

# Wenn das Knochenmark versagt: Diagnostik und Behandlung der aplastischen Anämie

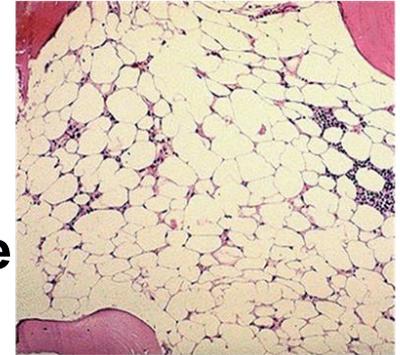


Dr.med. B. Höchsmann  
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und  
Immungenetik Ulm  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

Institut für Transfusionsmedizin, Universität Ulm

# Definition Aplastische Anämie

- Hypozelluläres Knochenmark
- Keine malignen Zellen
- Keine vorausgegangene Chemo-/Strahlentherapie



	nSAA	SAA	vSAA
<b>KM-Zellularität</b>	<b>erniedrigt</b>	<b>&lt; 25%</b>	<b>&lt; 25%</b>
<b>Granulozyten</b>	<b>&lt; 1.0 G/l</b>	<b>&lt; 0.5 G/l</b>	<b>&lt; 0.2 G/l</b>
<b>Thrombozyten</b>	<b>&lt; 50/l</b>	<b>&lt; 20 G/l</b>	<b>&lt; 20 G/l</b>
<b>Retikulozyten</b>	<b>&lt; 20 G/l</b>	<b>&lt; 20 G/l</b>	<b>&lt; 20 G/l</b>

***Für die Diagnose einer AA müssen 2 der 3 peripheren Kriterien vorliegen***

<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/aplastische-anaemie-diagnostik-und-therapie-der>

# Ziel der Diagnostik : Was? Woher? Was tun?

- **Sicherung der Diagnose und Klassifikation:**

KM-Histologie, mikroskopisches Differentialblutbild, Retikulozyten, Anamnese, körperliche Untersuchung

- **Hinweise auf die Genese:**

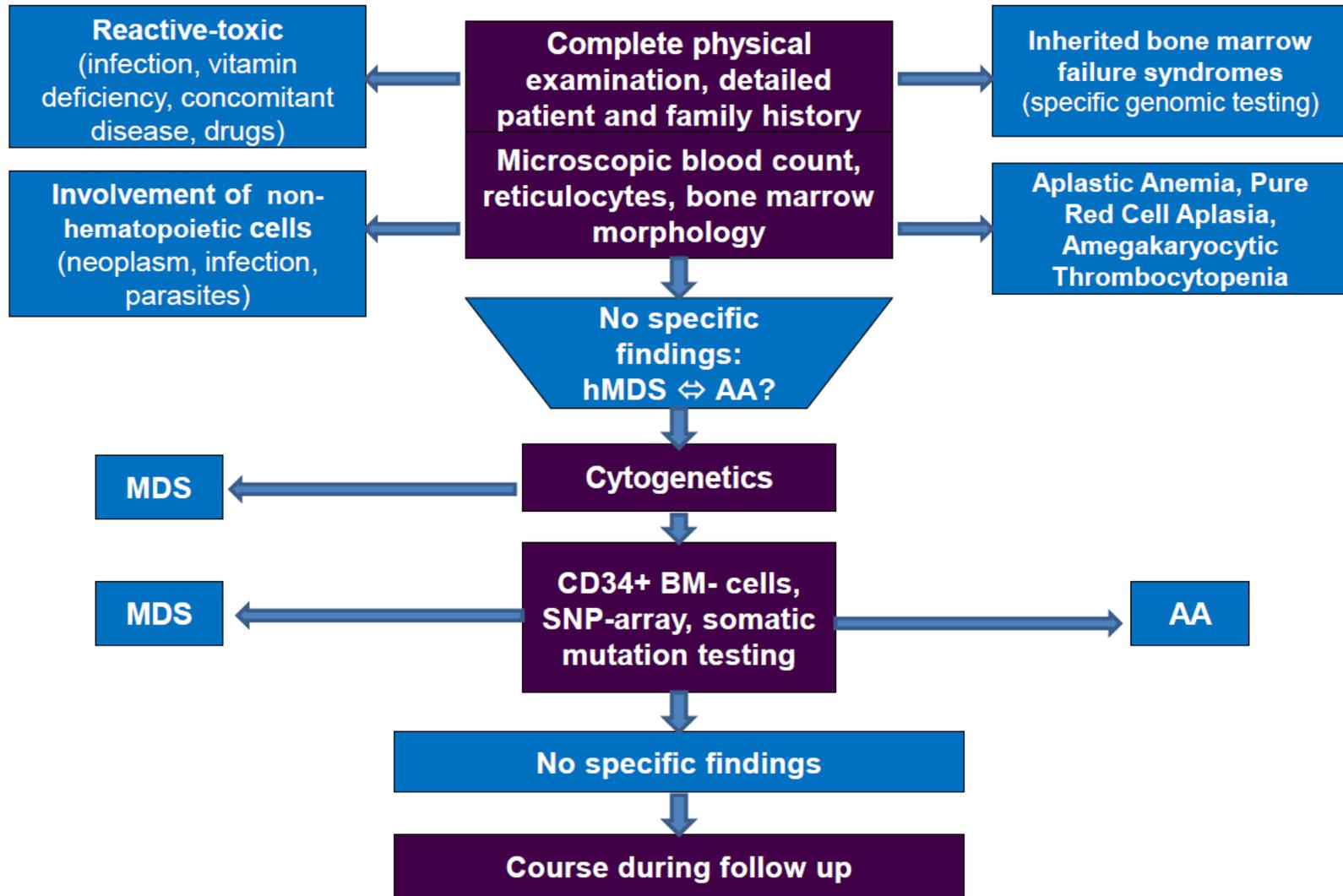
GPI-AP (PNH?), Telomerlängen, Zytogenetik, Virusserologie, Auto-Antikörper, Anamnese, klinische Untersuchung

