

# Aktuelles zur Diagnostik und Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie



Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier  
Dr. med. Britta Höchsmann  
Dr. med. Sixten Körper

DRK-Blutspendedienst  
Baden-Württemberg – Hessen

Institut für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immungenetik Ulm gGmbH

Institut für Transfusionsmedizin,  
Universität Ulm

Prof. Dr. med. Jörg Schubert  
Innere Medizin I  
Universitätsklinikum des Saarlandes

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung der hämatopoietischen Stammzelle. Aufgrund der großen Variabilität von Symptomatik und klinischem Verlauf ist die PNH trotz ihrer Seltenheit im Rahmen der Abklärung hämolytischer Erkrankungen oder bei Thrombosen unklarer Ursache eine wichtige Differentialdiagnose für den Kliniker. In den letzten Jahren gab es erhebliche Fortschritte bei der Aufklärung der Pathophysiologie dieser Erkrankung. Diese Erkenntnisse waren die Basis für neue diagnostische Verfahren und die Entwicklung einer molekular zielgerichteten Therapie. Veranlasst durch aktuelle Publikationen stellen wir hier Empfehlungen einer internationalen Expertengruppe (International PNH Interest Group (IPIG)) vor (1) und fassen Ergebnisse einer randomisierten Phase III-Studie zur Therapie der PNH zusammen (2). Es soll insbesondere dargelegt werden, wann an diese Differentialdiagnose gedacht werden sollte und entsprechende Diagnostik durchzuführen ist und stellen die Ergebnisse aus aktuell publizierten Studien bei transfusionsabhängigen PNH-Patienten mit der neuen Substanz Eculizumab in den Kontext der bisherigen Standardtherapie.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare, life-threatening acquired disorder of hematopoietic stem cells. The clinical presentation and natural history of PNH is very heterogenous. PNH has to be considered in differential diagnosis of many common hematologic disorders, e.g. hemolytic disorders or thrombosis of unknown cause. In the recent years substantial progress has been made towards elucidation of the pathophysiology of PNH. This allowed to establish new diagnostic methods and to develop molecular targeted therapy. Prompted by recent publications we present here recommendations of an International PNH Expert Group (IPIG) (1) and summarize results of a randomised phase-III trial (2). In particular we describe who should be screened for PNH and how the diagnosis should be established. We also present results on treatment of transfusion-dependent PNH patients with the new substance eculizumab.

## Einleitung

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist ein Erkrankung, welche klinisch durch die Trias aus

- erworbener korpuskulärer hämolytischer Anämie
- thrombophiler Diathese
- hämatopoietische Insuffizienz

charakterisiert ist (1). In welcher Kombination und in welchem Schweregrad diese PNH-Manifestationen auftreten, ist jedoch äußerst variabel. Auch der zeitliche Verlauf kann sehr unterschiedlich sein, teils mit chronischer Symptomatik, teils mit sehr schubartigen Exazerbationen (3,4). In der überwiegenden Zahl der Fälle handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Es wurden jedoch auch spontane Remissionen beschrieben (3). Die Häufigkeit kli-

nischer Symptome bei Erstmanifestation ist in **Tabelle 1** dargestellt (5). Das namensgebende Symptom einer Hämoglobinurie (**Abbildung 1**) tritt nur bei einem Teil der Patienten auf.

## Pathophysiologie

Die Ursache der PNH ist eine erworbene, somatische Mutation im X-chromosomalen Gen PIG-A bei einer oder wenigen hämatopoietischen Stammzellen (6). Das vom PIG-A-Gen kodierte Protein ist ein essentieller Kofaktor für die Synthese des Glykosylphosphatidylinositol-Ankers (GPI) im endoplasmatischen Retikulum. Das GPI-Anker molekül ist ein molekularer Anker zahlreicher membranstän-

### Klinische Symptome bei Diagnose der PNH (nach Lewis & Dacie) (5)

Anämie-Symptome	35 %
Hämoglobinurie	26 %
Blutungszeichen	18 %
Symptome aplastische Anämie	13 %
Gastrointestinale Beschwerden	10 %
Hämolytische Anämie / Ikterus	9 %
Symptome Eisenmangelanämie	6 %
Thromboembolische Komplikationen	6 %
Infektionen	5 %
Neurologische Symptome	4 %



Abbildung 1

Urin eines Patienten mit ausgeprägter Hämoglobinurie. Die Hämoglobinurie tritt nicht nur – wie der Name PNH suggeriert – nachts oder morgens auf. Im dargestellten Fall handelt es sich um eine Urinprobe, welche um 15 Uhr abgenommen wurde. Der Patient hatte sich während einer hämolytischen Krise aufgrund schwerer Anämie-Symptomatik mit einem Hämoglobin-Wert von 7.1 g/dl vorgestellt.

