

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR), promossa dalla Commissione PATOLOGIE ERITROCITARIE, è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dal Dr. Eros Di Bona il 28/08/2025 (*prima versione*) e il 04/10/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 05/10/2025
	Data di approvazione da parte della regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

SOMMARIO

Glossario.....	3
1. Gruppo di lavoro	3
2. Scopo e destinatari.....	3
3. Razionale	4
4. Riferimenti.....	4
5. Patogenesi.....	5
6. Valutazione diagnostica	5
6.1. Clinica.....	5
6.2. Test per la diagnosi.....	7
6.3. A chi fare il test di citofluorimetria?	8
7. Monitoraggio clinico-laboratoristico del paziente naive	9
8. Definizione del Piano terapeutico.....	10
8.1. La terapia sintomatica o di supporto	10
8.2. Terapia curativa	11
8.3. Terapia specifica	11
8.3.1. Scelta dell'inizio del trattamento anti complementare e del farmaco.	11
8.3.2. Farmaci con attività anti-complemento disponibili in Europa.....	14
8.3.3. Eculizumab	14
8.3.4. Ravulizumab.....	15
8.3.5. Pegcetacoplan	16
8.3.6. Iptacopan	17
8.3.7. Farmaci non ancora in commercio al momento della redazione del presente LIDTR.....	18
9. Criteri di risposta alla terapia anticomplementare	19
10. Monitoraggio dei pazienti in terapia	19
11. Aspetti particolari nella terapia con inibitori del complemento	20
11.1. Breakthrough hemolysis (BTH).....	20
11.2. Infezioni e vaccinazioni.....	21
11.3. Gravidanza	22
11.4. Gestione dell'emergenza-urgenza.....	22
12. Elenco degli specialisti da coinvolgere	22
13. Accesso del paziente	23
13.1. Informazione del paziente.....	23
14. Modalità di diffusione.....	23
15. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori	23
16. Verifiche, revisioni, raccolta dati	23
16.1. Raccolta minima di dati e Centri veneti di riferimento	24
17. Bibliografia	25

Glossario

<i>Termine/sigla</i>	<i>Significato</i>
<i>BTH</i>	Breakthrough hemolysis
<i>CR1</i>	Complement receptor 1
<i>DAT</i>	Direct Antiglobulin Test (test di Coombs diretto)
<i>EPN</i>	Emoglobinuria parossistica notturna
<i>EVH</i>	Extra vascular hemolysis
<i>FLAER</i>	Fluorescent aerolysin
<i>GPI</i>	Glicosil-fosfatidil-inositolo
<i>MAC</i>	Membrane attack complex
<i>MDS</i>	Sindrome mielodisplastica
<i>NGS</i>	Next-generation sequencing
<i>TMA</i>	Thrombotic microangiopathy
<i>ULN</i>	Upper limit of normal

1. Gruppo di lavoro

Componente	Struttura di riferimento	Qualifica	Contatto email
Eros Di Bona	UOC Oncoematologia AULSS 7 Bassano del Grappa	Direttore, Coordinatore Commissione	eros.dibona@aulss7.veneto.it
Cristina Clissa	UOC Ematologia, AOUI Verona	Dirigente Medico	cristina.clissa@aovr.veneto.it
Ilaria Nichele	UOC Ematologia, AULSS 8 Berica, Vicenza	Dirigente Medico	ilaria.nichele@aulss8.veneto.it
Elena Maino	UOC Oncoematologia, AULSS 7 Pedemontana	Dirigente Medico	elena.maino@aulss7.veneto.it

2. Scopo e destinatari

La EPN è una malattia rara caratterizzata da una elevata eterogeneità clinica, difficoltà nel riconoscimento e quindi nella diagnosi, molteplicità di trattamenti divenuti disponibili soprattutto nell'arco degli ultimi anni, mancanza di linee guida specifiche. Scopo della presente LIDTR è diffondere i criteri clinici di sospetto della diagnosi, definire i criteri per iniziare un trattamento specifico, fornire gli elementi per un attento monitoraggio clinico sia del paziente in terapia che di

quello naive. La presente LIDTR non sostituisce la necessaria collaborazione con Clinici e/o Centri di comprovata esperienza nella valutazione della clinica dell'EPN, necessaria a fornire indirizzi individualizzati sul singolo paziente. Ci si attende la garanzia alla accessibilità alle cure a costo elevato e la stessa qualità delle prestazioni a tutti i pazienti su tutto il territorio regionale, assicurando continuità assistenziale attraverso la realizzazione di percorsi integrati tra le diverse strutture.

Le procedure incluse nella presente LIDTR sono rivolte: ai medici specialisti Ematologi; ai coordinatori infermieristici e agli infermieri che afferiscono ai Reparti di Ematologia, ai Servizi di Ematologia integrati nelle Unità Operative (UO) di Oncologia Medica, di Geriatria, di Medicina Interna e/o di Medicina Generale della Regione Veneto; ai biologi/medici laboratoristi responsabili della diagnostica; ai Medici di Pronto Soccorso della Regione Veneto.

3. Razionale

L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è rara malattia genetica, acquisita e non ereditaria, clonale, non neoplastica, con una incidenza di 0.0002% e prevalenza pari a 0.0018%. Questo significherebbe per la popolazione del Veneto stimata (2023) in 4.852.216 abitanti, circa 9 nuovi casi/anno e una prevalenza di 87 casi (2023). Esiste una discrepanza fra i casi attesi e quelli osservati. Con la sola terapia di supporto, nel 1995 la mortalità registrata era del 35% a 5 anni dalla diagnosi, con una mediana di sopravvivenza di 10,3 anni; per quanto questi dati siano stati confermati anche in casistiche più recenti, in un ulteriore studio si è evidenziata una mediana di sopravvivenza di circa 22 anni.

In letteratura non sono presenti studi in merito al monitoraggio del paziente affetto da EPN non trattato con eculizumab. Attualmente, le uniche indicazioni disponibili sulla valutazione di questi pazienti sono riportate all'interno delle linee guida spagnole e tedesche sul management del paziente con EPN (§4, 1 e 2). Nelle linee guida non sono indicate le tempistiche nè precisati gli aspetti da valutare nel corso del monitoraggio del paziente.

Anche le classificazioni, su base patogenetica, non tengono conto di categorie cliniche, in modo da garantire un monitoraggio specifico e maggiormente omogeneo sulla base delle caratteristiche del singolo paziente.

L'eterogeneità della gestione e del monitoraggio dei pazienti affetti da EPN si riscontra soprattutto nei centri che non sono di riferimento per la patologia. In quanto patologia rara, l'EPN ha bisogno di un indirizzo clinico-pratico rivolto ai Colleghi che prescrivono la terapia, di precisare gli elementi diagnostici rivolti a tutti i Medici (MMG, PS, internisti, nefrologi, ematologi) e di definire il rischio infettivo (rivolto soprattutto a PS). La gestione globale non può prescindere da un Medico esperto nella EPN, con cui attuare confronto periodico riferendo tutti i casi (nuovi, naive per trattamento, in terapia, complessi) almeno una volta all'anno.

4. Riferimenti

- Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, et al. Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Spanish consensus statement for diagnosis and

treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Med Clin (Barc). 2016 Mar 18;146(6):278.

- German Association of Hematology and Oncology. <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh/@@view/html/index.html#IDOEUBAC>
- Barcellini W, Fattizzo B, Aydin S, De Vivo A, Di Bona E, Figuera A, Iori AP, Notaro R, Sica S, Lanza F. Il monitoraggio del paziente con EPN - Riunione fra esperti, Roma, 19 maggio 2017

5. Patogenesi.

Il sistema del complemento rappresenta un meccanismo essenziale del sistema immunitario di difesa nei confronti dei patogeni determinandone la lisi cellulare. E' costituito da diverse proteine circolanti nel plasma in forma inattiva, che vengono attivate "a cascata" attraverso tre vie: la via classica, la via lectinica e la via alternativa. La prima è attivata dal legame antigene-anticorpo, la seconda dal legame con alcuni zuccheri presenti sulla superficie dei patogeni, mentre l'ultima è costitutivamente attivata da due fattori (Fattore B e Fattore D). Le tre vie convergono nell'attivazione del fattore C3, che a sua volta attiva il C5 e quindi il complesso litico finale C7-C8-C9.

