



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
(PNH)**

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Π. ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΛΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α, Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».

12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος-Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

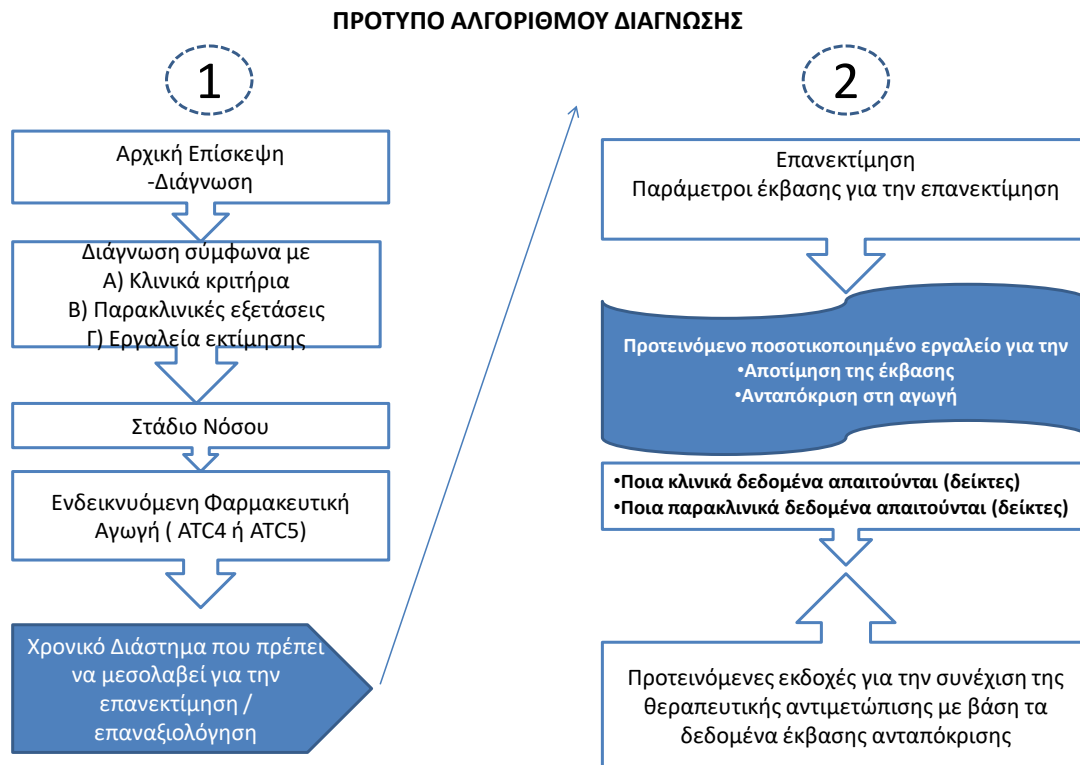
ΕΛΕΝΑ ΣΟΛΩΜΟΥ, Αιματολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΜΠΡΙΣΤΟΓΙΑΝΝΗΣ, Ειδικευόμενος Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. «Ευαγγελισμός»

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρικού Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

- σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
 - Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑΣ (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ICD - 10: D59.5

ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
(PNH)

Η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH) είναι μία σπάνια επίκτητη κλωνική νόσος του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου. Κλινικά εκδηλώνεται ως αιμολυτική αναιμία και/ή θρόμβωση και/ή με ευρήματα μυελικής ανεπάρκειας.

Η κύρια μοριακή βλάβη εντοπίζεται στο γονίδιο PIG-A (phosphatidylinositol glycan group A), μεταλλάξεις του οποίου αναστέλλουν τη σύνθεση της GPI (γλυκοσυλφωσφατιδυλοϊνοσιτόλης) υπομονάδας. Η GPI ομάδα λειτουργεί ως άγκυρα για την πρόσδεση των GPI-συνδεδεμένων πρωτεϊνών στην κυτταρική μεμβράνη. Αποτέλεσμα των μεταλλάξεων είναι η ανεπάρκεια ή η έλλειψη αυτών των πρωτεϊνών από την επιφάνεια των κυττάρων του αίματος. Δύο από αυτές τις πρωτεΐνες είναι η CD55 και η CD59 που αποτελούν ανασταλτές της ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Η έλλειψη τους οδηγεί σε ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος και αιμόλυση. Αντίστοιχα, η έλλειψη τέτοιων πρωτεϊνών στην επιφάνεια των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων προσφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης, ενώ παράλληλα η ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων που παρατηρούνται στο νόσημα συμβάλλει στη μυελική ανεπάρκεια.

