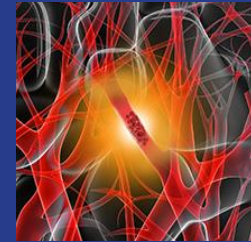
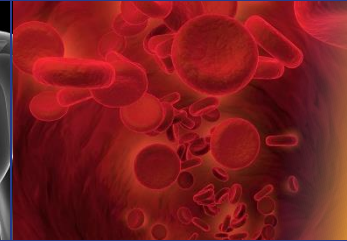


PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ

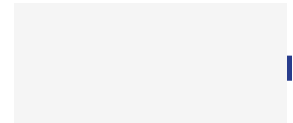


PNH NEDİR?

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri;

- PNH, PIG-A geninde somatik mutasyon sonrası gelişen, kronik kompleman aracılı intravasküler hemoliz ile seyreden klonal bir hematolojik hastalıktır.

*PIG-A : Fosfatidilinositolglikan-A
1.Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253-1258



PNH: NE DEĞİLDİR?

- Paroksizmal değildir^{1,2}
 - PNH, akut paroksizmal ataklarla seyreden kronik hemolize yol açar
- Yalnızca **noktürnal** değildir³
 - PNH hastalarında günün herhangi bir saatinde aralıklı hemolitik epizodlar görülebilir
- Her zaman hemoglobinüriye yol açmaz³
 - Hastaların %75 kadarı hemoglobinüri olmaksızın karşımıza çıkarlar⁴

1. Rother RP, et al. *Nat. Biotechnol.* 2007;25(11):1256-1264.

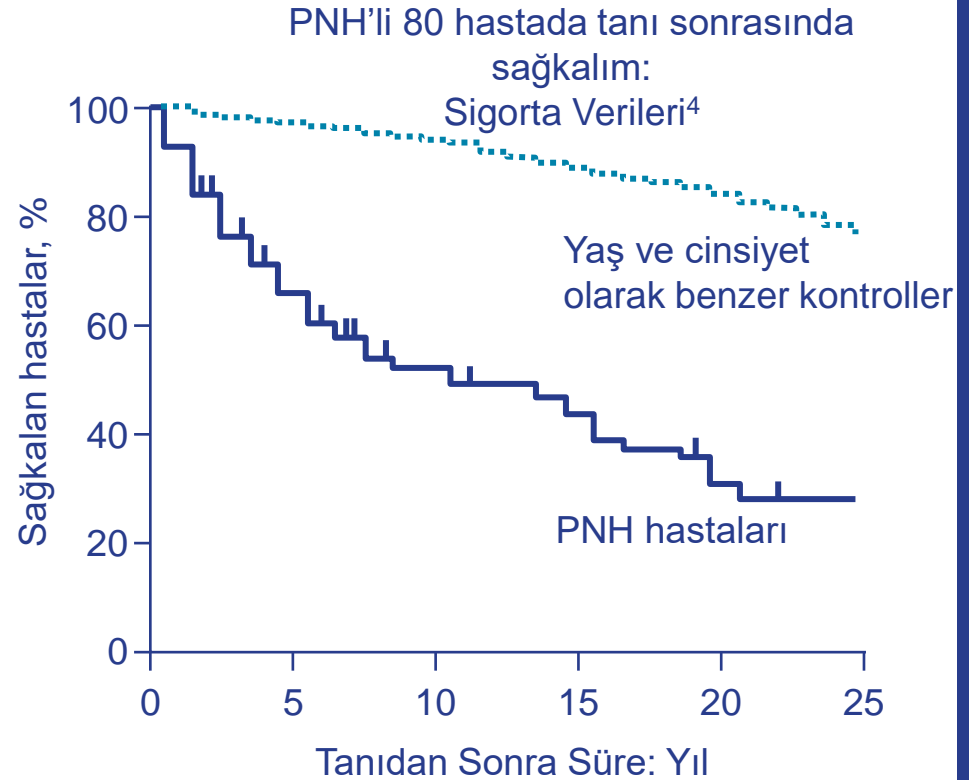
2. Hill A, et al. *Br. J. Haematol.* 2007;137(3):181-192.

3. Brodsky RA. *Hematology - Basic Principles and Practices.* 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427

4. Parker C, et al. *Blood.* 2005;106(12):3699-3709.

PNH MORBİDİTE VE ERKEN MORTALİTEYE YOL AÇAR

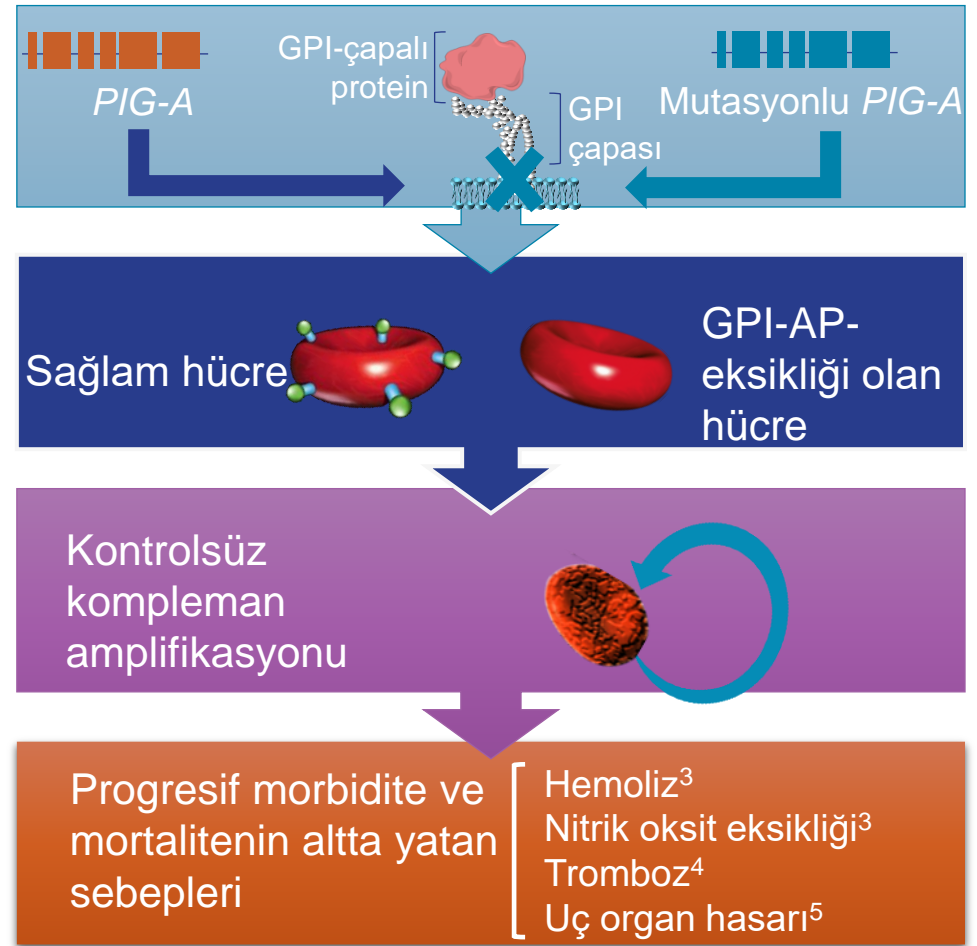
- Prevalans: 15.9/milyon¹
- Tanı sırasında medyan yaş: 30'lu yaş başları^{2,3}
- PNH hastalarının %35'i en iyi destekleyici tedaviye rağmen tanıyı izleyen 5 yılda ölmektedir⁴
- Progresif hastalık: kronik, kompleman-aracılı hemoliz ile karakterizedir²⁻⁴



1. Hill A, et al. *Blood*. 2006;108(11): 290a.
2. Nishimura JI et al. *Medicine*. 2004;83:193-207.
3. Socié G, et al. *Lancet*. 1996;348(9027):573-577.
4. Hillmen P, et al. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-1258.

PNH PATOGENEZİ

1. *PIG-A* mutasyonları glikozilfosfatidilinositol (GPI) çapalarının üretimini engeller¹
2. Hücre yüzeyinde GPI-çapa proteinleri eksprese edilmez (GPI-AP): buna yaşamsal önem taşıyan kompleman regülatörleri CD55 ve CD59 dahildir¹
3. Kompleman regülatörlerinin yokluğu kontrolsüz kompleman amplifikasyonuna neden olur²
4. Kontrolsüz kompleman amplifikasyonu PNH'de yaşamsal tehlike doğuran sonuçlara yol açar²



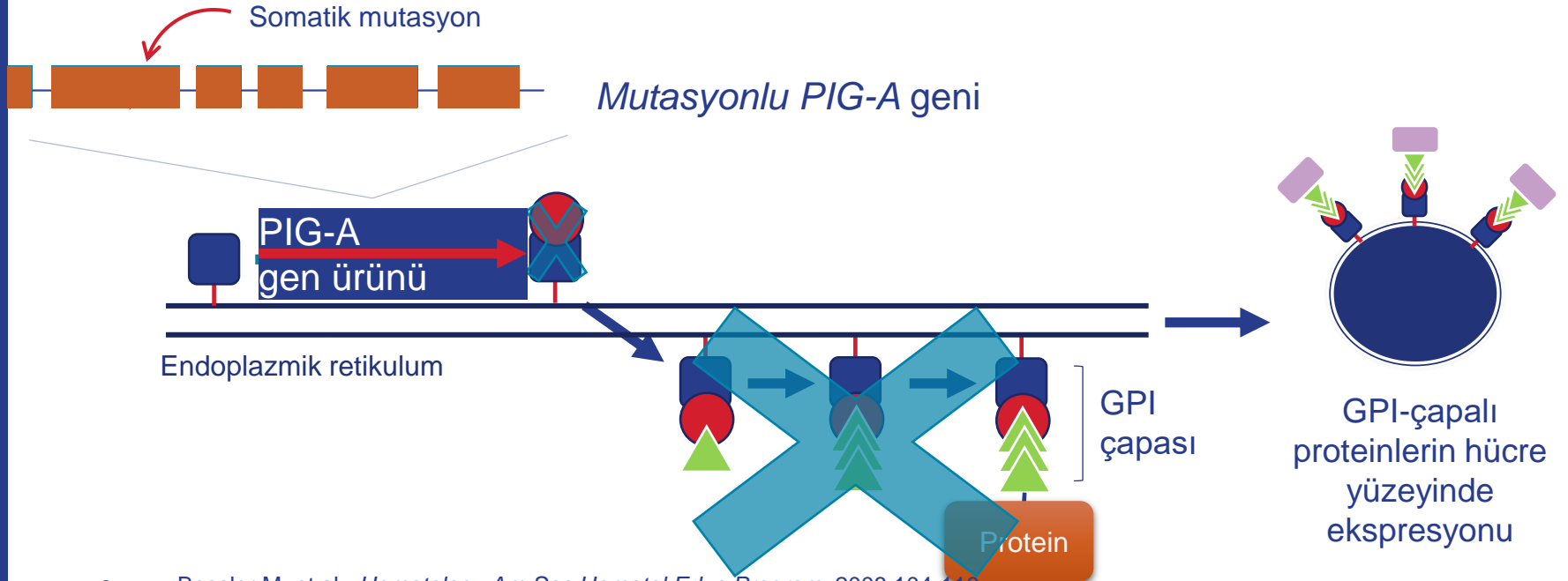
PIG-A, fosfatidilinositol glikon komplemantasyon sınıf-A

1. Brodsky RA. *Hematology - Basic Principles and Practices*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427.

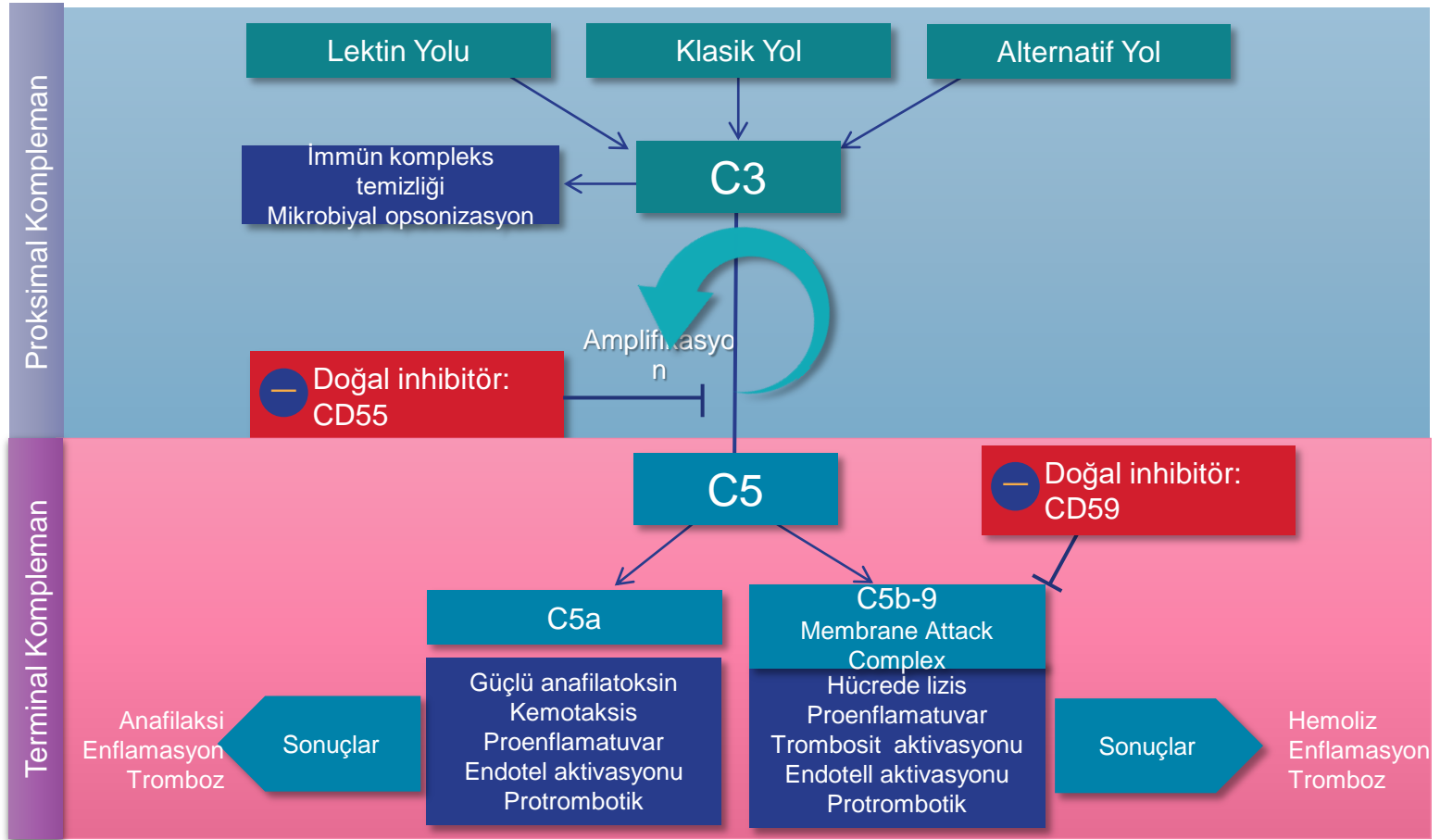
2. Kelly R, et al. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911-921. 3. Rother RP, et al. *JAMA*. 2005;293(13):1653-1662. 4. Hill A, et al. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996. 5. Bessler M, et al. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:104-110.