L'EPN è un raro disordine ematologico acquisito, non ereditario, derivante dall'espansione clonale non neoplastica di una o più cellule staminali emopoietiche che hanno subito una mutazione a carico del gene PIG-A, all'interno del cromosoma X. La proteina codificata dal gene PIG-A è un enzima, glicosil-transferasi, che catalizza la sintesi del glicosil-fosfatidil-inositolo (GPI), ancora molecolare per numerose glicoproteine di membrana (denominate proteine GPI-linked) nelle diverse filiere ematopoietiche. Le cellule staminali mutate e tutta la loro progenie mostrano carenze più o meno marcate nell'espressione di tali proteine GPI-linked. L'emolisi intravascolare, espressione tipica della EPN, è dovuta alla carenza di due proteine GPI-linked sulla membrana eritrocitaria: CD55, che controlla la C3 convertasi, e CD59, che inibisce la formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC)

6. Valutazione diagnostica

6.1. Clinica.

L'EPN è caratterizzata da triade clinica: emolisi intravascolare cronica, trombosi venosa e citopenia variabile (1). La maggior parte dei pazienti manifesta emolisi intravascolare cronica con esacerbazioni acute (crisi emolitiche in condizioni di iperattivazione del complemento, come ad esempio per infezioni), caratterizzata dalla presenza di emoglobina ed emosiderina nelle urine.

L'età di insorgenza della patologia è compresa tra i 20 ed i 40 anni, ma occasionalmente può essere riscontrata in età infantile o avanzata. Il sangue di pazienti affetti da EPN contiene tre distinte popolazioni di emazie che presentano un diverso grado di sensibilità alla lisi complemento-mediata: normale (definita anche clone EPN-I), 3-5 volte superiore al normale (definita clone EPN-II) e 25-30 volte superiore al normale (o clone EPN-III). La gravità delle manifestazioni cliniche dipende dalle proporzioni relative di queste popolazioni e si differenzia quindi tra un paziente e l'altro.

Le manifestazioni cliniche con cui può esordire la patologia sono estremamente variabili ma sono tutte generalmente riferibili allo stato di emolisi cronica quali astenia, pallore, emissione di urine scure. Sebbene l'esordio della malattia sia variabile e spesso insidioso da riconoscere, il decorso

risulta essere sempre di tipo cronico. E' importante considerare che la patologia può esordire con evento trombotico (2), soprattutto in sedi atipiche (i.e. sindrome di Budd-Chiari, trombosi cerebrale), prima causa di morbidità e mortalità, e con manifestazioni cliniche legate all'insufficienza midollare (anemia, piastrinopenia, neutropenia).

L'evoluzione dell'EPN in forme di mielodisplasia (MDS) o leucemia acuta è rara. Il legame tra EPN ed aplasia midollare è molto stretto e complesso e ancora in buona parte da chiarire: infatti, se in taluni casi l'aplasia risulta essere una complicanza che segue lo stato morbosità dell'EPN, in molti altri l'EPN segue lo stato di anemia refrattaria o di aplasia vera e propria, addirittura migliorando la citopenia.

La classificazione della patologia identifica tre varianti cliniche della malattia: la forma classica (tipo I) caratterizzata dai segni e sintomi tipici di EPN prevalentemente legati all'emolisi; la forma associata ad aplasia midollare e MDS (tipo II); e la forma di tipo III, caratterizzata dalla presenza di microcloni EPN. Vi sono evidenze clinico-sperimentali che queste tre forme di EPN possano rappresentare stadi differenti della stessa malattia.

Viene di seguito proposta una classificazione di tipo clinico-pratico, per introdurre un linguaggio comune basato sulla presentazione del paziente (§4, Barcellini W et al)

Gruppo	Clinica	Laboratorio
EPN clinicamente rilevante	Almeno un sintomo o segno presente (dolore addominale, toracico, emoglobinuria, trombosi, disfagia, dispnea, disfunzione erettile, cefalea)	Segni di emolisi, Hb<80 g/L con o senza necessità di supporto trasfusionale
EPN intermedia	Sintomi aspecifici o potenzialmente riconducibili ad altre condizioni	Segni di emolisi, anemia moderata (8-10 g/L), senza necessità di supporto trasfusionale
EPN asintomatica	Sintomi/segni assenti	Segni di emolisi non sempre presenti e variabili, Hb>100 g/L

I principali dati clinici per orientare la diagnosi verso EPN (con incidenza relativa):

- ☐ Anemia (80-90%) emolitica acquisita, Coombs negativa, con emolisi intravascolare (occasionale emoglobinuria, costante emosiderinuria, marcato aumento di LDH, elevati livelli plasmatici di emoglobina libera, aptoglobina indosabile);
- ☐ Trombosi (40%) associata a segni di anemia emolitica; associata a citopenia di incerto significato; in sedi inusuali (sindrome di Budd-Chiari, vasi intra-addominali, vene cerebrali);
- ☐ Insufficienza midollare (10-45%) segni di displasia midollare: ipoplasia/aplasia midollare, anemia refrattaria con displasia unilineare, altre citopenie di incerto significato;
- ☐ Astenia, ridotta qualità della vita (95%)
- ☐ Emoglobinuria (20-25%)
- ☐ Dolore addominale (50-60%)
- ☐ Disfagia (40%)
- ☐ Disfunzione erettile (40-50%)
- ☐ Insufficienza renale (GFR < 60 ml/min) (30%)

6.2. Test per la diagnosi

anamnesi	Storia familiare e personale dettagliata per diagnosi differenziale con anomalie congenite, ad es. membranopatie, enzimopatie, ecc. domande specifiche sui sintomi tipici della EPN come sintomi relativi all'anemia, affaticamento, dispnea, ipercromia delle urine, dolore addominale ricorrente, crisi, disfagia, mal di testa, disfunzione erettile, eventi tromboembolici, segni di sanguinamento
Esame obiettivo	Segni di anemia, ittero, evidenza di trombosi acuta o passata, segni di sanguinamento, anomalie costituzionali come nell'anemia aplastica congenita, splenomegalia
Laboratorio	Emocromo, formula e conta reticolocitaria, morfologia eritrocitaria, schistociti per differenziare le microangiopatie trombotiche (TMA). Parametri di emolisi: Obbligatorio: LDH, bilirubina totale, bilirubina diretta Supplementari: aptoglobina, esame urine Facoltativo: emoglobina libera nel siero (non disponibile); emosiderina nelle urine Test diretto (monospecifico) dell'antiglobulina (DAT), gruppo sanguigno. Citometria a flusso ad alta sensibilità dal sangue periferico
Esame midollare	Citologia, citogenetica, genetica molecolare (NGS) e istologia, se la citopenia rende sospetta la EPN nel contesto di altra emopatia (anemia aplastica, MDS)
Ecografia	Ecografia addominale con color-Doppler con particolare attenzione a sovraepatiche, circolo portale; vena splenica e vena mesenterica
Altre indagini radiologiche	Se sospetto di trombosi
Altri test	Creatinina, clearance della creatinina Ferritina, ferro, transferrina, saturazione della transferrina, Per valori di ferritina >1.000 ng/ml, ulteriore chiarimento di possibili danni agli organi dovuti a sovraccarico di ferro acido folico e vitamina B12 Pro-BNP per la valutazione della funzione ventricolare destra Per i pazienti giovani con indicazione al trapianto di cellule staminali: tipizzazione HLA del paziente e fratelli

	Se esiste una storia familiare positiva di eventi tromboembolici: screening per la trombofilia (fattore V di Leiden, mutazioni della protrombina, proteina C, proteina S ecc.). Le analisi genetiche (gene PIG-A) non sono necessarie per confermare la diagnosi nella routine In caso di manifestazioni cliniche atipiche/risultati citometrici a flusso atipici, può essere utile una diagnostica estesa dei difetti molecolari
--	--

Il test diagnostico di conferma di EPN consiste nella determinazione della espressione delle proteine GPI-linked delle cellule ematiche mediante citometria a flusso (6), tecnica ad elevata sensibilità, che consente di evidenziare cloni molto piccoli anche in pazienti asintomatici. L'estrema specificità della citometria a flusso deriva dalla sua capacità di valutare direttamente in modo qualitativo e quantitativo l'espressione delle proteine GPI-linked di membrana tramite l'uso di anticorpi monoclonali marcati con sostanze fluorescenti. Storicamente, le prime molecole di membrana ad essere state valutate in caso di sospetto EPN furono CD55 e CD59; tuttavia l'analisi dell'espressione di questi marcatori sulle emazie non consente una corretta quantificazione del clone EPN, a causa dell'interferenza rappresentata dalla stessa emolisi, nonché dalla pratica di trasfusioni. Si studia pertanto l'espressione di altre molecole GPI-linked, in particolare sui leucociti. Le più recenti linee guida suggeriscono di eseguire l'analisi su almeno 2 popolazioni leucocitarie, i granulociti neutrofili come popolazione di riferimento e i monociti come popolazione di conferma, considerando l'espressione di molecole GPI-linked specifiche quali CD16, CD24, CD66b, CD157 sui granulociti e CD14 o CD48 e CD157 sui monociti. Nella popolazione eritrocitaria i markers di elezione sono rappresentati dal CD59 e dal CD235 per la corretta identificazione della popolazione eritrocitaria. Ulteriori combinazioni sono CD15 come gate per l'identificazione di neutrofili con valutazione di FLAER (Fluorescent Aerolysin) CD24 e/o CD157 e CD64 per il gate sui monociti con valutazione di FLAER CD14 e/o CD157.