(Bild: Dr. Volker Mailänder, IKT Ulm)

diger Proteine, welche keine transmembranäre Domäne aufweisen. Beim Fehlen eines funktionellen PIG-A Genproduktes bricht die Synthese des GPI-Ankers bei der Übertragung eines UDP-N-Acetyl-Glucosamins auf einen Inositolrest ab (**roter Pfeil in Abbildung 2**). Zahlreiche Proteine, welche mittels dieser GPI-Struktur auf der Zellmembran verankert sind, können nicht mehr exprimiert werden. Je nach Mutation im PIG-A-Gen kann der GPI-Anker entweder gar nicht mehr synthetisiert werden und diese GPI-verankerten Proteine fehlen dann auf den PNH-Zellen völlig („PNH-Typ-III-Zellen“) oder es wird wenig oder nicht korrekt orientiertes GPI-Anker-molekül hergestellt und die Expressionsstärke der GPI-verankerten Proteine ist entsprechend reduziert („PNH-Typ-II-Zellen“) (7-10).

Unter den GPI-verankerten Proteinen befinden sich auch komplementregulierende Proteine wie CD55 oder CD59. Das CD55 hemmt die C3- und C5-Convertasen. CD59 hemmt die Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes C5b-C9. Durch das Fehlen dieser komplementregulierenden Proteine auf der Erythrozytenmembran erhöht sich die Sensitivität der Erythrozyten gegenüber komplementvermittelter Hämolyse. Bei den Leukozyten verhindert das Transmembranprotein CD46 eine komplementvermittelte Lyse.

In analoger Weise kommt es an Thrombozyten zu komplementvermittelter Lyse mit Freisetzung von Vesikeln oder Mikropartikeln, welche prokoagulatorische Wirkung zeigen und zu verstärkter Thrombin-Bildung führen (11,12). Dies erklärt teilweise das erhöhte Risiko für thromboembolische Komplikationen bei PNH.

Freies Hämoglobin im Plasma bindet irreversibel Stickstoffmonoxid (NO), wodurch dessen Bioverfügbarkeit sinkt. NO ist ein wichtiger Mediator für die Relaxation der glatten Muskulatur (13). Die Hämolyse-bedingte NO-Depletion wird als Ursache der bei PNH auftretenden Dysphagie (durch Ösophagusspasmen) und erektilen Dysfunktion gesehen. Es wird spekuliert, dass die bei PNH häufig auftretenden abdominalen Schmerzkrisen neben mesenterialen (Mikro-)Thrombosen auch auf Spasmen der Gefäßmuskulatur wegen NO-Depletion zurückzuführen sind.

Da es sich bei der PNH um eine Stammzellerkrankung handelt, findet sich die GPI-Defizienz bei allen aus der betroffenen hämatopoietischen Stammzelle hervorgegangenen Zellen. Durch Mutationsanalyse konnte gezeigt werden, dass viele PNH-Patienten mehrere Zellpopulationen mit verschiedenen PIG-A Mutationen aufweisen (10). Somit ist die PNH wohl in der Mehrzahl der Fälle als oligoklonale Stammzellerkrankung einzustufen, wobei meist ein Klon dominiert. Neben den Stammzellen mit einer erworbenen somatischen PIG-A Mutation existieren auch noch Stammzellen mit normalem PIG-Gen und entspre-

chend intakter GPI-Expression. Somit besteht immer ein Mosaik aus GPI-defizienten PNH-Zellen und normalen Zellen. Der relative Anteil dieser Populationen kann sehr unterschiedlich sein. Bei der klassischen PNH findet sich in der Regel ein hoher Anteil GPI-defizienter Retikulozyten, Erythrozyten, Granulozyten und Monozyten im peripheren Blut. Insbesondere bei Krankheiten mit hämatopoietischer Insuffizienz, zum Beispiel aplastische Anämie und Myelodysplastisches Syndrom, gibt es jedoch sehr häufig auch kleine GPI-defiziente Populationen ohne klinische PNH-Symptomatik (14,15). Selbst bei Gesunden wurden mit sehr sensitiven Methoden kleine GPI-defiziente Zellpopulationen mit PIG-A Genmutationen nachgewiesen (16).

Warum es in manchen Fällen dazu kommt, dass sich die GPI-defiziente Stammzellpopulation und deren Abkömmlinge gegenüber den anderen Zellen durchsetzen, ist nicht völlig geklärt.

### Klassifikation

Der unterschiedliche Anteil GPI-defizienter Zellen, die variable klinische Symptomatik und das Auftreten von GPI-defizienten Zellpopulationen sowohl als isolierte Problematik, aber auch in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen der Hämatopoese, insbesondere der aplastischen Anämie, führte in der Vergangenheit häufig zu terminologischen Unklarheiten. Keinesfalls darf der Nachweis GPI-defizienter Zellen mit der Diagno-

se einer klinischen PNH gleichgesetzt werden. Die „International PNH Interest Group“ (IPIG) hat daher eine Klassifikation in drei Gruppen vorgeschlagen: (I) klassische PNH, (II) PNH im Kontext anderer Erkrankungen der Hämatopoese und (III) subklinische PNH (siehe Tabelle 2) (1). Die Einteilung gemäß dieses Schemas kann durch Anamnese, klinische Symptomatik und wenige Laborparameter erfolgen.

