

**PNH EĞİTİM VE ÇALIŞMA GRUBU**  
**(PNH EDUCATION AND STUDY GROUP – PESG)**  
**PNH TANI, TAKİP VE TEDAVİ KILAVUZU**

Fahri Şahin, Meltem Olga Akay, Mesut Ayer, Mehmet Sinan Dal,  
Şehmus Ertop, Osman İlhan, Volkan Karakuş, Mehmet Ali Özcan,  
Vildan Özkocaman, Hayri Özsan, Ozan Salim, Anıl Tombak, Mahmut Töbü,  
Tülin Fıratlı Tuğlular, Ali Ünal, Mustafa Nuri Yenerel,  
Mehmet Yılmaz, Güray Saydam

# İÇİNDEKİLER

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	3
KISALTMALAR.....	4
ÖNSÖZ.....	5
GİRİŞ.....	6
PNH TANISI.....	7
KİMLERDE PNH TARANMALI? .....	10
AKIM SİTOMETRİ İÇİN ÖRNEK ALIMI.....	13
PNH HASTALARINDA RİSK DEĞERLENDİRMESİ.....	13
PNH TEDAVİSİ.....	16
DESTEK TEDAVİLERİ.....	16
HASTALIĞIN SEYRİNİ DEĞİŞTİREN TEDAVİ.....	19
POTANSİYEL KÜRATİF TEDAVİ.....	22
AKIM SİTOMETRİK TAKİP.....	23
GEBELİK VE PNH.....	24
YARARLANILAN KAYNAKLAR.....	25

## TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Tablo I:</b> PNH Laboratuvar Bulguları.....	9
<b>Tablo II:</b> PNH Taranması Önerilen Durumlar.....	11
<b>Şekil I:</b> PNH Klon Taraması Önerilen Tromboz Özellikleri.....	12
<b>Tablo III:</b> PNH Hastalarında Risk Değerlendirmesi.....	14
<b>Şekil II:</b> PNH da Yüksek Hastalık Aktivitesi.....	15
<b>Şekil III:</b> PNH Tedavi Algoritması.....	18
<b>Şekil IV:</b> PNH da Ekulizumab Tedavi Şeması.....	21

## **KISALTMALAR**

**AA:** Aplastik Anemi

**DMAH:** Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

**EDTA:** Ethylene Diamine Tetraacetic Acid

**EMA:** European Medicines Agency

**FLAER:** Fluorescently Labeled Aerolysin

**GPI:** Glycosil Phosphatidyl Inositol

**HLA:** Human Leukocyte Antigen

**ICCS:** International Clinical Cytometry Society

**LDH:** Laktat Dehidrogenaz

**MDS:** Miyelodisplastik Sendrom

**NT-proBNP:** N-Terminal pro-Brain natriuretic Peptide

**PESG:** PNH Education and Study Group

**PNH:** Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

**VTE:** Venöz Tromboemboli

**YHA:** Yüksek Hastalık Aktivitesi

## ÖNSÖZ

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobüri (PNH), multisistemik, multidisipliner bir hastalıktır. Klinik bulguların değişkenliği ve farklılığı nedeniyle hastalar hematoloji dışı kliniklere başvurabilmektedir. PNH, ultra nadir hastalıklardan biri olduğundan, Hematoloji dışı kliniklere başvuran hastaların tanılarının gözden kaçması veya tanı gecikmeleri söz konusu olabilmektedir.

Bu nedenle PNH ile ilgilenen hematologların yanı sıra, immünoloji, nefroloji, gastroenteroloji, kardiyoloji, göğüs hastalıkları, nöroloji, genel cerrahi, üroloji uzmanları ve PNH' a ilgi duyan uzmanlık dalları ile birlikte PNH Eğitim ve alıőma Grubu (PNH Education and Study Group-PESG) oluşturulmuőtur. PESG, Aralık 2013'te kar amacı gütmeyen, bağımsız, bilimsel bir organizasyon olarak kurulmuőtur ([www.pesg.org](http://www.pesg.org)). Bu grup, PNH için farkındalığı arttırmanın yanı sıra PNH hakkında eğitim toplantıları yapılması, klinikler arası iliőkilerin güçlendirilmesi ve klinik çalıőmaların planlanmasını da amaç edinmiőtir. Türkiye'de, PNH' a odaklanmış ilk ve tek profesyonel organizasyondur.

Bu kılavuzu; güncel yayınları, sistemik derlemeleri ve uluslararası kılavuzları inceleyerek, bir derleme değil kılavuz olduğunu göz önünde bulundurarak, PNH ile ilgilenen tüm branő hekimlerinin kullanımına sunmayı amaçladık.

**PESG alıőma Grubu adına**

**Dr. Fahri şahin**

## 1- GİRİŞ:

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri (PNH), klonal, hematopoetik kök hücrenin somatik mutasyonu sonucu gelişen, kompleman aracılı intravasküler hemoliz bulguları ile karakterize, kronik, hayatı tehdit edici multisistemik bir hastalıktır.

Büyük çaplı epidemiyolojik çalışmalar tedaviye rağmen PNH hastalarının tanıdan itibaren 5 yıl içinde %35' inin hayatını kaybettiğini ve 10 yıllık mortalitenin de yaklaşık %50 düzeyine ulaştığını göstermiştir. Ölümünün %40-67' sinden sorumlu olan trombotik olaylar mortalitenin de major nedenidir.

Klinik bulguları çok değişken olduğu için tanıda gecikmelerin yaşanabileceği bir hastalık olan PNH' de erken tanı hem morbidite hem de mortalite riskini azaltmak için önemlidir.