Per evitare di considerare erroneamente come cloni EPN forme immature che ipoesprimono tali molecole di membrana, è necessario effettuare il test citofluorimetrico esclusivamente su campioni di sangue periferico. L'introduzione della metodica basata su FLAER, variante inattiva della tossina batterica aerolisina, capace di legare direttamente l'ancora GPI, ha aumentato sensibilità e specificità risentendo in misura minore dello stadio maturativo cellulare e potendo essere impiegata in analisi multiparametriche unitamente ai marker immunofenotipici citati in precedenza.

6.3. A chi fare il test di citofluorimetria?

- ☐ Anemia emolitica acquisita, Coombs-negativa (senza segni di anemia emolitica microangiopatica)
- ☐ Emolisi intravascolare (aptoglobina non rilevabile, emoglobinuria, aumento dell'emoglobina plasmatica libera)
- ☐ Trombosi in presenza di almeno uno dei seguenti criteri:
 - Localizzazione "atipica" (trombosi dei seni venosi, cerebrale sindrome di Budd-Chiari, trombosi venosa mesenterica o portale o splenica, cutanea)

- Trombosi (indipendentemente dalla sede) in pazienti con segni di anemia emolitica (aumento di LDH)
- Trombosi (indipendentemente dalla sede) in concomitanza con citopenia non chiara
- Trombosi (indipendentemente dalla sede, sia venosa che arteriosa) in assenza di fattori di rischio
- ☐ Pazienti con anemia sideropenica inspiegabile (dopo attenta esclusione di altre cause) in concomitanza con segni di emolisi
- ☐ Diagnosi o forte sospetto di anemia aplastica
- ☐ Diagnosi o forte sospetto di MDS a basso rischio
- ☐ Crisi ricorrenti di dolore addominale di origine sconosciuta o disfagia, soprattutto con segni concomitanti di emolisi

7. Monitoraggio clinico-laboratoristico del paziente naive

	CLININICAMENTE RILEVANTE	INTERMEDIO	ASINTOMATICO
Emocromo con formula	In base ai sintomi, ma almeno 1 volta al mese	In base ai sintomi, ma almeno ogni 2 mesi	Almeno ogni 3-4 mesi
LDH	In base ai sintomi, ma almeno 1 volta al mese	In base ai sintomi, ma almeno ogni 2 mesi	Almeno ogni 3-4 mesi
Reticolociti	In base ai sintomi, ma almeno 1 volta al mese	In base ai sintomi, ma almeno ogni 2 mesi	Almeno ogni 3-4 mesi
Bilirubina	In base ai sintomi, ma almeno 1 volta al mese	In base ai sintomi, ma almeno ogni 2 mesi	Almeno ogni 3-4 mesi
Aptoglobina	In base ai sintomi, ma almeno 1 volta al mese	In base ai sintomi, ma almeno ogni 2 mesi	Almeno ogni 3-4 mesi
DAT	Ogni 6 mesi nei pz in terapia antiC5	Ogni 6 mesi nei pz in terapia antiC5	
Citofluorimetria (FLAER)	12 mesi	12 mesi	12 mesi
Sideremia, sat transf, ferritina	Ogni 2 mesi	Ogni 4 mesi	Ogni 6 mesi
Funzionalità epatica	Almeno ogni 3 mesi	Almeno ogni 4 mesi	Almeno ogni 6-8 mesi

Funzionalità renale	Almeno ogni 3 mesi	Almeno ogni 4 mesi	Almeno ogni 6-8 mesi
Es urine	6 mesi	6 mesi	6 mesi
B12, folati	Ogni 12 mesi	Ogni 12 mesi	Ogni 12 mesi
BNP, troponina	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato	Se clinicamente indicato
Eco addome, doppler splancnici	Ogni 12 mesi	Ogni 12 mesi	Ogni 12 mesi
Aspirato midollare, citogenetica, NGS, citofluorimetria	Se variazioni significative emocromo	Se variazioni significative emocromo	Se variazioni significative emocromo
Biopsia osteomidollare	Se variazioni significative emocromo	Se variazioni significative emocromo	Se variazioni significative emocromo

8. Definizione del piano terapeutico

8.1. La terapia sintomatica o di supporto

Per l'anemia: trasfusioni di emazie concentrate (CE), ferro e folati, eritropoietina o androgeni in caso di insufficienza renale o midollo ipoplastico. I corticosteroidi (ad esempio prednisone alla dose di 1 mg/kg/die e poi a scalare) non sono efficaci nel ridurre l'emolisi e migliorare i livelli di emoglobina tranne che in situazioni specifiche, gli effetti collaterali della terapia steroidea ne limitano inoltre l'utilizzo a lungo termine.

L'emosiderosi secondaria a trasfusione o a blocco di attività complementare, soprattutto se in presenza di concomitante citopenia, richiede terapia ferrochelante.

Le infezioni batteriche devono essere trattate precocemente e costantemente con antibiotici, poiché possono essere causa di amplificazione del complemento e portare ad esacerbazioni della EPN con crisi emolitiche e possibili ulteriori complicazioni.

Durante una crisi emolitica acuta è necessario garantire una adeguata idratazione.

Le trombosi si possono trattare somministrando eparina a basso peso molecolare o anticoagulanti orali. A causa della peculiare eziopatogenesi della diatesi tromboembolica nei pazienti con EPN, la terapia con dicumarolici si è dimostrata scarsamente efficace nella prevenzione della trombosi, con un'incidenza di 10,61 eventi tromboembolici per 100 anni/pazienti in soggetti affetti da EPN. A ciò va aggiunto il ben noto rischio emorragico, particolarmente significativo in quanto i pazienti EPN possono essere anche piastrinopenici. L'efficacia dei farmaci anticoagulanti orali diretti (DOACs; rivaroxaban, apixaban, edoxaban che inibiscono il fattore Xa della coagulazione, e dabigatran, che inibisce direttamente la trombina) è controversa; i dati ad oggi pubblicati sull'uso dei DOACs riguardano gruppi molto piccoli di pazienti, ma il loro uso, soprattutto con la concomitante terapia con inibitori del complemento, sembra portare a risultati comparabili (27-29). Nei casi di sindrome di Budd-Chiari, può essere indicata una terapia trombolitica. In presenza di eventi ischemici arteriosi, viene in genere somministrato acido acetilsalilico (100 mg/die).

Sulla profilassi antitrombotica secondaria a lungo termine, in pazienti con EPN sottoposti a terapia anti-complemento, o profilassi primaria in pazienti con clone EPN in monitoraggio piuttosto che trattamento attivo, non vi sono chiare evidenze (27, 29)

In corso di o dopo l'avvio della terapia con inibitori del complemento per l'evento trombotico, si può valutare l'interruzione del trattamento anticoagulante dopo 3-6 mesi, in assenza di segni clinici e radiologici di trombosi (26). Tale scelta richiede una valutazione del profilo di rischio individuale accurata, la condivisione della decisione tra paziente e clinico esperto, alla luce dell'assenza di linee guida specifiche.

Terapia del dolore: si fonda sull'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), antispastici e, raramente, analgesici maggiori.

8.2. Terapia curativa

L'unico approccio terapeutico potenzialmente curativo per la EPN è il trapianto allogenico di cellule staminali. L'indicazione per il trapianto allogenico di cellule staminali nella EPN si pone nel contesto di anemia aplastica o MDS. Il trapianto allogenico di cellule staminali è ancora associato a un significativo tasso di morbidità e mortalità dovute a rigetto del trapianto, complicanze infettive e GVHD (tassi di sopravvivenza a lungo termine pari a circa 50%-60%) (5).