### Diagnose

Über viele Jahrzehnte beruhte die Diagnose der PNH neben dem klinischen Bild auf dem Nachweis der erhöhten Komplementsensitivität der Erythrozyten durch den „Zuckerwasser-Test“ und den Säure-Serumtest („Ham’s-Test“). Diese Tests sind inzwischen obsolet. Die Erkenntnisse zur Rolle des GPI-Ankers führten zur Etablierung der durchflusszytometrischen Dia-

Abbildung 2

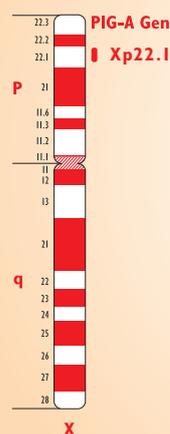
Linker Teil: Position des PIG-A Gens auf dem X-Chromosom

Rechter Teil: Struktur des GPI-Ankers, durch welchen zahlreiche Proteine an die Zellmembran gebunden sind  
Roter Pfeil: Stelle des Syntheseabbruchs im GPI-Anker bei PNH

\*\*\*: Mannose-Reste im Glykan-Kern des GPI-Ankers, an welchen modifiziertes Aerolysin (FLAER) bindet  
In grüner Schrift sind einige der auf Blutzellen exprimierten GPI-verankerten Proteine aufgezählt.

## Schematische Darstellung der PNH-Pathophysiologie

### Position des PIG-A Gens auf dem X-Chromosom

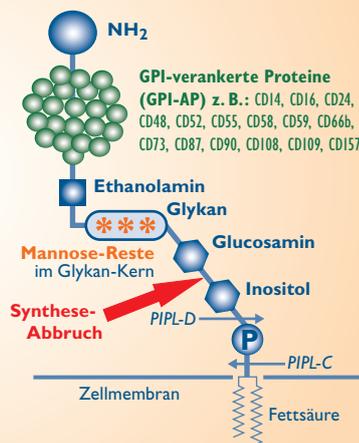


PIG-A Genprodukt essentiell für die Synthese des GPI-Ankers im endoplasmatischen Retikulum

### Klinik der PNH:

- korpuskuläre hämolytische Anämie
- Thrombophile Diathese
- Hämatopoietische Insuffizienz

### Struktur des GPI-Ankers





### Klassifikation der PNH gemäß den IPIG-Empfehlungen (I)

<b>Klassische PNH</b> („Classic PNH“)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravasale Hämolyse (Retikulozyten ↑, LDH ↑, indir. Bilirubin ↑, Haptoglobin ↓)</li> <li>• keine Evidenz für weitere hämatopoetische Störung außer erythropoetischer Hyperplasie</li> <li>• keine zytogenetischen Aberrationen</li> </ul>
<b>PNH im Kontext anderer Erkrankungen mit hämatopoetischer Insuffizienz</b> („PNH in the setting of another specified bone marrow disorder“)	Hämolyse wie klassische PNH, aber gleichzeitig oder vorausgehend auch <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplastische Anämie</li> <li>• Myelodysplastisches Syndrom</li> <li>• cMPS, z. B. Osteomyelofibrose</li> </ul>
<b>Subklinische PNH</b> („Subclinical PNH“)	Keine klinischen oder laborchemischen Hämolysezeichen; kleine GPI-defiziente Klone

↑  
Tabelle 2

agnostik der PNH. Die reduzierte oder fehlende Expression der GPI-verankerten Proteine kann durch fluoreszenzmarkierte Antikörper auf den betroffenen Blutzellreihen durchflusszytometrisch dargestellt werden. Mit FLAER, einer modifizierten, fluorochrom-markierten Form des bakteriellen Toxins Aero-lysin, welches spezifisch an die Mannose-Gruppe im GPI-Anker bindet (*siehe rote Markierung \*\*\* in Abbildung 2*), kann auch direkt die fehlende Expression des GPI-Ankers dargestellt werden. Der Vorteil der durchflusszytometrischen Diagnostik im Vergleich zu den Hämolyse-Tests besteht in der hohen Sensitivität, der guten Quantifizierbarkeit der GPI-defizienten Population und der Möglichkeit,

die einzelnen Zellreihen getrennt zu untersuchen (17). Die Durchflusszytometrie aus peripherem Blut, welche zumindest die Expression der GPI-verankerten Proteine auf Retikulozyten und Granulozyten untersuchen sollte, stellt daher den Goldstandard zur PNH-Diagnostik dar.

**Abbildung 3** zeigt ein typisches Beispiel einer großen PNH-Population bei einem Patienten mit PNH. An der Expression GPI-verankerter Proteine auf Granulozyten wird in **Abbildung 4** die Bandbreite möglicher Befunde von der normalen Kontrolle bis hin zu einer großen PNH-Population bei klassischer PNH dargestellt.

Neben Untersuchung der GPI-verankerten Proteine und dem Blutbild sollen bei Erstdiagnose als Mindestdiagnostik immer auch die Hämolyse-Parameter bestimmt werden und eine Knochenmarkuntersuchung erfolgen (**Tabelle 3**).