- **Therapieentscheidung:**

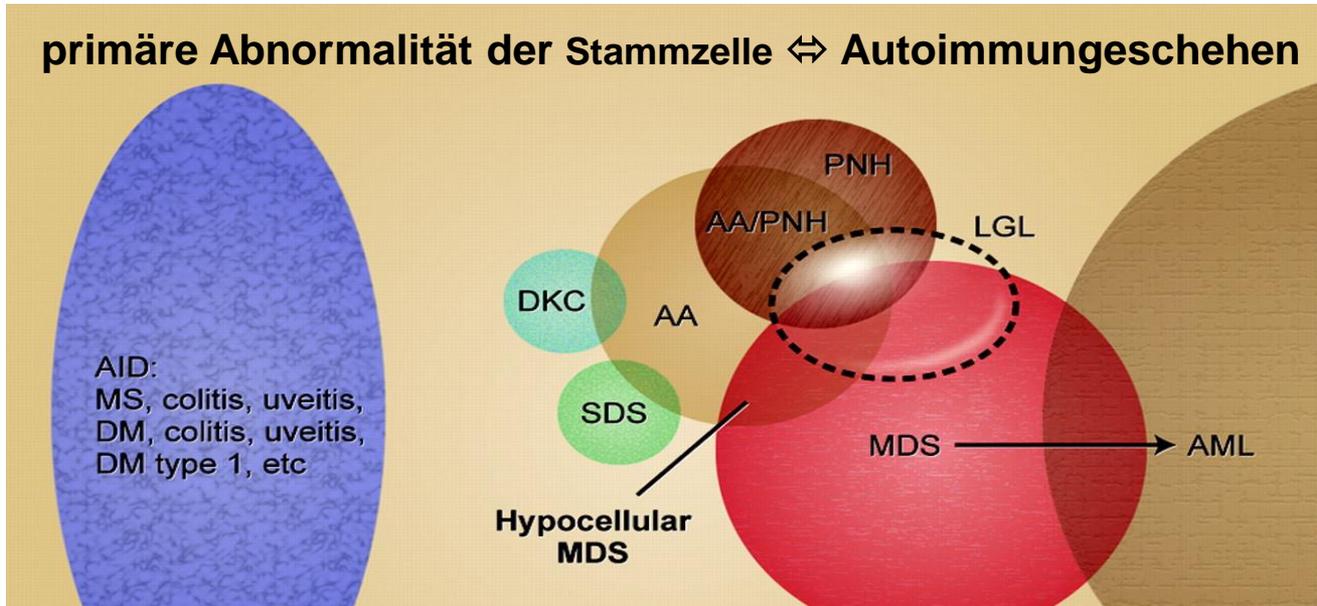
ggf. HLA-Typisierung, ggf. Spendersuche, Röntgen-Thorax, OBS, Echo, Klinische Chemie

<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/aplastische-anaemie-diagnostik-und-therapie-der>