8.3. Terapia specifica

8.3.1. Scelta dell'inizio del trattamento anticomplementare e del farmaco.

Dal 2007 è disponibile una terapia anticomplementare che blocca il meccanismo fisiopatogenetico dell'emolisi. I pazienti con EPN naive o pretrattati dovrebbero se possibile essere inclusi in studi. La presenza di un clone EPN da solo non indica la necessità di iniziare la terapia. Piccoli cloni di EPN si riscontrano infatti frequentemente in pazienti con insufficienza midollare o anemia aplastica. L'emolisi è espressione dell'entità del clone e la sua rilevanza non può essere determinata da un parametro fisso, ma dall'intero quadro clinico e di laboratorio. Pazienti sintomatici, trasfusione dipendenti, con indici di emolisi elevati (LDH), clone EPN di grandi dimensioni (>20%), presenza di emoglobinuria, anamnesi positiva per fatti tromboembolici, sicuramente necessitano di una rapida terapia anti-complemento. I pazienti di nuova diagnosi necessitano di uno stretto monitoraggio clinico e del clone EPN al fine di valutare l'evoluzione della malattia, specialmente nelle forme associate ad ipoplasia midollare.

Gli anticorpi monoclonali umanizzati eculizumab, ravulizumab e crovalimab legano il fattore del complemento C5, impedendone la scissione nei frammenti C5a e C5b e bloccando così la successiva formazione del complesso del complemento terminale C5b-9. Ravulizumab è stato sviluppato attraverso modifiche molecolari di eculizumab. La sostituzione di amminoacidi nella regione del sito di legame variabile dell'antigene porta ad una dissociazione pH-dipendente di C5 nell'endosoma, mentre la sostituzione nel dominio CH-3 della catena pesante determina un legame dipendente dal pH al recettore Fc neonatale. Ciò consente all'anticorpo di essere riciclato per il riutilizzo extracellulare dopo la dissociazione di C5 nell'endosoma. Queste modifiche hanno portato all'estensione dell'emivita del farmaco da 11,3 giorni per eculizumab a 49,7 giorni per ravulizumab. Il crovalimab è un anticorpo anti-C5 che presenta un incremento dell'assorbimento per pinocitosi. Il riciclo attraverso il recettore Fc neonatale è modificato tanto da rendere la molecola maggiormente disponibile. C5 lega crovalimab su epitopo diverso da quello di eculizumab e ravulizumab. Pertanto, il farmaco è efficace anche nelle rare varianti molecolari di C5.

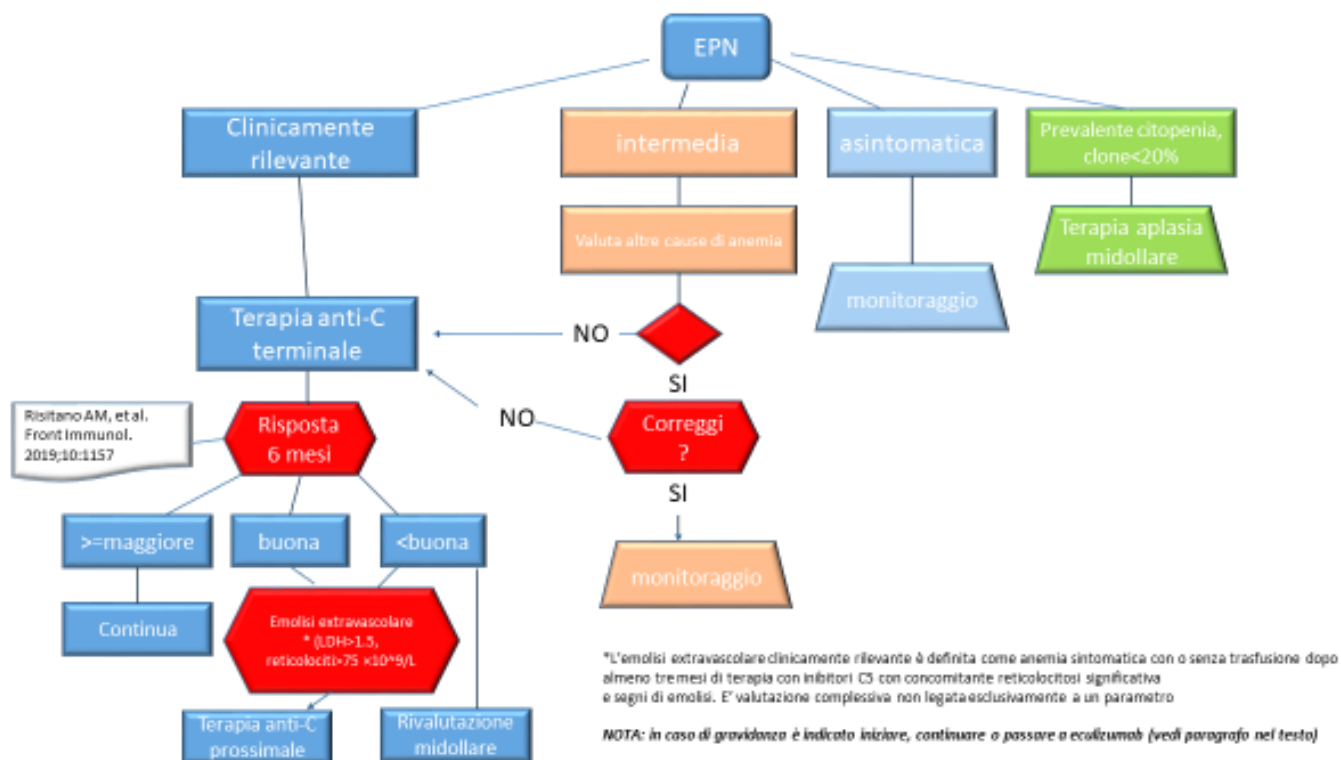
L'approvazione di Iptacopan e l'estensione dell'approvazione di pegcetacoplan consentono ad entrambi i farmaci di essere utilizzati come trattamento di prima linea per la EPN emolitica. Per alcuni pazienti questo trattamento è sicuramente una scelta terapeutica molto attraente, che consente l'assunzione autocontrollata ed è anche associato ad un netto miglioramento della qualità della vita. Tuttavia, non ci sono prove sufficienti per decidere quali pazienti debbano essere trattati principalmente con inibizione terminale del complemento e quali con inibizione prossimale in prima linea.

Sebbene lo studio di approvazione "PRINCE" per pegcetacoplan fosse uno studio randomizzato di fase III, il braccio comparatore non era rappresentato dallo standard di cura (SOC; eculizumab). Lo studio APPOINT per Iptacopan è uno studio di fase II non randomizzato.

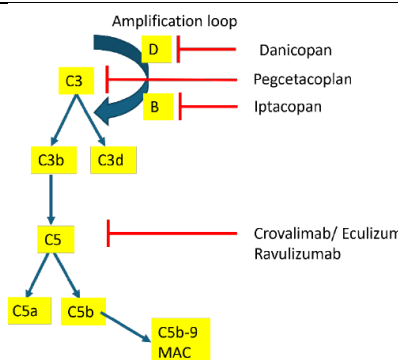
I polimorfismi del gene del recettore del complemento 1 (CR1) possono predire la necessità di trasfusione di sangue nei pazienti trattati con eculizumab. In particolare i pazienti in trattamento con eculizumab risultano più frequentemente trasfusi se omozigoti L/L (bassi livelli di CR1). Inoltre, i genotipi CR1 Hind III sono significativamente correlati alla percentuale di globuli rossi EPN opsonizzati da C3 nei pazienti trattati con eculizumab. Queste osservazioni suggeriscono che la densità di CR1 sui globuli rossi regola la quantità di legame C3 (e quindi l'opsonizzazione C3) e, infine, determina le differenze nell'emolisi extravascolare mediata da C3 e nella risposta ematologica all'eculizumab. La determinazione genomica delle varianti nei geni del CR1 non è attualmente generalmente disponibile. Pertanto, non è possibile differenziare quali pazienti con EPN emolitica svilupperanno un'emolisi extravascolare significativa tale da compromettere una prima linea con inibitore terminale (25).

Attualmente non sono disponibili dati sufficienti a lungo termine sull'inibizione del complemento prossimale, in particolare per quanto riguarda le infezioni e gli effetti immunologici inattesi. Esiste pertanto cautela riguardo nuovi agenti prossimali in questa linea di terapia.

La flow-chart seguente riassume l'approccio proposto per la terapia del paziente con EPN.