Nadir bir hastalık olması nedeniyle PNH'nin prevalansı ve insidansı ile ilgili az sayıda veri mevcuttur. En geniş çaplı İngiltere çalışmasında prevalansı 15.9/1 milyon, insidansı ise 1.3/1 milyon olarak yayınlanmıştır. Ülkemizde henüz PNH prevalansı ve insidansı üzerine epidemiyolojik veri mevcut değildir.

PNH' nin 3 değişik klinik formu mevcuttur:

### I. *Klasik PNH (Hemolitik PNH):*

Aplastik Anemi (AA) ve Miyelodisplastik Sendrom (MDS) gibi kemik iliği yetersizliği ile ilişkili durumların bulunmadığı intravasküler hemolizin klinik ve laboratuvar bulgularının olduğu klasik tip PNH.

## **II. AA, MDS zemininde/eşliğinde PNH (PNH/AA, PNH/MDS)**

AA veya MDS gibi kemik iliği yetersizliği ile ilişkili durumların varlığında intravasküler hemolizin klinik ve/veya laboratuvar bulgularının olduğu PNH.

## **III. Subklinik PNH (Non-Hemolitik PNH):**

Klinik ve laboratuvar olarak hemoliz bulgularının olmadığı PNH.

## **2- PNH TANISI**

PNH tanısında kullanılan laboratuvar bulguları 3 ana başlık altında toplanabilir  
(Tablo 1):

### **I. Hemolize dair laboratuvar bulguları için yapılması gerekenler:**

Hemogram, periferik kan yayması, mutlak retikülosit sayısı, indirek bilirubin, LDH, haptogloblin, Coombs testleri.

### **II. Akım sitometri ile eksik olan glikozil fosfatidil inositol (GPI) proteinlerinin gösterilmesi:**

PNH tanısında yüksek duyarlıklı akım sitometrik yöntem ile periferik kan örneğinde GPI çıpa proteinlerinin (CD55, CD59) eksikliğinin ortaya konması altın standart tanı yöntemi kabul edilir.

### III. Kemik iliği İncelemesi:

Kemik iliği yetersizliği (AA, MDS gibi) durumlarının olup olmadığının kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile gösterilmesi için gereklidir. PNH tanısı için mutlak gerekliliği yoktur.

Temel tanı kriteri, yüksek duyarlıklı akım sitometrisi ile PNH klonu varlığının gösterilmesidir. FLAER (fluorescently labeled aerolysin) GPI çıpa proteinlerine doğrudan bağlanarak PNH lökositlerinin saptanmasının en iyi yoludur. GPI ilişkili antikorlar GPI' ya bağlanırken flöresan işaretlenmiş inaktif bakteriyel bir toksin olan FLAER hücre yüzeyindeki GPI bağlayıcılarını hedef alır. Test ve monitorizasyon International Clinical Cytometry Society (ICCS) 2010 kılavuzuna göre yapılabilir. Teknik detaylar ilgili literatürde tüm detaylarıyla anlatılmıştır.

Akım sitometri ile nötrofil, monosit ya da eritrositlerden en az 2 farklı hücre dizisinde en az 2 farklı GPI protein eksikliğinin gösterilmesi tanı için gereklidir (2x2 kuralı). Lökositler (granülosit ve monositler) eritrositlere göre daha güvenilir sonuç vermektedir. Bunun nedeni ise daha önce yapılmış olan transfüzyonlar veya massif hemolizin hatalı sonuca neden olabilmesidir.

PNH eritrositleri GPI çıpa proteini taşıma özelliklerine göre adlandırılmaktadır:

1. Tip I eritrositler: GPI çıpa proteinlerini *normal* taşıyan eritrositler
2. Tip II eritrositler: *Azalmış* oranda GPI çıpa proteinlerini taşıyan eritrositler
3. Tip III eritrositler: GPI çıpa proteinlerini *taşımayan* eritrositler

PNH' da CD55 ve CD59 ekspresyon düzeyi için belirli bir eşik değer tanımlanmamıştır. *PNH klonunun tespiti tanı için yeterlidir.*



## Tablo 1: PNH Laboratuvar Bulguları

1.	Hemolize dair laboratuvar bulguları
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemogram: Anemi <math>\pm</math> lökopeni <math>\pm</math> trombositopeni</li><li>• Retikülositoz</li><li>• Periferik kan yayması *</li><li>• İndirek bilirubin düzeyinde yükselme</li><li>• LDH düzeyinde yükselme</li><li>• Haptogloblin düzeyinde düşüş</li><li>• Direkt Coombs negatifliği</li></ul>
2.	Akım sitometri bulguları
	<ul style="list-style-type: none"><li>• GPI çıpa proteinlerinin eksikliği (CD55, CD59 gibi)</li></ul>
3.	Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi bulguları **
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aplastik anemi (AA)</li><li>• Miyelodisplastik sendrom (MDS)</li></ul>

\* Periferik kan yaymasında PNH' ye özgü bir bulgu yoktur. Aynı zamanda hemoliz non şistositik bir hemolizdir. Yaymada MDS' ye ait indirekt bulgular gözlenebilir.

\*\* Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi PNH tanısı için gerekli değildir. Ancak MDS veya AA varlığı veya birlikteliğinin aydınlatılabilmesi için yapılması önerilir.

### 3- KİMLERDE PNH TARANMALI?

PNH taraması için klinik endikasyonlar **Tablo 2**' de belirtilmiştir. Bazı noktalara özellikle değinmekte fayda vardır:

Hastalığın başlangıcında PNH hastalarının yaklaşık %25'inde hemoglobini bulunmuştur. Bu belirtisi olan tüm hastalar PNH yönünden araştırılmalıdır. Ancak hemoglobininin yokuğu PNH kuşkusunu veya tanısından uzaklaştırmamalıdır.