PNH'daki Defekt: PIG-A Mutasyonları

- *PIG-A* GPI sentezinin ilk aşamaları için gereken gen ürünlerinden birini kodlar
- *PIG-A* genindeki somatik mutasyonlar GPI sentezini bozar
 - PNH'li hastalarda 180'den fazla mutasyon saptanmıştır; bunların çoğu GPI üretiminin tamamen kaybolmasına yol açarken, bazıları ekspresyonu azaltır
 - *PIG-A* geni X-geçişlidir ve inaktivasyon için yalnızca bir mutasyon gerekir



Kompleman Aktivasyonu Kontrol Altındadır¹⁻³



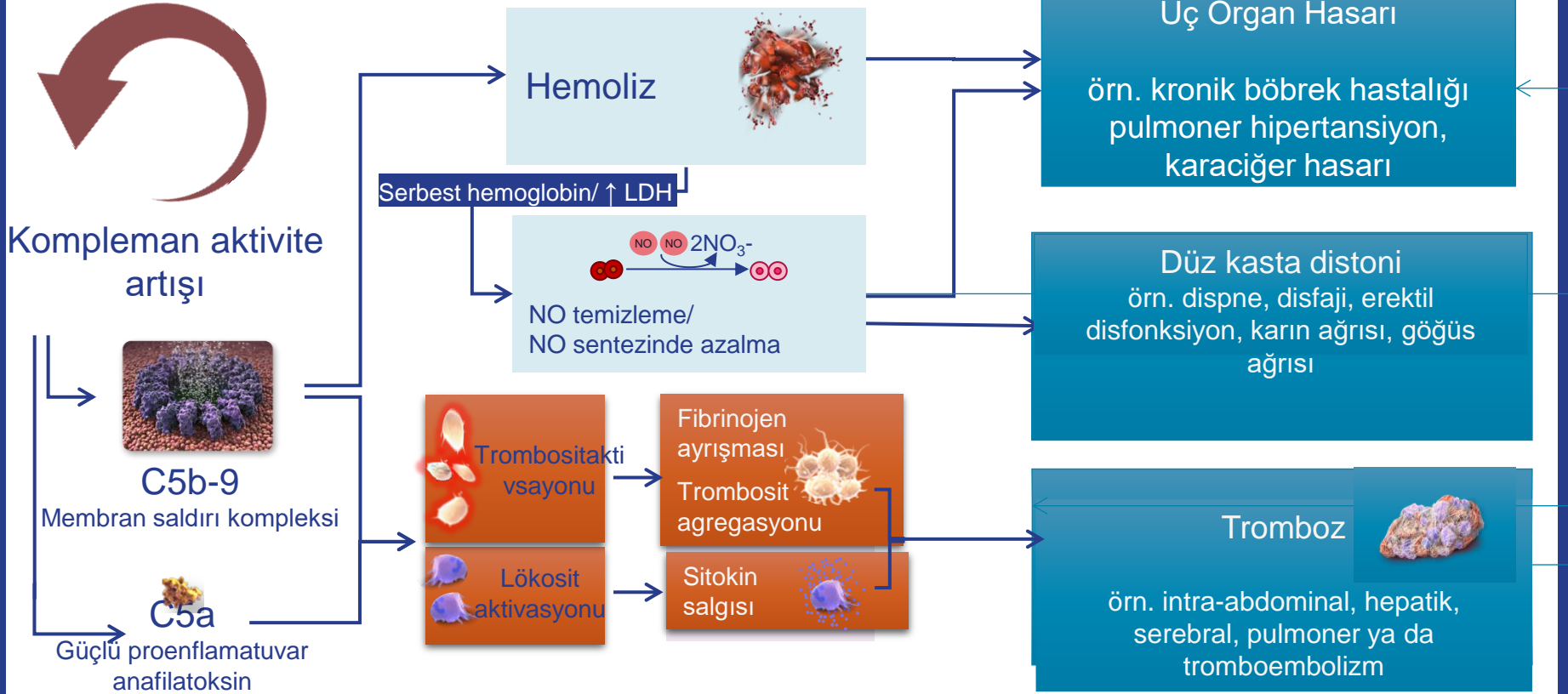
1. Walport MJ. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1058-1066.
2. Murphy KM. *Janeway's Immunobiology.* 8th ed. New York, NY: Garland Science; 2012:37-73.
3. Kelly R, et al. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911-921.

Kompleman Aktivasyonu Ve Sonuçları

KOMPLEMANIN GÜÇLENMESİ¹

KOMPLEMAN DİSREGÜLASYONUNUN ETKİSİ¹⁻³

PROGRESİF MORBİDİTE VE MORTALİTE SEBEBİ²⁻⁶

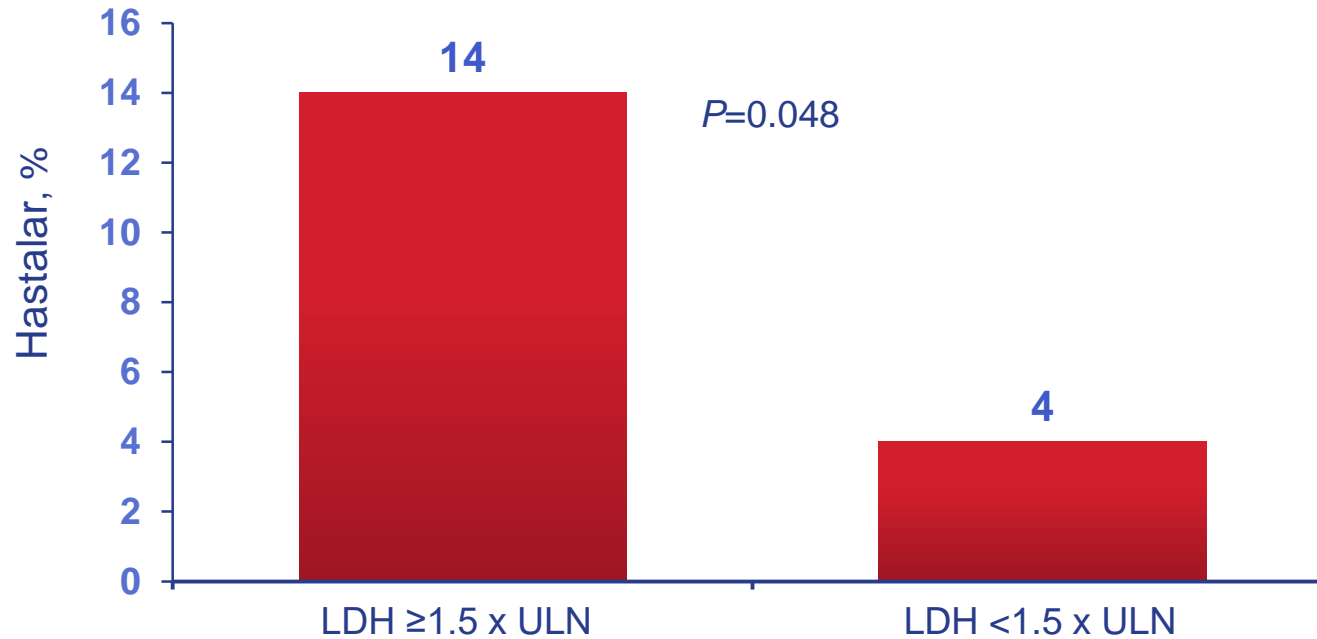


NO, nitrik oksit; LDH, laktat dehidrojenaz

HEMOLİZ ERKEN MORTALİTEYLE İLİŞKİLİDİR

- Tanı sırasında varolan hemoliz, yaşamsal tehlike doğuran tromboz, olumsuz yaşam kalitesi ve mortaliteyle ilişkilidir

Güney Kore Ulusal PNH Veritabanına Göre Mortalite (N=286)



NÜS, normal üst sınır.

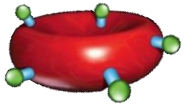
Kim JS, et al. *Blood*. 2010;116(21) Abstract 4241.

PNH'DEKİ MORBİDİTE VE MORTALİTENİN SEBEBİ KRONİK HEMOLİZDİR

Normal RBC'ler terminal kompleman inhibitörlerinden oluşan bir kalkan ile kompleman saldırısından korunur¹



Kompleman aktivasyonu¹



Sağlam RBC

Bu koruyucu kompleman inhibitör kalkanının yokluğunda, PNH'deki RBC'ler parçalanır¹



Hemoliz²



Serbest Hb/YüksekLDH

Azalmış NO

Tromboz¹

Renal yetmezlik³

Pulmoner hipertansiyon²

Karın ağrısı⁴

Dispne⁵

Sağkalım Üzerinde Belirgin Etki

Disfaji⁶

Yorgunluk⁶

Hemoglobinüri⁶

Eretil disfonksiyon⁶

Morbiditye Üzerinde Belirgin Etki

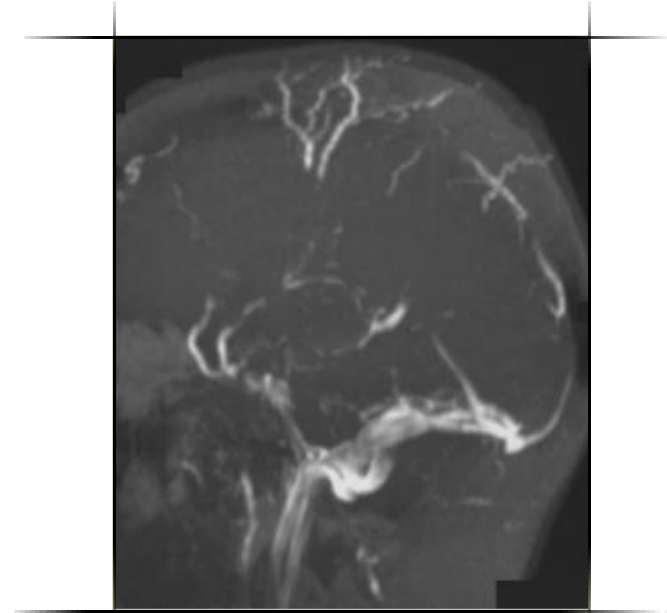
Hb, hemoglobin; LDH, laktat dehidrojenaz.

1. Brodsky RA. *Hematology - Basic Principles and Practices*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427.

2. Rother RP, et al. *JAMA*. 2005;293(13):1653-1662. 3. Hillmen P, et al. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553-559. 4. Lee JW, et al. *Haematologica*. 2010;95(suppl 2):Abstract 506. 5. Hill A, et al. *Br J Haematol*. 2010;149(3):414-425. 6. Hill A, et al. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181-192.

PNH'de Tromboz Vücutta Herhangi Bir Bölgede Görülebilir

- Sık etkilenen bölgeler arasında intra-abdominal ve serebral venler de bulunur¹
 - Hepatik ven (Budd-Chiari sendromu) tutulumu hastaların %7.25-25'inde görülür
 - Alt ekstremitelerde derin ven trombozu hastaların yaklaşık %33'ünde görülür
 - Arteriyel tromboz insidansı (serebral ve koroner arterler) artmıştır
- Hastaların %43'e varan bölümünde görülür²
- Bilinen sebeplere bağlı PNH ölümlerinin %40-67'sinden sorumludur²
- İlk trombotik olay (TO) ölümcül olabilir²
 - İlk olay ölüm riskini 5-10 kez arttırır
- Antikoagulasyon tedavide yeterli değildir^{1,2}



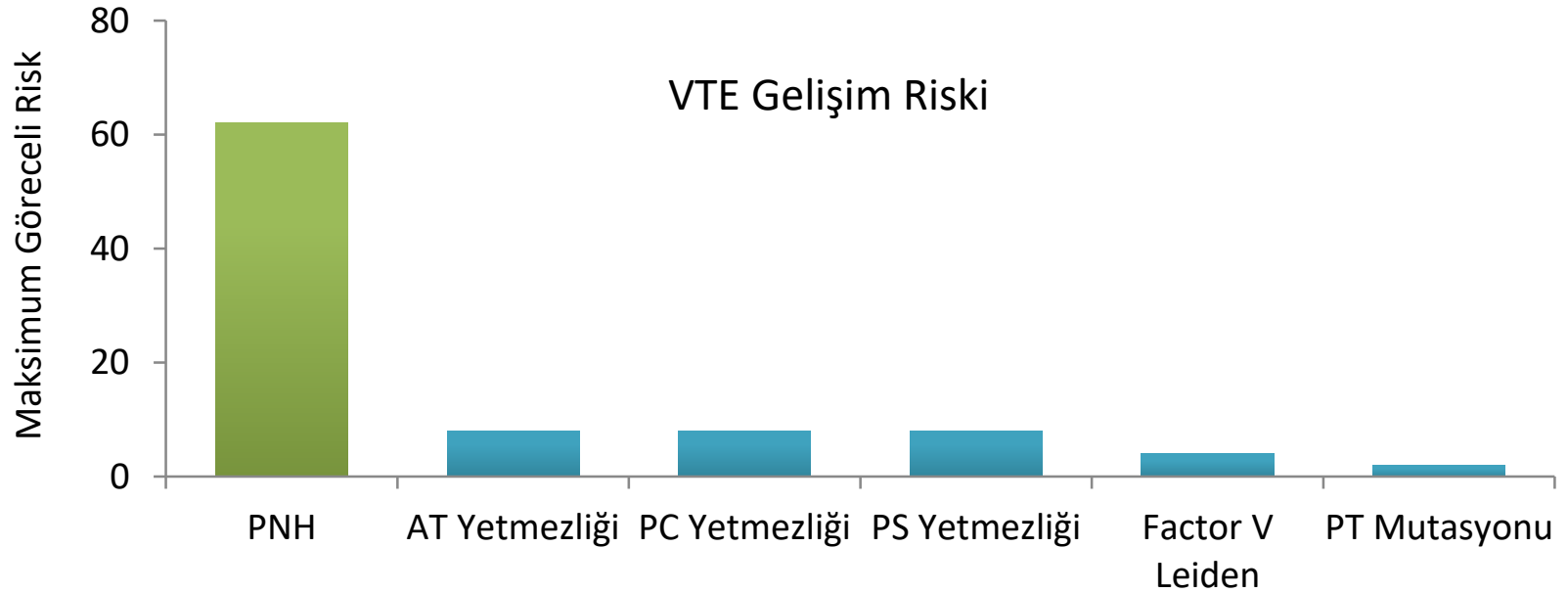
PNH'li hastanın manyetik rezonans anjiyografisinde superior sagittal sinüs trombozu ile birlikte kolateral oluşumu görülmektedir. ¹

TE, thrombotik olay.