Die PNH ist eine seltene Erkrankung. Wegen der vielfältigen Symptomatik muss sie jedoch häufig in der Differentialdiagnose berücksichtigt werden. Mit der Durchflusszytometrie der GPI-verankerten Proteine auf den Blutzellen steht jetzt ein sensitives Screening-Verfahren zur Verfügung. **Tabelle 4a** fasst Situationen zusammen, bei welchen auch die PNH differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden muss und

### Empfehlungen zur Diagnostik bei PNH (modifiziert nach IPIG-Empfehlungen) (I)

#### Durchflusszytometrie GPI-verankerter Proteine:

- Granulozyten und Erythrozyten (und Retikulozyten)

#### Blutbild/Laborparameter:

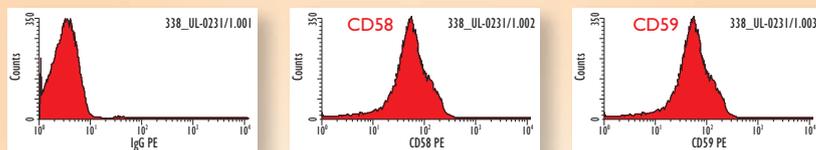
- Zellzählung, Differentialblutbild, Retikulozyten
- LDH, indirektes Bilirubin, Haptoglobin

#### Knochenmarkdiagnostik:

- Aspirationszytologie
- Histologie
- Zytogenetik

↑  
Tabelle 3

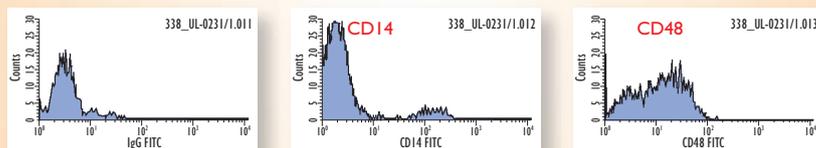
### Erythrozyten



### Retikulozyten



### Monozyten



### Granulozyten

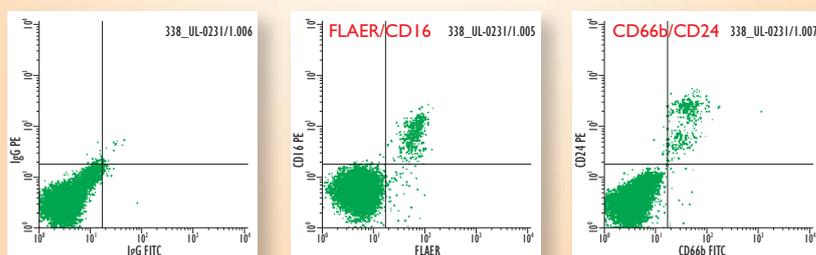


Abbildung 3

Typischer durchflusszytometrischer Befund bei PNH. Die erste Spalte zeigt die Isotyp-Kontrolle und in der zweiten und dritten Spalte ist jeweils die Expression GPI-verankerter Proteine dargestellt: CD58 und CD59 auf Erythrozyten und Retikulozyten, CD14 und CD48 auf Monozyten, FLAER/CD16 und CD24/CD66b auf Granulozyten. Es lässt sich jeweils eine im Bereich der Isotyp-Kontrolle liegende negative Population abgrenzen.

beobachtungsstudien betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 15 bzw. 25 Jahre nach Diagnose 48 % bzw. 28 % (3,4). Die Hämolyse beeinträchtigt zwar sehr die Lebensqualität der Patienten, führt aber selten zu lebensbedrohlichen Situationen. Die Haupttodesursachen bei PNH sind Thrombosen (ca. 60 %) und Komplikationen der Zytopenie bei begleitender hämatopoietischer Insuffizienz (ca. 20 %) (3,4,18). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Thrombose betrug in retrospektiven Studien über 40 % innerhalb von 15 Jahren (4). Die venösen Thrombosen sind häufig atypische Thrombosen, d. h. Sinusvenenthrombosen, Budd-Chiari-Syndrom, Pfortaderthrombosen, Milzvenenthrombosen, Mesenterialthrombosen. Auch arterielle Thrombosen wurden beschrieben (19). Etwa 15 % der Patienten mit der initialen Präsentation einer klassischen PNH entwickeln eine Panzytopenie im Sinne einer aplastischen Anämie (4). Auch der umgekehrte Weg, d. h. primär Präsentation als aplastische Anämie

eine durchflusszytometrische Analyse der GPI-verankerten Proteine veranlasst werden sollte (1). Bei Nachweis einer GPI-defizienten Zellpopulation im Sinne einer klassischen hämolytischen PNH oder auch als Begleitphänomen bei hämatopoietischer Insuffizienz sind Verlaufskontrollen zu empfehlen (Tabelle 4b) (1). Der relative Anteil der PNH-Zellen kann im Verlauf durchaus schwanken und ist für prognostische Erwägungen, ebenso wie für Therapieentscheidungen relevant

(siehe weitere Ausführungen) und eignet sich darüber hinaus auch zur Therapiekontrolle, insbesondere nach allogener Stammzelltransplantation, um die Elimination der PNH-Population zu verfolgen.

