

UNTERSTÜTZT DURCH DAS



NETZWERK
SELTENE ERKRANKUNGEN
BADEN-WÜRTTEMBERG
KOMPETENZZENTRUM



Institut
für klinische
Transfusionsmedizin
und Immungenetik Ulm,
gemeinnützige GmbH



Aplastische Anämie, Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie und Familienplanung



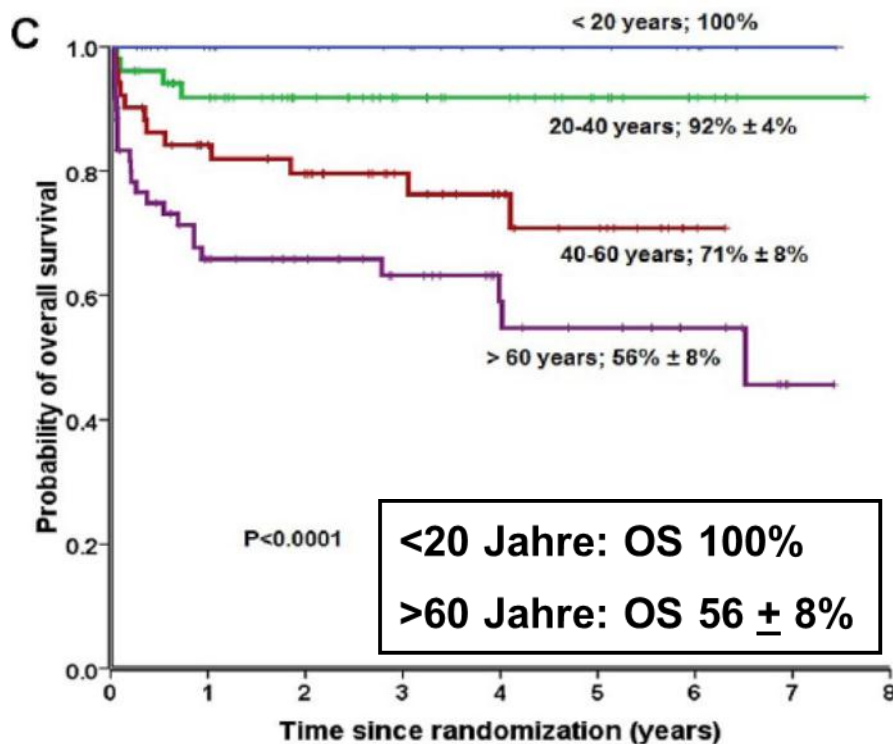
B. Höchsmann
Ulm, 23.03.2013

AA und PNH - Familienplanung

**Gewinnt an Wichtigkeit wegen besserer
Prognose und Beherrschbarkeit beider
Erkrankungen**

AA und PNH - Familienplanung

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



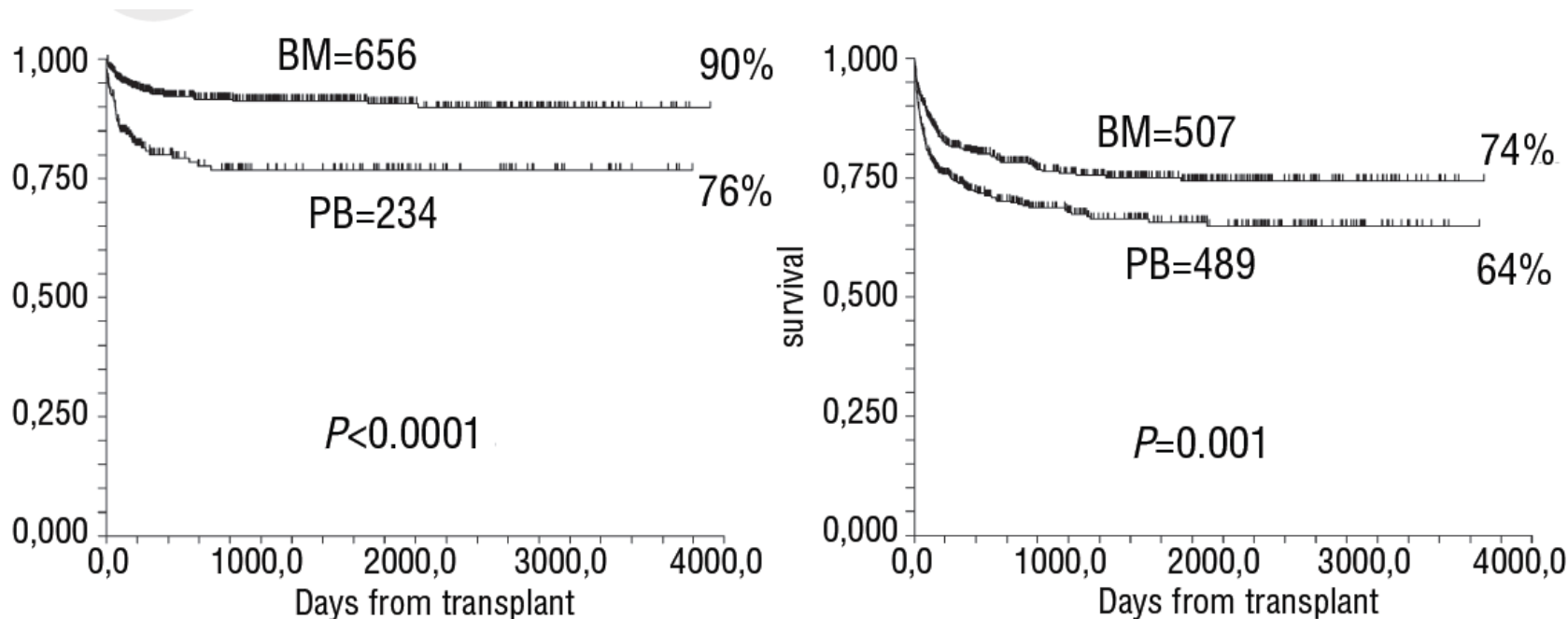
**6-Jahres-Gesamtüberleben über
alle 192 Patienten: 76 +/- 4 %**

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

AA und PNH - Familienplanung

HLA-idente Familien-Stammzelltransplantation: Knochenmark versus Periphere Blutstammzellen