Η διάγνωση της PNH συχνά καθυστερεί δεδομένου ότι οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλουν και αυτό μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα που συνοδεύει το νόσημα.

Η πλέον ευαίσθητη και αξιόπιστη μέθοδος για την τεκμηρίωση της διάγνωσης, αλλά και την παρακολούθηση της PNH, είναι η κυτταρομετρία ροής με μονοκλωνικά αντισώματα (anti-CD55 και/ή anti-CD59) έναντι των πρωτεϊνών της μεμβράνης που ανεπαρκούν στην PNH. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποσοστό των παθολογικών κυττάρων και το έλλειμμα θεωρείται σημαντικό όταν το ποσοστό είναι >5%. Η ποσοτική εκτίμηση των παθολογικών πληθυσμών με FLAER (>1%) (Fluorescently Labeled AERolysin) αποτελεί σήμερα πιο ευαίσθητο διαγνωστικό δείκτη και αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της PNH.

Η αερολυσίνη, μια τοξίνη που εκκρίνεται από την *Aeromonas Hydrophilia* και είναι συνδεδεμένη με φθοριόχρωμα, καταστρέφει τα κύτταρα μετά από σύνδεσή της με υποδοχείς GPI της μεμβράνης με αποτέλεσμα τη δημιουργία καναλιών. Τα κύτταρα της PNH, τα οποία δεν διαθέτουν GPI υποδοχείς, είναι ανθεκτικά στη δράση της σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα.

Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις ICCS (International Clinical Cytometry Society) οδηγίες του 2010.

Η νόσος εμφανίζεται με τρεις διαφορετικές κλινικές μορφές:

- Κλασική PNH - Αιμολυτική PNH
- PNH που συνοδεύει σύνδρομο μυελικής ανεπάρκειας, ήτοι απλαστική αναιμία (PNH/AA) και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (PNH/MDS)
- Υποκλινική PNH

Οι θρομβώσεις αποτελούν συχνή επιπλοκή στην πορεία της νόσου. Το 7% των ασθενών εμφανίζεται με θρόμβωση κατά την διάγνωση. Οι θρομβώσεις αφορούν συνηθέστερα το φλεβικό σκέλος, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις και το αρτηριακό. Οι θρομβώσεις ευθύνονται για τα υψηλά ποσοστά θνητότητας στους ασθενείς με κλασική PNH. Σε κάθε περίπτωση θρόμβωσης σε άτυπη θέση (ηπατική φλέβα, πυλαία φλέβα ή άλλη σπλαχνική φλέβα, εγκεφαλικές φλέβες, δερματικές φλέβες), ανεξήγητης θρόμβωσης καθώς και στις περιπτώσεις που συνυπάρχει θρόμβωση και αιμολυτική αναιμία και/ή κυτταροπενίες πρέπει να γίνεται έλεγχος για PNH.

Ο κλινικός ιατρός που διαγιγνώσκει έναν ασθενή με PNH έρχεται αντιμέτωπος αρχικά με το δίλημμα του κατάλληλου χρόνου για την έναρξη θεραπείας και κατόπιν με αυτό για την επιλογή της σωστής θεραπείας.

