytische crises kan verminderen of PNH- gerelateerde complicaties kan voorkomen. Gebruik vanerytropoëtine wordt dan ook in het algemeen niet geadviseerd. Mogelijk draagt erytropoëtine bij een subgroep vanPNH patiënten bij aan verbetering van het hemoglobine gehalte, bijvoorbeeld bij nierfunctiestoornissen of bij eenandere onderliggende aandoening zoals myelodysplastisch syndroom. Het gebruik van erytropoëtine kan indergelijke gevallen bij individuele patiënten worden overwogen. Bij patiënten die een complement C5 remmer gebruiken en tevens erytropoëtine bij onvoldoende gecompenseerde extravasculaire hemolyse, moet de erytropoëtine 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 withparoxysmal nocturnal haemoglobinuria: evaluation of membrane proteins CD55 and CD59 withcytofluorometric assay. Br J Haematol. 1997;97(3):586-8
2. Balleari et Recombinant human erythropoietin for long-term treatment of anemia inparoxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 1996 Mar-Apr;81(2):143-7
3. Boschetti et Clinical and molecular aspects of 23 patients affected by paroxysmal nocturnalhemoglobinuria. Am J Hematol. 2004;77(1):36-44
4. Bourantas High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids fortreatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Acta Haematol 1994;91:62–5
5. Hill et Erythopoietin treatment during complement inhibition with eculizumab in a patient withparoxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2007;92(3):e31-3
6. Stebler et High-dose recombinant human erythropoietin for treatment of anemia inmyelodysplastic syndromes and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a pilot study. ExpHematol. 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 wordenoverwogen, 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 opcomplicaties door aanwezigheid van de PNH-kloon. Er kan overwogen worden om rond de transplantatieeculizumab 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 bijkinderen in vergelijking met volwassenen in zijn algemeenheid kleiner zijn, kan dit in specifieke gevallen eenreden 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 beschikbaarheidvan eculizumab wordt een allogene stamceltransplantatie bij PNH afgeraden gezien de effectiviteit en veiligheidvan 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 alHaematologica 2012*). In deze studie had 45% van de getransplanteerde patiënten een "klassieke" PNH, de rest PNHmet een andere onderliggende beenmergaandoening. Bij de meerderheid (65%) was een HLA-identieke donorbeschikbaar. Conditionering bestond uit cyclosfosfamide met ofwel busulfan ofwel TBI ofwel ATG bij 70% en eenfludarabine-bevattend schema bij bijna 30%. De mediane follow-up duur was 5 jaar. Acute en chronische GVHDkwamen voor bij 85 respectievelijk 24 patiënten. De 5-jaars OS was 68,3± 3%. Patiënten die een trombose haddendoorgemaakt voorafgaand aan de stamceltransplantatie, deden het relatief slecht (5-jaars OS bij eerdere trombose54±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 geïncludeerd (mediane kloongrootte 81,6%). Inclusie-criteria waren PNH met transfusie-afhankelijkheid of trombose of recidiverende ernstige hemolytische crises. Patiënten kregen geen eculizumab inverband met beenmergfalen, of vanwege de eigen voorkeur of omdat eculizumab niet beschikbaar was. Alle patiëntenwerden 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 jaarmet een OS van 87,8%. Acute en chronische GVHD traden op bij respectievelijk 8 en 11 patiënten. In bovengenoemdestudies 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 deoverall survival. Een doorgemaakte trombose voorafgaand aan stamceltransplantatie en een MUD donor lijken indeze 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 toegepastin 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 doorhet 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, kleineaantallen patiënten. De patiënten zijn meestal jong, mediaan in de 30, ten tijde van de transplantatie. De meeste studieszijn verricht voordat eculizumab beschikbaar was. Sinds het beschikbaar komen van eculizumab zijn de indicatiesvoor allogene stamceltransplantatie internationaal veranderd. De behandeling met eculizumab heeft de overleving bijPNH sterk verbeterd. Op grond van deze resultaten moet naar de mening van de werkgroep en conforminternationale richtlijnen de indicatie voor stamceltransplantie 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 hetbeenmergfalen op de voorgrond staat en zo ernstig is dat het leidt tot levensbedreigende cytopenieën en bij wie anderebehandelingen niet effectief of mogelijk zijn, kan een allogene stamceltransplantatie overwogen worden. Wanneer bijeen patiënt met PNH sprake is van een andere onderliggende beenmergziekte, wordt geadviseerd de patiënt tebehandelen conform de richtlijnen voor deze onderliggende beenmergziekte. Omdat in een aantal studies beschreven isdat in de periode rondom stamceltransplantatie trombose of een hemolytische crisis op kan treden, moet bij patiëntendie niet behandeld worden met een complementremmer, overwogen worden dit rondom de periode vanstamceltransplantatie 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 2028:24(12); e26-e30