# Differentialdiagnose bei Knochenmarkversagensyndromen



# Beziehung verschiedener Knochenmarkversagenssyndrome



PNH aus AA

20 - 30%

PNH-Klon bei AA Diagnose

20%

Panzytopenie aus PNH

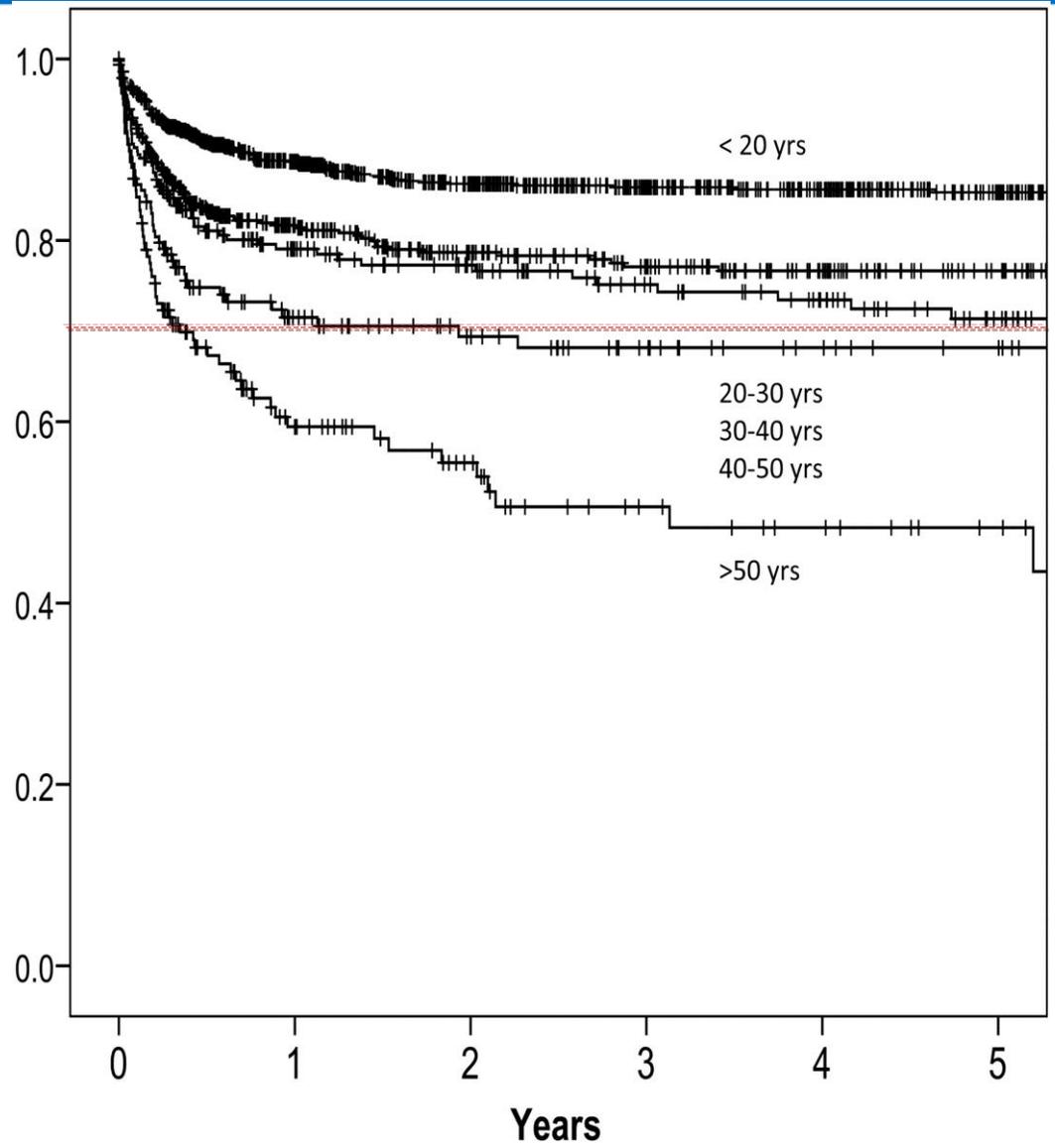
15%

⇒ **wesentliche Therapiestrategien**

- **Stammzelltransplantation**
- **immunsuppressive Therapie**

} **+ supportive Therapie**

# Einfluss des Alters auf das Überleben nach Familienspender-KMT (1999-2009) (EBMT Datenbankanalyse)

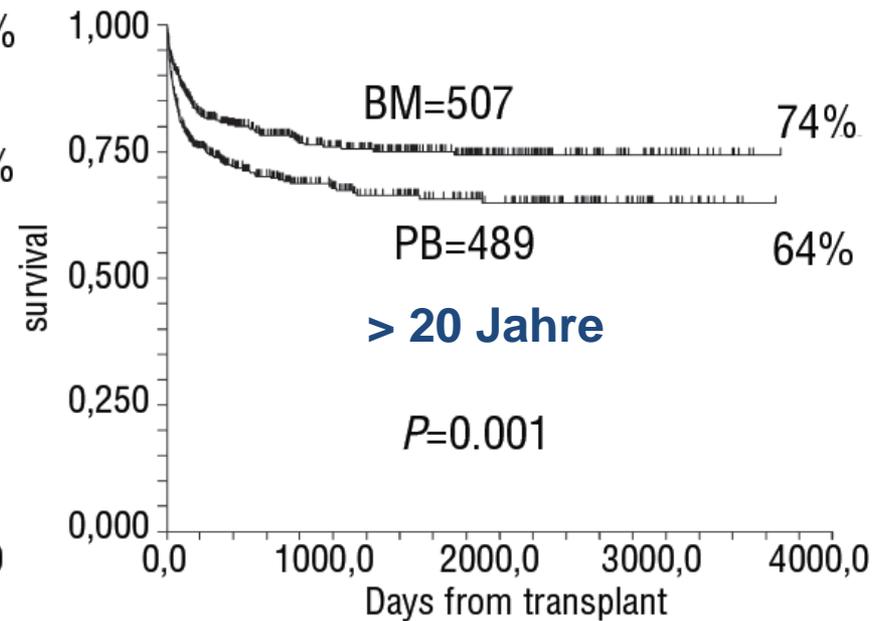
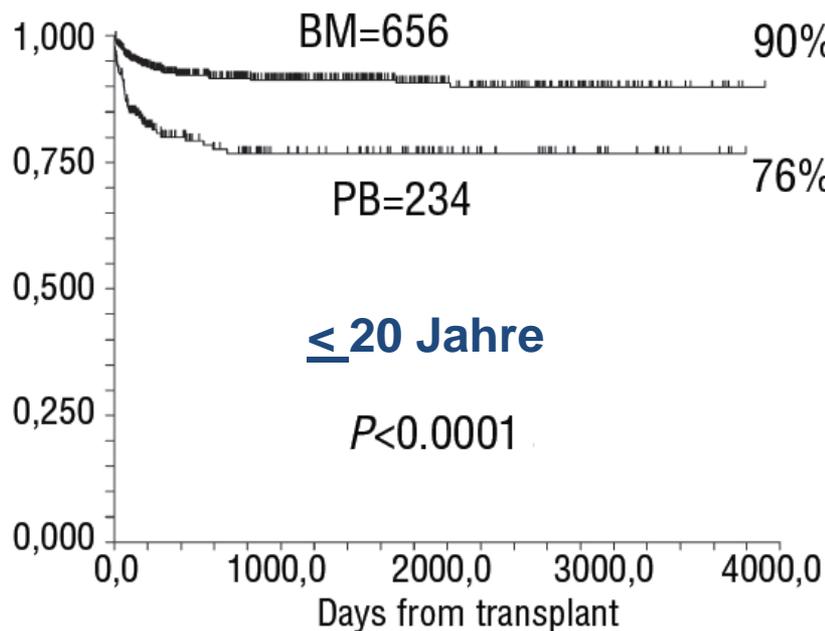


40 Jahre

Passweg, J. R. et al.  
Hematology 2010;2010:36-42

# HLA-identente Familien-SZT: Gesamtüberleben Knochenmark versus Periphere Blutstammzellen

1886 AA-Patienten mit HLA-identer Familien-SZT zwischen 1999 – 2009



**=> signifikanter Vorteil für Knochenmarkstammzellen**

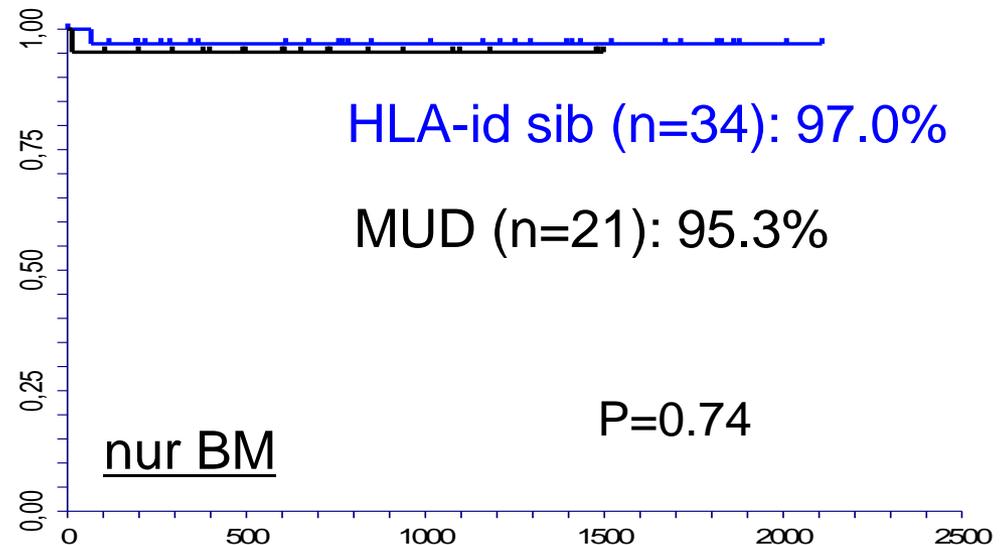
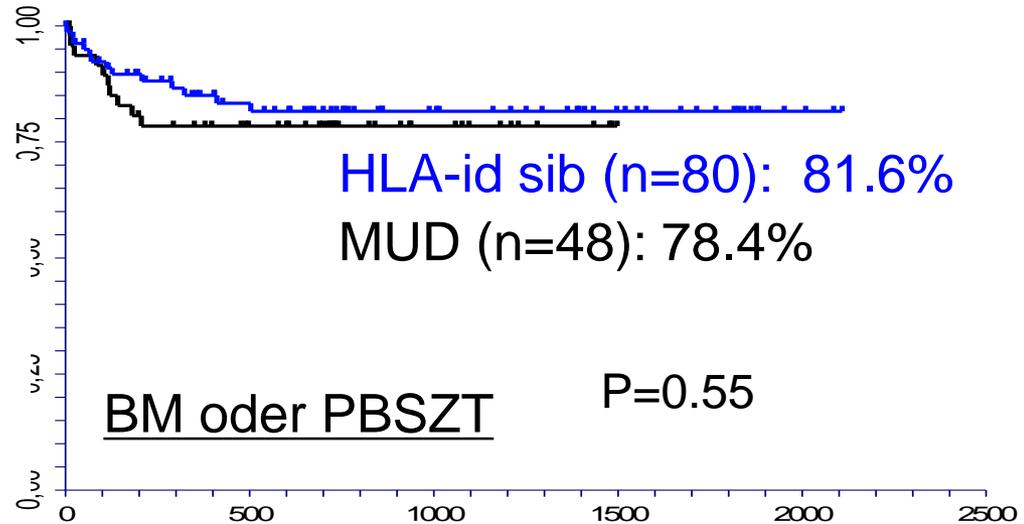
**=> Signifikanter Vorteil für junge Patienten.**