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

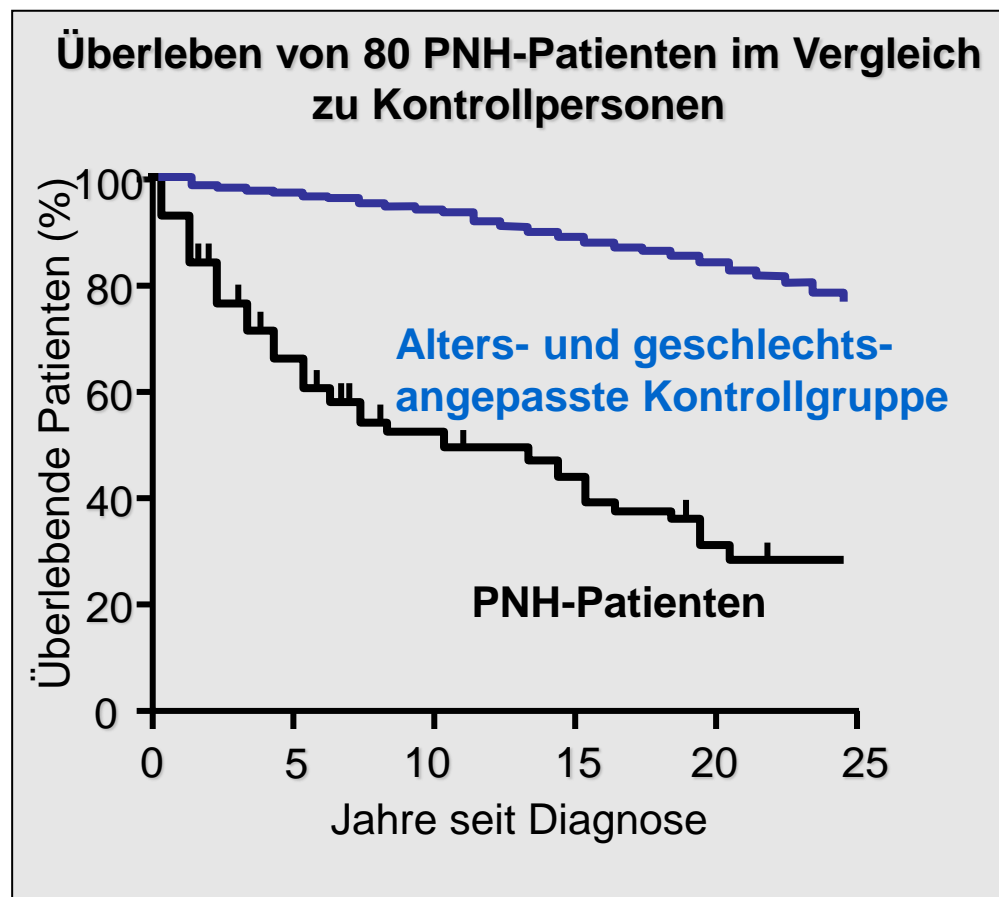


- **Statistisch signifikanter Vorteil für die Gruppe, die mit Knochenmarkstammzellen transplantiert wurde.**

AA und PNH - Familienplanung

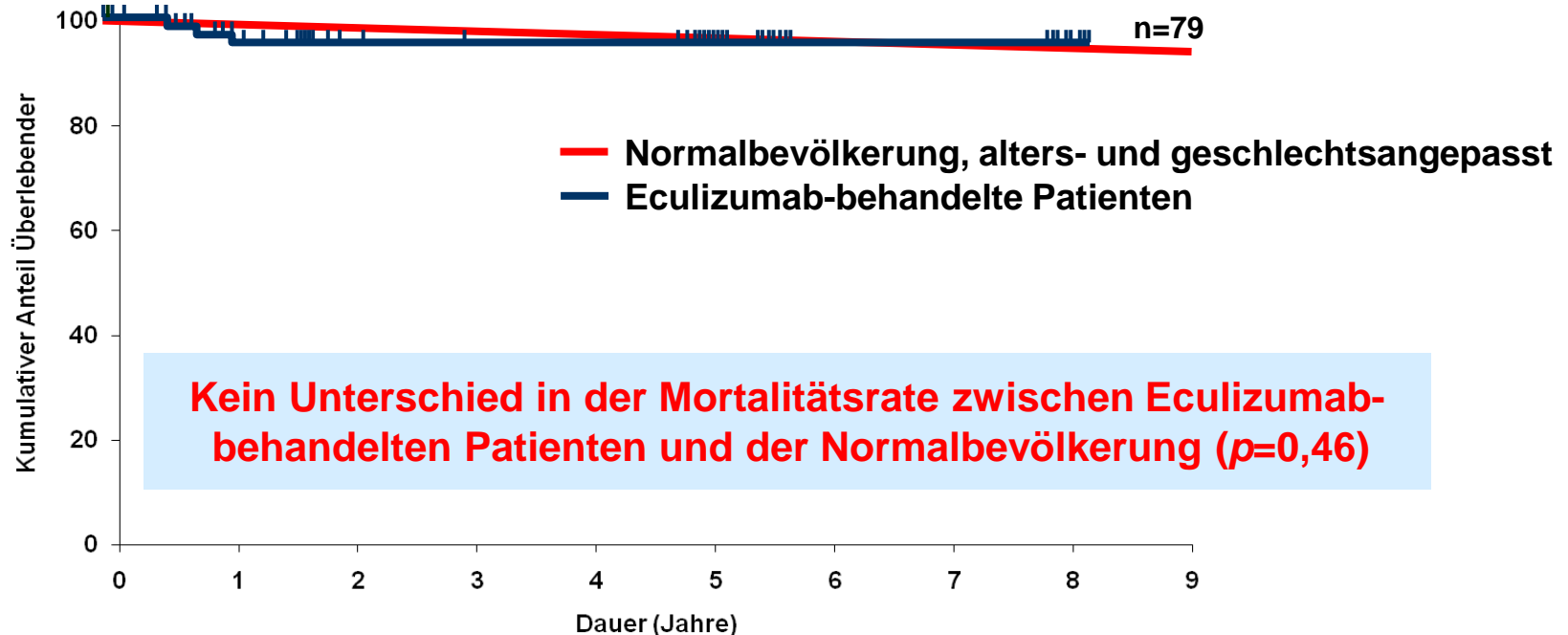
**Ohne spezifische Therapie
ist die PNH eine
progrediente,
lebensbedrohliche
Erkrankung:**

- 35% der Patienten versterben innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose
- 10–22 Jahre medianes Überleben ab Diagnose
- Durchschnittsalter bei Diagnose: 30–45 Jahre
- Prävalenz (Häufigkeit): 5,5 - 15,9 :1.000.000