1. Hill A, et al. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996.

2. Hillmen P, et al. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128.

Diğer Trombofili Nedenleri İle Kıyaslandığında PNH'de TROMBOZ Riski Daha Yüksektir

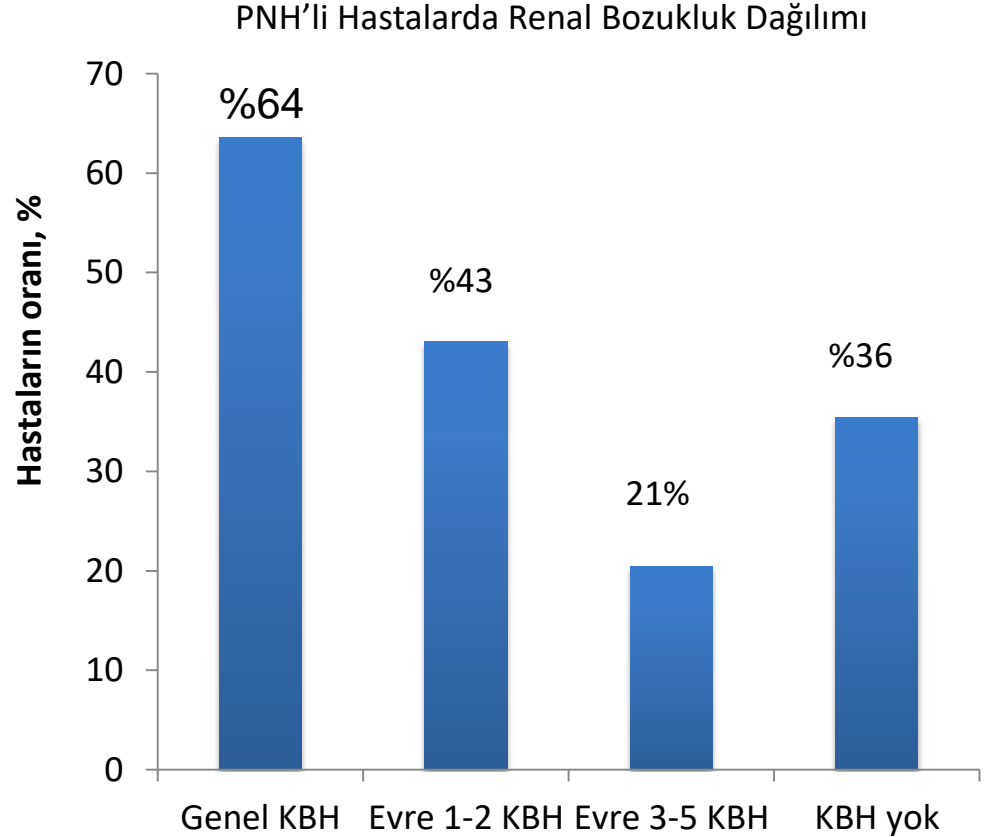


PNH'li hastalardaki göreceli VTE riski, genel popülasyona göre yaklaşık 62 kez daha yüksektir

AT, antitrombin; PC, Protein C; PS, Protein S; PT, Protrombin; VTE, venöz tromboembolizm
VTE event rate (no. per 100 patient-years) is based on 105 VTE events in 1683.4 patient-years and a VTE rate in the general population of 0.001 per year.
McKeage K. Drugs. 2011;71:2327-2345.

PNH'de Kronik Böbrek Hastalığı

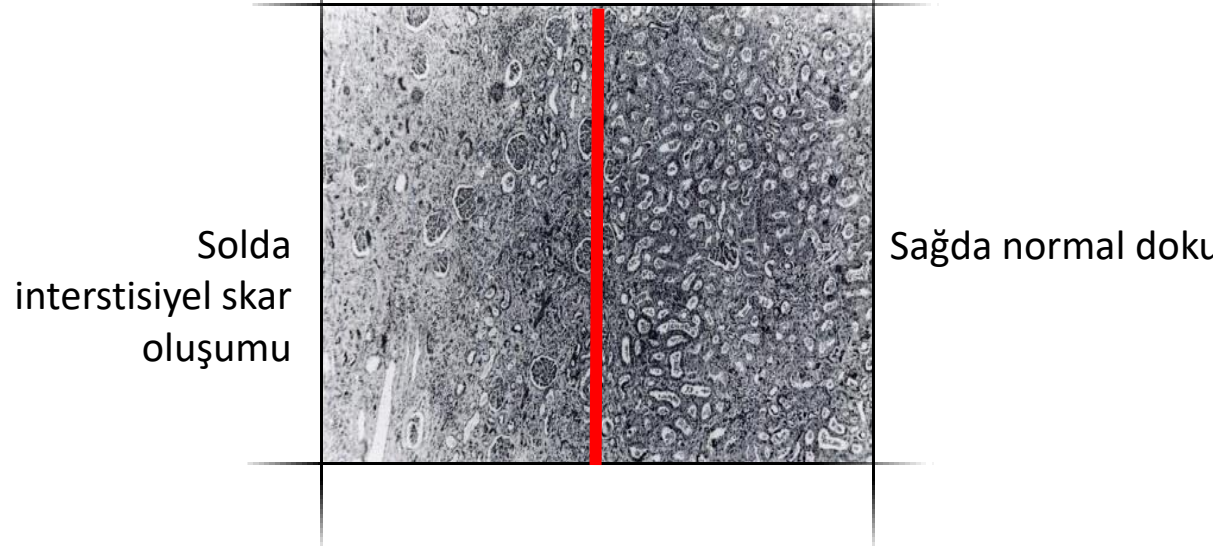
- PNH'li hastaların %64'ünde evre 1-5 KBH görülür
 - %21'inde evre 3-4 KBH ya da renal yetmezlik (evre 5) vardır
 - Minimal transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda da benzer bozukluk dağılımı vardır
- PNH ile bağlantılı ölümlerin %8-18'i böbrek yetmezliğine bağlıdır



Renal Hasar Kontrolsüz Kompleman Aktivasyonundan Kaynaklanır

- PNH hastalarında kompleman aracılı hemoliz ve hücreden bağımsız plazma hemoglobini böbrek hasarına neden olur^{1,2}
- Klinik çalışma programlarındaki hastaların %27'sinde major klinik olay görülmüştür³
 - Yaklaşık her 5 hastadan 1'inde PNH tanısını izleyen 10 yıl içinde KBH tanısı konulmuştur
 - 65 yaş üzerindeki hastaların %66'sında evre 3-5 KBH görülürken bu oran genel popülasyonda %17'dir

PNH Hastasından Alınan Renal Biyopsi Mikrografisinde Vasküler Hasar Görülmektedir²



MRI, manyetik rezonans görüntülemesi.

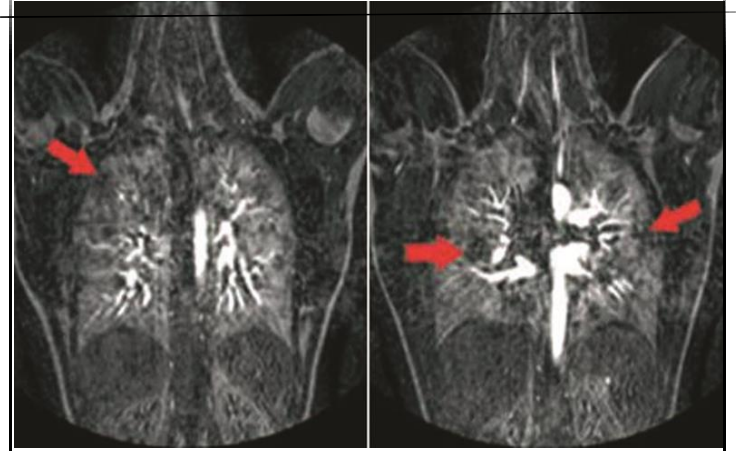
1. Rother RP, et al. *JAMA*. 2005;293(13):1653-1662.

2. Clark DA, et al. *Blood*. 1981;57(1):83-89.

3. Hillmen P, et al. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553-559.

Kronik Kompleman Aktivasyonundan Kaynaklanan Pulmoner Hipertansiyon

- Vasküler direnç artışı ve kardiyak disfonksiyon ile birlikte pulmoner hipertansiyon (PHT) meydana gelir
 - PNH'li hastalarda PHT, hemoliz ile birlikte pulmoner emboliden kaynaklanabilir.
- Güncel TE kanıtı bulunmayan PNH'li 10 hastanın 6'sının akciğer MRI analizleri çoklu perfüzyon defektleri ortaya çıkarmıştır.
 - 10 hastanın 2'sinde daha önce klinik tromboz kanıtı vardır
 - 10 hastanın 8'sinde, sağ ventriküler ejeksiyon fraksiyonlarında (RVEF) normalin altında hafif bir azalma vardır
- PNH'li hastaların %47'sinde PHT vardır
- Laboratuvar değerlendirmeleri aşağıdakilerin yükseldiğini gösterir
 - LDH
 - NO tüketimi
 - NT-proBNP



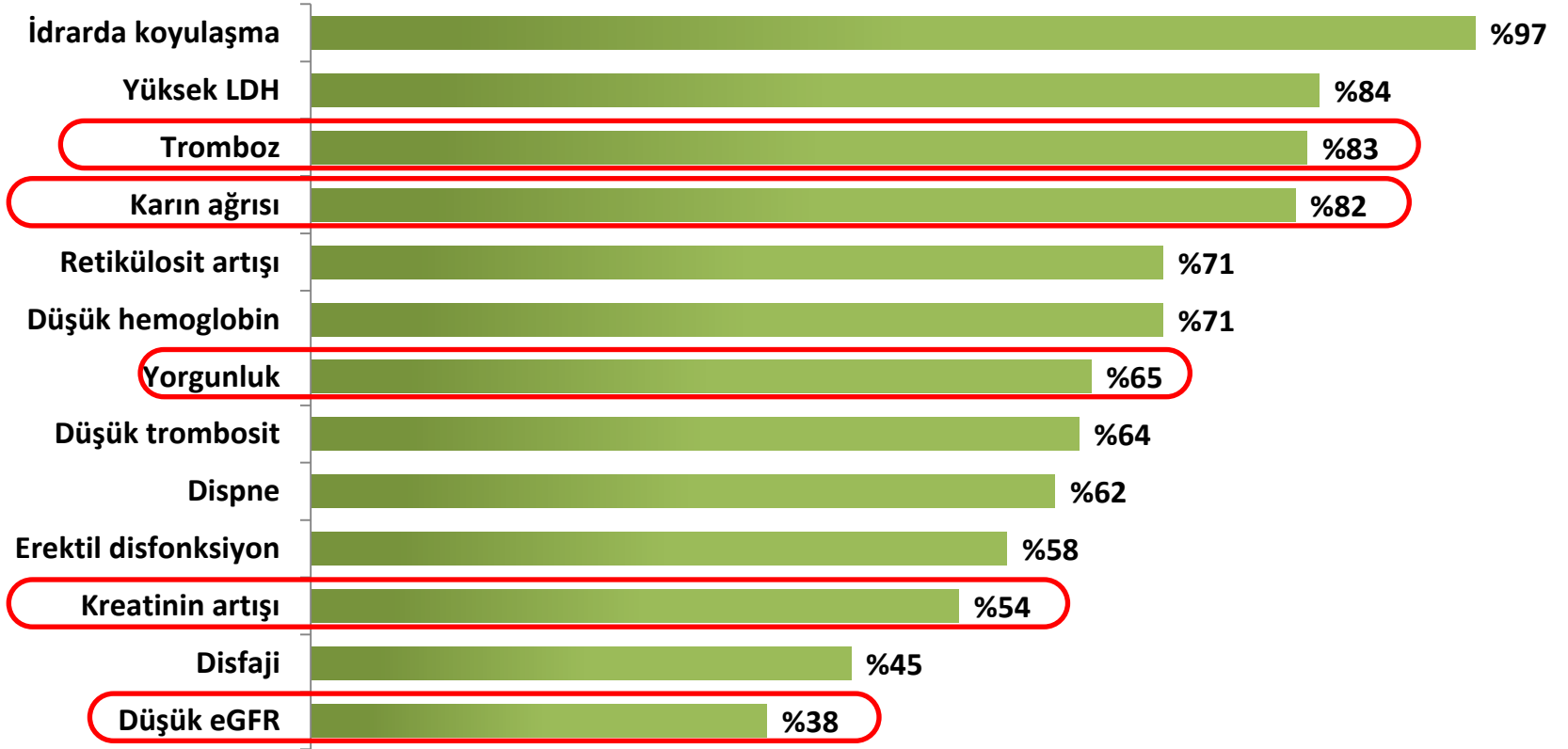
Oklar perfüzyon bozukluğundan ötürü koyu olan bölgeleri göstermektedir

PNH TEST ENDİKASYONLARI YÜKSEK RİSKLİ HASTA GRUBU

PNH Tanısı Güçlük Yaratabilir

- Pek çok farklı bulgu/belirti PNH kuşkusu doğurabilir

Yüksek Riskli Durumlarda PNH Kuşkusu Uyandıran Semptomlar ve Sıklıkları*



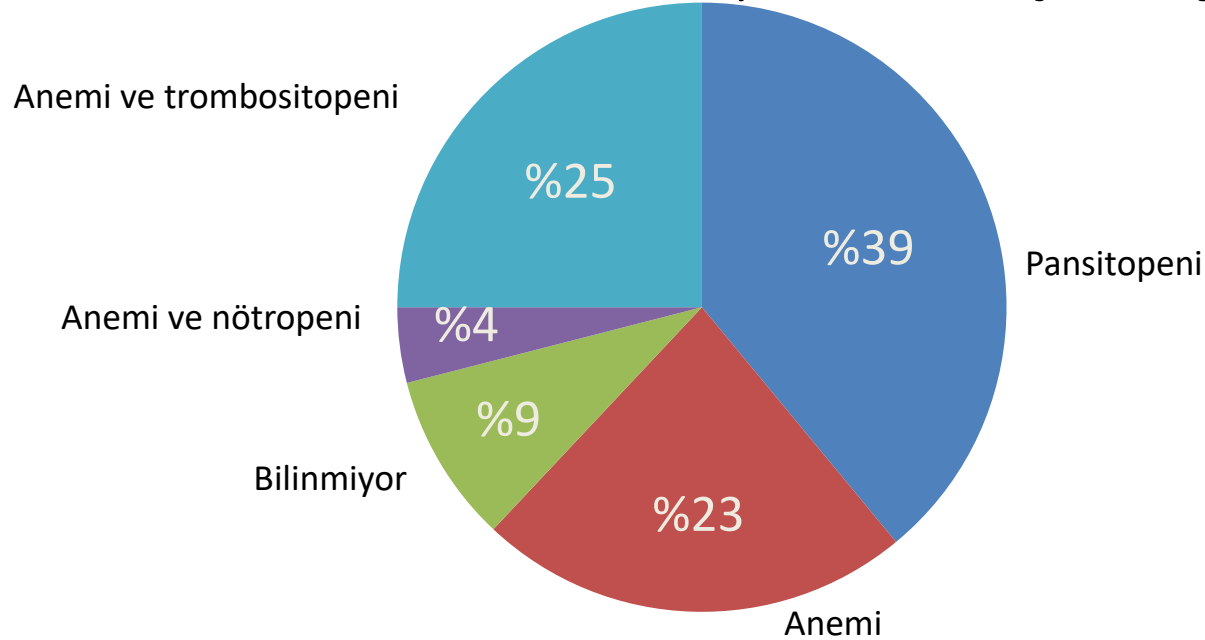
*Dahil edilen yüksek riskli durumlar: aplastik anemi, Coombs-negatif hemolitik anemii, hemoglobinüri, refrakter anemi-miyelodisplastik sendrom (RAMDler), açıklanamayan sitopeniler, açıklanamayan tromboz

Kaynak: Alexion Global Behavior and Perception Market Research Study in 5 EU Countries; August 2014

P10/P10a Aşağıdaki bozukluklara/lab değerlerine sahip olan hastalarda hangi semptomların PNH kuşkusu doğurduğunu lütfen belirtiniz. Her bozukluk için lütfen PNH kuşkusu doğuran en az bir semptom seçiniz.