8.3.2. Farmaci con attività anti-complemento disponibili in Europa

	Attività inibitoria	farmaco	Indicazioni particolari
	Inibitori terminali (Anti C5)	Crovalimab (Piasky®) Eculizumab (Soliris®) Eculizumab biosimilar (Bekemv®) Eculizumab biosimilar (Epysqli®) Ravulizumab (Ultomiris®)	Trattamento emolisi EPN
	Inibitori prossimali Anti-fattore D	Danicopan (Voydeya®)	In aggiunta a antiC5 quando emolisi extravascolare (EVH) rilevante
	Anti-fattore B	Iptacopan (Fabhalta®)	In sostituzione a inibitore terminale in presenza di EVH
	Anti C3	Pegcetacoplan (Aspaveli®)	Terapia di pazienti naive

8.3.3. Eculizumab

Eculizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato inibitore della frazione C5 del complemento. L'elemento cardine della patogenesi dell'EPN è l'emolisi intravascolare cronica complemento-mediata: bloccando l'attivazione del complemento terminale, e quindi impedendo la citolisi, eculizumab blocca efficacemente l'emolisi intravascolare e le sue conseguenze. Eculizumab è stato sviluppato attraverso 3 studi clinici controllati, svolti su un totale di 195 pazienti (3, 4).

Questi studi hanno inequivocabilmente dimostrato come questo farmaco sia attivo ed efficace nella terapia dell'EPN:

- riduzione dell'emolisi: l'LDH, che rappresenta l'indice più sensibile di emolisi intravascolare, si è ridotto dell'86% (da una media di 2051 U/L a 297 U/L dopo 12 mesi di trattamento);
- riduzione delle necessità trasfusionali: il fabbisogno trasfusionale viene ridotto del 74%. Chiaramente, la risoluzione dell'anemia dipende anche da fattori diversi dall'emolisi, e in special modo da una eventuale concomitanza di una ipoplasia/displasia midollare;
- riduzione dell'incidenza di trombosi: la riduzione dell'incidenza di eventi trombo-embolici (TE) in seguito a terapia con eculizumab è rilevante, a prescindere dal fatto che i pazienti fossero o meno in terapia anticoagulante (rispettivamente 94% vs 92% di eventi trombotici in meno);

- protezione dalle complicanze internistiche: eculizumab riduce in maniera significativa sia l'incidenza di ipertensione polmonare, che di insufficienza renale;
- effetto sulla sopravvivenza: l'aspettativa di vita dei pazienti con EPN è drasticamente migliorata dopo l'avvento del farmaco eculizumab. Recenti studi hanno evidenziato che in seguito a trattamento con eculizumab, la sopravvivenza media dei pazienti EPN è del 95,5% a 5 anni, sovrapponibile a quella della popolazione normale di pari sesso ed età.

La risposta a eculizumab è variabile: un terzo circa dei pazienti ha una risposta sub-ottimale, una piccola parte richiede ancora supporto trasfusionale. Le ragioni sono molteplici, dalla concomitante presenza di una insufficienza midollare (aplasia, MDS), alla rarissima presenza di polimorfismi del C5 che ne impediscono un efficace blocco. La causa più importante è l'accumulo della frazione C3 sui globuli rossi a monte della cascata complementare, dovuto al blocco di C5 indotto farmacologicamente a valle. I globuli rossi vengono quindi opsonizzati e distrutti nel sistema reticoloendoteliale, determinando la cosiddetta emolisi extravascolare. La deposizione di C3 sui globuli rossi viene evidenziata dalla positivizzazione del test di Coombs (DAT) diretto e dalla dimostrazione con metodi citofluorimetrici. Questo meccanismo ha indotto lo sviluppo di farmaci che possono bloccare l'attivazione del C3 o addirittura la "cascata" complementare ancora più a monte, a livello della via alterna.

8.3.3.1. Posologia

Eculizumab viene somministrato al dosaggio di 600 mg mediante infusione endovenosa, una volta la settimana, durante la fase di induzione di 4 settimane. Dopo una settimana, inizia la fase di mantenimento con infusioni di eculizumab 900 mg ogni 14+/- 2 giorni. La terapia va proseguita indefinitivamente, ad eccezione di quei rari casi in cui il clone EPN tende a scomparire.

8.3.3.2. Sicurezza

Gli effetti collaterali di eculizumab si sono dimostrati di entità lieve o moderata, anche nella somministrazione a lungo termine. L'aumento nell'incidenza di infezioni meningococciche rende obbligatoria la vaccinazione profilattica contro la *Neisseria Meningitidis* prima dell'inizio della somministrazione di eculizumab, con periodici richiami (3-5 anni a seconda del tipo di vaccino) per tutta la durata del trattamento. La vaccinazione non previene totalmente l'infezione meningococcica, pertanto l'educazione del paziente per un pronto ricorso alle cure mediche, e del personale medico dei presidi di Pronto Soccorso è fondamentale per una corretta gestione delle infezioni (vedi paragrafo 10.2).

Eculizumab non inibisce completamente l'emolisi nella totalità dei pazienti, determinando il fenomeno denominato "breakthrough hemolysis (BTH)" o emolisi intercorrente (vedi paragrafo 10.1).

Con determina AIFA n. 455/2023, dal 08/07/2023 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale eculizumab biosimilare nel trattamento di adulti e bambini affetti da EPN

8.3.4. Ravulizumab

Ravulizumab è un anticorpo monoclonale derivato da eculizumab attraverso alcune modifiche della molecola (sostituzione di aminoacidi e modifiche alla porzione Fc che la rendono più affine al neonatal Fc Receptor) che ne aumentano l'emivita di circa quattro volte. Ciò rende possibile somministrare ravulizumab ogni 8 settimane invece che ogni 2 come eculizumab, con evidente

vantaggio per il paziente. Due studi internazionali in pazienti naïve al trattamento e in pazienti già stabilmente in eculizumab hanno dimostrato la non-inferiorità di ravulizumab versus eculizumab. In particolare, nei pazienti naïve al trattamento, ravulizumab è risultato sovrapponibile a eculizumab per gli end-point prestabiliti (risparmio di trasfusioni, normalizzazione di LDH, numero di BTH, questionari di valutazione della qualità di vita, stabilizzazione dell'emoglobina). Nei pazienti già in trattamento, ravulizumab si è dimostrato non inferiore a eculizumab per quanto riguarda la percentuale di variazione di LDH, la presenza di BTH, le necessità trasfusionali, la valutazione della qualità di vita e la stabilizzazione dell'emoglobina. Inoltre, ravulizumab ottiene una migliore stabilizzazione dei livelli di C5 libero rispetto a eculizumab (8, 9).

Ravulizumab è approvato con Determina AIFA del 16 dicembre 2021 nei pazienti adulti affetti da EPN con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia e in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab da almeno sei mesi.

8.3.4.1. Posologia

La somministrazione di ravulizumab prevede due dosi di "carico" per via endovenosa in base al peso corporeo (da 2400 a 3000 mg) a distanza di 2 settimane, seguite da un "mantenimento" per via endovenosa in base al peso corporeo (da 3000 a 3600 mg) ogni 8 settimane+/- 1 settimana. Come per eculizumab la terapia va proseguita indefinitivamente, ad eccezione di quei rari casi in cui il clone EPN tende a scomparire.

8.3.4.2. Sicurezza

Come per eculizumab, gli effetti collaterali sono perlopiù di lieve entità e transitori (cefalea, rinite). In entrambi gli studi registrativi precedentemente citati i pazienti venivano vaccinati contro il meningococco, pneumococco ed Haemophilus influenzae e non sono state osservate infezioni da questi germi. Queste stesse vaccinazioni sono raccomandate in pazienti con età inferiore ai 18 anni, mentre per gli adulti è necessaria la sola vaccinazione anti-meningococco. Relativamente al rischio infettivo,

valgono le stesse considerazioni già espresse per eculizumab.

8.3.5. Pegcetacoplan

Pegcetacoplan è un peptide peghilato diretto contro la frazione C3 del complemento. Sulla base delle considerazioni precedenti, il farmaco è attivo sull'emolisi extravascolare da deposizione del C3 sulle emazie e conseguentemente sulla "cascata" complementare a valle fino all'emolisi intravascolare da attivazione del complesso litico terminale C7-C8-C9. Quindi il farmaco è attivo in quei pazienti che hanno una anemia residua in corso di terapia con inibitori del C5 (eculizumab e ravulizumab). L'efficacia è stata dimostrata in due studi prospettici in pazienti in terapia con eculizumab e con emoglobina inferiore a 10.5 mg/dL. Dopo una fase di run-in di 4 settimane in cui tutti i pazienti avevano ricevuto pegcetacoplan più eculizumab, i pazienti venivano assegnati in modo randomizzato alla monoterapia con pegcetacoplan o continuavano eculizumab. Alla fine del periodo di run-up si osservava un aumento medio di emoglobina di 3.84 mg/dL, che rimaneva stabile nei pazienti che avevano continuato con solo pegcetacoplan. Al contrario, nei pazienti che avevano sospeso pegcetacoplan e continuato con eculizumab i valori di emoglobina erano tornati a quelli basali (14, 15).