Σήμερα, πρωταγωνιστικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση της κλασικής PNH έχουν τα εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του C5, τα οποία αναστέλλουν την τελική ενεργοποίηση του συμπληρώματος και με τον τρόπο αυτό μειώνουν την ενδοαγγειακή αιμόλυση. Το πρώτο αντίσωμα που έλαβε έγκριση ήταν το Eculizumab. Η θεραπεία με το Eculizumab μειώνει τις ανάγκες σε μεταγγίσεις, τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης και ακόμα παραπέρα βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά δεν αποτελεί θεραπεία ίασης. Το δεύτερο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του C5, που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της PNH είναι το Ravulizumab. Το Ravulizumab έχει δείξει ασφάλεια και μη κατωτερότητα σε σχέση με το Eculizumab σε όλα τα καταληκτικά σημεία, ήτοι ανάγκες μεταγγίσεων, θρομβώσεις, ποιότητα ζωής, μειώνει τα επεισόδια αιμόλυσης «εκ διαφυγής» (breakthrough hemolysis) και επιτρέπει την χορήγηση σε μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα. Πρόσφατα, έχει προστεθεί στην θεραπευτική φαρέτρα και το Pegcetacoplan, ένας C3 αναστολέας, που έχει λάβει έγκριση ως θεραπεία δεύτερης γραμμής. Το Pegcetacoplan έχει δείξει ασφάλεια και ανωτερότητα σε σχέση με το Eculizumab στα καταληκτικά σημεία αύξησης της αιμοσφαιρίνης, με παράλληλη σημαντική μείωση στις ανάγκες μεταγγίσεων, και μη κατωτερότητα στη μείωση της LDH και του απόλυτου αριθμού ΔΕΚ, επιτυγχάνοντας έλεγχο τόσο της ενδοαγγειακής όσο και της εξωαγγειακής αιμόλυσης. Επίσης, έδειξε μη κατωτερότητα σε σχέση με το Eculizumab στην εμφάνιση θρομβώσεων. Επιπλέον, έδειξε βελτίωση της ποιότητας ζωής, όπως εκτιμάται με το

ερωτηματολόγιο FACIT-Fatigue (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι επιτρέπει την κατ' οίκον χορήγηση.

Η θεραπεία των ασθενών με PNH και σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας επικεντρώνεται κατά κύριο λόγο στη θεραπεία του μυελοδυσπλαστικού ή του υποπλαστικού/απλαστικού συνδρόμου, ενώ για την υποκλινική PNH προτείνεται στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί τη μοναδική εν δυνάμει θεραπεία ίασης. Έχει θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση επιλεγμένων ασθενών, όπως οι πάσχοντες από PNH/AA, PNH/MDS με προεξάρχουσα τη μυελική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενα θρομβοεμβολικά επεισόδια, παρά τη χορήγηση αναστολέων C5 και/ή C3.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

1.1 ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

1. Γενική αίματος – ΔΕΚ
2. Επίχρισμα αίματος
3. Φερριτίνη ορού
4. Βιοχημικός έλεγχος (Glu, Ur, Crea, Na, K, Fe, TIBC, TP, ALB, tBIL, iBIL, LDH, CPK, AST, ALT, ALP, γGT, UA, Mg, CRP, NT-pro BNP)
5. Έλεγχος αιμόστασης (PT, APTT, INR, FIB, d – dimers)
6. Άμεση/Έμμεση Coombs
7. Απτοσφαιρίνες ορού
8. C3, C4, CH50[‡]
9. Γενική ούρων
10. Αιμοσιδηρίνη ούρων
11. Κυτταρομετρία ροής συμπεριλαμβανομένου του FLAER, σε δείγμα αίματος. Η παρουσία κλώνου θα πρέπει να αναζητηθεί στα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα.
12. Μυελόγραμμα - Οστεομυελική βιοψία*
13. Κυτταρογενετική μελέτη μυελού*
14. Έλεγχος για αναιμία Fanconi[‡]
15. Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών[‡]
16. Θυρεοειδική λειτουργία (TSH, T3, T4/FT4)
17. Ιολογικός έλεγχος (HbsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HBe, HBeAg, anti-HBc, anti-HCV, HIV, Parvovirus)
18. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα συμπεριλαμβανομένων των έναντι καρδιολιπίνης και του αντιπηκτικού του λύκου[‡]
19. Έλεγχος θρομβοφιλίας[‡]
20. ΗΚΓ
21. Triplex καρδιάς[‡]
22. Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας[‡]
23. Τεστ κύησης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

*Η οστεομυελική βιοψία δεν είναι απαραίτητη για την διάγνωση της PNH, ωστόσο προτείνεται να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς προκειμένου να διερευνηθεί η ύπαρξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, απλαστικού/υποπλαστικού συνδρόμου και ίνωσης του μυελού, ευρήματα που θα βοηθήσουν στην επιλογή θεραπείας.