Sitopeniler Altta Yatan Kemik İliği Disfonksiyonunu Gösterir Ve PNH İçin Kuşku Uyandırır¹

PNH'li hastaların %91'i Sitopenilerle Karşımıza Çıkar²



- Sitopenisi olan ve tedaviye yanıt vermeyen veya hemoliz, refrakter demir yetmezliği anemisi veya trombozu olan hastalar PNH için test edilmelidir^{1,3}


1. Borowitz MJ, et al; Clinical Cytometry Society. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(4):211-230.

2. de Latour RP, et al. *Blood.* 2008;112(8):3099-3106.

3. Parker C, et al; International PNH Interest Group. *Blood.* 2005;106(12):3699-3709.

Yüksek Riskli Hastalar Kılavuzlarda Tanımlanmıştır


- ICCS ve IPIG aşağıdaki konularda kılavuzlar geliştirmiştir^{1,2}:
 - PNH testi için klinik endikasyonlar
 - PNH tanısı için en duyarlı ve en fazla bilgi sağlayan akım sitometrisi analiziyle ilgili konular



ICCS
International Clinical Cytometry Society

Table 1
Clinical Indications for PNH Testing

Intravascular hemolysis as evidenced by hemoglobinuria or elevated plasma hemoglobin
Evidence of unexplained hemolysis with accompanying:
Iron-deficiency, OR
Abdominal pain or esophageal spasm, OR
Thrombosis (see below), OR
Granulocytopenia and/or thrombocytopenia
Other acquired Coombs'-negative, non-schistocytic, non-infectious hemolytic anemia
Thrombosis with unusual features:
Unusual sites
Hepatic veins (Budd-Chiari syndrome)
Other intra-abdominal veins (portal, splenic, splanchnic)
Cerebral sinuses
Dermal veins
With signs of accompanying hemolytic anemia (see above)
With unexplained cytopenia
Evidence of bone marrow failure:
Suspected or proven aplastic or hypoplastic anemia
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia
Other cytopenias of unknown etiology after adequate workup



International PNH Interest Group

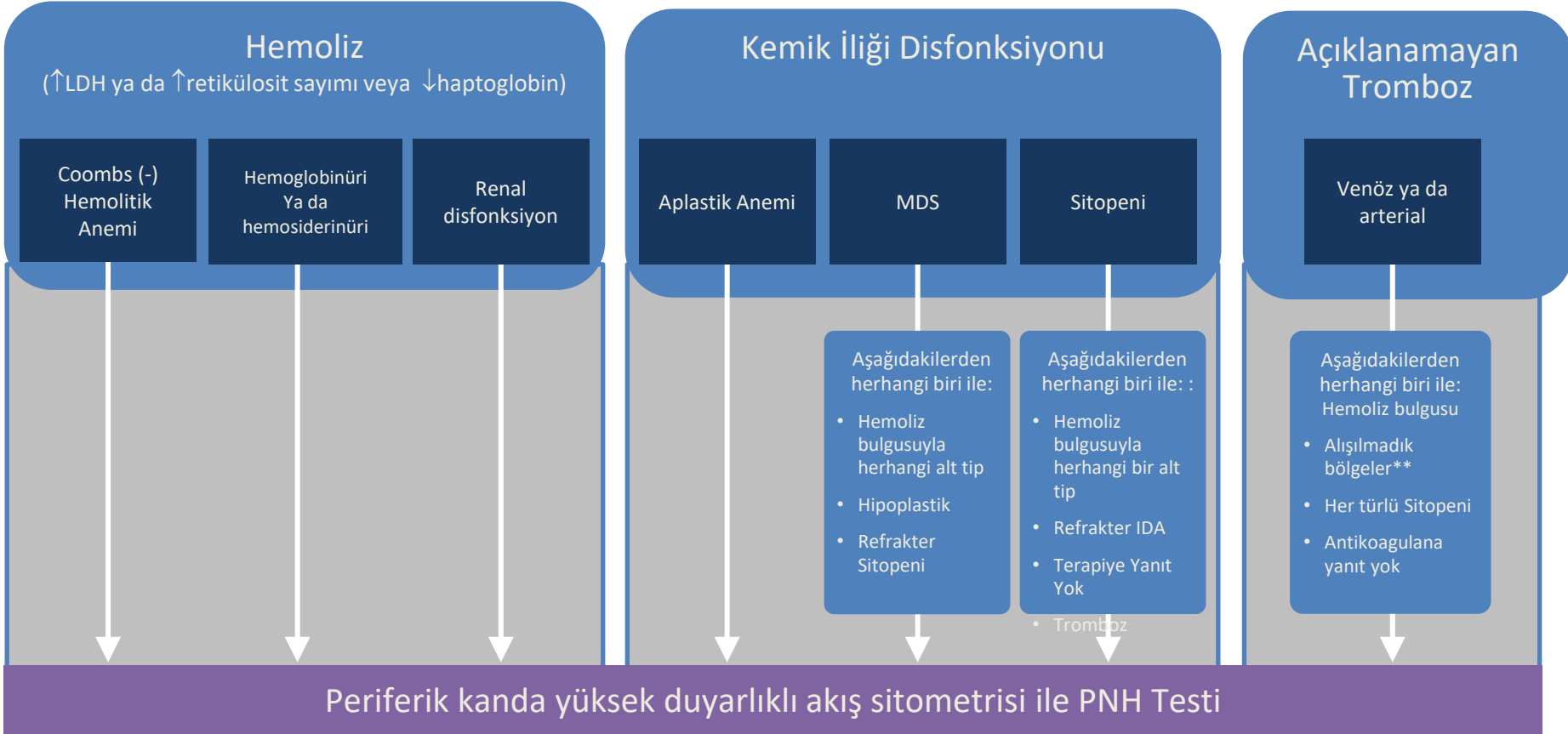
Table 5. Who should be screened for PNH?

- Patients with hemoglobinuria
- Patients with Coombs-negative intravascular hemolysis (based on abnormally high serum LDH), especially patients with concurrent iron deficiency
- **Patients with venous thrombosis involving unusual sites***
 - Budd-Chiari syndrome
 - Other intra-abdominal sites (eg, mesenteric or portal veins)
 - Cerebral veins
 - Dermal veins
- Patients with aplastic anemia (screen at diagnosis and once yearly even in the absence of evidence of intravascular hemolysis)†
- Patients with refractory anemia-MDS†
- Patients with episodic dysphagia or abdominal pain with evidence of intravascular hemolysis

ICCS, Uluslararası Klinik Sitometri Derneği; IPIG, Uluslararası PNH İlgi Grubu.

1. Borowitz MJ, et al; Clinical Cytometry Society. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78(4):211-230.
2. Parker C, et al; International PNH Interest Group. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709.

PNH Riski Olan Hastaların Belirlenmesi



IDA, demir eksikliği anemisi

*Anemi, nötropeni, trombositopeni, ya da pansitopeni.

**Alışılmadık bölgeler: Hepatik venler (Budd-Chiari sendrom), diğer intra-abdominal venler (portal, splenik, splanknik), serebral sinüsler ve dermal venler.

Rother RP, et al. *JAMA*. 2005;293:1653-1662. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinüri. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427. Borowitz MJ, et al; for Clinical Cytometry Society. *Cytometry Part B*. 2010;78B:211-230.

2 Parker C, et al; for International PNH Interest Group. *Blood*. 2005;106:3699-3709. Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:93-103. Dolezel Z, et al. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:1177-1179. Rachidi S, Musallam KM. *Eur J Intern Med*. 2010;21:260-267. Hillmen P, et al. *Am J Hematol*. 2010;85:553-559. Ballarín J, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3408-3411. Sharma VR. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11:1-11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes. Version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf. Brodsky RA. *Blood*. 2009;113:6522-6527. Peffault de Latour R, et al; on behalf of the French Society of Hematology and the French Association of Young Hematologists. *Blood*. 2008;112:3099-3106. Mohanty BD, De Castro CM. *Am J Med*. 2012;125:243-245. Meyers G, Parker CJ. *Int J Hematol*. 2003;77:125-132. Hill A, et al. *Blood*. 2013;121:4985-4996. Brodsky A, et al. *Exp Hematol Oncol*. 2012;1:26.

0

PNH İçin Standart Test Prosedürü

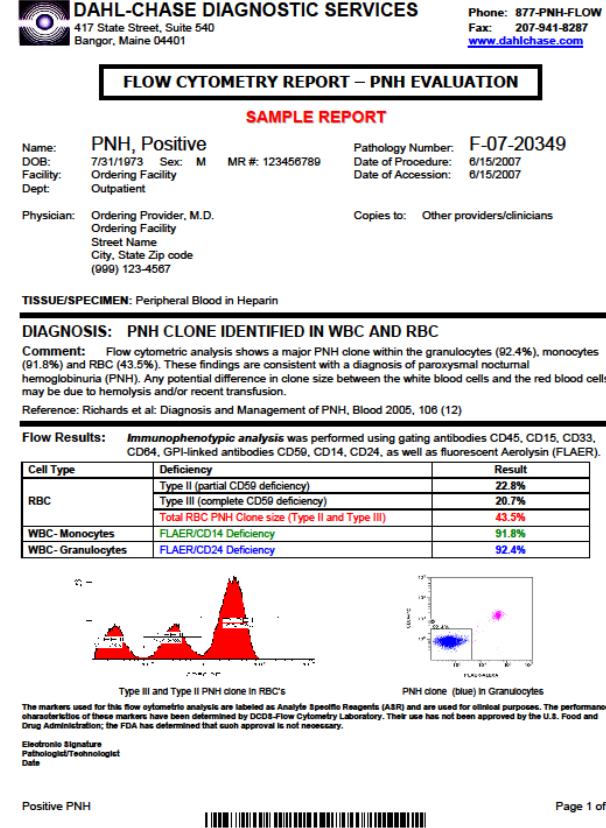
Dođru testin kořulları

- Periferik kan hücrelerinde akım sitometrisi analizi gerçekleştirin
- Granüositleri ve en az 1 diğer hücre tipini deđerlendirin: RBC ve/veya monosit
- Altın standart testi kullanarak kantitatif sonuç isteyin: yüksek duyarlıklı analiz $\geq 0.01\%$
- Test edilen tüm hücre dizileri için klon büyüklüğünü bildiren rapor isteyin
- GPI-AP'lere karşı 1'den fazla ayıracın kullanılmasını garanti altına alın (örn., CD59 ve CD55)

İyi Tasarlanmış PNH TEST RAPORU ÖRNEĞİ

Temel bilgiler

1. PNH klonu saptandı mı: evet ya da hayır
2. WBC'deki PNH klon büyüklüğü
 - Granüositlerde
 - Monositlerde
3. RBC'deki PNH klon büyüklüğü ile birlikte aşağıdakilerin dağılımı
 - Tip II hücreler
 - Tip III hücreler
 - Total PNH klon büyüklüğü
4. PNH klonu için akım sitometrisi sonuçları mevcut



WBC, lökosit.

Veri kaynağı: Dahl-Chase Diagnostic Services.

Hastada Ciddi Morbidite Ve Erken Mortalite Riskini Saptamak İçin Klinik Semptomları İzleyin

- Klon büyüklüğü her zaman PNH bulgu ve belirtileriyle korelasyon göstermez ^{1,2}
- Hastada morbidite ve erken mortalite riskini belirlemek için kapsamlı klinik değerlendirme yapın³
- PNH'li hastalarınızı her vizitte tekrar değerlendirin³
 - Yaygın semptomlar yaşam kalitesi üzerinde belirgin etkiye yol açar
 - Yaygın semptomlar ciddi morbidite belirtisi olabilir
- Hemoliz bulgu ve belirtilerini yakından takip edin³
 - Klinik bulgu ve belirtilerin eşlik ettiği hemoliz hastada TO riskini gösterir

1. Urbano-Ispizua A, et al. *Haematologica*. 2010;95(suppl 2):Abstract 1022.

2. Schrezenmeier H, et al. *Haematologica*. 2014;99(5):922-929.

3. Lee JW, et al. *Int J Hematol*. 2013;97(6):749-757.

GÜNÜMÜZDE PNH TEDAVİSİ :

PNH sınıflandırması (IPIG 2005'e göre¹)

Klasik PNH

- İnvasküler hemoliz (retikülositler ↑, LDH ↑, indirekt bilirubin ↑, haptoglobin ↓)
- Başka bir kemik iliği anormalliği tanımlanmamıştır
- Eritroid hiperplazili selüler kemik iliği, birlikte non-random karyotipik anormallikler bulunmaz

Bir diğer belirtilmiş kemik iliği hastalığı ortamında PNH

- Klasik PNH'da olduğu gibi hemoliz ve altta yatan kemik iliği anormalliği de belirtilir (eş zamanlı veya önceden)
 - AA
 - MDS
 - Diğer miyelopatiler (örn. miyelofibroz)

Subklinik PNH

- Hemoliz lehine klinik veya laboratuvar kanıt yoktur; çok duyarlı akım sitometre yöntemleri ile küçük GPI-AP'den yoksun popülasyonlar saptanır (sıklıkla AA, RA ortamında)

Geçmişte PNH Tedavi Yaklaşımı

Destekleyici bakım seçenekleri hastalık progresyonunu etkilemez ve hatta ek risk doğurabilir¹

- Transfüzyonlar – aşırı demir yükleme riski
- Antikoagulanlar – pek çok hastada etkili değildir
- Eritrosit desteği – klon genişlemesine yol açabilir ve hemolizi arttırabilir
- Steroidler/androjen hormonları – advers olaylar

PNH'de tek potansiyel küratif tedavi HSCT olmasına karşın, HSCT de ciddi morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir²