Sulla scorta di questi risultati AIFA ha approvato il farmaco nel febbraio 2022 per i pazienti adulti con EPN che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi.

8.3.5.1. Posologia

Pegcetacoplan è somministrato due volte alla settimana mediante infusione sottocutanea di 1080 mg con una pompa per infusione a siringa disponibile in commercio in grado di dispensare dosi fino a 20 mL. Per le prime 4 settimane, pegcetacoplan viene somministrato in aggiunta all'attuale dose di inibitore di C5 ricevuta dal paziente, in modo da ridurre al minimo il rischio di emolisi associato alla brusca interruzione del trattamento. Dopo 4 settimane, il paziente deve interrompere il trattamento con l'inibitore di C5 e continua in monoterapia con pegcetacoplan. Il regime posologico può essere modificato a 1080 mg ogni tre giorni alla settimana nei soggetti con LDH maggiori di 2 volte il limite superiore della norma, con monitoraggio di LDH due volte alla settimana per almeno 4 settimane. Il farmaco può essere somministrato nell'addome, nella coscia o nelle braccia da un operatore sanitario o dal paziente o caregiver previo adeguato addestramento. Le sedi di infusione devono essere alternate e almeno a 7,5 cm di distanza l'una dall'altra. La durata tipica dell'infusione è di circa 30 minuti (se si utilizzano due sedi) o di circa 60 minuti (se si utilizza una sola sede).

8.3.5.2. Sicurezza

Come per gli inibitori del C5 gli effetti collaterali sono perlopiù di lieve entità e transitori (cefalea, rinite), con l'aggiunta di reazioni locali nella sede di infusione. Negli studi registrativi precedentemente citati i pazienti venivano vaccinati contro il meningococco, pneumococco ed Haemophilus influenzae e tali vaccinazioni sono raccomandate prima di iniziare il trattamento. Valgono le stesse considerazioni già espresse per eculizumab e ravulizumab relativamente al rischio infettivo.

8.3.6. Iptacopan

Iptacopan è un inibitore selettivo del Fattore B della via alterna del complemento a monte del C3, quindi altamente efficace nei pazienti con anemia residua nonostante la terapia con eculizumab o ravulizumab e anche nei pazienti EPN naïve. Il farmaco è stato testato in studio di fase III randomizzato (APPLY-PNH) su pazienti con EPN ed Hb < 10 g/dL, randomizzati a ricevere Iptacopan 200 mg per os due volte al giorno (62 pazienti) o Eculizumab o Ravulizumab alle dosi standard (35 pazienti) per 24 settimane. Nello studio APPOINT-PNH (studio di fase III in aperto, a braccio singolo), 40 pazienti con EPN naïve agli inibitori del complemento, con Hb < 10 g/dL e LDH > 1.5 volte ULN hanno ricevuto iptacopan 200 mg due volte al giorno per 24 settimane. Tutti i pazienti sono entrati in studio di estensione per 24 settimane in cui hanno ricevuto Iptacopan in monoterapia. Gli endpoint primari erano la percentuale di pazienti con un aumento di Hb rispetto al basale di ≥ 2 g/dL (APPLY-PNH e APPOINT-PNH) e di Hb ≥ 12 g/dL (APPLY-PNH) tra le settimane 18 e 24, in assenza di trasfusioni di globuli rossi.

Alla 48ª settimana 51/59 pazienti (86%) hanno avuto un aumento di Hb ≥ 2 g/dL nel braccio iptacopan, 21/29 (72%) nel gruppo anti-C5-iptacopan nello studio APPLY-PNH e 38/39 (97%) nello studio APPOINT-PNH. 40/59 (68%) nel gruppo iptacopan, 17/29 (59%) nel gruppo anti-C5-iptacopan dello studio APPLY-PNH e 31/39 (79%) nello studio APPOINT-PNH erano i pazienti con Hb ≥ 12 g/dL sostenuta.

8.3.6.1. Posologia

Iptacopan è assunto per os alla dose di 200 mg due volte al giorno, indifferentemente dall'assunzione di cibo. Se si dimentica una o più dosi, si deve consigliare al paziente di assumere una dose il prima possibile (anche se poco prima della dose successiva programmata) e quindi di riprendere lo schema di dosaggio regolare. I pazienti che hanno saltato più dosi consecutive devono essere monitorati per potenziali segni e sintomi di emolisi.

8.3.6.2. Sicurezza

Non si sono verificate interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi o decessi emersi durante il trattamento. BTH si è verificata in 7 (7%) dei 96 pazienti trattati con iptacopan nello studio APPLY-PNH e in 2(5%) dei 40 nello studio APPOINT-PNH, è stata generalmente lieve o moderata senza interruzione dell'iptacopan. Al termine dello studio si sono verificati tre principali eventi vascolari avversi nello studio APPLY-PNH; tutti sono stati considerati non correlati all'iptacopan.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state infezione delle vie respiratorie superiori (18,9%), cefalea (18,3%) e diarrea (11,0%). La reazione avversa grave più comunemente segnalata è stata l'infezione del tratto urinario (1,2%). L'infezione da COVID-19 ha contribuito alla maggior parte degli eventi severi.

Sebbene la somministrazione concomitante di iptacopan con forti induttori di CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP e OATP1B1/3, come la rifampicina, non sia stata studiata clinicamente, l'uso concomitante con iptacopan non è raccomandato a causa della potenziale ridotta efficacia di iptacopan. I dati in vitro hanno mostrato che iptacopan ha un potenziale di induzione di CYP3A4 e può diminuire l'esposizione dei substrati sensibili di CYP3A4. Viene raccomandata cautela nell'uso contestuale di carbamazepina, ciclosporina, ergotamina, fentanil, pimozone, chinidina, sirolimus, tacrolimus. Dati in vitro hanno mostrato che iptacopan ha un potenziale di inibizione tempo-dipendente di CYP2C8 e può aumentare l'esposizione di substrati sensibili di CYP2C8, come repaglinide, dasabuvir o paclitaxel.

Non si hanno dati sull'uso in gravidanza.

La Regione Veneto con decreto del 5/8/2025 ha preso della Determina AIFA 4 giugno 2025, n. 765 in base alla quale iptacopan (Fabhalta), indicato "in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da EPN che presentano anemia emolitica", è classificato, ai fini della rimborsabilità a carico del SSN per l'indicazione "in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da EPN che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi".

8.3.7. Farmaci non ancora in commercio al momento della redazione della presente LIDTR

8.3.7.1. Crovalimab

Crovalimab è un inibitore di C5 che si è dimostrato efficace nei pazienti naïve e già in trattamento con inibitori di C5. Il farmaco è attivo anche nei pazienti con particolari polimorfismi del C5 e viene somministrato sottocute ogni 4 settimane, con un evidente vantaggio per i pazienti. Il principale effetto collaterale, oltre a quelli già descritti per altri inibitori, è la formazione di immunocomplessi "eculizumab-C5-crovalimab" nei pazienti già in trattamento con eculizumab, dovuto ad un diverso sito di legame del crovalimab al C5. I sintomi clinici, presenti in circa il 10% dei pazienti, sono febbre e reazione cutanea di tipo vasculitico, generalmente transitori (18, 19).

8.3.7.2. Danicopan

Danicopan è un inibitore selettivo del Fattore D della via alterna del complemento, efficace nei pazienti EPN naïve e con anemia residua nonostante la terapia con eculizumab o ravulizumab. A differenza di iptacopan il farmaco è somministrato in associazione a inibitori del C5, a causa della breve emivita e per inibire sia l'emolisi extravascolare (per le stesse considerazioni fatte per iptacopan) sia l'emolisi intravascolare e le BTH intercorrenti. Il farmaco è somministrato per via orale 3 volte al giorno, in associazione con eculizumab o ravulizumab alla posologia standard (16).

9. Criteri di risposta alla terapia anticomplementare

I criteri di risposta riportati nella tabella seguente sono stati elaborati in base all'esperienza maturata usando inibitori terminali del complemento e si riferisce nello specifico alla somministrazione di anti C5 (10).