# Allogene SZT (HLA-ident, 10/10 Allele) bei AA zwischen 2003 und 2008



Ergebnisse bei allogener Transplantation (matched unrelated donor, MUD, HLA-ident in der Feintypisierung, 10/10 Allelen)

- Günstige Prognosefaktoren:**
1. HLA-Identität in der Feintypisierung (10/10 Allele)
  2. Jung
  3. Knochenmarkstammzellen

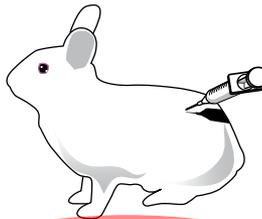


# Intensivierte Immunsuppressive Therapie bei der SAA/ VSAA

- Standard-Therapie mit Ansprechraten von 60-80 %
- Großteil der Daten beruht auf Pferde-ATG Lymphoglobulin



Thymozyten-  
suspension



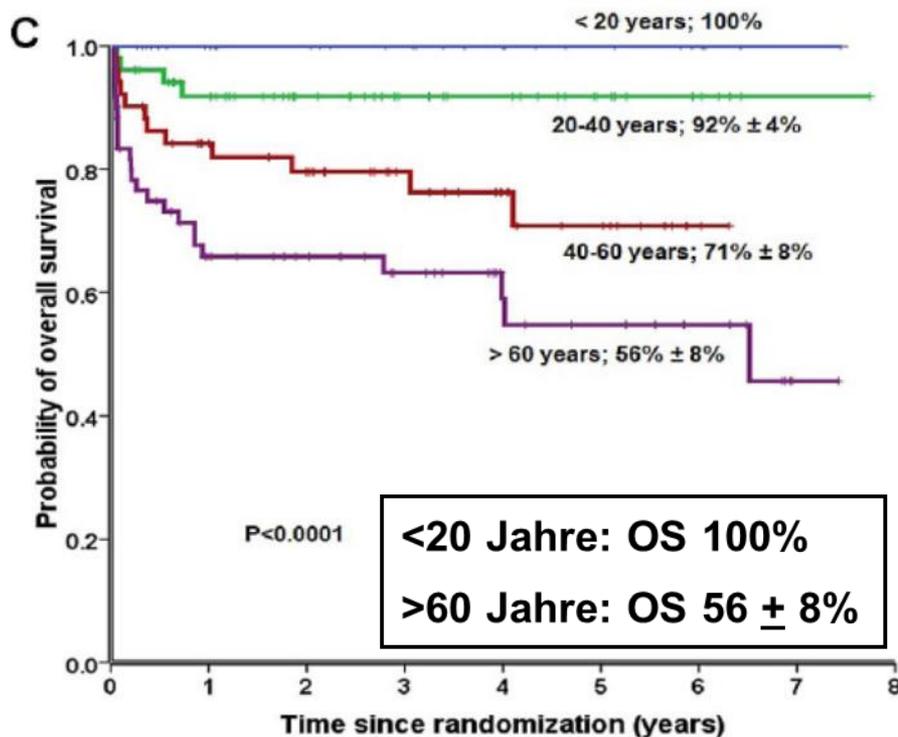
Kaninchen-Serum  
Produktion



IgG  
Aufreinigung

- markenspezifische immunsuppressive Wirkung
- Studien und Datenerhebung für zukünftige Empfehlungen notwendig!!

## Tichelli et al. 2011: Gesamtüberleben nach ATG+CSA (192 AA-Pat. prospektiv)



**6-Jahres-Gesamtüberleben über alle  
192 Patienten: 76 +/- 4 %**

**=> Kein signifikanter Unterschied im  
Gesamt – und ereignisfreien  
Überleben zwischen den Gruppen  
ATG + CSA +/- G-CSF**

ORIGINAL ARTICLE

# Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia

Phillip Scheinberg, M.D., Olga Nunez, R.N., B.S.N., Barbara Weinstein, R.N., Priscila Scheinberg, M.S., Angélique Biancotto, Ph.D., Colin O. Wu, Ph.D., and Neal S. Young, M.D.