2. Pantin et Long-term outcome of fludarabine-based reduced-intensity allogeneic hematopoieticcell transplantation for debilitating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Biol Blood MarrowTransplant. 2014;20(9):1435-9
3. Peffault de Latour et 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 2025:15; 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 nauwesamenwerking tussen hematoloog en gynaecoloog-perinatoloog. Patiënten met een zwangerschapswens dienenverwezen 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 dezwangerschap 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 opcomplicaties 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 verhoogdrisico op miskramen en prematuriteit. Hoewel zwangerschap bij PNH nog altijd risico's met zich meebrengt, heeft debeschikbaarheid van eculizumab zwangerschap bij patiënten met PNH mogelijk gemaakt. De optimalebehandelstrategie 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-reportsbeschreven in de literatuur zijn de kinderen gezond ter wereld gekomen en is de eculizumab niet te meten in deborstvoeding. In een internationale studie uit 2015 zijn 75 zwangerschappen bij 61 vrouwen met PNH tijdensbehandeling met eculizumab geëvalueerd. Bij deze zwangerschappen werd 29% van de kinderen te vroeg geborenen waren er 3 foetale doden, en 6 miskramen in het 1e trimester. In deze studie kregen 25 baby's borstvoeding enbij 10 van deze gevallen werd de borstvoeding geanalyseerd op de aanwezigheid van eculizumab en kon dit nietworden 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 eenhypercoagulabele situatie. In de onbehandelde situatie blijven veneuze tromboembolieën en longembolieën debelangrijkste oorzaken van maternale morbiditeit en mortaliteit. Het relatieve risico op tromboembolische events ondergezonder zwangere vrouwen of vrouwen in de postpartum periode is rond de 4.3. Bij zwangere patiënten met PNHis 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 ofandere belangrijke PNH-gerelateerde complicaties. Eculizumab biedt geen absolute bescherming tegen trombose in dezwangerschap, maar leidt wel tot een reductie in het aantal trombotische events. In de diverse case-reports werd slechtsbij 1 vrouw postpartum een vena mesenterica trombose vastgesteld, en een 2 -tal postpartum longembolieën. In eeninternationale studie onder 61 vrouwen met PNH werden 2 tromboses gezien in de postpartum periode en 10bloedingen. 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 doseringvanaf het moment dat de zwangerschap bekend is tot minimaal 3 maanden postpartum. Het risico op pre-eclampsie bijonbehandelde vrouwen met PNH is verhoogd. Pre-eclampsie kan ook optreden ondanks behandeling meteculizumab. Er werden in de literatuur geen gevallen van maternale sterfte beschreven bij vrouwen die behandeldwerden met eculizumab. Doorbraakhemolyse kwam wel frequent voor tijdens de zwangerschap wat aanleiding is om dedosering van eculizumab of de frequentie van toediening te verhogen. In de grote internationale studie werddoorbraakhemolyse 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 ofeculizumab. Leuk Res 2009:33:e4-5
2. Danilov et Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in the eraof 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 nocturnalhaemoglobinuria. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015:26:458-463
5. Hallstensen RF et Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complementsystem 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 withparoxysmal nocturnal haemoglobinuria: a "rescuer"role for eculizumab? Abstract ThrombosisResearch 127 (2011) S143
8. Kelly The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long termeculizumab. Br J Haematol 2010:149:446-450
9. Kelly et Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl Jmed 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 hemoglobinuriatreated 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 withparoxysmal nocturnal hemoglobinuria: case report and review of the literature. Clin Case Rep2015: 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 haemolglobinuria: 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 paroxysmalnocturnal hemoglobinuria receiving Eculizumab. Journal of investigative medicine. ConferenceAmerical 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 vervroegdworden 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 kandit 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 opcomplicaties zo klein mogelijk te maken.