[‡] Επί ενδείξεων και κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου

1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ PNH - ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ INTERNATIONAL PNH INTEREST GROUP (I-PIG)

ΚΛΑΣΙΚΗ PNH

PNH που εκδηλώνεται ως αιμολυτική αναιμία, χωρίς να συνυπάρχει άλλο αιματολογικό νόσημα

PNH ΠΟΥ ΣΥΝΟΔΕΥΕΙ ΑΛΛΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ

Κλινικά ή/και εργαστηριακά ευρήματα ενδοαγγειακής αιμόλυσης ταυτόχρονα με νόσημα του μυελού των οστών π.χ. Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο, Απλαστική Αναιμία, Ίνωση μυελού

ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ PNH

Παρουσία μικρού κλώνου PNH κυττάρων (π.χ. πληθυσμός ερυθροκυττάρων με έλλειψη GPI – πρωτεϊνών), που ανιχνεύονται στο αίμα, χωρίς να συνυπάρχουν εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα αιμολυτικής αναιμίας

ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ (High Disease Activity – HDA)

Για την επιλογή θεραπευτικής προσέγγισης και τη συχνότητα της παρακολούθησης (follow-up)

LDH \geq 1.5 UNL



ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ ΕΝΑ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Αδυναμία/Κόπωση
- Αιμοσφαιρινουρία
- Κοιλιακό άλγος
- Δύσπνοια
- Αναιμία (Hb <10 g/dl)
- Μείζον αγγειακό επεισόδιο
- Δυσφαγία
- Στυτική δυσλειτουργία στους άρρενες

2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ PNH



ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1. Μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών και παραγώγων αίματος*
2. Συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος, βιταμίνης B12, σιδήρου**
3. Κορτικοστεροειδή
4. Ανοσοκατασταλτικά/ ανοσοτροποποιητικά φάρμακα
5. Αντιπηκτική αγωγή

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΚΛΑΣΙΚΗΣ PNH

ECULIZUMAB

Η

RAVULIZUMAB

Η

PEGCETACOPLAN

ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΔΥΝΗΤΙΚΗΣ) ΙΑΣΗΣ

ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

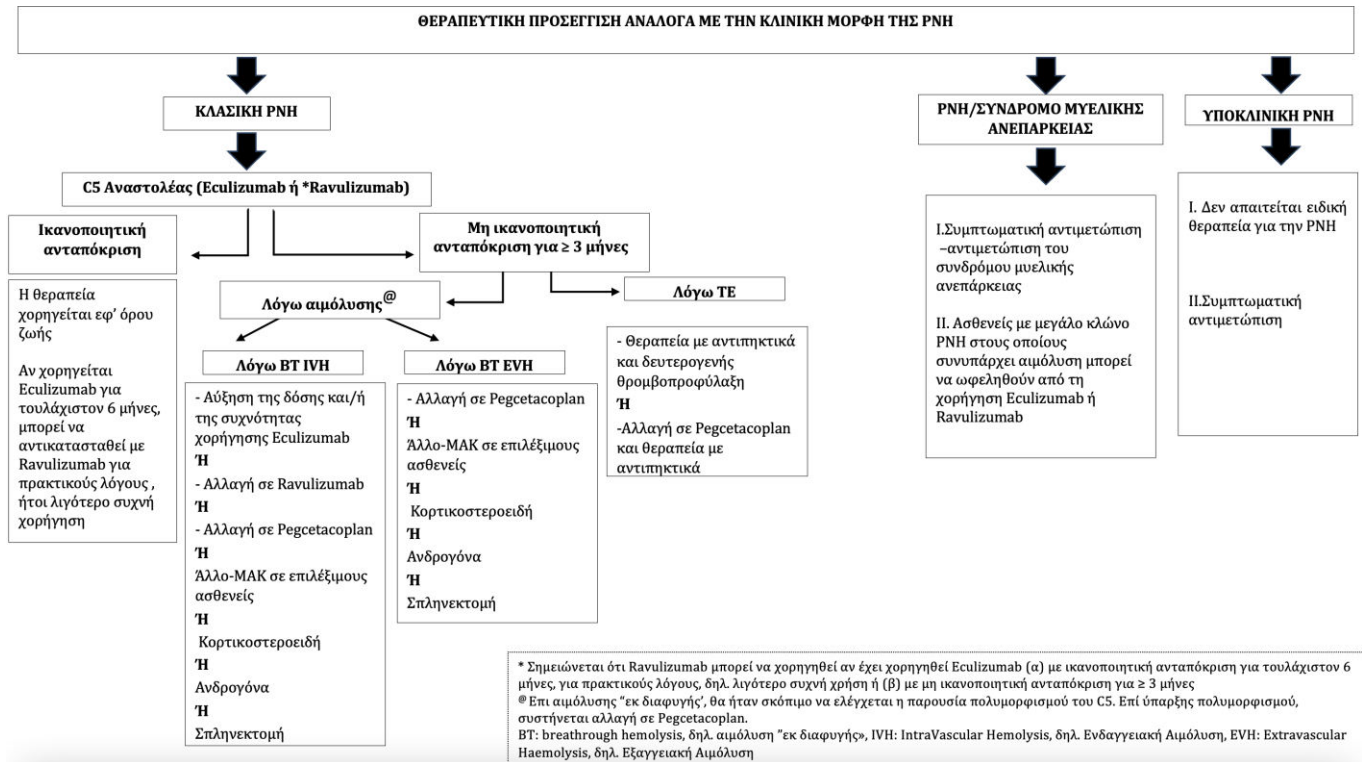
ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ

ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

*Οι μεταγγίσεις γίνονται με πλυμένα ερυθρά, αν και βάσει νεότερων δεδομένων η πρακτική αυτή αμφισβητείται, προφανώς λόγω των μεταγγίσεων με συμπυκνωμένα ερυθρά και πολύ μικρό όγκο πλάσματος.

**Προτιμάται η από του στόματος χορήγηση σιδήρου. Η ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται, διότι μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική κρίση.

2.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ



2.2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΛΑΣΙΚΗ ΡΝΗ

2.2.1 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ

1A. Eculizumab – iv χορήγηση ως εξής: 600 mg / εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες, 900 mg την 5η εβδομάδα της θεραπείας και κατόπιν 900 mg κάθε 14 ημέρες

- Σε ασθενείς στους οποίους παρατηρείται το φαινόμενο της breakthrough hemolysis μεταξύ δύο δόσεων μπορεί να αυξηθεί η δόση του φαρμάκου στα 1.200 mg ή εναλλακτικά να χορηγείται ανά 10-12 ημέρες
- Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στο Eculizumab συνεχίζουν τη θεραπεία εφ' όρου ζωής ή μπορούν να συνεχίσουν μετά από έξι μήνες θεραπείας με Ravulizumab (Ενότητα 2.1)
- Απαιτείται εμβολιασμός τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη θεραπείας έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου A, C W, Y και B, του πνευμονιόκοκκου και του αιμόφιλου ινφλουέντζας ομάδας B. Στις περιπτώσεις που η θεραπεία πρέπει να χορηγηθεί σε διάστημα μικρότερο των δύο εβδομάδων από τον εμβολιασμό, συνιστάται η χορήγηση αντιβιοτικών ταυτόχρονα με τον εμβολιασμό και για 2 εβδομάδες μετά
- Ασθενείς υπό αγωγή με Eculizumab θα πρέπει να κάνουν το εμβόλιο της γρίπης άπαξ ετησίως και το εμβόλιο έναντι του κορωνοϊού COVID-19, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες
- Άτομα τα οποία δεν έχουν φυσική ανοσία ή προηγούμενο εμβολιασμό για τέτανο, διφθερίτιδα, κοκκύτη, ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά, ανεμευλογιά, έρπητα ζωστήρα, HPV θα πρέπει να εμβολιάζονται σύμφωνα με τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, 24-02-2023
- Εμβολιασμός για την ηπατίτιδα A και την ηπατίτιδα B θα πρέπει να γίνεται με βάση τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, 24-02-2023
- Από ορισμένες ομάδες συνιστάται η χορήγηση προφύλαξης με αντιβιοτικά σε όλη τη διάρκεια θεραπείας με Eculizumab, ανεξάρτητα από τον εμβολιασμό
- Για τους ασθενείς που προγραμματίζεται να υποβληθούν σε αλλογενή ΜΑΚ, το Eculizumab διακόπτεται πριν τη μεταμόσχευση, στο χρονικό διάστημα που προβλέπεται από τα πρωτόκολλα του μεταμοσχευτικού κέντρου