Intravasküler hemoliz PNH için tipik bir özelliktir ve kan testleri hemen hemen her zaman artan LDH aktivitesi gösterir. Fakat PNH klon boyutunun düşük ve özellikle tip II PNH hücrelerinin çoğunlukta olduğu bazı hastalarda LDH aktivitesinin az miktarda artabileceği veya referans değerleri içinde olabileceği akılda tutulmalıdır.

PNH taraması her AA'li hastada hemoliz olmasa bile endikedir. PNH bakımından düşük risk taşıdığı düşünülünce AA ve MDS hastaları da yüksek duyarlılıklı akım sitometrisi ile PNH yönünden taranmalıdır.

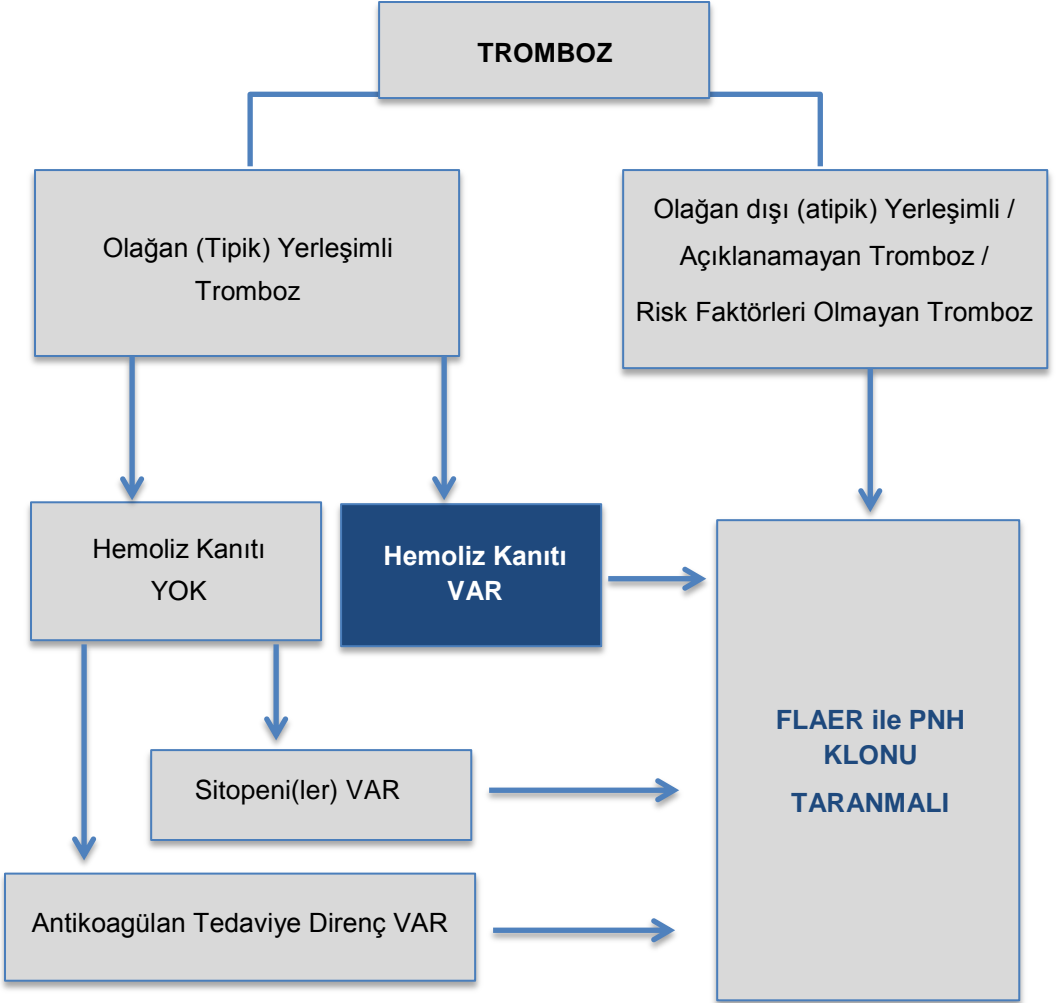
Tanı sırasında PNH'li hastaların %10 ile %20' sinde karın ağrısı ve diğer gastrointestinal bozukluklar (disfaji gibi) görülebilir. Bu belirtiler Klasik PNH hastalarında daha yaygındır ve oranı % 33' e ulaşır. Rutin tarama bu belirtiyeye sahip tüm hastalarda endike değilken karın ağrısı ve disfajisi olan hastalarda klinik ve laboratuvar olarak intravasküler hemoliz bulguları varsa bu hastalar PNH yönünden taranmalıdır.

Tromboz PNH'nin en yaygın komplikasyonudur ve trombotik olay geçiren hastaların %7'si PNH tanısı alır. Bu nedenle rutinde olağan dışı yerleşimli trombozlar (Budd Chiari sendromu, serebral ven trombozları, dermal ven trombozları, intraabdominal trombozlar gibi) ile tromboz ve intravasküler hemoliz ve/veya sitopeni birlikteliği olan durumlarda PNH taraması endikasyonu vardır. Bunların dışındaki trombozlarda rutin olarak PNH taraması önerilmez (**Şekil 1**).