**Table 2.** Hematologic Response at 3 and 6 Months to Horse ATG and Rabbit ATG.

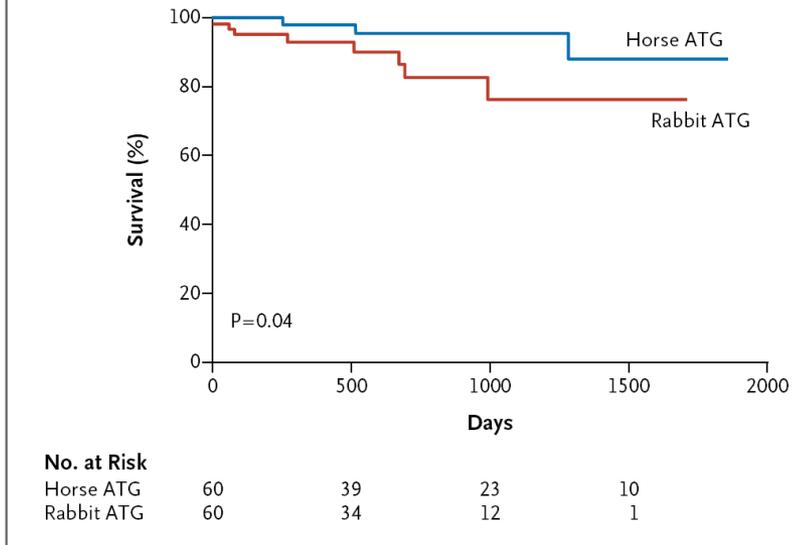
Response	Horse ATG (N=60)		Rabbit ATG (N=60)		P Value
	no. (%)	95% CI	no. (%)	95% CI	
At 3 mo	37 (62)	49–74	20 (33)	21–46	0.002
At 6 mo	41 (68)	56–80	22 (37)	24–49	<0.001

**3-J-Überleben:**

**96% hATG**

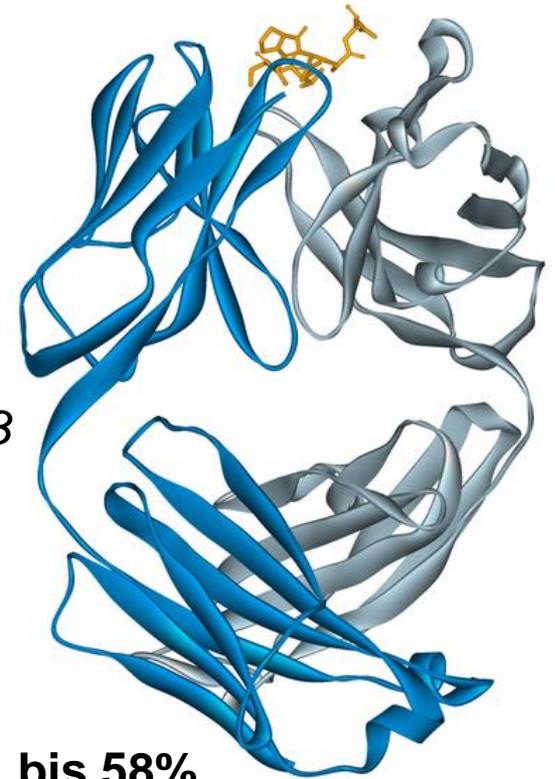
**76% rATG**

**A** Data Censored for Stem-Cell Transplantation



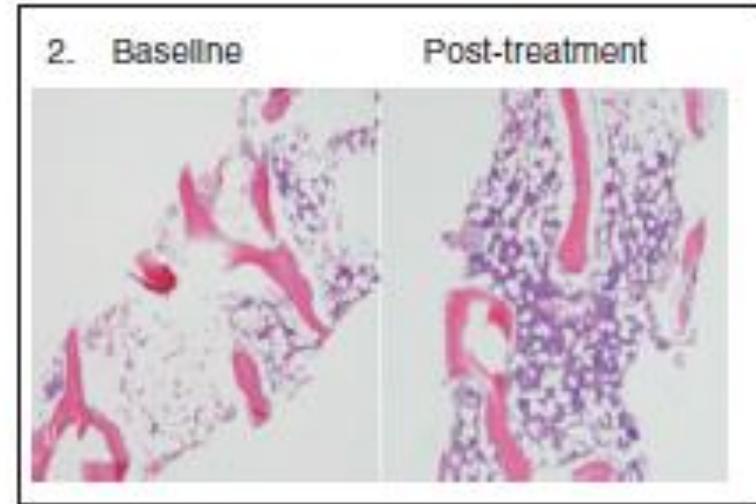
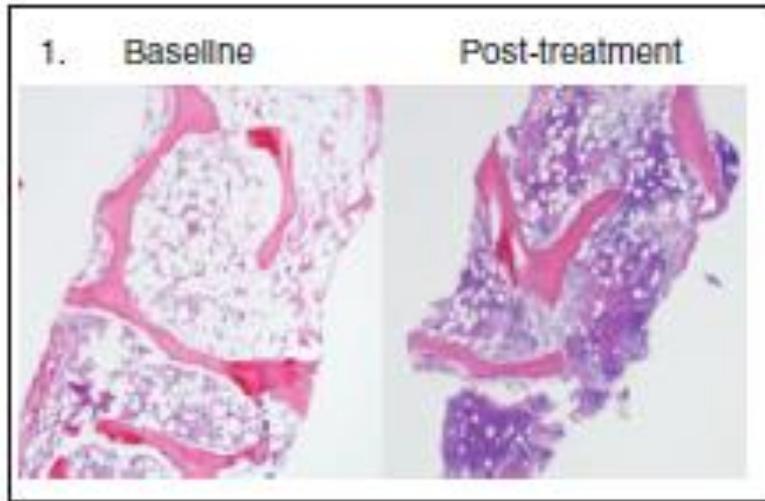
# Alemtuzumab als alternative intensive Immunsuppression bei der AA

- CD52 ist ein Eiweiß auf Lymphozyten
- CD52 -AK => Immunsuppression über lymphotoxischen Effekt
- *Risitano et al Brit J Hematol 2009; 148:791-796*  
**(73 oder 103 mg + CSA) => 58%**
- *Kim et al Leuk Res 2010 2009;33:222-31*  
**(Dosiseskulation von 30 bis 90mg + CSA)**
- *Gómez-Almaguere et al Ann Hematol 2010;89:299-303*  
**(50 mg + CSA) => 57%**
- *Scheinberg et al Blood 2012; 119: 345-354*  
**(100 mg + CSA) => 37% (TR) , 56% (Rez)**