1B. Ravulizumab – iv χορήγηση ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς, με βάση το SPC του φαρμάκου:

Σωματικό βάρος (εύρος) σε kg	Δόση εφόδου σε mg	Δόση συντήρησης σε mg
≥40 και <60	2.400	3.000
≥60 και <100	2.700	3.300
≥100	3.000	3.600

- Η πρώτη δόση συντήρησης του Ravulizumab χορηγείται 2 εβδομάδες μετά τη δόση εφόδου. Στη συνέχεια το φάρμακο χορηγείται ανά 8 εβδομάδες, σε εφάπαξ δόση
- Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στο Ravulizumab συνεχίζουν τη θεραπεία εφ' όρου ζωής
- Απαιτείται εμβολιασμός τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη θεραπείας έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου A, C, W, Y και B, του πνευμονιόκοκκου και του αιμόφιλου ινφλουέντζας ομάδας B. Στις περιπτώσεις που η θεραπεία πρέπει να χορηγηθεί σε διάστημα μικρότερο των δύο εβδομάδων από τον εμβολιασμό, συνιστάται η χορήγηση αντιβιοτικών ταυτόχρονα με τον εμβολιασμό και για 2 εβδομάδες μετά
- Ασθενείς υπό αγωγή με Ravulizumab θα πρέπει να κάνουν το εμβόλιο της γρίπης άπαξ ετησίως και το εμβόλιο έναντι του κορωνοϊού COVID-19, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες
- Άτομα τα οποία δεν έχουν φυσική ανοσία ή προηγούμενο εμβολιασμό για τέτανο, διφθερίτιδα, κοκκύτη, λαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά, ανεμευλογιά, έρπητα ζωστήρα, HPV θα πρέπει να εμβολιάζονται σύμφωνα με τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, 24-02-2023
- Εμβολιασμός για την ηπατίτιδα A και την ηπατίτιδα B θα πρέπει να γίνεται με βάση τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, 24-02-2023
- Από ορισμένες ομάδες συνιστάται η χορήγηση προφύλαξης με αντιβιοτικά σε όλη τη διάρκεια θεραπείας με Ravulizumab, ανεξάρτητα από τον εμβολιασμό
- Για τους ασθενείς που προγραμματίζεται να υποβληθούν σε αλλογενή ΜΑΚ, διακόπτεται πριν τη μεταμόσχευση, στο χρονικό διάστημα που προβλέπεται από τα πρωτόκολλα του μεταμοσχευτικού κέντρου

1Γ. Ravulizumab σε ασθενείς οι οποίοι ήδη λαμβάνουν Eculizumab

- Ασθενείς οι οποίοι έχουν σταθερή ανταπόκριση μετά από θεραπεία με Eculizumab τουλάχιστον για 6 μήνες, δύνανται να συνεχίσουν τη θεραπεία με Ravulizumab, κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου
- Η πρώτη δόση του Ravulizumab χορηγείται 2 εβδομάδες μετά την τελευταία χορήγηση του Eculizumab και ακολούθως όπως περιγράφεται στην παράγραφο 1B

1Δ. Pegcetacoplan – sc χορήγηση, με αντλία έγχυσης με σύστημα σύριγγας, σε δόση 1.080 mg δύο φορές την εβδομάδα, την ημέρα 1 και 4 κάθε εβδομάδας