### Klinischer Verlauf

Die PNH führt zu einer relevanten Beeinträchtigung der Lebensqualität und Überlebensprognose der Patienten. In zwei Langzeit-

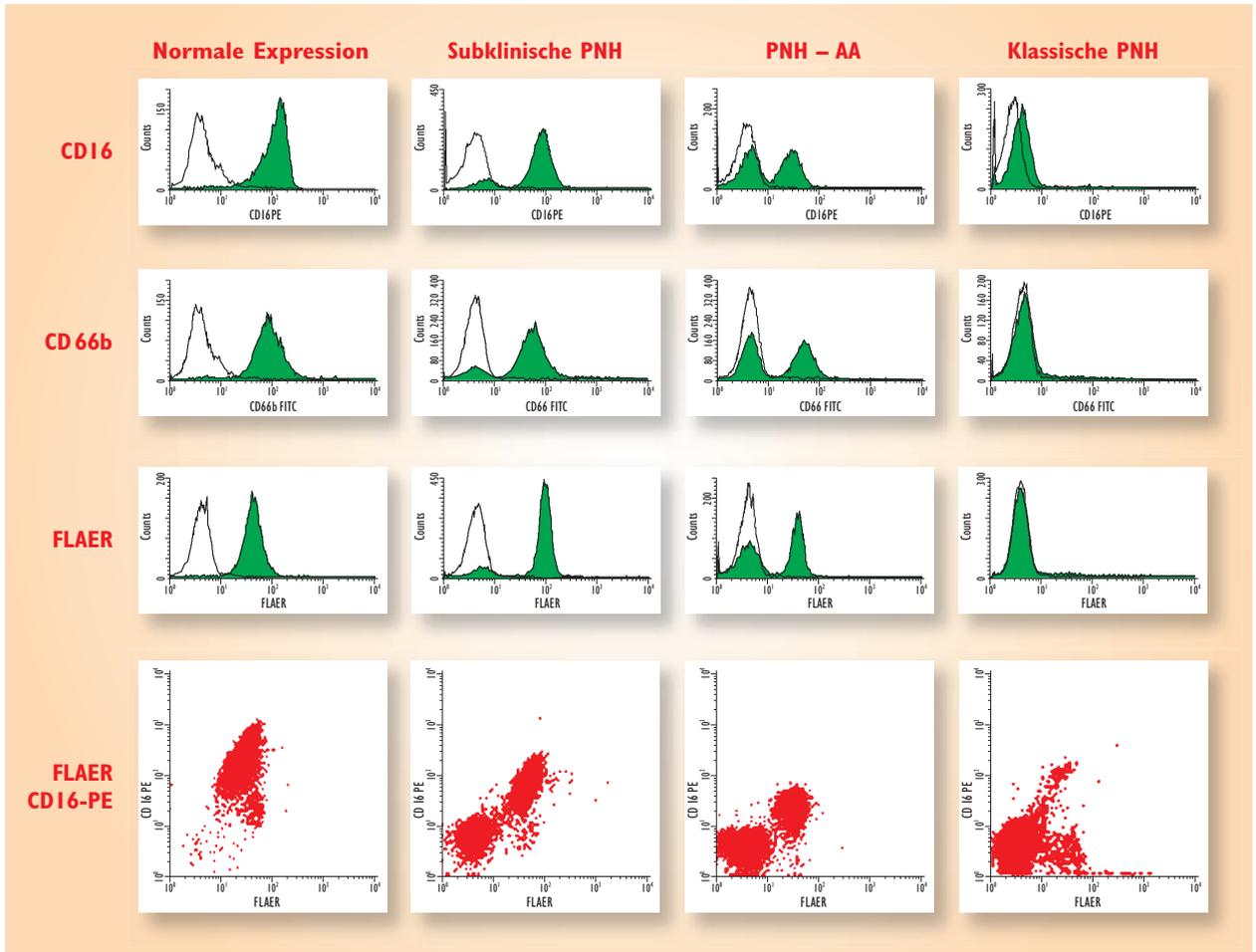


Abbildung 4

Durchflusszytometrische Analyse von Granulozyten bei einer gesunden Kontrollperson (linke Spalte), und Patienten mit kleiner PNH-Population bei subklinischer PNH (2. Spalte), einer GPI-defizienten Population bei PNH im Kontext einer aplastischen Anämie (3. Spalte) und einer großen GPI-defizienten Population bei klassischer PNH (4. Spalte). Untersucht wurde jeweils die Expression von CD16 (1. Reihe), CD66b (2. Reihe), die Bindung von FLAER (3. und 4. Reihe) und die Expression von CD16 (4. Reihe).

mit Entwicklung einer klinisch symptomatischen PNH ist möglich (18,20).

Zu den prognostische Faktoren, welche mit geringerer Überlebenschancen assoziiert sind, gehören thromboembolische Komplikationen, Entwicklung einer Panzytopenie, Übergang in MDS oder akute Leukämie, Thrombozytopenie bei Diagnose und Alter über 55

Jahre. Dagegen ist die Vorgeschichte einer aplastischen Anämie bei der PNH-Diagnose prognostisch günstig (4).

### Therapie der PNH

#### Kurative Therapie

Die einzige Therapie der PNH mit sicherem kurativem Potential ist die **allogene Stammzelltrans-**

**plantation.** Das Langzeitüberleben nach allogener Transplantation bei PNH liegt in Auswertungen von Registerdaten der „European Group for Blood and Marrow Transplantation“ (EBMT) und der „International Bone Marrow Transplant Registry“ (IBMTR) und Literaturberichten zwischen 50 und 60 % (1,21). Aufgrund der erheblichen transplantations-assoziierten Morbidität und Mortalität wird die Indikation

für die allogene Transplantation streng gestellt. Indikationen sind wiederkehrende, lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen oder eine sehr schwere refraktäre, transfusionsabhängige hämolytische Anämie oder eine PNH im Kontext einer aplastischen Anämie oder eines MDS, wenn die letztgenannten Erkrankungen bereits eine Transplantationsindikation darstellen (1).