**Tablo 2: PNH Taranması Önerilen Durumlar**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Intravasküler hemoliz</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Aşağıdaki bulgulardan en az birine eşlik eden hemoliz</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Karın ağrısı</li><li>- Özofajial spazm</li><li>- Sitopeni(ler)</li><li>- Demir eksikliği</li><li>- Coombs negatifliği</li><li>- Non-ıştositik, non-infeksiyöz hemolitik anemi</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Aşağıdaki parametrelerden herhangi biri ile birlikte görülen tromboz</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Genç hastalar (özellikle &lt;45yaş)</li><li>- Olağan-dışı yerleşim<ul style="list-style-type: none"><li>o Hepatik ven (Budd-Chiari Sendromu)</li><li>o Diğer intra-abdominal venler (portal, splenik, vs.)</li><li>o Serebral sinüs</li><li>o Dermal venler</li></ul></li><li>- Hemoliz</li><li>- Sitopeni(ler)</li><li>- Antikoagülan tedaviye direnç</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Kemik iliği yetmezliği bulguları</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Aplastik / hipoplastik anemi</li><li>- MDS – aşağıdakilerden biri eşliğinde:<ul style="list-style-type: none"><li>• Hemoliz bulguları olan herhangi bir alt-tip</li><li>• Hipoplastik</li><li>• Refrakter sitopeni</li></ul></li><li>- Açıklanamayan sitopeni(ler)</li></ul></li></ul>

**Şekil 1: PNH Klon Taraması Önerilen Tromboz Özellikleri**



#### 4- AKIM SİTOMETRİ İÇİN ÖRNEK ALIMI

Akım sitometrik inceleme özellikle periferik kan örneği ile yapılmalıdır. EDTA' lı kan örnekleri re alınan kan örneği 24-48 saat içerisinde çalışılmalıdır. Örnek, oda sıcaklığında(+25°C) 24 saat, +4 °C'de 48 saat kullanım için saklanabilir. Ancak en doğru sonuç için mümkün olan en kısa sürede çalışılması önerilmektedir. Hematopoetik hücrelerde GPI çıpa proteinlerinin ekspresyonları düşük olduğundan kemik iliği incelemesi önerilmez.

#### 5- PNH HASTALARINDA RİSK DEĞERLENDİRMESİ

PNH hastalarında gerek tanı anındaki risk sınıflandırması için gerekse takipte kullanılan klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri **Tablo 3'** te belirtilmiştir. Hastalık risk değerlendirmesi, yüksek hastalık aktivitesinin olup olmadığının belirlenmesi açısından önemlidir. Bu durum hem tedavi seçeneklerini hem de takip sıklığını belirlemek açısından tanı ve takip sürecinde göz önünde bulundurulmalıdır.

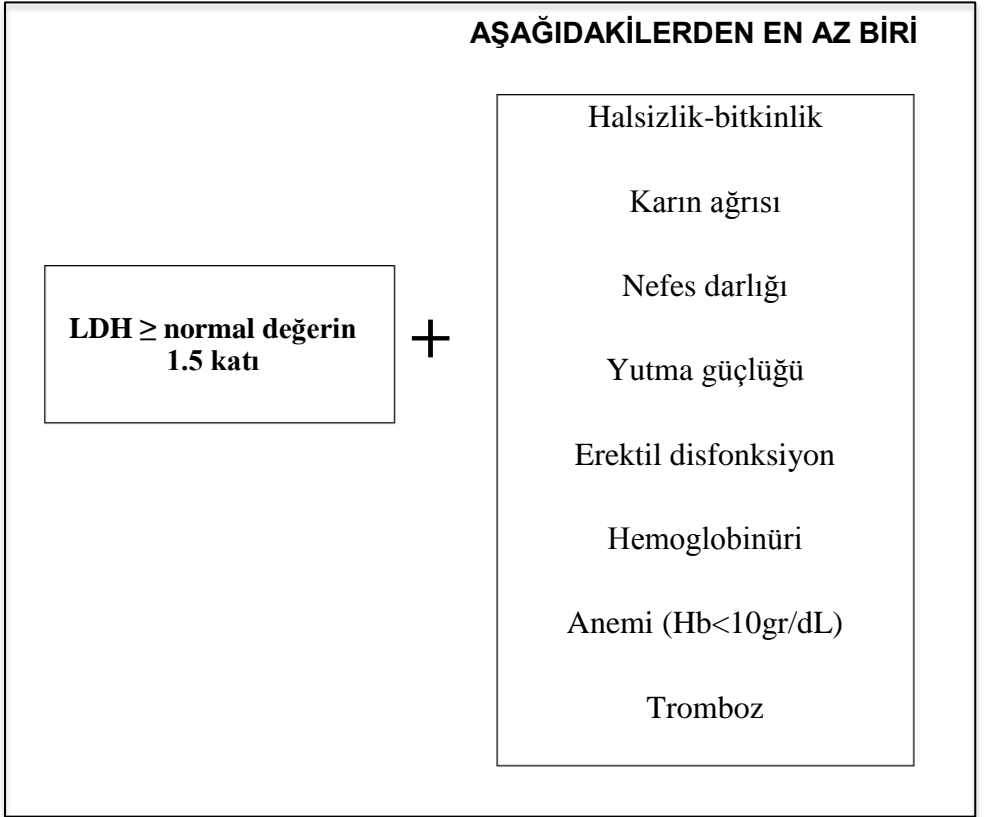
**Tablo 3: PNH Hastalarında Risk Değerlendirmesi**