- Εάν ο ασθενής έχει επίπεδα LDH ≥ 2 φορές του ανώτερου φυσιολογικού, το δοσολογικό σχήμα του Pegcetacoplan μπορεί να τροποποιηθεί σε 1.080 mg κάθε τρίτη ημέρα, δηλαδή τρεις εβδομαδιαίως (ημέρα 1, 4, 7, 10, 13 και ούτω καθεξής). Στην περίπτωση αυτή ο έλεγχος των επιπέδων της LDH πρέπει να πραγματοποιείται δις εβδομαδιαίως, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.
- Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στο Pegcetacoplan συνεχίζουν τη θεραπεία εφ' όρου ζωής, εφόσον δεν παρατηρηθεί κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Στις σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, η απόσυρση του φαρμάκου γίνεται σταδιακά και πρέπει να αντικαθίσταται με κάποιες από τις διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες με βάση το προφίλ του ασθενούς και την κρίση του θεράποντος αιματολόγου.
-
- Απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος τουλάχιστον δύο φορές το μήνα, κατά την κρίση του θεράποντος, με Γενική αίματος, Δικτυοερυθροκύτταρα, Ουρία, Κρεατινίνη, Κάλιο, Νάτριο, Ολική Χολερυθρίνη, Έμμεση Χολερυθρίνη, LDH και Απτοσφαιρίνες ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Απαιτείται εμβολιασμός τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη θεραπείας έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου A, C, W, Y και B, του πνευμονιόκοκκου και του αιμόφιλου ινφλουέντζας ομάδας B. Στις περιπτώσεις που η θεραπεία πρέπει να χορηγηθεί σε διάστημα μικρότερο των δύο εβδομάδων από τον εμβολιασμό, συνιστάται η χορήγηση αντιβιοτικών ταυτόχρονα με τον εμβολιασμό και για 2 εβδομάδες μετά. Δεν απαιτείται εμβολιασμός αν ο ασθενής έχει εμβολιαστεί σε διάστημα ≤ 2 ετών από την έναρξη Pegcetacoplan
- Ασθενείς υπό αγωγή με Pegcetacoplan θα πρέπει να κάνουν το εμβόλιο της γρίπης άπαξ ετησίως και το εμβόλιο έναντι του κορωνοϊού COVID-19, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες
- Άτομα τα οποία δεν έχουν φυσική ανοσία ή προηγούμενο εμβολιασμό για τέτανο, διφθερίτιδα, κοκκύτη, ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά, ανεμευλογιά, έρπητα ζωστήρα, HPV θα πρέπει να εμβολιάζονται σύμφωνα με τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, 24-02-2023
- Εμβολιασμός για την ηπατίτιδα A και την ηπατίτιδα B θα πρέπει να γίνεται με βάση τις οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ, 24-02-2023
- Για τους ασθενείς που προγραμματίζεται να υποβληθούν σε αλλογενή ΜΑΚ, διακόπτεται πριν τη μεταμόσχευση, στο χρονικό διάστημα που προβλέπεται από τα πρωτόκολλα του μεταμοσχευτικού κέντρου

1Ε. Pegcetacoplan σε ασθενείς οι οποίοι ήδη λαμβάνουν C5 αναστολέα (Eculizumab / Ravulizumab)

- Για τις πρώτες 4 εβδομάδες χορηγείται ταυτόχρονα με την τρέχουσα δόση θεραπείας με τον αναστολέα C5 (Eculizumab ή Ravulizumab). Μετά τις 4 εβδομάδες ο C5 αναστολέας διακόπτεται.

2. Συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος 1-2 mg p.o. ημερησίως

3. Χορήγηση αιματινικών παραγόντων (σιδήρου και B12 p.o.) σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία ή έλλειψη βιταμίνης B12

4. Αντιπηκτική αγωγή δια βίου σε ασθενείς με θρόμβωση, πάντα ταυτόχρονα με τη χορήγηση αναστολέα του συμπληρώματος (Eculizumab/ Ravulizumab/ Pegcetacoplan). Η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να είναι με ηπαρίνη σε θεραπευτική δόση ή αναστολείς της βιταμίνης K με στόχο INR 2-3. Τα δεδομένα για τη χρήση των από του στόματος άμεσα δρώντων αντιπηκτικών (DOACS) είναι περιορισμένα

Να σημειωθεί ότι δεν προτείνεται θεραπεία προφύλαξης με αντιπηκτικά πλην των παρακάτω περιπτώσεων:

- Ασθενείς με σταθερά αυξημένη τιμή d-dimers
- Εγκυμοσύνη – Λοχεία. Συνιστάται χορήγηση ΗΧΜΒ σε θεραπευτική δόση
- Περιεπεμβατική περίοδος, σε περιπτώσεις που ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση

5. Αλλογενής ΜΑΚ για τους ασθενείς με θρόμβωση ή αιμόλυση μη ανταποκρινόμενη στο Eculizumab, το Ravulizumab και το Pegcetacoplan όπως και για εκείνους που δεν έχουν πρόσβαση στη θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα

6. Κορτικοστεροειδή

7. Ανδρογόνα

Ασυμπτωματικοί ασθενείς ή ασθενείς με ήπια συμπτώματα δεν χρήζουν θεραπευτικής αντιμετώπισης
Χρειάζονται τακτική παρακολούθηση, τουλάχιστον κάθε 6-12 μήνες