Tipo risposta	Trasfusione §	Hb (g/dL)	LDH (xULN)	Reticolociti (x10 ⁹ /L)
Completa	No	≥12	≤1.5	e ≤150
Maggiore	No	≥12	>1.5	oppure>150
Buona	No	≥10	1.5	*
Parziale	No Occasionale	≥8 <10	a:≤1.5 b:>1.5	*
Minore	No, Occasionale Regolare Ridotta	< 8 <10 <10	a:≤1.5 b:>1.5	*
Nessuna				*

§ Occasionale ≤2 ogni 6 mesi; Regolare 3-6 ogni 6mesi; Ridotta ≤50%

*Rivalutazione midollare

10. Monitoraggio dei pazienti in terapia

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita ematologica	Ogni mese dalla diagnosi nei pazienti in eculizumab; ogni 2 mesi nei pazienti in ravulizumab; ogni 3-4 mesi nei pazienti in terapia con inibitori prossimali
Emocromo, Reticolociti, LDH, aptoglobina	Ogni mese dalla diagnosi nei pazienti in eculizumab; ogni 2 mesi nei pazienti in

	ravulizumab; ogni 3-4 mesi nei pazienti in terapia con inibitori prossimali
Valutazione del clone EPN in citometria a flusso	Ogni 12 mesi
Funzionalità epato-renale, assetto marziale e vitaminico, elettroforesi siero-proteica, esame urine	Ogni 6 mesi o secondo discrezione del Clinico
Ecografia addome	Annuale o secondo discrezione del Clinico
Ecocardiogramma	Annuale o secondo discrezione del Clinico

11. Aspetti particolari nella terapia con inibitori del complemento

11. 1. Breakthrough hemolysis (BTH)

La breakthrough hemolysis (BTH) è un fenomeno acuto che si verifica in corso di terapia anti-complemento, caratterizzato dalla ricomparsa di emolisi intravascolare e dei segni e sintomi classici di EPN (26). Può verificarsi a causa di una subottimale inibizione di C5 (BTH farmacocinetica) in genere con inibitori anti C5 in particolare eculizumab o condizioni che amplificano l'attività del complemento (BTH farmacodinamica) quali infezioni, chirurgia, traumi, gravidanza, vaccinazioni. La BTH espone il paziente ad un rischio trombotico, come illustrato in precedenza per l'azione procoagulante dell'emoglobina libera, lo stato di attivazione piastrinica e la ridotta efficienza della fibrinolisi endogena, nonché per gli effetti di diversi mediatori della cascata complementare sull'emostasi.

Negli studi registrativi l'incidenza di BTH è stata del 11-27 % nei pazienti in trattamento con eculizumab; 4% nei pazienti in trattamento con ravulizumab; 7-11% nei pazienti in trattamento con pegcetacoplan; 0% nei pazienti in trattamento con iptacopan (13, 15, 20).

La BTH è definita dalla comparsa/peggioramento di uno o più segni e sintomi di emolisi intravascolare (fatigue, emoglobinuria, dolore addominale, dispnea, anemia Hb < 10 g/dL, eventi vascolari maggiori inclusa trombosi, disfagia, disfunzione erettile) in presenza di un aumento dell'LDH ≥ 2 volte il limite superiore di normalità (ULN) dopo una precedente riduzione dell'LDH < 1,5 ULN in corso di terapia.

La gestione della BTH richiede un approccio personalizzato e multidisciplinare e prevede:

- adeguamento della terapia (esempio: ridurre l'intervallo terapeutico adattando la dose e la frequenza della terapia per eculizumab)
- trattamento delle cause sottostanti: gestione delle infezioni o di altre condizioni che possono contribuire all'emolisi
- fornire la giusta terapia di supporto: trasfusioni, supporto marziale, supplementazione vitaminica
- prevenire le complicanze trombotiche valutando l'aggiunta di profilassi antitrombotica (es. eparina a basso peso molecolare).

Una forma particolare di BTH, la BTH massiva, è possibile in caso di ritardo importante o sospensione degli inibitori prossimali. Infatti, la potente azione protettiva di questi farmaci preserva le emazie EPN che aumentano fino oltre il 90% (21). Nel caso di iptacopan, attenzione va riservata agli episodi

di BTH dovuti a massiva attivazione del complemento per la via classica o lectinica, non bloccate dal farmaco.

In questi casi è necessario il ricorso urgente al supporto e a infusione di inibitore terminale (per es eculizumab).

Poiché Danicopan viene somministrato in combinazione con eculizumab o ravulizumab, i dati fino ad oggi mostrano solo pochi eventi BTH autolimitanti

11.2. Infezioni e vaccinazioni

Rispetto alla popolazione generale, l'incidenza delle infezioni meningococciche è da 1.000 a 2.000 volte più elevata nei pazienti sottoposti a terapia anti-complemento nonostante le misure raccomandate per mitigare il rischio (22). Questi ultimi includono la vaccinazione con MenACWY e 4CMenB almeno due settimane prima di ricevere la prima dose del farmaco anti-C5 e la rivaccinazione con vaccino coniugato tetravalente ogni cinque anni. La vaccinazione contro il meningococco può risultare non completamente efficace a causa di ridotta capacità fagocitante per l'inibizione del C5 e l'assenza di C5a, un potente mediatore pro-infiammatorio opsonizzante necessario per l'uccisione dei meningococchi da parte del sistema macrofagico (23). Inoltre, diversi sierogruppi coperti dai vaccini possono causare malattie gravi a causa della varietà di espressione superficiale degli antigeni, possibilmente non sensibili al vaccino.

D'altra parte, i pazienti con compromissione del complemento corrono un rischio maggiore di infezioni dovute a batteri incapsulati diversi da *N. meningitidis*, come *N. gonorrhoeae*, come riportato in particolare nei soggetti giovani. La maggior parte di esse si presentava come infezioni disseminate, rare nella popolazione generale. La consapevolezza del rischio di infezione gonococcica invasiva nei pazienti sottoposti a terapia anti-complemento è fondamentale per attuare misure appropriate di prevenzione delle infezioni e per educare i pazienti sul rischio di contagi sessuali. Infatti, molte infezioni si sono verificate dopo rapporti sessuali non protetti. I medici prescrittori dovrebbero raccogliere le anamnesi personali dei pazienti sottoposti a queste terapie per orientare le opportune raccomandazioni di screening (24).

Prima di iniziare il trattamento con qualsiasi degli inibitori della cascata del complemento, deve essere controllato lo stato vaccinale del paziente. Deve essere eseguita la vaccinazione per germi capsulati:

- ☐ obbligatoria per meningococchi (entrambi vaccini tetravalenti contro i ceppi batterici A, C, W e Y, e per il ceppo B).
- ☐ obbligatoria per terapia con inibitori prossimali: pneumococchi e, raccomandata, *Haemophilus influenzae*.

Quando si vaccinano pazienti con EPN non trattati con un inibitore del complemento prossimale (Iptacopan o Pegcetacoplan) la vaccinazione può essere effettuata immediatamente o, preferibilmente, un giorno dopo l'inizio. Tutti i vaccini tranne quelli contro i meningococchi possono essere somministrati insieme.

Consigliata è la vaccinazione che in genere si consiglia ai pazienti immunodepressi, per influenza e altre malattie virali respiratorie, non perché immunodepressi, ma perché ogni infezione può scatenare una BTH.

Il tasso di risposta immunitaria alle vaccinazioni attuali non è noto, in particolare con 4CMenB. La profilassi con penicillina o ciprofloxacina è raccomandata almeno fino al completamento dell'immunizzazione, mentre la chemioprophilassi per tutta la vita rimane controversa (3)

I pazienti in terapia con inibitori del complemento dovrebbero disporre di terapia antibiotica da assumere nel caso di iperpiressia e malessere e/o cefalea. La terapia empirica consiste in amoxicillina/clavulanato 1.000mg x 3 die o ciprofloxacina 750 mg x 2 die (17).

11.3. Gravidanza

Le gravidanze nelle pazienti con EPN sono associate ad un'elevata mortalità materna e fetale con un aumento del rischio di trombosi atipica (rispettivamente 11,6% e 7,2% [84]) e rappresentano una gravidanza ad alto rischio in ogni caso.

Le donne con EPN in gravidanza possono avere una maggiore necessità di terapia di supporto con ferro e acido folico. Inoltre, la gravidanza può incrementare il rischio di trombosi ed eventi fatali sono stati descritti sia nella madre che nel feto. Una profilassi con eparina a basso peso molecolare è di base raccomandata alla dose standard di 4.000 U/die., essa deve essere continuata per almeno 6 settimane in puerperio, eventuali variazioni posologiche possono essere valutate nella singola paziente

Attualmente sono numerose le evidenze di un beneficio della terapia con eculizumab durante la gravidanza, sia in termini di minori complicanze materne che di sopravvivenza fetale. Pertanto, la terapia con eculizumab in gravidanza può essere appropriata e più sicura rispetto all'interruzione o al mancato avvio del trattamento (7). Per i nuovi inibitori del complemento già in uso (ravulizumab e pegcetacoplan) o sperimentali (crovalimab, iptacopan, danicopan) rimane la controindicazione all'uso in gravidanza.