- HSCT, transplantasyon sonrası QoL üzerinde belirgin etkiye yol açar³
- PNH hastalarında HSCT sonrası uzun vadeli sonuçları etkileyen başlıca olumsuz faktör GVHD'dir⁴
 - Transplantasyon uygulanan PNH hastalarının yaklaşık %40'ında akut GVHD bildirilmiştir²⁻⁵
 - Transplantasyon uygulanan PNH hastalarının yaklaşık %30-40 kadarında kronik GVHD bildirilmiştir²⁻⁵
- Mortalite 15 yıla kadar izlenen hastalarda bile yüksek kalmayı sürdürebilir⁶

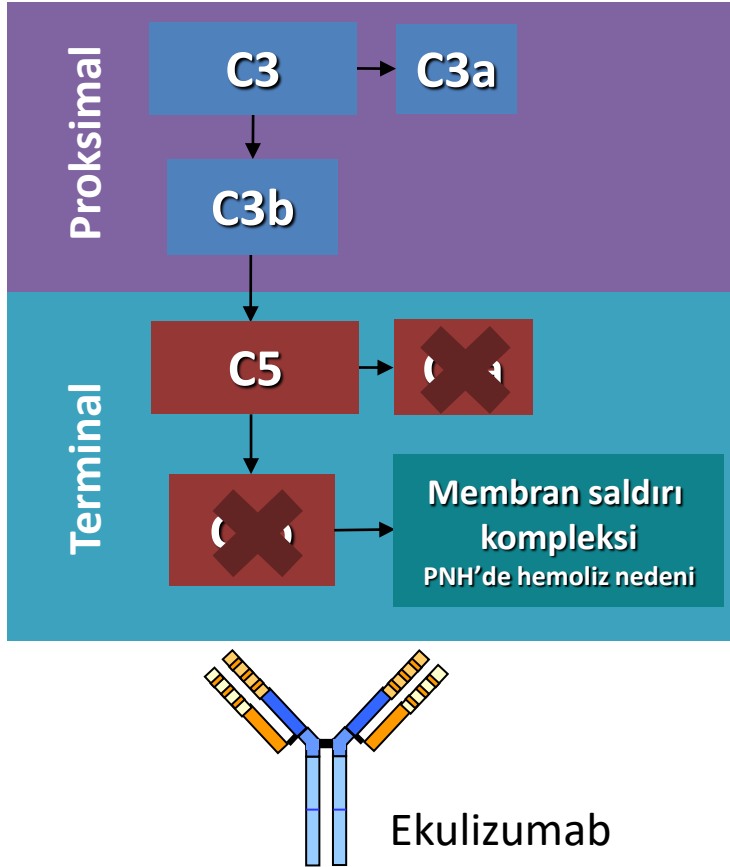
HSCT, hematopoietik kök hücre transplantasyonu; GVHD, graft-versus-host hastalığı

2
6

1. Parker C, et al. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709. 2. de Latour R, et al. *Haematologica*. 2012;97(11):1666-1673. 3. Bieri S, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(12):819-827. 4. Marotta S, et al. *Expert Rev. Hematol*. 2014:1-15. 5. Santarone S, et al. *Haematologica*. 2010;95(6):983-988. 6. Bhatia S, et al. *Blood*. 2007;110(10):3784-3792.

Ekulizumab Terminal Kompleman Aktivasyonunu Bloke Ederek, Kronik Hemolizi Önler

Kompleman Kaskadı^{1,2}



- Ekulizumab C5'e yüksek afiniteyle bağlanır
- Terminal kompleman – C5a ve C5b-9 oluşumu bloke olur²
- Komplemanın proksimal fonksiyonları değişmeden kalır²
 - Zayıf anafilatoksin
 - İmmün komplekslerin temizlenmesi
 - Mikrobiyal opsonizasyon
- Endikasyonlar:³
 - Paroksimal noktürnal hemoglobinüri hastalarda hemolizi azaltmak için
 - Atipik hemolitik üremik sendromlu (aHUS) hastalarda kompleman aracılı trombotik mikroanjyopatinin tedavisi

1. Walport MJ. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1058-1066.

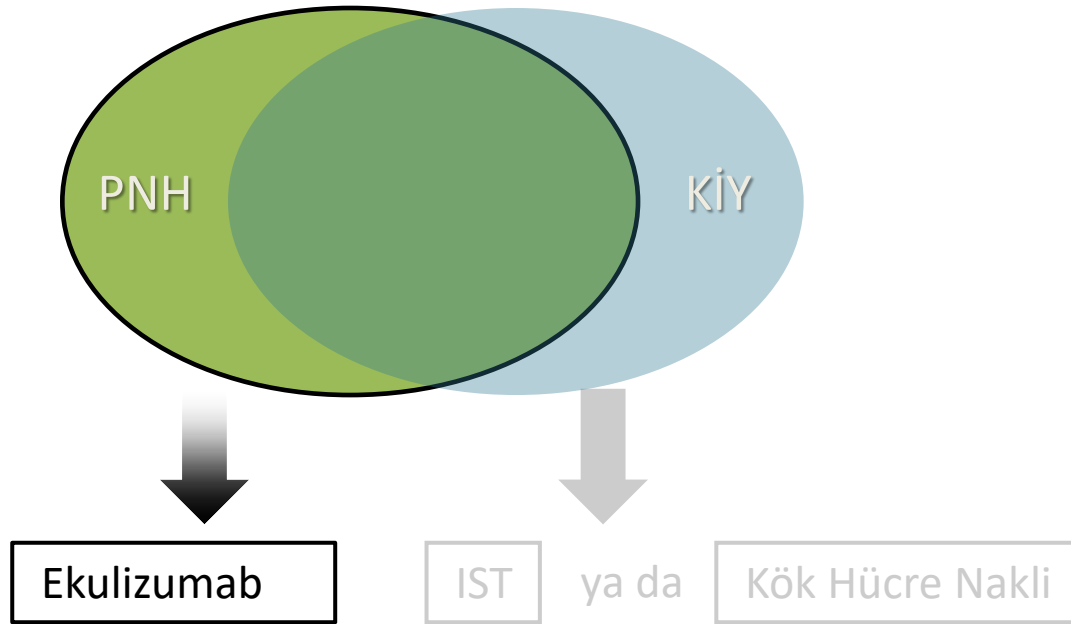
2. Rother RP, et al. *Nat Biotechnol.* 2007;25(11):1256-1264.

3. Soliris [package insert]. Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals; 2014.

PNH Tedavisi

- PNH ve ilişkili semptomları olan hastalarda (örn. yorgunluk, trombozlar), tedavi hemoliz kontrolü üzerinde odaklanmalıdır^{1,2}

Tedavi algoritması



1. Brodsky RA. *Blood*. 2009;113(26):6522-6527. 2. Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-29. 3. de Latour R, et al. *Rev Med Interne*. 2010;31(3):200-207. 4. Luzzatto L, et al. *Br J Haematol*. 2011;153(6):709-720.

Ekulizumab Doz Şeması

| Ekulizumab PNH Erişkin Doz Şeması ¹ | | | | | | | | | | |
|--|------------------------|-----------------|-----|-----|-----|------------|---|-----|---|-----|
| Ön tedavi | | İndüksiyon fazı | | | | İdame fazı | | | | |
| <i>Neisseria meningitidis</i> aşılması indüksiyondan ≥2 hafta önce | Hafta → | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| | Ekulizumab dozu, mg | 600 | 600 | 600 | 600 | 900 | X | 900 | X | 900 |

q14d

- Klinik çalışmalarda tüm hastalara *Neisseria meningitidis* aşısı uygulanmıştır¹
- Eşzamanlı ilaç kullanımına izin verilmiştir
 - Steroidler, immünosupresanlar, anti-pıhtılaşma ilaçları ve hematinekler ²
- Ekulizumab indüksiyon sırasında her 7 günde bir 25-45 dakikalık IV infüzyon ile ve idame sırasında her 14 günde bir uygulanmalıdır¹
- Bazı hastalarda LDH'deki azalmanın korunabilmesi için Ekulizumab dozunun her 12 günde bir ayarlanması gerekir¹

IV, intravenöz.

1. Soliris (ekulizumab) Kısa Ürün Bilgisi. Alexion Europe SAS; 2014.

2. Hillmen P, et al. *N Engl J Med.* 2004;350(6):552-559.

Ekulizumab Tedavisi Uygulanan Hastalarda Advers Reaksiyonlar

Ekulizumab Tedavisi Uygulanan Hastaların $\geq 5\%$ 'inde ve Plaseboya Göre Daha Sık Bildirilen Advers Reaksiyonlar^{1,2}

| Reaksiyon | Hastalar, n (%) | |
|----------------------------|-------------------|----------------|
| | Ekulizumab (n=43) | Plasebo (n=44) |
| Baş ağrısı | 19 (44) | 12 (27) |
| Nazofarenjit | 10 (23) | 8 (18) |
| Sırt ağrısı | 8 (19) | 4 (9) |
| Bulantı | 7 (16) | 5 (11) |
| Yorgunluk | 5 (12) | 1 (2) |
| Öksürük | 5 (12) | 4 (9) |
| Herpes simplex enfeksiyonu | 3 (7) | 0 |
| Sinüzit | 3 (7) | 0 |
| Solunum yolu enfeksiyonu | 3 (7) | 1 (2) |
| Konstipasyon | 3 (7) | 2 (5) |
| Miyalji | 3 (7) | 1 (2) |
| Ekstremitte ağrısı | 3 (7) | 1 (2) |
| İnfluenza benzeri hastalık | 2 (5) | 1 (2) |

- Uzun süreli uzatma fazında en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonudur (her biri hastaların %40'dan fazlasında)³
- Sonuçlara göre uzun süreli ekulizumab tedavisi sırasında kümülatif toksisite gerçekleşmemektedir³

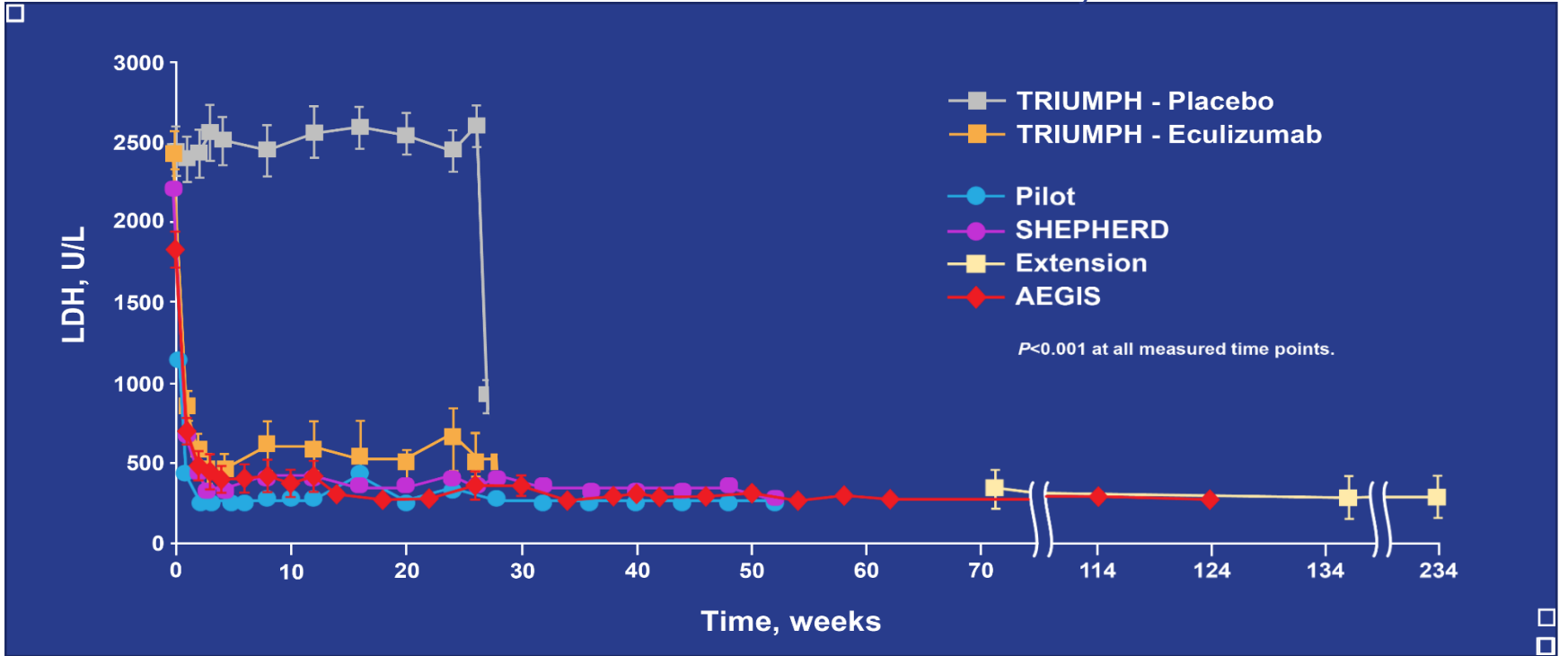
1. Hillmen P, et al. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-1243.

2. Soliris [kullanma talimatı]. Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals; 2014.

3. Hillmen P, et al. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.

Ekulizumab İnvtravasküler Hemolizde Anlamlı Azalma Sağlar

Ekulizumab Tedavisi Sırasında LDH Düzeyleri¹⁻⁴

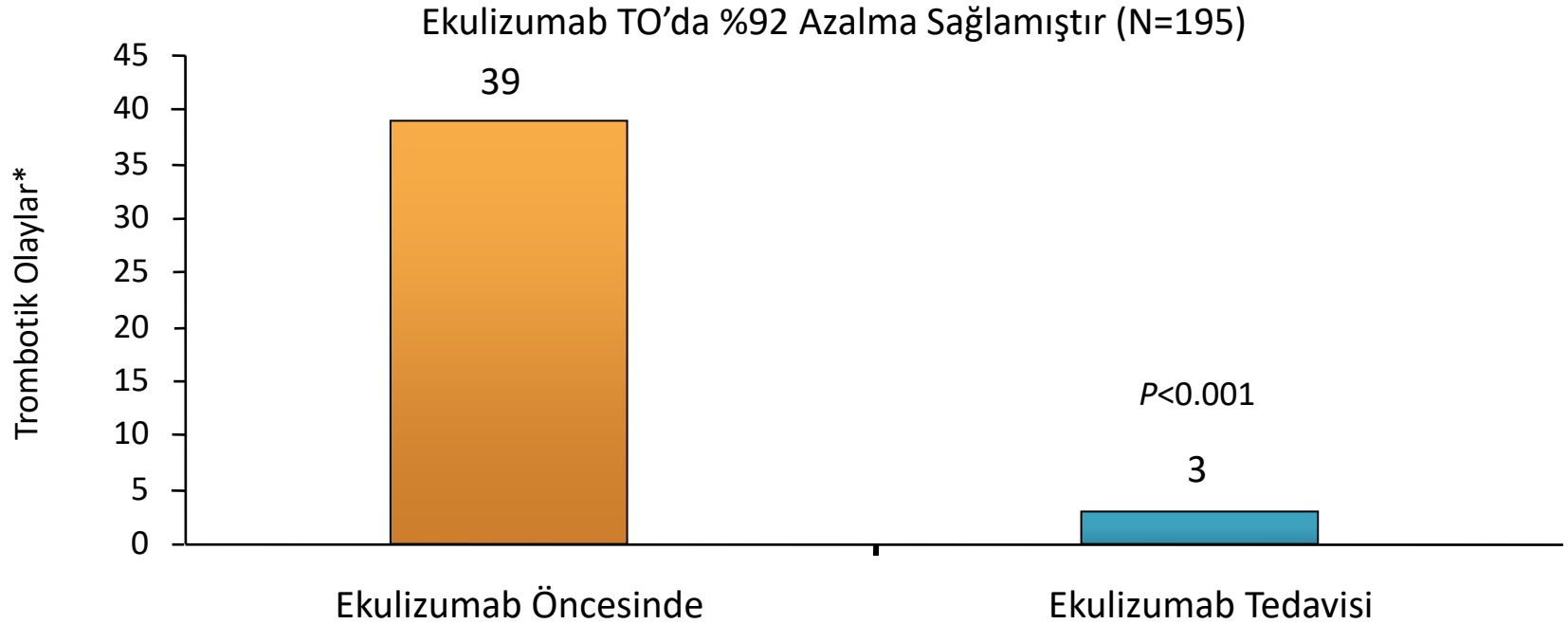


Oklar, TRIUMPH Plasebo hastalarının 26. haftadan sonra ekulizumaba geçiş zamanını gösterir

- Ekulizumab tedavisine başlandıktan 1 ay sonra LDH'de %88 azalma, $P < 0.0001$ ³
 - LDH düzeyindeki azalma 36. ayda korunmuştur

1. Hillmen P, et al. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128.
2. Data on file. Alexion Pharmaceuticals.
3. Hillmen P, et al. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.
4. Socié G, et al. *Blood*. 2007;110:3672.