AA und PNH - Familienplanung

Normalisierung der Lebenserwartung von PNH-Patienten unter Eculizumab-Therapie



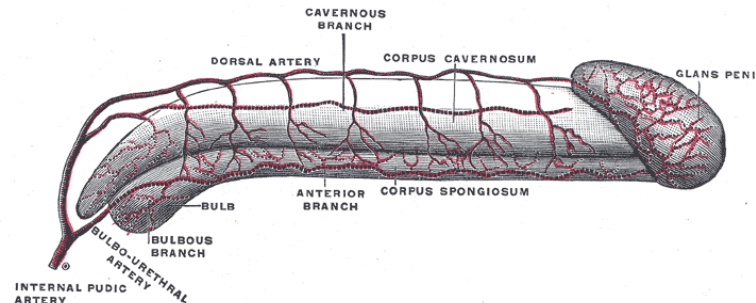
**Eculizumab wurde bei Langzeitbehandlung über 8 Jahre gut vertragen
94% der Patienten erhalten weiterhin Eculizumab**

AA und PNH - Familienplanung

Probleme:



- ♂ **Fatigue, Anämie, Lustlosigkeit**
- ♂ **Impotenz (Gefäßengstellung bei intravasaler Hämolyse, psychische Belastung)**
- ♂ **Reduzierte Spermienzahl und –beweglichkeit nach SZT**
- ♂ **Negative Effekte Langzeit-CSA-Therapie auf Spermienzahl und Beweglichkeit**





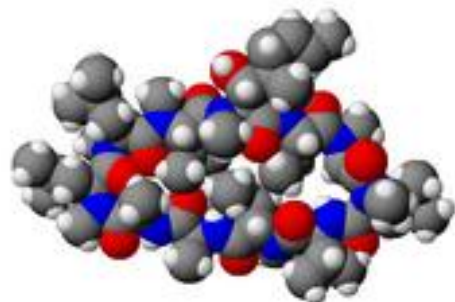
Negative Effekte von CSA auf die Reproduktionsfähigkeit:

♂ Bei männlichen Labortieren führt CSA dosisabhängig zu:

- Gewichtsveränderungen der reproduktiven Organe¹
- in hohen Dosen zur Sterilität¹
- zur Beeinträchtigung der testikulären Funktion und Spermienreifung bei Labortieren²

♂ Bei Menschen zu:

- reduzierter Beweglichkeit und Viabilität der Spermatozoen von CSA-behandelten Patienten (nach Nierentransplantation)^{3,4}



Ciclosporin-Molekül

¹ Handelsman et al., 1984; ²Seetalakshmi, et al., 1987;

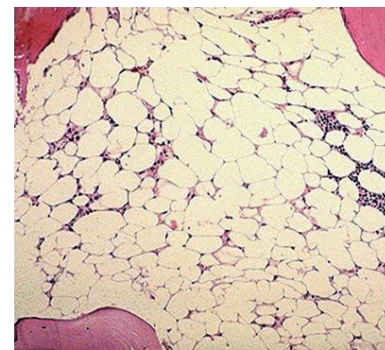
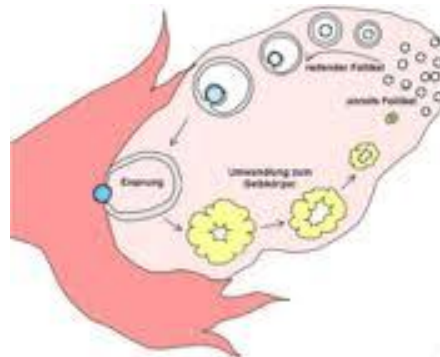
³ . Bantle et al., 1985; ⁴ Misro et al., 1999.