## Symptomatische Therapie

### Behandlung der Hämolyse

Die Rolle von Corticosteroiden in der Therapie der PNH ist umstritten. Bei einem Teil der Patienten lassen sich akute hämolytische Schübe durch **Corticosteroide** (in Dosierungen zwischen 0,25-1 mg/kg Körpergewicht) in ihrem Schweregrad und ihrer Dauer rasch und effektiv beeinflussen. Als Dauertherapie sollten Corticosteroide jedoch nur zurückhaltend eingesetzt werden (1).

Die meisten Patienten werden symptomatisch behandelt. Bei entsprechender Anämie-Symptomatik sollten **Erythrozytenkonzentrate** transfundiert werden (siehe Beitrag in hämotherapie Heft 7 zur Transfusionsindikation bei chroni-

<b>Indikationen für durchflusszytometrische Diagnostik GPI-verankerter Proteine (modifiziert nach IPIG-Empfehlungen) (1)</b>
<b>Intravasale Hämolyse</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Hämoglobinurie</li> <li>• Patienten mit erworbener, Coombs-negativer hämolytischer Anämie (ganz besonders in Verbindung mit Eisenmangel)</li> </ul>
<b>Diagnose von Erkrankungen mit PNH-Assoziation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Diagnose Aplastische Anämie</li> <li>• bei Diagnose RA-MDS*</li> </ul>
<b>Thrombose unklarer Ätiologie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insbesondere bei atypischen Thrombosen: Budd-Chiari-Syndrom, Sinusvenenthrombosen, Mesenterial-, Pfortader- oder Milzvenen-Thrombosen</li> <li>• vor allem bei Thrombosen in Verbindung mit Hämolyse und/oder Eisenmangel</li> </ul>
<b>Unklare Eisenmangelanämie</b>
<b>Patienten mit episodischer Dysphagie oder abdominalen Schmerzkrisen (in Verbindung mit Zeichen intravasaler Hämolyse)</b>
<small>* RA: MDS Typ refraktäre Anämie</small>

Tabelle 4a

<b>Indikationen für durchflusszytometrische Diagnostik GPI-verankerter Proteine bei Initialdiagnose und Verlauf (modifiziert nach IPIG-Empfehlungen) (1)</b>
<b>Klassische PNH; PNH-Aplastische-Anämie-Syndrom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Diagnose: Granulozyten und Erythrozyten / Retikulozyten</li> <li>• im Verlauf im Abstand von 6 Monaten über 2 Jahre, dann jährlich</li> <li>• bei klinischem Verdacht auf Progression kürzere Abstände</li> </ul>
<b>Subklinische PNH</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Diagnose Aplastische Anämie, bei RA-MDS (mit hochsensitiver Methode)</li> <li>• im Verlauf jährlich (auch bei Abwesenheit von Hämolysezeichen)</li> </ul>
<b>Monitoring nach allogener SCT bei PNH</b>
<small>* RA: MDS Typ refraktäre Anämie</small>

Tabelle 4b

scher Anämie). Es ist nicht nötig gewaschene Erythrozytenkonzentrate zu verwenden (22). Auch wenn durch die Transfusion Komplementfaktoren zugeführt werden, kommt es dabei nicht zu einer Verstärkung der komplementvermit-

telten Hämolyse. Bei PNH sollte vor Operationen mit erhöhtem Risiko einer ausgeprägten Komplementaktivierung, insbesondere bei extrakorporalem Kreislauf eine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat bis zur Normalisierung des



Hämoglobin-Wertes erfolgen, um den relativen Anteil GPI-defizienter Zellen zu verringern (23,24). In diesem Zusammenhang kann auch relevant sein, dass eine Übertragung von membranständigen komplementregulierenden Proteinen von den transfundierten Erythrozyten auf GPI-defiziente (Empfänger-)Erythrozyten nachgewiesen wurde (25,26).

Die chronische intravasale Hämolyse mit Hämoglobinurie und Hämosiderinurie kann bei PNH zu Eisenmangel führen. Es sollte entsprechend ein Monitoring des Eisenhaushaltes durchgeführt werden und bei Bedarf eine **Eisen-substitution** eingeleitet werden, bevorzugt mit oralen Gaben von Eisensulfat, da bei intravenöser Eisenapplikation die Auslösung hämolytischer Schübe berichtet wurde (1). Da jedoch im Falle chronischer Transfusionsbedürftigkeit, insbesondere bei begleitender hämatopoietischer Insuffizienz, auch die Möglichkeit einer Eisenüberladung besteht, darf die Eisensubstitution nur unter entsprechendem Monitoring der Eisenspeicher erfolgen (Ferntin, Transferrin-Sättigung).

Bei klassischer PNH besteht eine erhebliche kompensatorische Steigerung der Erythropoiese. Dies

führt auch zu erhöhtem Umsatz von **Folsäure**, welche substituiert werden sollte (5 mg/Tag p.o.) (1).