Ekulizumab Trombotik Olaylarda Anlamlı Azalma Sağlar

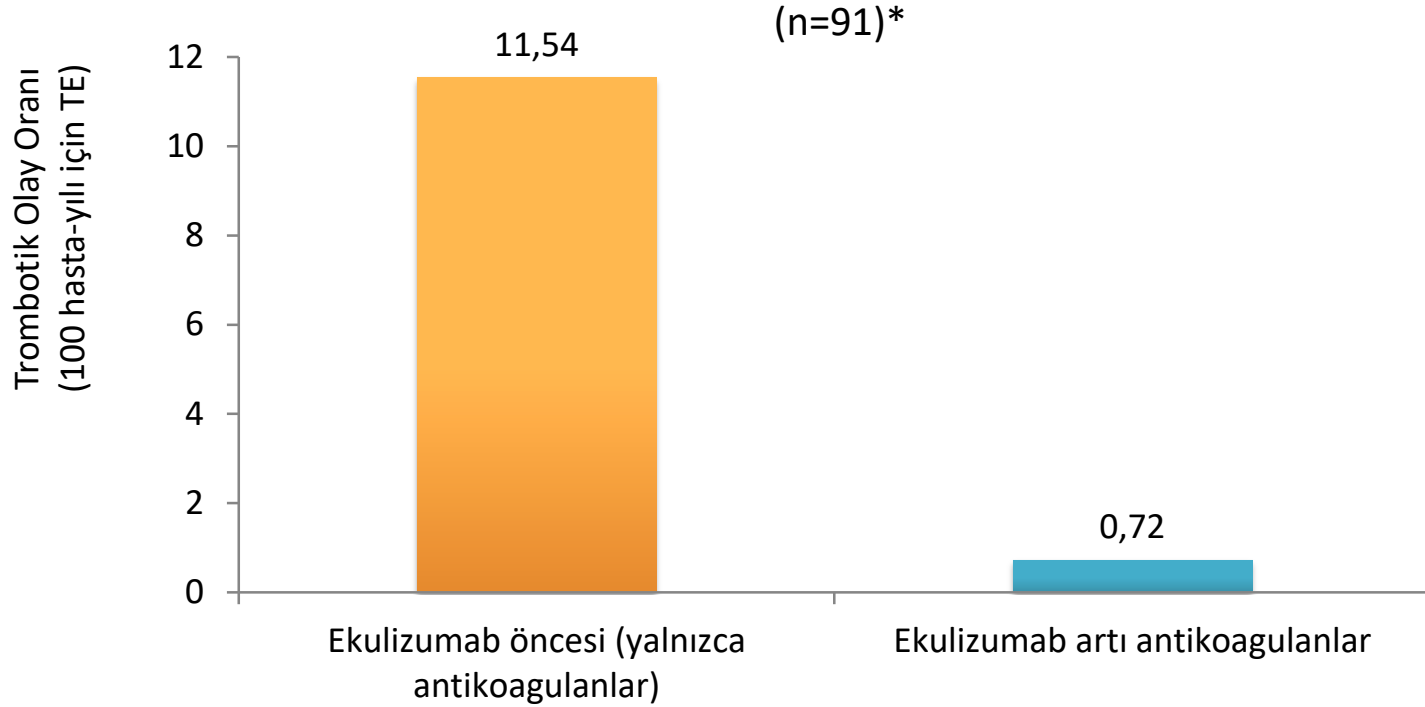


- Olaylar hem venöz hem de arteriyel bölgelerde görülmüştür
- Hastaların büyük bölümüne eşzamanlı anti-koagulan tedavi de verilmiştir
 - Antikoagulan tedaviyi kesmenin etkileri değerlendirilmemiştir

*Çalışma öncesindeki 12 aylık dönemde veya tedavinin ilk 12 ayında gerçekleşen total olay sayısı

Ekulizumab Antikoagülanlarla Tedavi Edilen Hastalarda Trombotik Olayları Azaltmıştır

Antikoagulan Kullanan Hastalarda Ekulizumab Tedavisi ile TO Olay Oranında Değişim



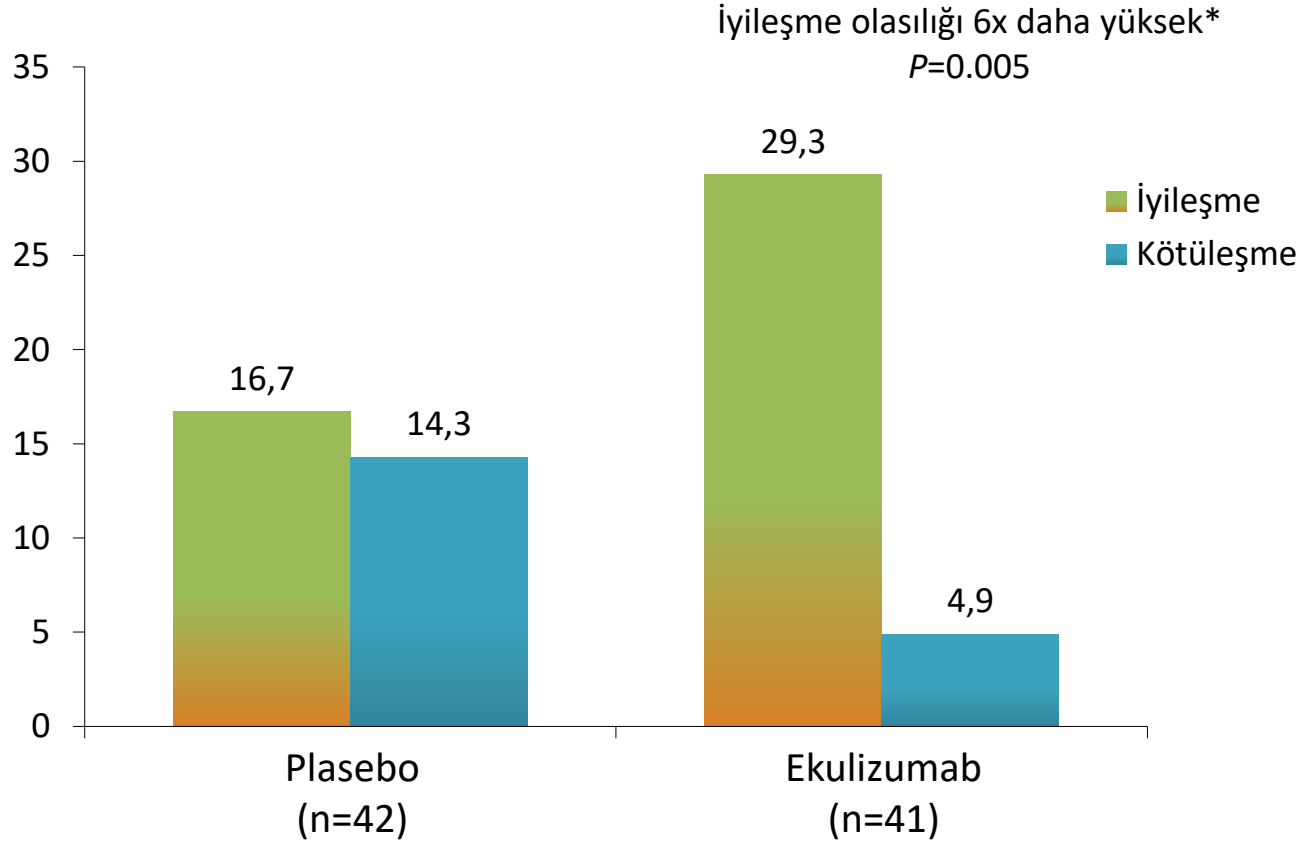
Antikoagulan kullanan hastaların tedavisine ekulizumab eklendiğinde olay oranında %94 azalma

*Antiplatelet kullanan hastalar dışında.

Hillmen P, et al. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128.

Ekulizumab Böbrek Fonksiyonlarında Hızlı İyileşme Sağlamıştır

6 Ay Süreli Ekulizumab Tedavisi Sonrasında Böbrek Fonksiyonlarında Değişim

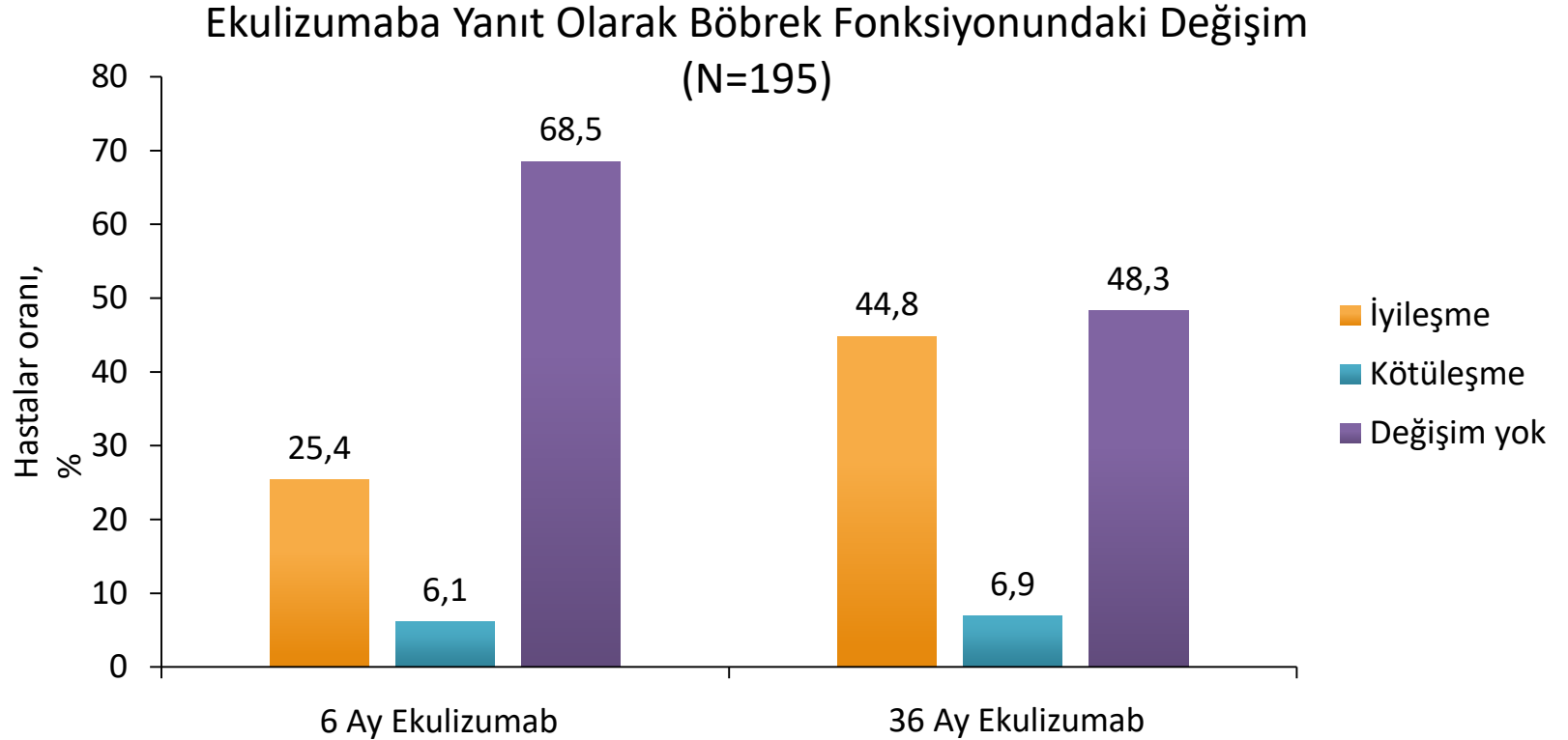


*Böbrek fonksiyonlarında iyileşme ve kötüleşme olasılıkları karşılaştırıldığında

† Tüm değerlendirme noktalarında her hasta derecelendirilmiştir

Hillmen P, et al. *Am J Hematol.* 2010;85(8):553-559.