AA und PNH - Familienplanung



Probleme bis zur erfolgreichen Schwangerschaft:

- ♀ **Fatigue, Anämie, Lustlosigkeit**
- ♀ **Eingeschränkte Eierstockfunktion nach SZT**
- ♀ **Verschlechterung Blutbildsituation durch Blutbildungsstörung/ Hämolyse in der Frühschwangerschaft**
- ♀ **Spontanaborte in der Frühschwangerschaft, insbesondere bei CSA -Therapie**



AA und PNH - Familienplanung

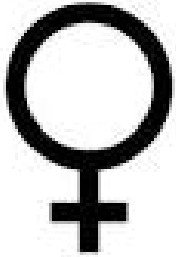


Risiken während der Schwangerschaft:

- ♀ Verschlechterung der Blutbildsituation durch Hormonumstellung
- ♀ Hämolytische Krisen durch Komplementaktivierung
- ♀ Thrombembolien Mutter und Kind
- ♀ Fruchtschädigung durch Blutung, thrombembolische Ereignisse oder Anämie
- ♀ Frühgeburten mit niedrigem Geburtsgewicht

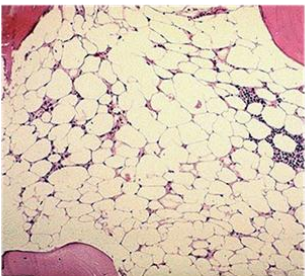


AA und PNH - Familienplanung



Bericht über 34 Schwangerschaften (SW) bei AA

- 22/34 Schwangerschaften komplikationslos, 1 Fehlgeburt
- Bei 7/34 Rückfall der Aplastischen Anämie
 - => bei 3/7 rezidierten Frauen spontane Besserung nach SW
 - => bei 3/7 rezidierten Frauen Besserung nach Therapie
 - => 1/7 rezidierten Frauen verstorben an der AA
- Im Wochenbett 1 Eklampsie, 1 Todesfall bei Schlaganfall
- Achtung: Keine Aussage über Chance der Schwangerschaft nach AA-Therapie und Rate der Frühaborte!

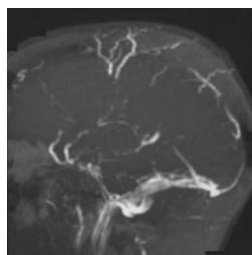


AA und PNH - Familienplanung



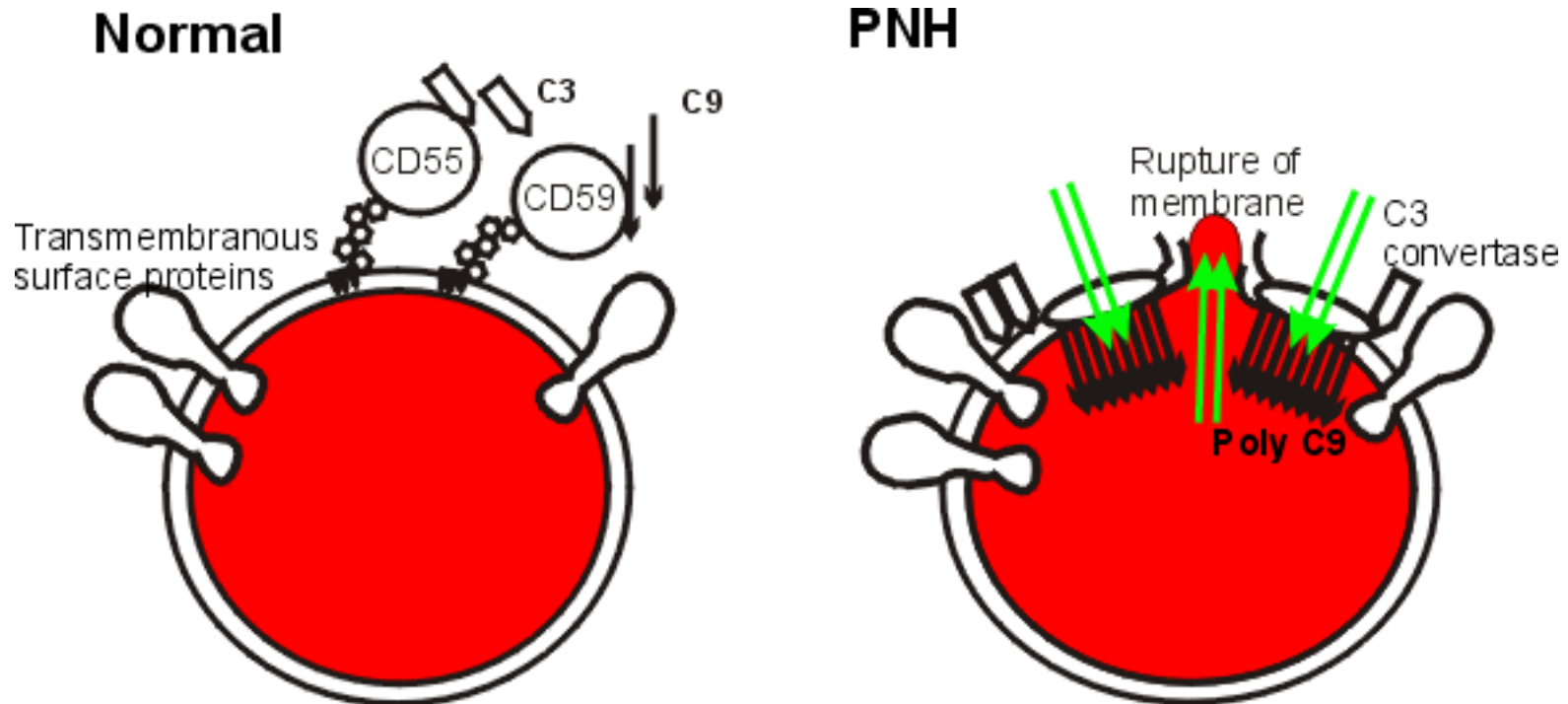
27 Schwangerschaften bei PNH ohne Eculizumab-Therapie