2.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΡΝΗ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (ΜΔΣ, ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ)

2.3.1 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΡΝΗ/ΑΑ

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Με πρωτόκολλο Απλαστικής Αναιμίας

1. ATG + CSA
2. ATG +CsA +Eltromborpag
3. Danazol
4. High-dose cyclophosphamide
5. Alemtuzumab

ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΑΚ

Αλλογενής ΜΑΚ για τους ασθενείς με σοβαρή ΑΑ

ECULIZUMAB Ή RAVULIZUMAB

Ασθενείς με μεγάλο κλώνο ΡΝΗ και αιμόλυση ωφελούνται από τη χορήγηση του φαρμάκου

2.3.2 ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΡΝΗ/ΜΔΣ

Θεραπευτική αντιμετώπιση του ΜΔΣ

Ασθενείς με μεγάλο κλώνο ΡΝΗ και αιμόλυση ωφελούνται από τη χορήγηση του Eculizumab ή Ravulizumab

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

1. Ανοσοφαινότυπος αίματος

Για τα πρώτα 2 έτη, τουλάχιστον κάθε 6 μήνες και στην συνέχεια τουλάχιστον ετησίως για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολέα συμπληρώματος (Eculizumab/ Ravulizumab/ Pegcetacoplan) και έχουν χαμηλή ενεργότητα της νόσου. Επίσης, ο έλεγχος μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά την κρίση του θεράποντα κάθε φορά που υπάρχει ένδειξη να ελεγχθεί εάν έχει αυξηθεί το μέγεθος του ΡΝΗ κλώνου (π.χ. θρόμβωση)

2. Αναζήτηση δεικτών αιμόλυσης

Γενική αίματος, ΔΕΚ, Ολική Χολερυθρίνη, Άμεση Χολερυθρίνη, Έμμεση Χολερυθρίνη, LDH, Απτοσφαιρίνες, Άμεση και Έμμεση Coombs, Αιμοσιδηρίνη Ούρων, κάθε 1-3 μήνες ή κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου, ανάλογα με την πορεία του ασθενούς

3. Εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας

Ουρία, Κρεατινίνη, Na, K, κάθε 1-3 μήνες ή κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου, ανάλογα με την πορεία του ασθενούς

4. Έλεγχος θρόμβωσης

d-dimers, PLT, triplex αγγείων, Αξονική/Μαγνητική Εγκεφάλου, Αξονική Θώρακος/Κοιλίας, Σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης πνευμόνων, Στεφανιογραφία επί ενδείξεων, κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου και επανάληψη σε διαστήματα που υπαγορεύονται από την πορεία του ασθενούς

5. Πνευμονική υπέρταση

ΗΚΓ, NT-proBNP, triplex καρδιάς κατά την κρίση του θεράποντος Αιματολόγου και επανάληψη σε διαστήματα που υπαγορεύονται από την πορεία του ασθενούς

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sahin F et al. Pessg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. Am J Blood Res. 2016 Aug 5;6(2):19-27.
2. Parker CJ Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):208-216.

3. Brodsky RA How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009 Jun 25;113(26):6522-7.
4. Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2023.
<https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-enhlikwn/11251-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2023?fdl=25011>
5. Lee JW, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):530-539.
6. Patriquin, CJ, Kiss, T, Caplan, S, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019; 102: 36–52. <https://doi.org/10.1111/ejh.13176>
7. Risitano, A.M. and Peffault de Latour, R. (2022), How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*, 196: 288-303. <https://doi.org/10.1111/bjh.17753>
8. Bodó, I., Amine, I., Boban, A. *et al.* Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations. *Adv Ther* **40**, 2752–2772 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02510-4>
9. Röth, A, Maciejewski, J, Nishimura, J-I, Jain, D, Weitz, JI. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol*. 2018; 101: 311. <https://doi.org/10.1111/ejh.13059>
10. Kulasekararaj AG, Brodsky RA, Hill A. Monitoring of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on a complement inhibitor. *Am J Hematol*. 2021 Jul 1;96(7):E232-E235. doi: 10.1002/ajh.26176. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33780028.