Ekulizumab Zaman İçerisinde Renal Fonksiyonlarda İyileşme Sağlamıştır



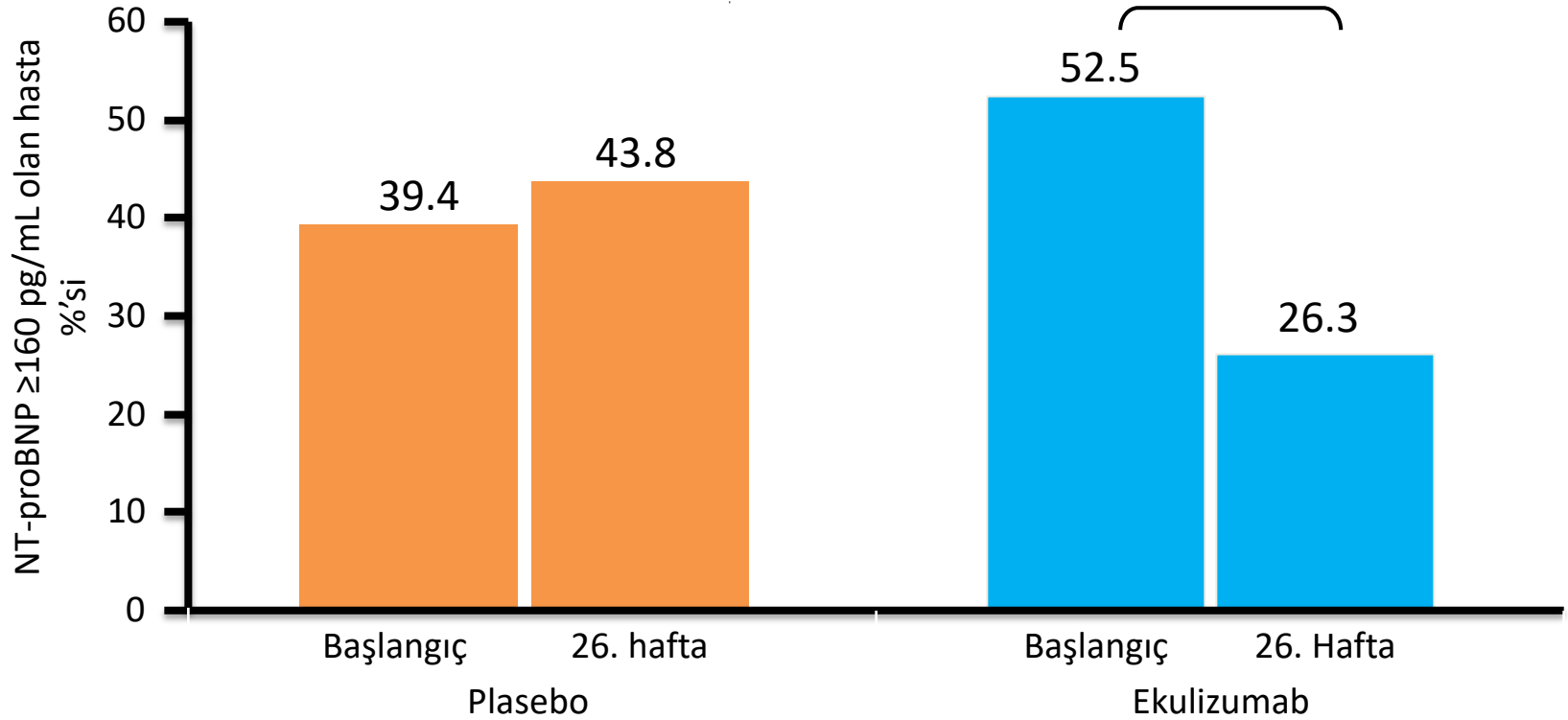
- 36 ay süreli ekulizumab tedavisinden sonra hastaların %93.1'inde KBH'de iyileşme veya stabilizasyon görülmüştür

Hillmen P, et al. *Br J Haematol.* 2013;162(1):62-73.

Ekulizumab Pulmoner Hipertansiyon İnsidansını Azaltır

NT-proBNP Düzeyleri: TRIUMPH Çalışması (n=73)

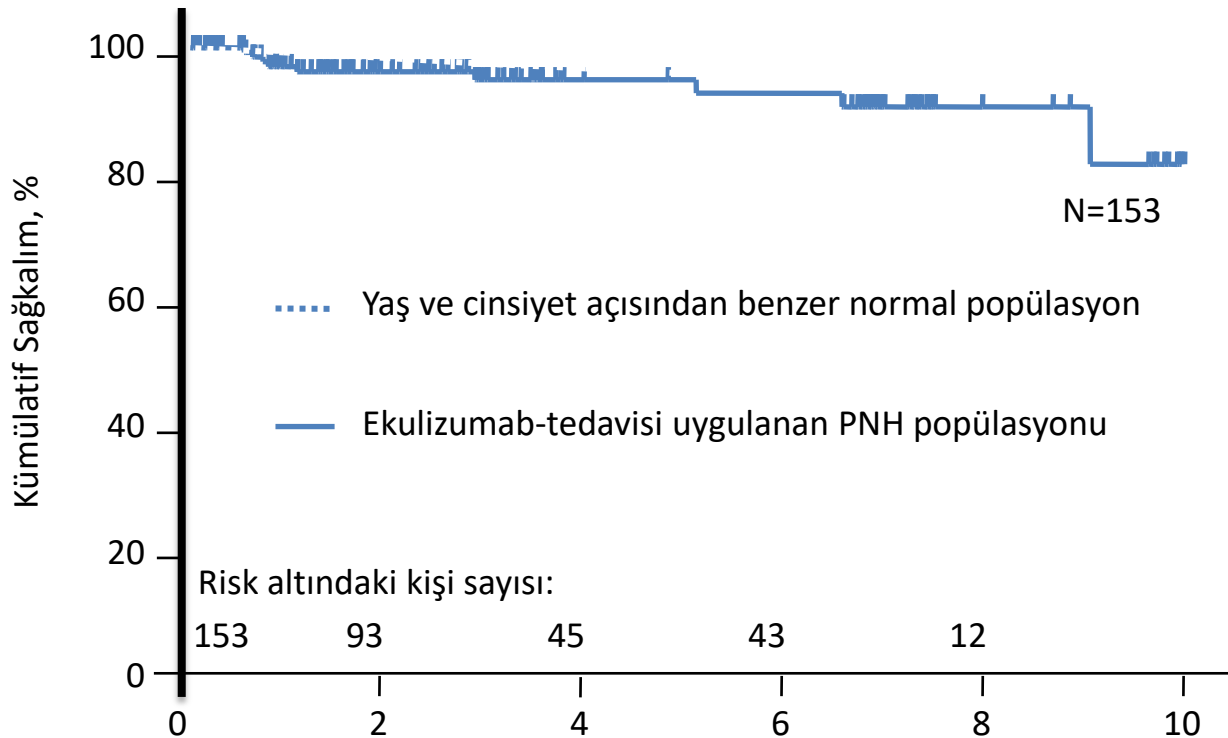
50% Azalma, $P<0.05$



NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretik peptid.
Hill A, et al. *Br J Haematol.* 2010;149(3):414-425.

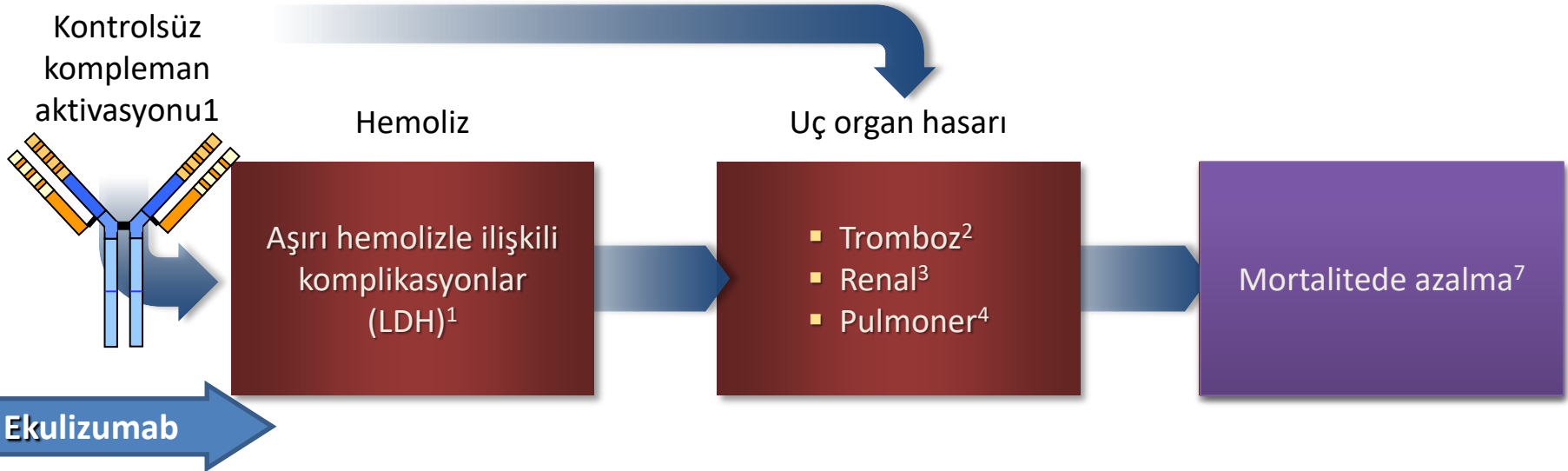
Ekulizumab'ın PNH'da Sağlık Üzerinde Anlamlı Etkisi Vardır

Ekulizumab Tedavisi Uygulanan PNH Hastaları ve Normal UK Popülasyonunda Sağlık Karşılaştırması



- Daha önce transfüzyon uygulanan hastaların %66'sı ekulizumab tedavisiyle transfüzyondan bağımsız hale gelmiştir

Uzun Süreli Kompleman İnhibisyonu Hemoliz ve Trombozu Azaltıp Sağkalımı İyileştirir



- LDH'de azalma ($P < 0.0001$)⁵
- Pivotal klinik çalışma programlarında hızlı ve kalıcı yanıt (LDH'deki azalmayla ölçülmüştür)⁵

TE'de %92 azalma ($P < 0.0001$)⁵

Hastaların %93'ünde KBH'de iyileşme ya da stabilizasyon⁶

PHT insidansında azalma (NT-proBNP'de %50 azalma)⁴

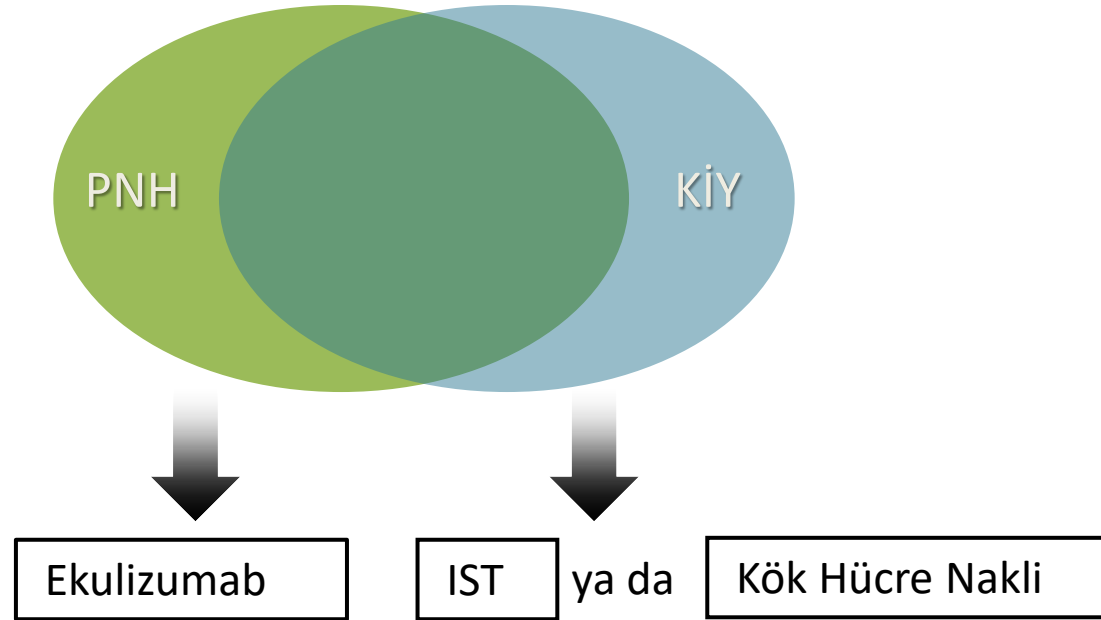
Ekulizumab PNH'li hastalarda sağkalımı iyileştirir⁷

1. Rother RP, et al. *JAMA*. 2005;293(13):1653-1662. 2. Lee JW, et al. *Int J Hematol*. 2013;97(6):749-757. 3. Hillmen P, et al. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553-559. 4. Hill A, et al. *Br J Haematol*. 2010;149(3):414-425. 5. Hillmen P, et al. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128. 6. Hillmen P, et al. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73. 7. Hill A, et al. *Blood*. 2012;120:Abstract 3472.

PNH ve Kemik İliği Yetmezliği(KİY) Birlikteliği Olan Hastalar : 2 Farklı Hastalık 2 Farklı Tedavi

- PNH ve kemik iliği yetmezliği önemli morbidite ve mortalite sebebi olan iki farklı hastalıktır^{1,2}
- Bu hastalıkların her biri bağımsız progresyon gösterebilir ve farklı klinik yaklaşım ve tedavi gerektirebilir^{3,4}

Tedavi algoritması³⁻⁵



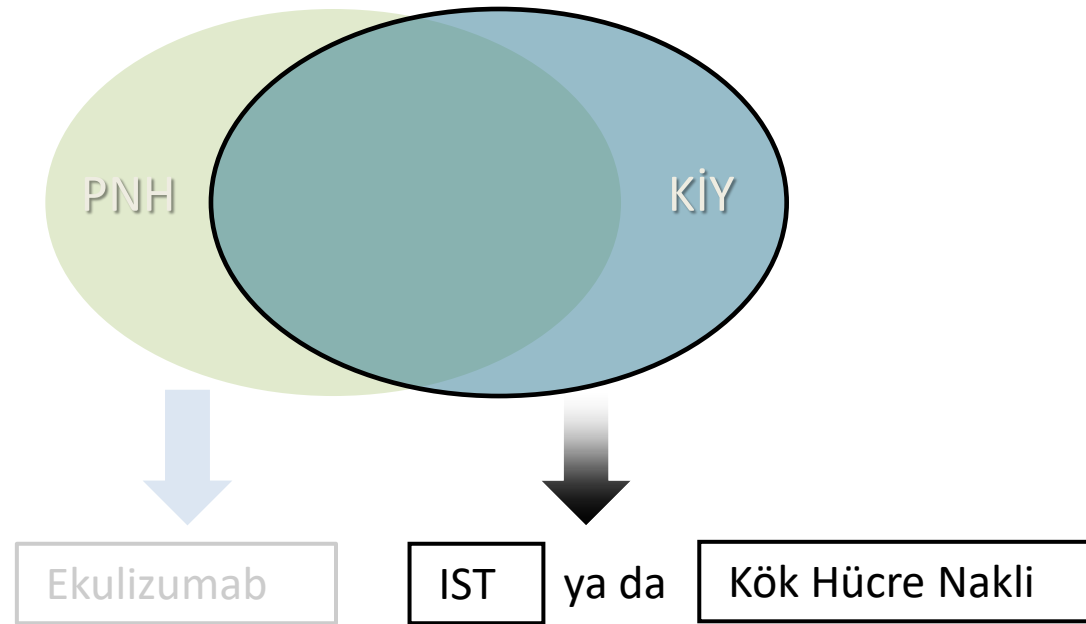
HSCT, hematopoietik kök hücre transplantasyonu.

1. Gerds AT, et al. *Curr Hematol Malig Rep.* 2012;7(4):292-299. 2 Rachidi S, et al. *Eur J Intern Med.* 2010;21(4):260-267. 3. Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:21-29. 4. Luzzatto L, et al. *Br J Haematol.* 2011;153(6):709-720. 5. de Latour R, et al. *Rev Med Interne.* 2010;31(3):200-207.