Komplikationen Mutter	Komplikationen Kind
in 95% der Fälle (zumeist Zytopenie, Transfusionen)	in 3/25 Fällen gestörte fetale Entwicklung
2 SAA-Fälle	Frühgeburt in 29% der Fälle
Thrombosen in 16% der Fälle	Gewicht < 3 kg in 53% der Fälle
Todesrate 8%	Todesrate 4%



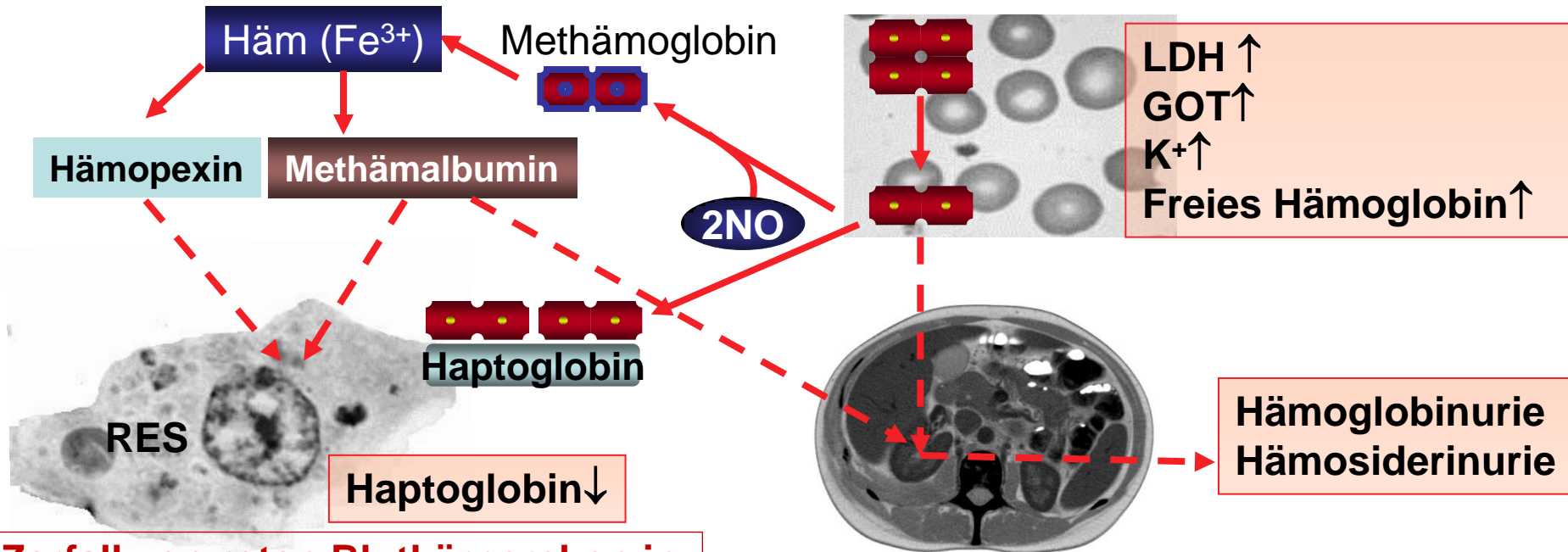
AA und PNH - Familienplanung

**Komplement-vermittelter Zerfall von roten Blutkörperchen
ohne GPI-verankerten Proteine bei der PNH**



z.B.: CD14, CD16, CD24, CD48, CD52, CD55, CD58, CD59, CD66b, D73,
CD87, CD90, CD108, CD109, CD157)