<b>A.</b>	<b>Hemoliz bulguları</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• LDH</li><li>• Retikülosit sayısı</li><li>• Hemoglobin değeri</li><li>• Haptoglobin düzeyi</li><li>• Indirek bilirubin düzeyi</li><li>• Hemoglobinüri</li></ul>
<b>B.</b>	<b>Böbrek yetersizliği bulguları</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glomerül filtrasyon hızı</li><li>• Serum kreatinin düzeyi</li></ul>
<b>C.</b>	<b>Trombozun belirti ve bulguları</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tromboemboli öyküsü</li><li>• D-dimer</li><li>• Trombosit sayısı</li><li>• Karın ağrısı</li><li>• Göğüs ağrısı</li><li>• Dispne</li><li>• Nörolojik bulgular</li></ul>
<b>D.</b>	<b>Pulmoner hipertansiyon</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• NT-proBNP</li><li>• Ekokardiyografi</li></ul>
<b>E.</b>	<b>Yaşam kalitesi unsurları</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Halsizlik / bitkinlik</li><li>• Ağrı</li><li>• Disfaji</li><li>• Erektile disfonksiyon</li></ul>

PNH kayıt çalışması (M07-001) transfüzyon öyküsü olmayan PNH hastalarında Soliris®'in (*Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT*) etkinliğini değerlendirmiş ve Yüksek hastalık aktivitesi (YHA), artmış hemoliz ile ilişkili klinik semptomlar tanımlanmıştır (**Şekil 2**).

Bu semptomlar; halsizlik-bitkinlik, hemoglobüri, karın ağrısı, nefes darlığı (dispne), anemi (Hb<10gr/dl), major vasküler olay (tromboz gibi), disfaji veya erektil disfonksiyon olarak saptanmıştır. EMA bu verilere dayanarak Şubat 2015'te, PNH'de YHA tanımını yapmıştır. Buna göre LDH normalin üst sınırının 1.5 katına eşit ve üzeri olması ve yukarıdaki tanımlı LDH'nin normal üst sınır değerinin 1.5 katı ve üzeri olması ve semptomlardan en az bir veya daha fazlasının eşlik etmesi YHA'ya işaret eder.

## Şekil 2: PNH da Yüksek Hastalık Aktivitesi



## 6- PNH TEDAVİSİ

PNH tedavisi 3 ana başlık altında toplanabilir (**Şekil 3**):

- A. Destek tedavileri
- B. Hastalığın seyrini değiştiren tedavi
- C. Potansiyel küratif tedavi