Hemolizin Eşlik Etmediği PNH ve Kemik İliği yetmezliği Olan Hastaların Tedavisi

- Minimal hemolizli hastalarda altta yatan kemik iliği disfonksiyonu üzerinde odaklanmak gerekir¹

Tedavi algoritması²⁻⁴

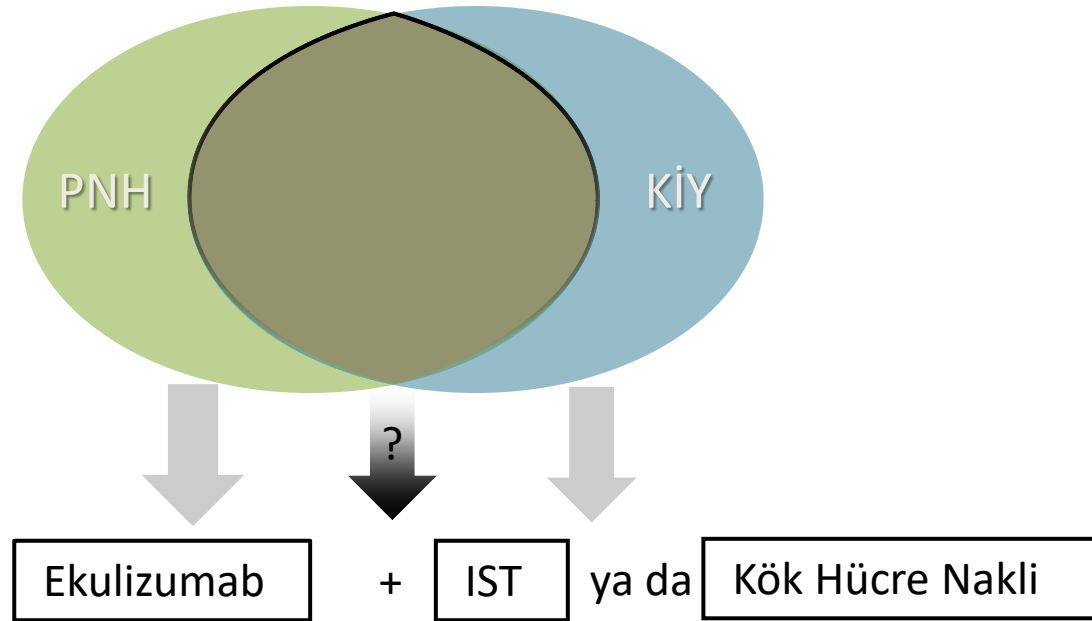


1. Brodsky RA. *Blood*. 2009;113(26):6522-6527. 2. de Latour R, et al. *Rev Med Interne*. 2010;31(3):200-207. 3. Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-29. 4. Luzzatto L, et al. *Br J Haematol*. 2011;153(6):709-720.

Bulgu ve Belirtileri Çakışan Hastaların Tedavisi

- Bazı hastalarda hem PNH hem de KİY bulgu/belirtileri görülür ve klinik tablo zamanla evrimleşir¹
- Tedavide hem hemoliz hem de KİY hedeflenmelidir^{1,2}

Tedavi algoritması³⁻⁵

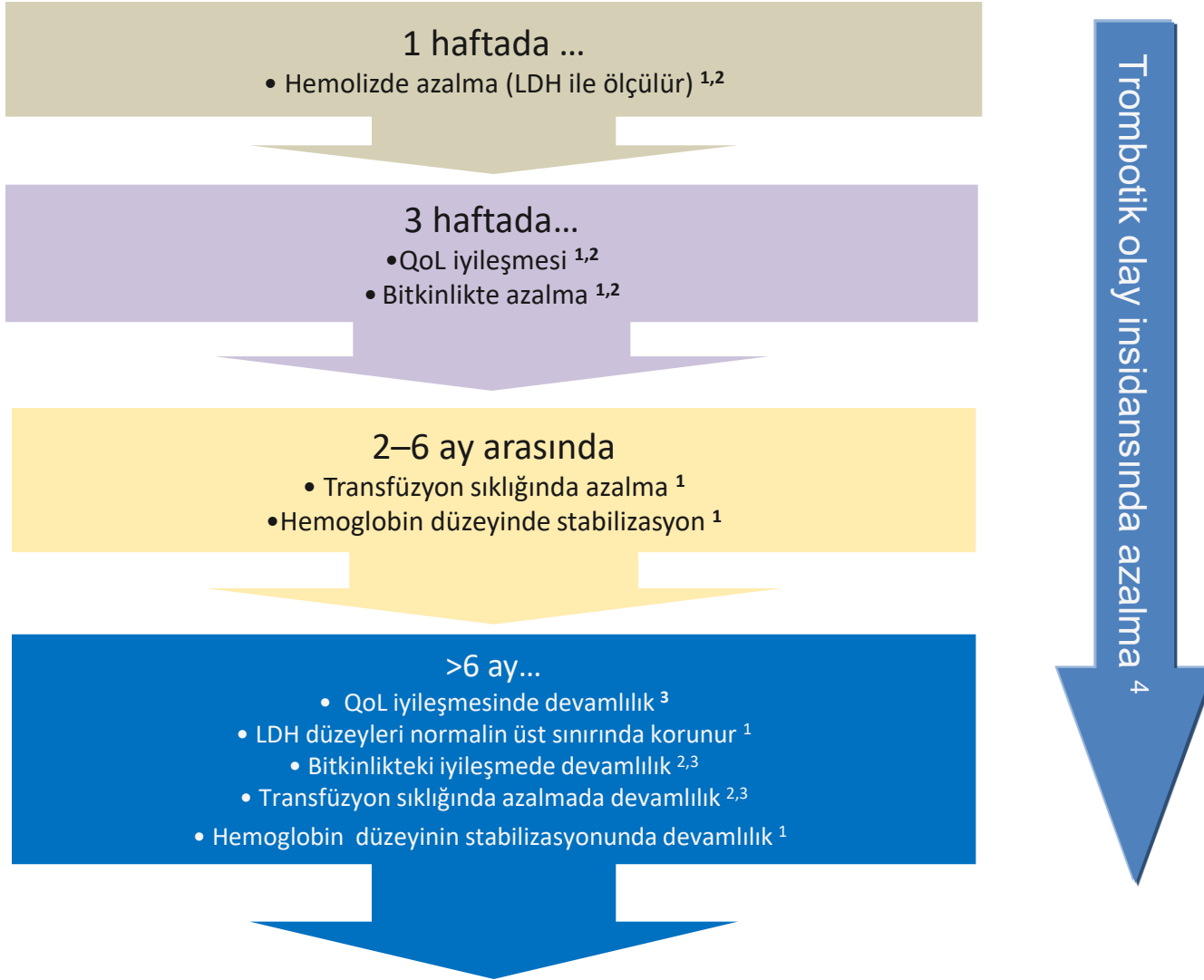


1. Luzzatto L, et al. *Br J Haematol.* 2011;153(6):709-720. 2. Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:21-29.
3. de Latour R, et al. *Rev Med Interne.* 2010;31(3):200-207.

PNH'de kök hücre nakli (KHN) Endikasyonları¹⁻⁴

- PNH hastalarında KHN'ye bağlı mortalite yüksek olduğu için, allojenik KHN şu hastalarda düşünülmelidir:
 - Ağır kemik iliği yetersizliği olanlar
 - malign klonal transformasyon (yani MDS, lösemi)
- KHN riskinde mutlaka hastanın hastalığının şiddeti ve nakil komplikasyonu görece olarak dikkate alınmalıdır

Ekulizumab tedavisinden ne beklemeli



1. Hillmen P et al. N Engl J Med 2006;355:1233-43; 2. Brodsky RA et al. Blood 2008;111:1840-7;

3. Socié G et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110:abs 3672;

4. Hillmen P et al. Blood 2007;110:4123-8

Ekulizumab: klinik etkinlik ve güvenlik özeti

- Klinik çalışmalarda, eculizumab PNH'da morbidite ve mortalitenin temel nedeni olan hemolizi ¹ anlamlı derecede azaltmıştır
- Çeşitli hasta tiplerinde trombotik olaylarda % 92 azalma görülmüştür ²
- Antikoagülanlar ile tedavi edilen hastalarda trombotik olaylarda % 94 azalma görülmüştür ²
- Ekulizumab alan hastalarda KBH ve pulmoner hipertansiyonda iyileşme yaşanmıştır ^{3,4}
- Bitkinlikte %78 klinik olarak anlamlı iyileşme ⁵
- Tüm hasta popülasyonlarında transfüzyon gereksiniminde %73 azalma ⁶
- Ekulizumab tedavisi iyi tolere edilmektedir ⁶

Ekulizumabın sağ kalım üzerinde majör bir etkisi vardır⁷
Sağ kalım yağ ve cinsiyet olarak uyumlu olan kontrol popülasyonunda benzerdir

Ekulizumab EMA, PNH Terapotik Endikasyon- Yüksek Hastalık Aktivitesi

Hemoliz: LDH seviyesi $\geq 1.5 \times$ Üst Normal Sınır

+
Aşağıda bulunan ilgili
klinik belirti/belirtilerden biri veya
birkacı

■ Yorgunluk

■ Hemoglobinüri

■ Karın ağrısı

■ Nefes darlığı (dispne)

■ Anemi (hemoglobin seviyesi <100 g/L)

■ Tromboz dâhil, MAVE

■ Disfaji

■ Ereksiyon bozukluğu

PAROKSİSMAL NOKTURNAL
HEMOGLOBİNÜRİ
Olgu Sunumu

Yakınma ve Öykü:

- Başvuru sırasında (mart 1992) 23 yaş, erkek hasta
- Akut tonsillit nedeni ile antibiotik tedavisi sonrasında artan halsizlik yakınması
- Bu dönemde ateşe eşlik eden bir senkop öyküsü
- Efor sırasında dispne
- İştah azalması

Fizik Muayene

- Aktif-koopere
- Kan Basıncı: 110/80 mmHg Nabız: 88 /dk
- Boyunda ve sağ aksillada <1 cm lenf nodu
- Solunum Sistemi: Doğal
- KVS: S1, S2+, ritmik; 2/6 sistolik ejeksiyon üfürümü+
- Batın: Rahat, traube açık. Karaciğer ve dalak non palpable
- Ekstremiteler: Doğal, periferik nabızlar açık, pretibial ödem saptanmadı

| | Mart 1992 |
|-------------------------|--------------|
| Wbc (/μL) | 2900 |
| Hgb (g/dl) | 9.5 |
| MCV (fL) | 114 |
| Plt (/μL) | 95 000 |
| Kreatinin (mg/dl) | 1.2 |
| AST (U/L) | 38 |
| ALT (U/L) | 48 |
| Total/ Direkt Bilirubin | 0.8/0.2 |
| GGT (U/L) | 18 |
| ALP (U/L) | 78 |
| LDH | 201 (96-176) |
| Sedim (mm/saat) | 15 |
| Retikulosit (%) | 4 |

- Vitamin B12:744
- Folat: 23.3
- Direkt Coombs: Negatif
- İndirekt Coombs: Negatif
- Brucella ve Monospot: Negatif
- ANA negatif
- PPD negatif
- Hbs Ag: pozitif (taşıyıcı)
- İdrarda serbest hemoglobin: Negatif
- Haptoglobulin: Ölçülemeyecek kadar düşük

- Periferik Yayma: %36 n6trofil, %51 lenfosit, %4 omak, %2 eosinofil, elirgin anizositoz, yer yer makrositoz
- Batın US: Sınırdada hepatomegali dışında 6zellik saptanmadı
- Asid Ham Testi: Negatif
- Kemik iliği biopsisi:
Sellularite %20, normoblastik olgunlaşan eritroid odaklar, seyrek megaloblastik değişiklikler, myeloid seri ve megakaryositlerde azalma, y6ksek demir skoru (ayırıcı tanıda hiposell6ler myelodisplazilerin eklenmesi 6nerilir)

Ekokardiografi: EF %61

Normal sol ventrikul fonksiyonu

Eser Mitral Yetmezliği

Eser trikuspit yetmezliği (sPAP:30-35 mmHg)

Patent foramen ovale

Batın US: Hepatosplenomegali yok.

Portal ven,splenik ven, hepatik ven ve arterler doğal

Tedavi ve İzlem:

- Hiposellüler MDS
- GM-CSF ve eritropoietin tedavisi başlandı
- Tekrarlanan Asid Ham Testi: Negatif
- Hemolitik atak izlenmedi

- İzleminde 2009 yılında idrar renginde koyulaşma yakınması başladı

| | Temmuz 2009 | Ocak 2011 | Haziran 2012 | Nisan 2013 |
|-------------------------|-------------|-----------|--------------|---------------------|
| Wbc (/µL) | 4700 | 4400 | 5300 | 4800 |
| Hgb (g/dl) | 11.6 | 12.7 | 11.6 | 12.7 |
| MCV (fL) | 107 | 110 | 107 | 109 |
| Plt (/µL) | 175 000 | 181 000 | 210 000 | 171 000 |
| Kreatinin (mg/dl) | 1.0 | 0.84 | 1.09 | 0.97 |
| AST (U/L) | 23 | 40 | 33 | 64 |
| ALT (U/L) | 10 | 12 | 11 | 18 |
| Total/ Direkt Bilirubin | 0.9/0.12 | 1.78/0.28 | 0.94/0.3 | 1.18/0.4 |
| LDH | 1582 | 1604 | 1213 | 1397 |
| | Haptog <0.2 | Ret:%1.4 | Haptog <0.2 | D-dimer:0.61 (<0.5) |

- İzleminde yakınma: her sabah idrar rengi koyu
- Yorgunluk (hasta çalışmıyor)
- Yüksek PNH klonu
- Çok yüksek seyreden LDH

Yüksek tromboz riski

- Eculizumab tedavisi başlandı (temmuz 2013)
(Yükleme dozu sonrasında 900 mg 14 günde bir)

- Öncesinde kontrol kemik iliği biopsisi (20/06/2013):
Hücre/Yağ: 25-30/70-75
Granulosit/Eritroid: 1-2/1
Eritroid seride seyrek binukleasyon ve nükleer düzensizlik
Megakaryositler yeterli sayıda, bir kısmı küçük ve dağınık loblu
Granulositer seride azalma, eritroid seride göreceli artış, her üç seride azalma ve kesintisiz maturasyon ile karakterli yaşa göre ileri derecede hiposellüler kemik iliği biopsi ve aspirasyonu

- İzlemede seyrek olarak sabah idrar renginde koyulaşma dışında yakınma yok
- Ekim 2016'da periumbilikal ağrı yakınması olan hastada batın içi tromboz saptanmadı
- Son kontrollerinde:
D-dimer : 0.27 (0-0.5)
Wbc: 6600 Hgb: 13.2 Plt: 174 000
LDH: 196
- Ekokardiografi: EF %65
Normal sol ventrikul fonksiyonu
Hafif mitral yetmezliği

izlem:

| | Tip II | Tip III | Toplam |
|------------|--------|---------|--------|
| Eritrosit | % 9.1 | % 1.3 | % 10.3 |
| Monosit | | | % 24.5 |
| Granulosit | | | % 31.1 |