Samenvatting literatuur:

Er zijn geen prospectieve of retrospectieve studies naar het effect van verschillende peri-operatieve maatregelen bijpatiënten met PNH. De beschikbare literatuur over dit onderwerp bestaat uit case- reports. Hierin wordenverscheidene 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 patiëntendie behandeld worden met eculizumab. In 1 case-report wordt eculizumab alleen in de periode rondom de operatiegegeven. Er zijn ook case-reports, met name uit de tijd voordat eculizumab beschikbaar kwam, waarbij een operatie ookzonder eculizumab ongecompliceerd verliep. Peri-operatieve maatregelen die genoemd worden zijn onder meer hettoedienen van transfusies voorafgaand aan de operatie, profylactische antistolling met heparine of LMWH,profylactische toediening van antibiotica, het zorgen voor een ruime hydratie en terughoudendheid met toediening vantrombocyten en FFPs.

2.12.2 Overweging

Klinische studies op het gebied van peri-operatieve maatregelen bij patiënten met PNH ontbreken. De aanbevelingenberusten dus op gegevens uit case-reports en expert-opinie. Bij chirurgische ingrepen moet rekening gehoudenworden met toename van hemolyse, trombose, infectierisico en bloedingen (bij trombopenie, gebruik antistolling ofbijvoorbeeld bij uitgebreide collateraalvorming wanneer in een gebied geopereerd wordt waar eerder trombose isopgetreden). Complicaties lijken zich soms al bij relatief kleine ingrepen voor te kunnen doen, zoals na het inbrengenvan een centraal veneuze katheter. Een goede samenwerking tussen chirurg en PNH behandelaar is belangrijk omeen peri-operatief behandelplan op te stellen, aangepast aan de individuele patiënt en de aard van de geplandeingreep. Aspecten die hierbij aan de orde moeten komen zijn het transfusie-beleid, antistolling, profylactischeantibiotica en het perioperatief monitoren van de hemolyseparameters. Er is niet bekend of tijdelijke toedieningvan eculizumab rondom een operatie (bij patiënten die anderszins nog geen indicatie hiervoor hadden) de kans opcomplicaties 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 per- 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 opinfecties 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 Successful cholecystectomy in a patient with aplastic anemia-paroxysmalnocturnal hemoglobinuria during eculizumab treatment. Ann Hematol. 2012;91(12):1987-8
2. van Bijnen et Cardiopulmonary bypass in a patient with classic paroxysmal nocturnalhemoglobinuria during treatment with eculizumab. Eur J Haematol. 2011;87(4):376-8
3. Chu et Cardiac surgery in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. AsianCardiovasc 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 naarhet 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, iptacopan en danicopan is nog onderwerp van onderzoek.
- Omdat allogene stamceltransplantatie een curatieve behandeling is en de risico's van deze behandeling bij kinderen invergelijking met volwassenen kleiner zijn, kan dit in specifieke gevallen een reden zijn om bij kinderen met PNH tebesluiten 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 opkinderleeftijd (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 deinternationale PNH registry (PNHR). De meeste klinische data stammen uit de tijd voor het beschikbaar komenvan 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 eenmeerderheid 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(*Nathani et al.)* tot 6/12 (*Curran et al.).* Meer recente prospectieve studies in pediatrische patienten met AA of MDS(met name refractory cytopenia of childhood RCC, "hypoplastische MDS") rapporteren de aanwezigheid vansignificante 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 lagereactuele incidentie van trombose (2.1% versus 8.7%) en een hogere incidentie van patiënten met AA en klachten vanbuikpijn (*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 ouderecase series werd in 22/82 patiënten een thrombose is vastgesteld (gemiddeld 26.8%, spreiding 0-50%). Volgens demeest recente data uit de PNHR is de incidentie van trombose 2.1% (versus 8.7% bij volwassenen) gebaseerd opdata van 94 pediatrische patienten, (*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 grotePNH-kloon (>50%). In het algemeen wordt aangenomen dat het risico op trombose toeneemt met de leeftijd vankinderen 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 bijkinderen erg beperkt. In vergelijking met volwassenen lijkt bij presentatie het beenmergfalen meer op de voorgrond testaan dan de hemolyse. De manier waarop kinderen de klachten uiten is mede afhankelijk van hun leeftijd enontwikkelingsfase. Hierdoor, maar ook door de (net als bij volwassenen) vaak aspecifieke symptomen en door dezeldzaamheid van de ziekte wordt de diagnose vaak pas laat gesteld. Trombose komt ook bij kinderen met PNH, die nietbehandeld worden met eculizumab, vaak voor (bij 18-50%) en kan fataal verlopen. Er zijn geen studies verrichtnaar profylactische antistolling bij kinderen met PNH. Gezien de implicaties van deze behandeling bij kinderen enbijvoorbeeld problemen wat betreft therapietrouw, moet de afweging om profylactische antistolling te starten opindividuele basis worden gemaakt. Bij kinderen met PNH wordt in vergelijking met volwassenen vaker gekozen voorbehandeling met een stamcel/beenmergtransplantatie. Gezien het ontbreken van goede studies op dit gebied moet ookdit op individuele basis worden beoordeeld en afgewogen worden tegen een behandeling met eculizumab. Dedosering van eculizumab is niet goed onderzocht bij kinderen van PNH. Er zijn wel doseringsschema's die bijvoorbeeldook in het kader van aHUS bij kinderen worden gebruikt. Bij kinderen die meer dan 40 kg wegen wordt vooralsnoggeadviseerd 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 inrefractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. Leukemia. 2014Jan;28(1):189-92
2. Andrew et Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of theCanadian 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. 2012Sep;59(3):525-9.
5. Dufour et Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantationin 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 JHaematol. 2015;171(4):585-94
6. Flotho et Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in childhood. Br JHaematol. 2002;118(1):124-7
7. van den Heuve-Eibrink et Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11cases 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 thanthose in younger children. Thromb Res 2016; 141:178-82
10. Naithani et Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence–a retrospectiveanalysis of 18 cases. Indian J Pediatr. 2008;57(6):575-8
11. Spoor et Phenprocoumon and acenocoumarol treatment in paediatric patients. ThrombHaemost. 2012; 108(6):1238-41
12. Samaringhe et Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatricaplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentreretrospective experience. Br J Haematol. 2012; 157(3):339-46
13. Schrezenmeier et Baseline characteristics and disease burden in patients in the InternationalParoxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014; 99(5):922-9
14. Timeus et Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in children with acquired aplasticanemia: a multicentre study. PLoS One. 2014 Jul 9;9(7):e101948
15. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. Int J Lab Hematol.;38Suppl 1:66-77
16. Urbano-Ispizua et Different Clinical Characteristics of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria inPediatric 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 nocturnalhaemoglobinuria-type cells, and an aplastic anaemia-associated autoantibody in children with acquiredaplastic 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 demaanden na diagnose): minimaal 1 x per jaar
- Bij een PNH-kloon >10% of bij tekenen van hemolyse, beenmergfalen, doorgemaakte trombose: minimaal 1x 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 behandelingvan de onderliggende ziekte