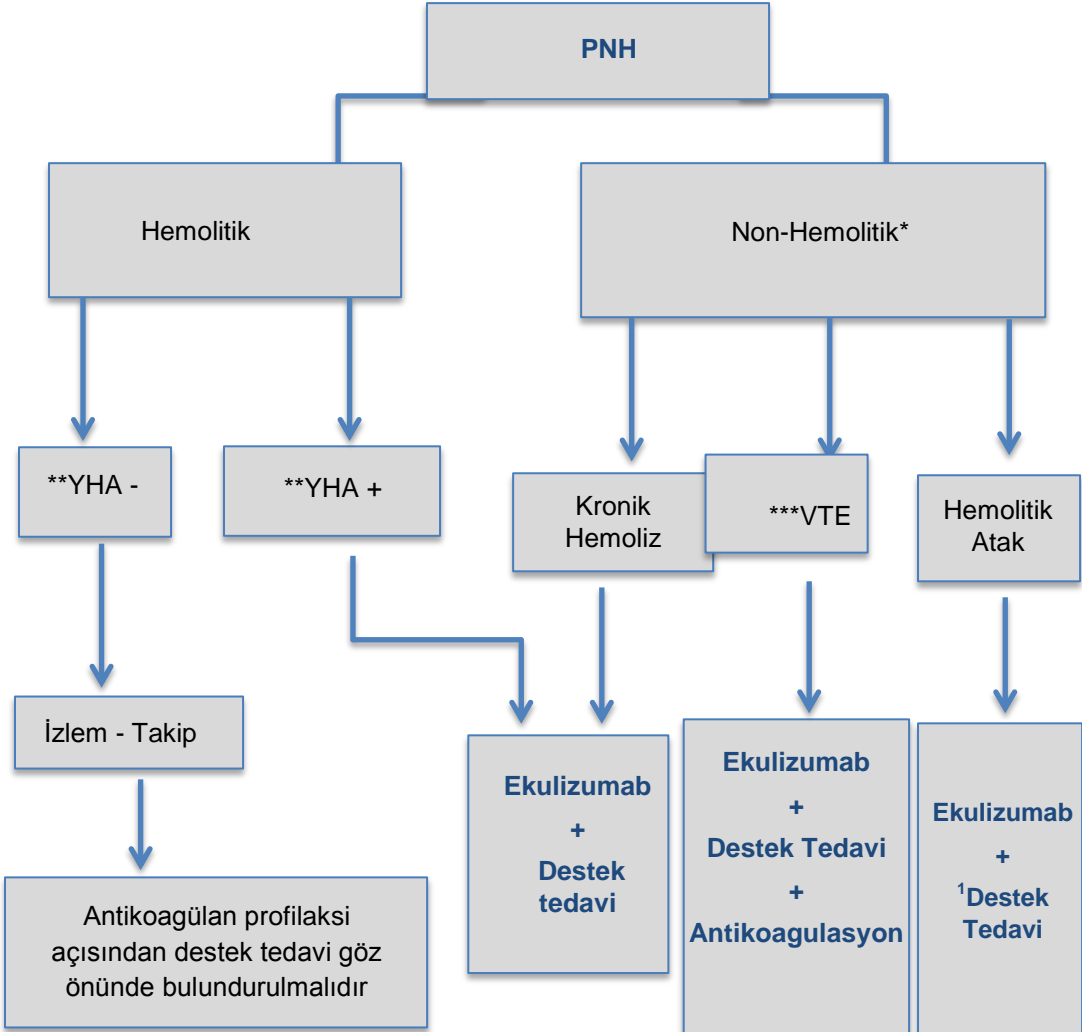
### A. Destek Tedavileri

- **Kan/ eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu**; semptomatik anemi varlığında düşünülmelidir.
- **Folik asit, vitamin B<sub>12</sub> desteği**; kemik iliğinde artmış eritropoezi desteklemek amacıyla kullanılabilir.
- **Oral demir desteği**; ekulizumab tedavisi etkin şekilde veriliyor ise hemoliz kontrol altına alınıp demir eksikliğinin de önüne geçilmiş olacağından ferritin ve transferrin saturasyonu kontrol edilerek verilebilir. İntravenöz demir tedavisi hemolitik krize neden olabileceğinden önerilmemektedir.
- **Steroid**; modern PNH tedavisinde steroidlerin yeri sadece hemolitik ataklarda ve kısa sürelidir. Uzun süreli steroid tedavisi önerilmemektedir.



- **Antikoagölan tedavi;** PNH' de antikoagölan tedavinin ilerleyici trombotik olaylara karşı tek başına koruyucu olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle granüositlerde PNH klonunun >%50 olduğu olgularda tromboz riskinin arttığı bilinmektedir. Bu hastalarda DMAH ile profilaksi önerilebilir. Ekulizumab tedavisinin trombotik olayları %92 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yine aynı şekilde tromboz öyküsü olan hastalarda ekulizumab kullanımı tekrarlayıcı trombotik olaylardan koruyucu etkinliğe sahiptir. Uzun dönem (ömür boyu) antikoagölasyon (kumarin deriveleri ve heparinler) hayatı tehdit edici trombotik olayların seyrinde düşünülebilir.
- **İmmünsüpresif tedavi;** tabloya kemik iliği yetersizliği bulgularının eşlik ettiği PNH/AA gibi durumlar dışında PNH tedavisinde endikasyonu yoktur.

### Şekil 3: PNH Tedavi Algoritması



\* Kemik İliği Yetersizliği ve Non-hemolitik PNH durumunda altta yatan birincil hastalığın tedavisi esastır.

\*\* YHA: Yüksek Hastalık Aktivitesi

\*\*\*VTE: Venöz Tromboemboli

<sup>1</sup> Kısa süreli steroid tedavisi

Destek Tedavi: folik asit, demir replasmanı ve transfüzyon

## B. Hastalığın Seyrini Değiştiren Tedavi

### *Ekulizumab*

Ekulizumab (Soliris<sup>®</sup>, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT) C5-komplemana bağlanarak C5' in C5a ve C5b ye paręalanmasını bloke eden bir humanize monoklonal antikordur.

Klinik ęalıřmalar PNH'de ekulizumabın hemolizi, transfüzyon bağımlılığını, tromboz insidansını, böbrek yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon gibi organ hasarı risklerini belirgin olarak azalttığını ve halsizlik, dispne gibi semptomları iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Aynı zamanda ekulizumab böbrek fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde iyileşme de sağlamaktadır.

Uzun dönem ekulizumab kullanımı ile sağkalım, aynı yaş grubundaki genel popülasyonun sağkalımı düzeyine kadar artmaktadır. Ekulizumab PNH hastalığının küratif tedavisi değildir ancak ekulizumab sağkalımı artırmaktadır. Uzun dönem ekulizumab tedavisi aynı zamanda iyi bir güvenlik profiline sahiptir ve komplikasyon ve ölüm riskini anlamlı olarak azaltmaktadır.

Ekulizumab ile tedavi kararı klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi sonucunda verilmelidir.

Semptomatik tüm PNH hastalarında ekulizumab tedavisi önerilmektedir.

PNH tanısı konan hastalarda aşağıdaki durumlarda Ekulizumab tedavi endikasyonu mevcuttur:

- Yüksek hastalık aktivitesi varlığı
- Trombotik olay varlığı
- Kronik hemolize bağlı organ hasarı varlığı
- PNH hastasında gebelik söz konusu ise

- Transfüzyon bağımlılığı: Bu kriter, 2015 yılında EMA tarafından tanımlanan yüksek hastalık aktivitesi kavramından sonra, artık ekulizumab tedavi kararı verirken mutlak gerekmemektedir.
- Yüksek LDH aktivitesi olan (normal üst sınırın 1,5 katı) hastalarda, hayatı tehdit edici durumlar dahil olmak üzere PNH'ye bağlı komplikasyon riski anlamlı olarak artmıştır. Bu nedenle, kronik hemoliz ile ilişkili artmış LDH aktivitesi ve klinik belirtileri olan - örneğin tromboz, anemi, akut veya kronik böbrek yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, düz kas distonisi (örneğin karın ağrısı, disfaji, erektil disfonksiyon vb.)- hastaların tedavisinde ekulizumab kullanılmalıdır.

### ***Ekulizumab Uygulama Şekli***

Ekulizumab 25-45 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. İlk 4 hafta 600 mg/hafta dozu uygulandıktan sonra, 5. hafta 900 mg uygulanıp ardından 14 günde bir 900 mg dozu ile devam edilir (**Şekil 4**). Bu tedavi şeması ile kompleman aracılı hemoliz > %90 hastada inhibe edilebilmektedir. Bazı hastalarda bir sonraki ekulizumab dozundan önce (12-14. günlerde) "*break-through-hemolysis*" belirtileri görülebilmektedir. Bu hastalarda ekulizumab doz aralığı 12 güne düşürülebilir ve/veya ekulizumab dozu 1200 mg' a çıkarılabilir.