Bezüglich weiterer therapeutischer Optionen mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (vor allem Erythropoietin), Androgenen und Immunsuppression wird auf Übersichtsarbeiten verwiesen (1).

#### **Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen**

Da die Prognose der Patienten wesentlich von thromboembolischen Komplikationen bestimmt wird, stellt sich die Frage der primären prophylaktischen Antikoagulation. Eine retrospektive Studie zeigte, dass die Inzidenz von Thrombosen bei Patienten mit der Größe der PNH-Population korreliert. Bei einem hohen Anteil GPI-defizienter Zellen (definiert mit > 50 % GPI-defiziente Granulozyten im peripheren Blut) war die Thromboseinzidenz signifikant höher als bei Patienten mit einem Anteil GPI-defizienter Zellen unter der 50 %-Schwelle (44 % vs. 5,8 % in einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren) (27,28). Patienten, welche primär prophylaktische orale Antikoagulation erhielten (Warfarin) entwickelten signifikant

seltener Thrombosen als die nicht-antikoagulierte Gruppe (0 % versus 36,5 % nach zehn Jahren) (27).

Es fehlt jedoch bisher eine prospektive randomisierte Studie, welche den Vorteil der Primärprophylaxe belegt, da im Spontanverlauf nur ein Teil der Patienten ein thrombembolische Komplikation erleidet und die Blutungskomplikationen bei lebenslanger oraler Antikoagulation berücksichtigt werden müssen. Daher hat sich für diese Frage noch kein eindeutiger Expertenkonsens ergeben (1). Dagegen besteht Konsens, dass nach einer Thrombose eine Langzeit-Antikoagulation durchgeführt werden soll (1). Auch in allen Situationen, welche das Thromboserisiko erhöhen, sollte die Indikation für eine Antikoagulation weit gestellt werden. Allerdings kann es trotz Sekundärprophylaxe weitere Trombosen geben. Eine besondere Risikosituation für PNH-Patientinnen ist eine Schwangerschaft. Während der Schwangerschaft ist eine Therapie mit Heparin, bevorzugt niedermolekulares Heparin dringend zu empfehlen (1). Die Antikoagulation muss mindestens für sechs Wochen nach Entbindung fortgeführt werden, postpartal bevorzugt mit oraler Antikoagulation. Wegen der bei PNH möglichen hämatopoietischen Insuffi-

zienz ist unter Antikoagulation eine regelmäßige Blutbildkontrolle erforderlich, um schwere Thrombozytopenien rechtzeitig zu erkennen und die Antikoagulation anzupassen.

Erfolgreiche Thrombolysen oder radiologische Embolektomien sind beschrieben und sollten insbesondere bei Patienten mit neu aufgetretenem Budd-Chiari-Syndrom in Betracht gezogen werden.

### Neue molekular zielgerichtete Therapieansätze: Komplement-Inhibition

Aufgrund der Erkenntnisse zur Rolle der komplementregulierenden Proteine in der Pathophysiologie der PNH wurden molekular zielgerichtete Therapien entwickelt, welche entweder die fehlenden komplementregulierenden Proteine ersetzen oder die Komplementaktivierung hemmen. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass sich eine rekombinante lösliche Form des CD59-Proteins an Ery-

throzyten anlagern und ihren Schutz gegen komplementvermittelte Lyse wieder herstellen kann (29).

Eine weitere Entwicklung ist **Eculizumab**, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher die Aktivität des terminalen Komplementproteins C5 hemmt und dadurch das Fehlen der komplementregulierenden Proteine auf den Blutzellen kompensieren kann. Nach einer Pilotstudie mit positiven Ergebnissen (29-31) wurde Eculizumab in einer doppelt-blinden, randomisierten, plazebo-kontrollierten Multicenter-Phase-III-Studie untersucht (2). Transfusionsabhängige PNH-Patienten (n = 87), welche keine ausgeprägte hämatopoietische Insuffizienz haben durften (Thrombozyten > 100.000 /  $\mu$ l) er-