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

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 deurine, icterus, buikpijn, hoofdpijn, slikklachten, erectiestoornissen, verminderd concentratievermogen, functionerenschool/werk/sociaal, zwangerschap(swens), transfusies, bijwerkingen medicatie en therapietrouw. Vaccinatiestatus.

Lichamelijk onderzoek: bloeddruk, pols, icterus, dyspnoe, hart en vaten, lever -en miltgrootte, mogelijke tekenenvan 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, TIJBC enijzerverzadiging, ferritine. PNH-kloongrootte (minimaal 1 x per 6 maanden, bij veranderingen in kloongrootteminimaal 1 x per 3 maanden). Ter overweging: d-dimeer, nt-proBNP en erytrocytenkloon.

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) demate van hemolyse, beenmergfalen, tromboseneiging en (het ontstaan van) andere onderliggendebeenmergaandoeningen, zoals myelodysplastisch syndroom of aplastische anemie. Belangrijk is om te bespreken hoehet 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 is geen systematische literatuuronderzoek gedaan naaraanbevelingen voor follow-up van patiënten met PNH, maar gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen, reviews, expert-opinie 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 matevan hemolyse, beenmergfalen en tromboseneiging moeten worden geëvalueerd, evenals de impact van de klachten ophet dagelijks leven van de patiënt. Daarnaast moet gelet worden op aanwijzingen voor een zich ontwikkelende anderebeenmergziekte 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 vancomplementremming noodzakelijk kan maken Complementremming kan mogelijk verdere voortgang van de tromboseremmen indien dit in de acute fase gestart wordt. Het effect van de PNH behandeling en de therapietrouw vanpatiënten moeten worden beoordeeld en bij patiënten die met een complementremmer behandeld worden moetspeciaal aandacht worden besteed aan de veiligheidsmaatregelen zoals het op voorraad hebben van antibiotica en devaccinatiestatus 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 JHaematol. 2011 Jun:153(6):709-20

Jun;153(6):709-20
5. Onkopedia guideline paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie
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