AA und PNH - Familienplanung



Zerfall von roten Blutkörperchen in den Gefäßen führt zur Reduktion von Stickoxid (NO)

Funktionen von NO

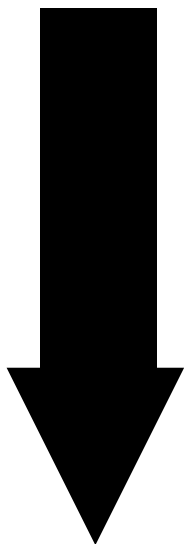
- Relaxation glatter Muskulatur
- Hemmung Plättchenverklumpung
- Hemmung Plättchenaktivierung

=> Konsequenzen

- Thrombembolische Komplikationen
- Dysphagie
- Gastrointestinale Beschwerden
- Pulmonale/arterielle Hypertonie
- Erektile Dysfunktion
- Nierenfunktionsstörung

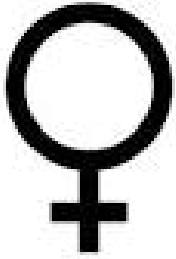
Signifikante Reduktion der intravasalen Hämolyse durch Eculizumab

=> signifikante Reduktion:



- Transfusionsbedarf
- **Fatigue**
- Niereninsuffizienz
- pulmonale Hypertonie
- Arterielle Hypertonie
- **Thromboembolien**
- **Erektile Dysfunktion**

AA und PNH - Familienplanung



Eculizumab-Therapie während Schwangerschaft

- ⇒ Gute Beherrschbarkeit der verstärkten hämolytischen Aktivität
- ⇒ teils Notwendigkeit einer Dosierungsteigerung
- ⇒ Unerwünschte Nebenwirkungen auf die Frucht wurden bislang nicht beschrieben
- ⇒ Im Nabelschnurblut und der Muttermilch keine wirksamen Eculizumab-Mengen nachweisbar
- ⇒ Zulassung für diese Indikation liegt nicht vor



AA und PNH - Familienplanung



Wir empfehlen aktuell folgendes Vorgehen:

- 1. Monitoring der Hämolyse**
 - 2. Anpassung der Eculizumab-Dosis**
 - 3. Heparin-Prophylaxe**
 - 4. Kontrollen mit hochauflösendem 3D-Schall**
 - 5. Transfusionen bei Bedarf (Hb < 8,0 g/dl)**
- 5. Komplikationen meist gut beherrschbar, aber die Schwangerschaft einer PNH-Patientin ist als Risikoschwangerschaft in einem Zentrum zu behandeln!**



AA und PNH - Familienplanung

Wir empfehlen aktuell folgendes Vorgehen bei AA:



- prinzipiell schwieriger
- Keine Erfahrungen mit aktuell verfügbaren ATG
- Klärung Möglichkeit der Kryokonservierung



- Anämie $< 8,0$ g/dl während der Schwangerschaft vermeiden
- CSA in der Frühschwangerschaft vermeiden

AA und PNH - Familienplanung



Verhütungsmittel und AA/PNH:

Mechanische Verhütungsmittel

⇒ Kondome und Femidom schützen auch vor sexuell übertragbaren Krankheiten!

⇒ Diaphragma, Portiokappe, Spirale
Risiko Entzündungen/Infektionen

Hormonelle Verhütungsmittel

⇒ erhöhtes Risiko thrombembolische Ereignisse

Chemische Verhütungsmittel

⇒ keine negativen Wirkungen anzunehmen, im alleinigen Gebrauch unsicher

Sterilisation/Vasektomie

⇒ keine negativen Wirkungen anzunehmen,
Achtung bei Neutropenie und Thrombozytopenie





**Labor/Befundung/
Ringversuch:**

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

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

H. Schrezenmeier
B. Höchsmann
S. Körper

Dokumentation:

R. Leichtle

b. höchsmann@blutspende.de