Spontan remisyonların izlendiği nadir hastalar olabilmekle birlikte günümüzde ekulizumab tedavi süresi potansiyel olarak ömür boyudur.

## Şekil 4: PNH’de Ekulizumab Tedavi Şeması

Tedavi Öncesi	Yükleme Periyodu					İdame Periyodu				
İlk ekulizumab dozundan en az 2 hafta önce Neisseria meningitidis aşısı	Hafta	1	2	3	4	5	6	7	8	2 hafta da bir
	<b>Ekulizumab dozu</b>	<b>600 mg</b>	<b>600 mg</b>	<b>600 mg</b>	<b>600 mg</b>	<b>900 mg</b>	x	<b>900 mg</b>	x	<b>900 mg</b>

### *Meningokokkal profilaksi*

Ekulizumabın komplemanın terminal kısmını bloke etmesi ile ilişkili olarak meningokokkal enfeksiyon (*Neisseria meningitidis*) riski artmaktadır. Bu nedenle tüm hastalar, ekulizumab tedavisine başlanmadan en az 2 hafta önce meningokoka karşı aşılanmalıdır. Aynı zamanda H. influenza tip b ve pnömokok aşılarının da yapılması önerilmektedir. Eğer ekulizumab tedavisine bir an evvel başlanması gerekiyor ve 2 haftalık süre yok ise hastaya antibiyotik profilaksisi altında ekulizumab tedavisi başlanabilir. Aşılamadan sonraki iki hafta süreyle antibiyotik tedavisine devam edilmesi önerilir.

## C. Potansiyel Küratif Tedavi

Alojeneik kemik iliği nakli PNH tedavisinde tek potansiyel küratif tedavi rejimidir. Ancak yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle seçilmiş hasta gruplarında düşünülebilir. Özellikle kemik iliği yetmezliği bulgularının ön planda olduğu PNH/AA, PNH/MDS hastalarında, tromboprofilaksi altında ekulizumab tedavisine dirençli tekrarlayan tromboembolik olayların olduğu hasta gruplarında önerilmektedir. HLA tam uyumlu donörlerden yapılan allojeneik kemik iliği nakli sonrası 2 yıllık sürvi %56 iken 10 yıllık sürvi %42 bulunmuştur. Graft versus host hastalığı insidansı ise ortalama %40-50 olarak görülmüştür. Hastaların yarısında da venookluzif hastalık izlenmiştir. Kemik iliği nakli ve komplikasyonları hastaların yaşam kalitesini de negatif etkilemektedir. Ekulizumab çağında klasik PNH'de allojeneik kemik iliği nakli ilk seçenek değildir ve yukarıda belirtilen özel hasta gruplarında gündeme getirilmelidir.

Allojeneik kemik iliği nakli planlanan hastalarda ekulizumab kullanım deneyimi ise oldukça azdır. Az sayıda vaka örneklerinde allojeneik kemik iliği nakli öncesinde ekulizumab tedavisi ile hemolizin kontrol altına alınması, kök hücre naklinden 2-4 hafta önce tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Nakil sonrası hemolitik ataklar olması durumunda ek doz ekulizumab uygulamasının uygun olacağı bildirilmiştir. Ancak bu konuda geniş çaplı çalışmalar ve kanıt düzeyi yüksek veriler olmadığından yüksek morbidite ve mortalite riski göz önüne alınarak bireysel kararlar süreç yönetilmesidir. PNH için allojenik kök hücre nakli yapıldıktan sonra, GPI çıpa proteini eksik hücre popülasyonu tespit edilmeyecek duruma gelene kadar remisyon kontrolü 3 ayda bir, daha sonra yıllık yapılmalıdır.

## 7- AKIM SİTOMETRİK TAKİP

Tam veya kısmi GPI çıpa protein eksikliği ile birlikte %0.01'in üzerinde PNH klon büyüklüğü olan hastalar monitörize edilmelidir.

Klon büyüklüğü %1'in altında ve hastalığın stabil seyrettiği hastalarda, periferik kandan GPI çıpa proteinin gösterilmesine ilişkin test her yıl yapılmalıdır.

Klon büyüklüğü zamanla artabileceğinden, %1'in üzerinde klon büyüklüğü olan hastalarda en az 6 ayda bir test yapılması önerilir.

PNH klon büyüklüğü azalabilir veya zamanla kaybolabilir, ancak bu hastaların takibinde kliniğin kötüye gitmesi, tromboembolik olay veya hemolizin artması durumlarında acil test yapılması endikasyonu bulunmaktadır.

Subklinik PNH hastalarında, hemolizin klinik ve laboratuvar bulguları bulunmamaktadır. AA/subklinik PNH hastalarının %15-17'si ilerleyen dönemlerde hemolitik anemi geliştirdiğinden, hemoliz bulgularını ve PNH hücrelerinin klonal genişlemesini tespit etmek için yakın takip yapılması gereklidir.

AA veya MDS-RA tanılı hastalarda tanı anında ve yıllık olarak akım sitometri ile klon analizi yapılması, pozitif saptananlarda 6 ayda bir, negatif saptananlarda ise yıllık takip önerilir.

## 8- GEBELİK VE PNH:

PNH hastalarında trombotik olaylar gibi gebelik komplikasyonları da, maternal ve ftal mortalite riskini arttırır. Bu nedenle gebelik düşünen her PNH hastasının ekulizumab tedavisi endikasyonu vardır. YHA olmayan, asemptomatik PNH hastasında gebelik öncesi ekulizumab başlanıp gebelik süresince ve post-partum en az 3 ay daha tedaviye devam edilmesi önerilir. Tedavi sonlandırma kararı da yeniden risk değerlendirmesi yapılarak verilmelidir.