11.4. Gestione dell'emergenza-urgenza

Il paziente può giungere in PS per crisi emolitica, astenia per anemizzazione (BTH), febbre. In queste e in tutte le altre condizioni incidentali, il personale dell'emergenza dovrebbe mettersi in contatto con il centro di riferimento. In ogni caso la terapia anti-complementare va continuata.

Caso particolare è l'anemizzazione acuta da BTH nei pazienti in terapia con inibitori prossimali o in tutte le condizioni in cui il paziente non sia in grado di assumere tale terapia (iptacopan per os). In questi casi la somministrazione urgente di eculizumab 600 mg settimana per 4 settimane si rende necessaria.

12. Elenco degli specialisti da coinvolgere

<i>Visita specialistica</i>	<i>Indicazioni</i>
Ematologo	Specialista coinvolto in tutte le fasi del percorso assistenziale, dalla diagnosi, alla cura e al follow up.

Radiologo, Cardiologo, Nefrologo, Pneumologo, Angiologo, Patologo, Infettivologo, Trapiantologo	Specialista da coinvolgere su indicazione clinica.
---	--

13. Accesso del paziente

Il paziente di nuova diagnosi viene condiviso con il centro con maggior esperienza, inviando il paziente a visita con gli esami diagnostici previsti, per un confronto sull'informazione del paziente stesso, per la registrazione dei dati essenziali in registro nazionale EPN. Il centro di riferimento provvederà all'inserimento in registro malattie rare del Veneto e a fornire al paziente l'appropriata esenzione e il piano terapeutico. La terapia infusionale potrà essere eseguita presso il centro di residenza del paziente, che provvederà al monitoraggio previsto, sia per i farmaci infusionali che per quelli a somministrazione orale. Il centro di riferimento rimane a disposizione per discutere aspetti particolari, episodi clinici intercorrenti e a rivedere annualmente il paziente stesso.

Le pratiche di assistenza come la richiesta di invalidità civile (età adulta) viene valutata dagli Enti preposti e valutata da caso a caso, in base alla gravità della malattia e alle disabilità che ha determinato.

Per le caratteristiche di patologia cronica che necessita di periodici controlli ospedalieri e che può andare incontro a complicanze a medio e lungo termine, i pazienti affetti da EPN ed il loro nucleo familiare hanno diritto ad accedere ai permessi previsti dalla Legge 104/1992.

13.1. Informazione del paziente

I pazienti vanno edotti del rischio infettivo, emolitico e trombotico, incluso il rischio di BTH in corso di inibitori del complemento. E' opportuno che i pazienti portino con se' una *patient card* o una relazione del centro di riferimento e che venga sollecitato il contatto tra i presidi di Emergenza-Urgenza e i Centri di trattamento in caso di accessi in PS

14. Modalità di diffusione

Alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici).

Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV. Pubblicazione sul sito della REV.

15. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori

- ☐ Valutazione del supporto trasfusionale
- ☐ Indici di emolisi
- ☐ Incidenza di eventi trombotici
- ☐ evoluzione (MDS, LA, aplasia)

16. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Sarà compito del Centro di riferimento regionale in collaborazione con i Centri di Ematologia pianificare gli audit clinici annuali per la verifica della effettiva applicazione della LIDTR e l'analisi

degli scostamenti tra quanto previsto dalla LIDTR e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione.

16.1. Raccolta minima di dati e Centri veneti di riferimento

Dati anamnestici e di base

- ☐ Età di esordio e sintomi
- ☐ Dati anagrafici e storia familiare
- ☐ Emocromo
- ☐ LDH
- ☐ Clone EPN all'esordio
- ☐ Inizio e tipo terapia

Dati legati al singolo controllo clinico

- ☐ Esame emocromocitometrico con conta reticolocitaria
- ☐ LDH, bilirubina, aptoglobina, esame urine completo
- ☐ Eventuale valutazione del clone EPN in citometria a flusso
- ☐ Eventi clinici (EPN, BTH, trombosi, ...)

Centri riconosciuti dalla regione Veneto per la prescrizione della terapia per EPN

Centri di riferimento per le malattie rare, ai sensi della DGR n. 1460/2023:

Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana	UOC Ematologia Treviso
Azienda ULSS 3 Serenissima	UOC Ematologia Mestre
Azienda ULSS 7 Pedemontana	UOC Oncoematologia Bassano
Azienda ULSS 8 Berica	UOC Ematologia Vicenza
Azienda Ospedale Università di Padova	UOC Ematologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	UOC Ematologia

17. Bibliografia

1. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995 Nov 9;333(19):1253-8
2. Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, Burrows EA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis*. 2000 May-Jun;30(3):103-17.
3. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007 Dec 1;110(12):4123-8.
4. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):1840-7.
5. Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, Tagliaferri E, Di Bartolomeo E, Iori AP, 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*. 2010 Jun;95(6):983-8.
6. Borowitz MJ, Craig FE, Diguseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010 Jul;78(4):211-30.
7. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015 Sep 10;373(11):1032-9.
8. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019 Feb 7;133(6):540-549.
9. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, 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.
10. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019 Jun 14;10:1157.
11. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020 Jul;99(7):1505-1514.
12. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1304-1309.
13. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3

- randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021 Jan 1;106(1):230-237.
14. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1028-1037.
 15. de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022 Sep;9(9):e648-e659.
 16. Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee LW, Piatek C, Nishimura JI, et al.; ALXN2040-PNH-301 Investigators. 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 Dec;10(12):e955-e965.
 17. Girmenia C, Barcellini W, Bianchi P, Di Bona E, Iori AP, Notaro R, et al.; Scientific committee of the Associazione Italiana Emoglobinuria Parossistica Notturna (AIEPN). Management of infection in PNH patients treated with eculizumab or other complement inhibitors: Unmet clinical needs. *Blood Rev*. 2023 Mar;58:101013.
 18. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, Nur E, Yenerel MN, Barcellini W, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2024 Jun 25
 19. Röth A, He G, Tong H, Lin Z, Wang X, Chai-Adisaksoha C, 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 Jun 17.
 20. de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024 Mar 14;390(11):994-1008.
 21. Notaro L, Luzzatto L. Breakthrough hemolysis in PNH with proximal or terminal complement inhibitors. *N Engl J Med* 2022;387:160-166
 22. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *Am J Transplant* (2017) 17(9):2481-4.
 23. Konar M, Granoff DM. Eculizumab treatment and impaired opsonophagocytic killing of meningococci by whole blood from immunized adults. *Blood* (2017) 130(7):891-9.
 24. Galli N, Pettine L, Panigada M, Daprai L, Suriano G, Grancini A, Barcellini W, Fattizzo B. Non-capsulated NEISSERIA meningitidis sepsis in a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient treated with ravulizumab: case report and review of the literature. *Front Immunol*. 2023 Oct 2;14:1269325.
 25. Rondelli T, Risitano AM, Peffault de Latour R, Sica M, Peruzzi B, Ricci P, Barcellini W, Iori AP, Boschetti C, Valle V, Frémeaux-Bacchi V, De Angioletti M, Socie G, Luzzatto L,

- Notaro R. Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2014 Feb;99(2):262-6.
26. Fattizzo B, Versino F, Barcellini W, Breakthrough Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Throughout Clinical Trials: From Definition to Clinical Practice, *Blood* 146, no.4(2025):411–421
27. Gerber GF, DeZern AE, Chaturvedi S et al. A 15-year, single institution experience of anticoagulation management in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients on terminal complement inhibition with history of thromboembolism. *Am J Hematol* 2022; 97: E59-E62.
28. Dragoni F, Chiarotti F, Iori AP et al. Antithrombotic therapy with rivaroxaban in five patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and thrombotic events. *Thromb J* 2018; 16: 26
29. Gurnari C, Awada H, Pagliuca S et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-related thrombosis in the era of novel therapies: a 2043 patient/years analysis. *Blood* 2024. doi:10.1182/blood.2024023988.

Nota: Data l'imminente commercializzazione degli inibitori prossimali del complemento (Danicopan, Iptacopan) si renderà necessaria revisione della presente LIDTR nel caso le indicazioni d'uso stabilite da AIFA dovessero risultare in contrasto con quanto descritto sopra.

Contatti utili

Dr. Eros Di Bona, UOC Oncoematologia, AULSS7 Pedemontana, eros.dibona@aulss7.veneto.it