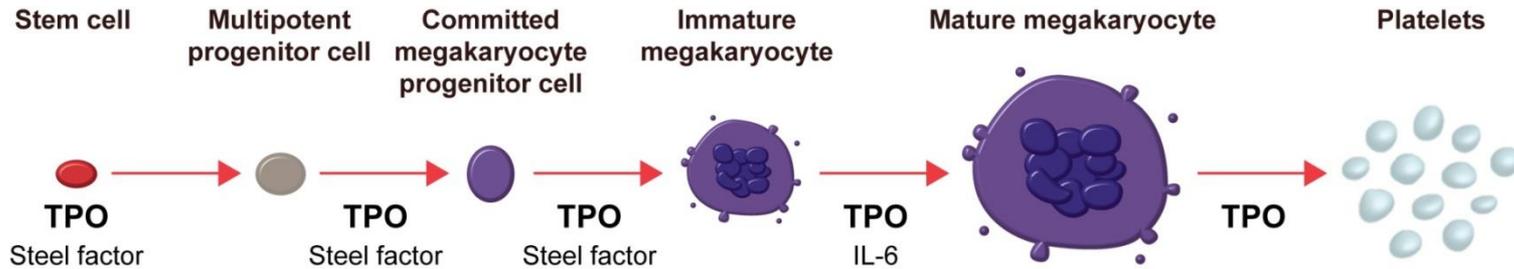
**Insgesamt 118 AA-Patienten, Ansprechraten von 19% bis 58%**

# Olnes et al.: Eltrombopag bei AA mit TR – Ergebnisse



- **Ansprechen in mind. einer Zelllinie nach 12 Wochen: 11/25 Pat. (44%)**
- **Langzeitdaten dieser Studie zu Effizienz und Sicherheit führten zur Zulassung bei der Therapierefraktären SAA in den USA**

# Thrombopoetin – Mehr als ein Regulator der Thrombozyten-Produktion



Eltrombopag ist ein oral verfügbares Thrombopoietin-Mimetikum

=> Initiation TPO-Signalweges

=> Startdosis bei der AA: 150 mg per die

Für 2015 in Europa geplante Studien:

- **RACE** Phase II Eltrombopag + ATG+CSA for SAA

- **EMAA** Phase II Eltrombopag + CSA for moderate AA

**=> Neudiagnostizierte Patienten (auch mit MAA) unbedingt im Zentrum vorstellen!**

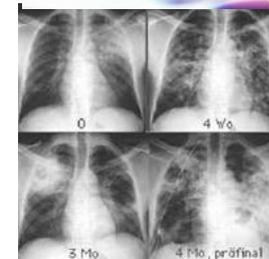
<sup>1</sup>Afdhal N.H. and McHutchison. Aliment Pharmacol Ther 2007;26 (Suppl 1), 29-39.

<sup>2</sup>Newland, A. Semin Hematol 2007;44(Suppl 5):S35-45. 3. Metcalf D. A. New England Journal of Medicine. 2012;367(1).

# Supportive Therapie bei AA/PNH



- **Infektprophylaxe und -therapie**
- **Eisenchelatortherapie**
- **Hämotherapie**
- **Folsäure, Vitamin B12, Eisen**
- **psychologische Unterstützung**



# Eisenüberladung und Chelatortherapie bei der AA

Characteristic	Patients with AA (n = 116)
Mean age $\pm$ SD, y	33.3 $\pm$ 17.1
<b>Age group, y</b>	
2 to less than 16, n (%)	16 (13.8)
16 or older, n (%)	100 (86.2)
Male/female, n	67:49
Race (White/Black/Asian), n	32:4:80
Chelation-naive, n (%)	79 (68.1)
<b>Previous iron chelation therapy, n (%)</b>	
DFO monotherapy	31 (26.7)
DFO + deferiprone combination	6 (5.2)
Mean duration of previous iron chelation therapy $\pm$ SD, y	4.3 $\pm$ 5.8
Mean duration of transfusion history $\pm$ SD, y	6.1 $\pm$ 5.7
Mean no. of transfusion sessions in the year before study entry $\pm$ SD	12.5 $\pm$ 13.0 (n = 114)
Mean total volume red blood cells transfused in the year before study entry $\pm$ SD, mL/kg	116 $\pm$ 179 (n = 112)
Median baseline serum ferritin (range), ng/mL	3254 (908-25 346) (n = 115)