Her ne kadar az sayıda da olsa, başarılı gebelikler sırasında teratojenite oluşmadan ekulizumab tedavisi kullanıldığına dair vaka raporları mevcuttur. Ekulizumab tedavisi alan PNH hastası gebe kaldığında tedavisi kesilmemelidir. Ekulizumab süte ve umbilikal kana geçmemektedir.

Gebeliğin 3.trimestrinde ve “*breakthrough hemoliz*” durumunda ekulizumab dozu arttırılmalıdır (haftada 900 mg’a kadar). Önleyici antikoaglan tedavi (DMAH), folik asit ve demir takviyesi, eritrosit ve trombosit transfüzyonu gerektiği koşullarda kullanılabilir.



## YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 333:1253-58 (1995)
2. Socié G, Mary JY, de Gramont A et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet.* 348:573-577 (1996)
3. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 5:911-21 (2009)
4. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 137:181-192 (2007)
5. Lee J, Jun Ho J, Sung Soo Y et al. High prevalence and mortality associated with thromboembolism in Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Haematologica.* 95:205-206 (2010)
6. Nalcaci M, Yenerel MN et al. Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri. Türk Hematoloji Derneği, Kemik İliği yetersizlikleri Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 17-25 (2011)
7. Sahin F, Ozkan MC, Gokmen NM et al. Multidisciplinary clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Blood Res* 5(1):1-9 (2015)
8. Parker C, Omine M, Richards S et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 106:3699-3709 (2005)
9. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood.* 112:3099-3106 (2008)
10. Richards J, Barnett D. The Role of Flow Cytometry in the Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Clinical Laboratory *Clin Lab Med,* 577–590 (2007)

11. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 78:211-230 (2010)
12. Brodsky RA, Mukhina GL, Li S et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Clin Pathol.* 114:459-466 (2000)
13. Brodsky RA, Mukhina GL, Nelson KL, Lawrence TS, Jones RJ, Buckley JT. Resistance of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells to the glycosylphosphatidylinositol-binding toxin aerolysin. *Blood.* 93:1749-1756 (1999)
14. Nebe T, Schubert J, Schrezenmeier H. Flow cytometric analysis of GPI-deficient cells for the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *J Lab Med.* 27:257-265 (2003)
15. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 113:6522-6527 (2009)
16. Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 104-110 (2008)
17. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 20;121(25):4985-96 (2013)
18. Madkaikar M, Gupta M, Jijina F, Ghosh K. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diagnostic tests, advantages, & limitations. *Eur J Haematol.* 83:503-511 (2009)
19. Wanachiwanawin W, Siripanyaphinyo U, Piyawattanasakul N, Kinoshita T. A cohort study of the nature of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones and PIG-A mutations in patients with aplastic anemia. *Eur J Haematol.* 76:502-509 (2006)
20. SmPC: Soliris® (eculizumab) summary of product characteristics. Alexion Europe SAS (2015)

21. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Guideline, [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de), [www.dgho.de](http://www.dgho.de) (2012)
22. Röth A, Schubert J, Hock Ch, Christoph S, Dührsen U. Effect of reducing intravascular hemolysis on ferritin homeostasis in eculizumab treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients. *Blood* 112:3437 (2008)
23. Issaragrisil S, Piankijagum A, Tang-naitrisorana Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 25:77-83 (1987)
24. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 102:3587-3591 (2003)
25. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 102:3587-3591 (2003)
26. Parker CJ. Bone marrow failure syndromes: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am*. 23:333-346 (2009)
27. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 350:552-559 (2004)
28. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 355:1233-1243 (2006)
29. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 111:1840-1847 (2008)
30. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 117:6786-6792 (2011)

31. Hillmen P, Muus P, Roth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology*. 162(1): 62-73 (2013)
32. Sahin F, Yilmaz AF, Comert M, et al. Spontaneous remission of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria during eculizumab treatment. *J of Hematology*.3(2); 50-53 (2014)
33. Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*. 95:983-988 (2010)
34. Saso R, Marsh J, Cevreska L et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 104:392-396 (1999)
35. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 330:827-838 (1994)
36. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 108:2867-2873 (2006)
37. Bieri S, Roosnek E, Helg C et al. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 42:819-827 (2008)
38. de Latour RP Schrezenmeier H, Bacigalupo A et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 97(11): 1666-73 (2012)
39. Goker H, Uz B, Buyukasik Y, et al. Eculizumab before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Case report. *Turk J Hematol*. 28:223-7 (2011)
40. Taniguchi K, Okada M, Yoshihara S, et al. Strategy for bone marrow transplantation in eculizumab-treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol*. 94:403-407 (2011)

41. Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, Benassi L, Delsignore R. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. *Obstet Gynecol Surv* 61:593-601 (2006)
42. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, Loughney A, Beauchamp J, Khursigara G, Rother RP, Chalmers E, Fyfe A, Fitzsimons E, Nakamura R, Gaya A, Risitano AM, Schubert J, Norfolk D, Simpson N, Hillmen P. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 149:446-450 (2010)
43. Dal MS, Karakus A, Ekmen MO, Ayyildiz O. Presentation and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Single-Center Experience. *Hematol Rep.* 25;8(1):6409 (2016)
44. Sahin F, Akay OM, Ayer M, et al PESG PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res.* 5;6(2):19-27 (2016)