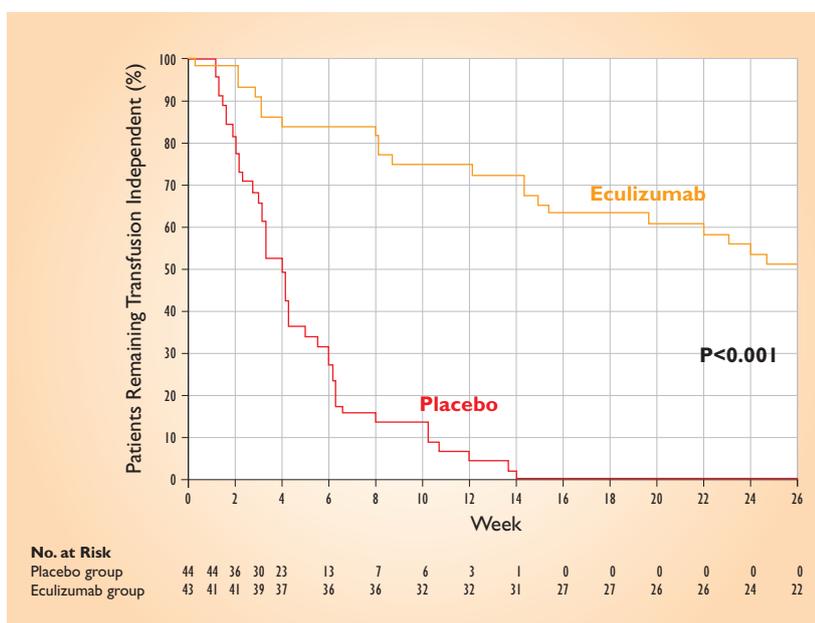
hielten intravenös entweder Plazebo oder Eculizumab (initial 600 mg 1x/Woche i. v., dann Umstellung auf 900 mg und Gabe alle zwei Wochen). Die deutliche Reduktion der Hämolyse durch Eculizumab zeigte sich in einer hochsignifikanten Senkung der LDH-Spiegel. Dies wirkte sich auch in klinischen Parametern aus: Bei 49 % der Patienten in der Eculizumab-Gruppe konnte die Hämoglobin-Konzentration stabilisiert werden gegenüber 0 % in der Plazebo-Gruppe. Die mediane Zeit bis zur nächsten Erythrozytentransfusion war in der Eculizumab-Gruppe signifikant länger (**Abbildung 5**) (2). In der Plazebo-Gruppe hatten 14 Wochen nach Studienbeginn alle Patienten mindestens ein weiteres Transfusionsereignis, wäh-

Abbildung 5

Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Erythrozytentransfusion während der Eculizumab-Studie in der Verum- und Plazebo-Gruppe.

(aus New England Journal, 355, S.1239; 2006) (2)

Nachdruck mit Genehmigung. Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society. Alle Rechte vorbehalten





rend in der Eculizumab-Gruppe auch nach 26 Wochen mehr als die Hälfte der Patienten transfusionsfrei geblieben war (**Abbildung 5**). Während der 26-wöchigen Studienzeit erhielten die Patienten in der Placebo-Gruppe im Median zehn Erythrozytenkonzentrate gegenüber einem Median von null Erythrozytenkonzentrat in der Eculizumab-Gruppe. In einer Erfassung der Lebensqualität mit den FACIT-Fatigue und dem EORTC-QLQ-Fragebogen zeigte sich eine signifikante Differenz zugunsten der Eculizumab-Gruppe, wobei auch das Ausmaß der Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu anderen Studien bei Patienten mit Anämie sehr bemerkenswert war. Die deutliche Verbesserung der Lebensqualität war auch bei Patienten, deren Hämoglobin-Wert sich nicht völlig normalisierte, zu beobachten (2). Dies spricht dafür, dass neben der Besserung der Anämie ein Teil des therapeutischen Effekts auf die Unterdrückung der Hämolyse, und damit auch Verringerung der NO-Depletion durch freies Hämoglobin, zurückzuführen ist (13,32). Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, welche auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden (2).

Auf dem Jahreskongress der „American Society of Hematology“ (ASH) wurden im Dezember 2006 über diese publizierte Studie hinausgehende Auswertungen unter Einbeziehung aller bisher durchgeführten Eculizumab-Studien vorgestellt. Diese zeigen, dass Eculizumab nicht nur effizient die Hämolyse unterdrückt, sondern auch das Risiko für thromboembolische Komplikationen signifikant senkt. Während bei 30 von 103 antikoagulierten Patienten ohne bzw. vor Eculizumab-Behandlung insgesamt 54 thromboembolische Ereignisse auftraten (entspricht einer Häufigkeit von 14 Ereignissen pro 100 Patientenjahre), waren unter Eculizumab-Behandlung keine weiteren Ereignisse zu beobachten (0/100 Patientenjahre;  $p < 0.001$ ) (33). Unter Komplement-Inhibitor-Therapie wird daher die Indikation für eine begleitende Antikoagulation neu geprüft werden müssen.

#### Therapie von Infektionen

Die Frage, ob die PNH per se durch funktionelle Beeinträchtigung der Leukozyten wegen des Fehlens der GPI-verankerten Proteine (z. B. CD16 = Fc $\gamma$ -Rezeptor) eine erhöhte Infektionsanfälligkeit bedingt, ist in der Literatur um-

stritten. Wegen der häufig begleitenden hämatopoietischen Insuffizienz ergibt sich jedoch vielfach eine Neutropenie-bedingte Infektionsneigung. Schwere Exazerbationen der PNH mit Hämolyse-Schüben und thromboembolischen Komplikationen werden häufig in zeitlichem Zusammenhang mit Infektionen beobachtet, da diese durch Aktivierung von Komplementfaktoren die pathophysiologischen Abläufe stimulieren. Daher ist bei Verdacht auf bakterielle Infektionen eine frühzeitige und konsequente empirische antibiotische Therapie erforderlich.

### Therapeutische Optionen bei PNH

#### Kurative Therapie:

- Allogene Stammzelltransplantation

#### Symptomatische Therapien:

- Transfusion von Erythrozytenkonzentrat
- Eisen- und Folsäuresubstitution
- Antikoagulation
- Prävention / Behandlung von Infektionen
- Corticosteroide
- Androgene
- Erythropoietin
- Hochdosis-Cyclophosphamid
- Komplementinhibition: Eculizumab