**Eisenüberladung hat negativen Einfluß auf Morbidität und Mortalität**

**EPIC Trial (Evaluation of Patients' Iron Chelation with Exjade)**

**n = 1.744 Patienten, 116 AA-Patienten**

**Einschlußkriterien:**

**Ferritin > 1.000 ng/ml oder**

**> 100 ml/kg RBC und**

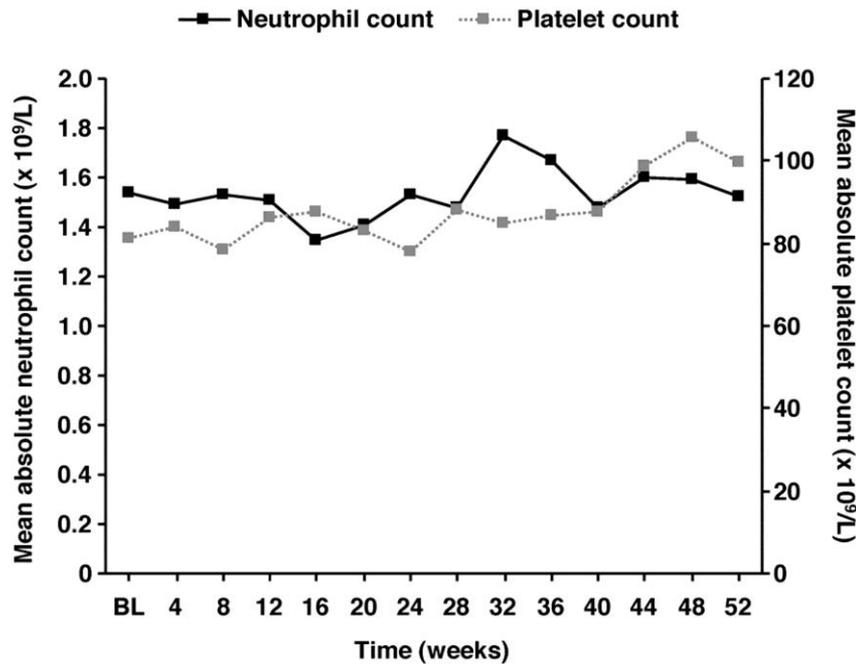
**Lebereisenkonzentration > 2 mg Fe/g**

**Trockengewicht**

**=> Signifikanter Abfall des Serumferritin nach 1 Jahr Deferasirox Therapie**

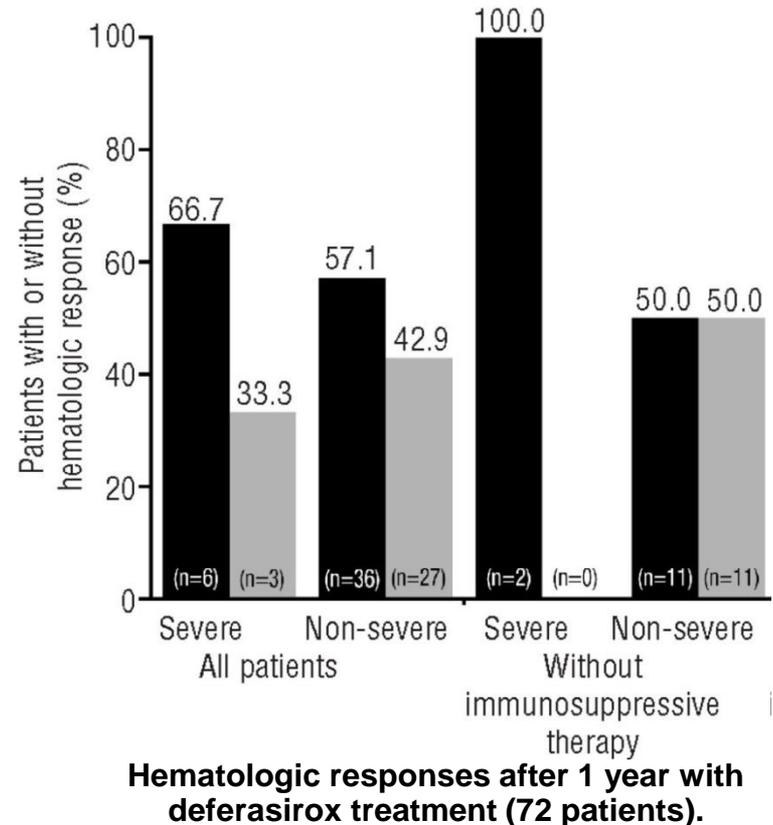


# EPIC-Studie: Reduktion des Speichereisens führt zu einer Verbesserung der Hämatopoese



BL, baseline

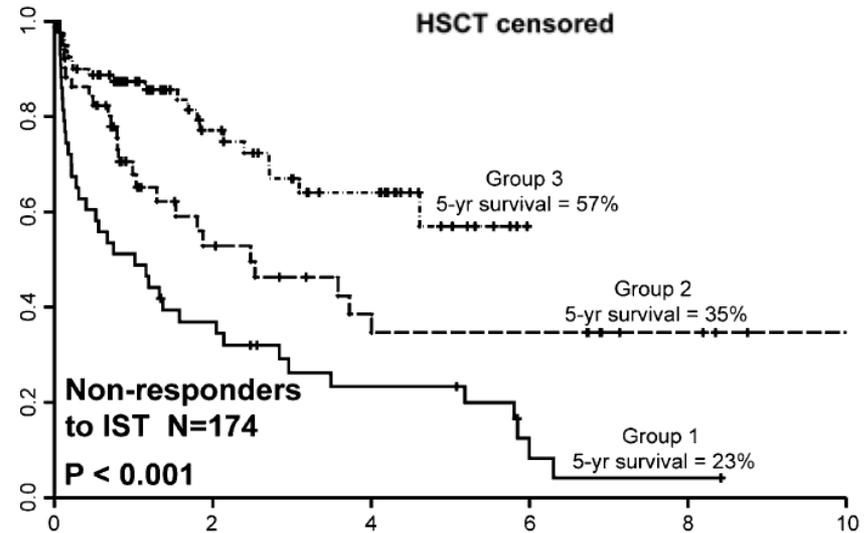
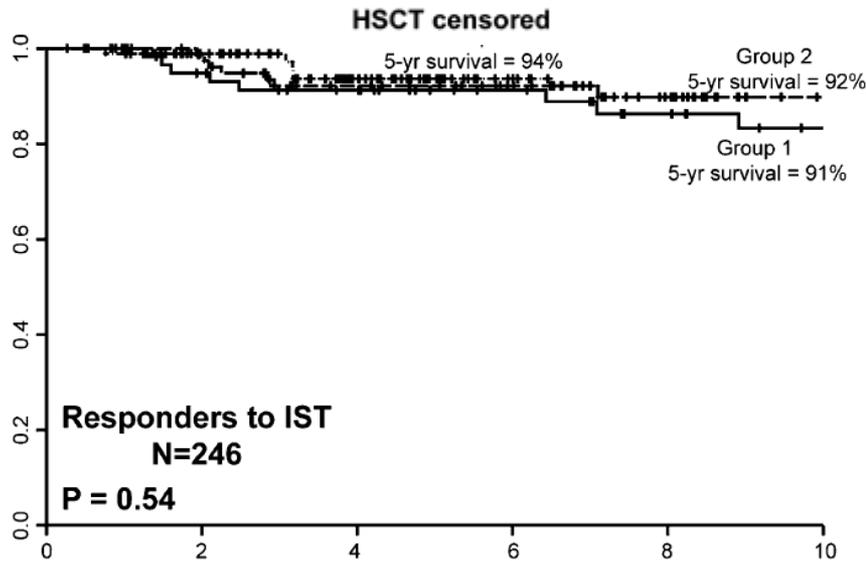
Mean absolute neutrophil and platelet counts during deferasirox treatment.



Hematologic responses after 1 year with deferasirox treatment (72 patients).

- Chelatortherapie mit Desferrioxamine oder Deferasirox bei der AA
- Deferiprone ist nicht routinemäßig empfohlen (Cave: Agranulozytose)
- Aderlaß bei Patienten mit Transfusionsfreiheit

# Supportive Behandlung – die unterschätzte Therapie - AA



	Treatment between	Patient number	5 yr-survival responder	5-yr-survival non-responder (NR)	6 mo survival NR
Group 1	12/1989 -10/1996	43	91%	23%	61%
Group 2	11/1996 – 10/2002	51	92%	35%	82%
Group 3	11/2002 – 04/2008	80	94%	57%	89%

# Ein Strauß an Möglichkeiten...

Stammzelltransplantation

Immunsuppression (ATG, CSA,  
Alemtuzumab, Daclizumab)

Androgen

Eltrombopag

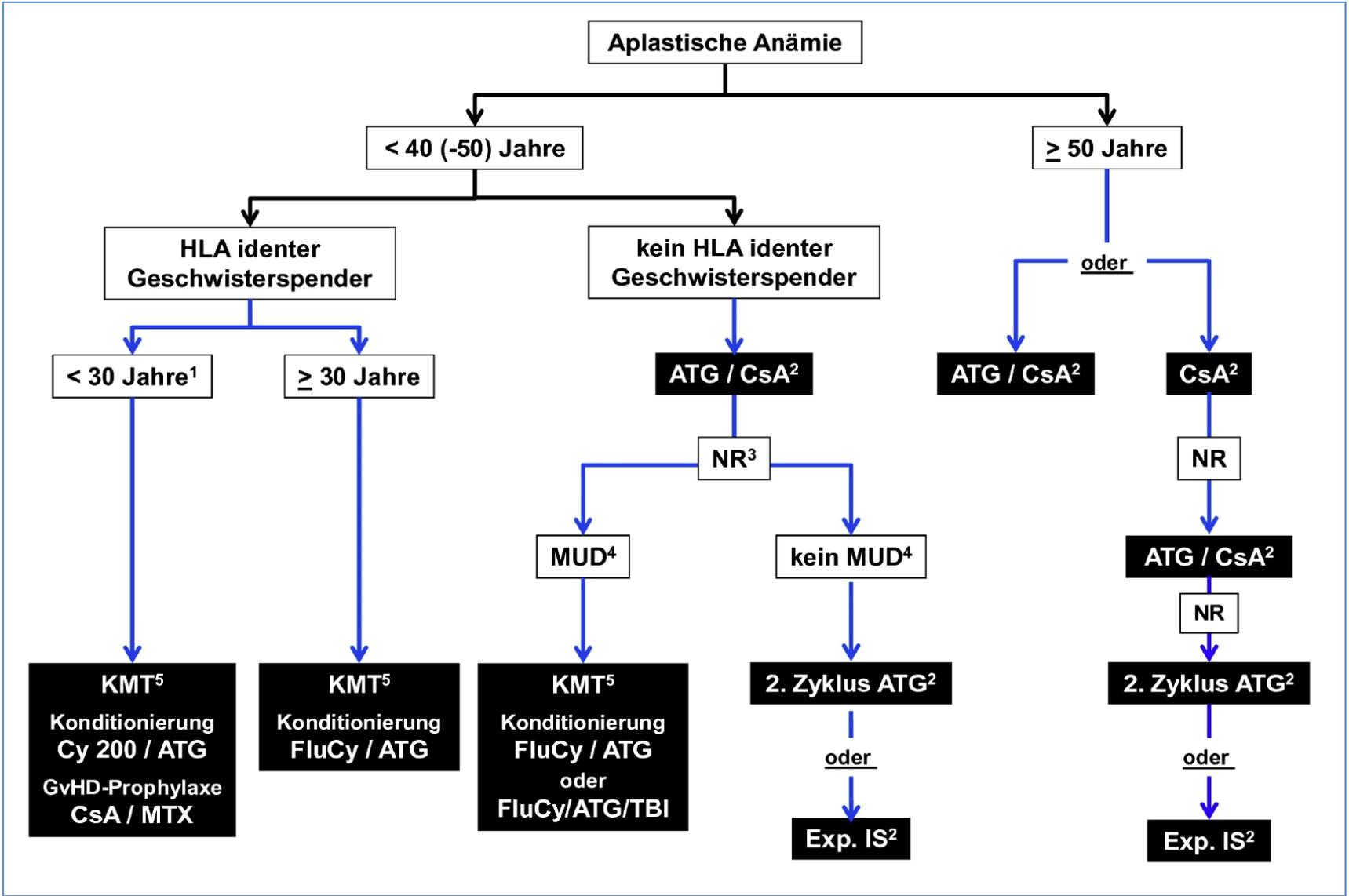
**+ Supportive Therapie**

TCM( e.g. Busuishengxue, Glycyrrhizin)

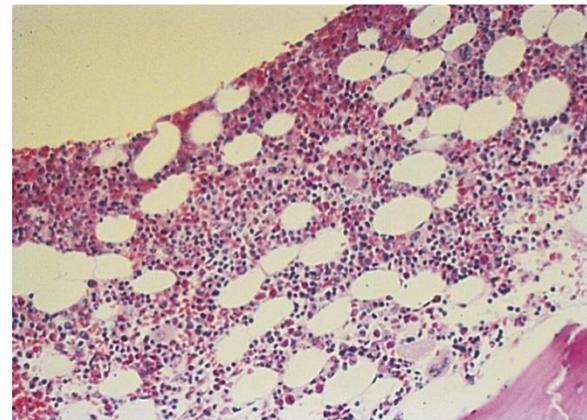
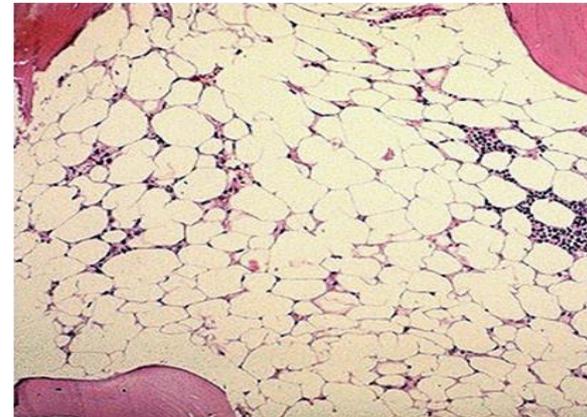
Immunstimulanz (Levamisole)



# Therapieleitlinie Schwere und sehr schwere aplastische Anämie



Das rechtzeitige Erkennen der AA, sowie die frühzeitige Vorstellung in einem Expertenzentrum sind entscheidend für die Prognose der Erkrankung!



Aus: Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage (Copyright: ABW Wissenschaftsverlag GmbH)

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !**  
b. höchsmann@blutspende.de



Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm

Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinik Ulm



**Labor/Befundung/  
Ringversuch:**

H. Schrezenmeier  
B. Höchsmann  
M. Rojewski  
T. Becker  
G. Baur

**Spezialambulanz,  
Patientenbetreuung  
und PNH-Registry:**

H. Schrezenmeier  
B. Höchsmann

**Dokumentation:**

R. Leichtle

b. höchsmann@blutspende.de

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !**