

3. Symposium Nicht-Maligne Hämatologie

# Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Röth  
 Ambulanz für PNH und AA  
 Klinik für Hämatologie  
 Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)  
 Universitätsklinikum Essen  
 alexander.roeth@uk-essen.de  
 www.pnh-forum.de

westdeutsches Tumorzentrum | Klinik für Hämatologie | Universitätsklinikum Essen

Universitätsklinikum Essen | Klinik für Hämatologie

## Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

### Klassische klinische Trias

**Hämolytische Anämie**



**Intravaskuläre Hämolyse**

- Anämie, Fatigue
- Hämoglobinurie (~25% bei Erstdiagnose)
- Bauchschmerzen
- Dysphagie, ED
- Dyspnoe, PHT
- Niereninsuffizienz (~ 60%)

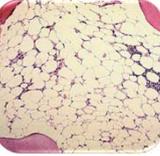
**Thrombophilie**



**Thrombosen**

- Venös/arteriell
- Insbesondere Leber/Gehirn
- 29-44% der Patienten im Verlauf der Erkrankung
- 40-67% tödlicher Verlauf

**Zytopenie**



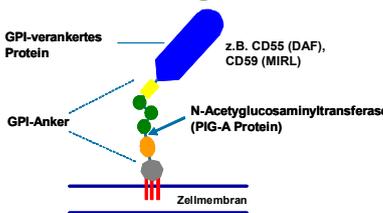
**Knochenmarkversagen**

- Variable Ausprägung von isolierter Thrombopenie bis zur aplastischen Anämie
- Geht der PNH oft voraus
- Selektion des PNH-Klons

Röth, JAMA. 2005;293:1653-1662; Hillmen et al., Blood 2007;110:4123-4128; Röth & Dührsen, Dtsch Arztebl. 2007; 104:A192-7; Brodsky, Blood Reviews. 2008; 22:65-74; Hillmen et al., Am J Hematol. 2010;85:553-559; Röth & Dührsen, Eur J Haematol. 2011;87:473-9.

Universitätsklinikum Essen | Klinik für Hämatologie

## PNH-Pathogenese



GPI-verankertes Protein: z.B. CD55 (DAF), CD59 (MIRL)

GPI-Anker: N-Acetylglucosaminyltransferase (PIG-A Protein)

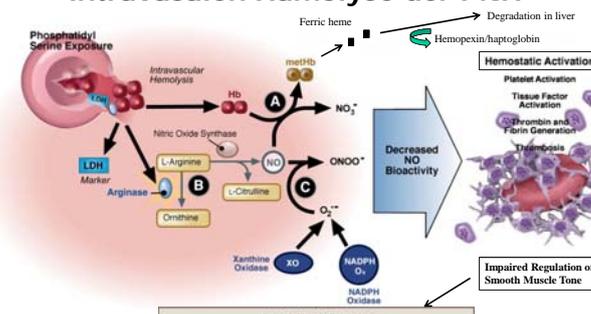
Zellmembran

- Hämatopoetische Stammzellerkrankung – alle Zellreihen betroffen
- PIG-A Gen kodiert Protein *Glycosyltransferase* → GPI-Anker Synthese
- Somatische Mutation des PIG-A Gens (X Chromosom)
- Mutationen → Fehlen des GPI-Ankers und verankerter Proteine
- Häufig Deletionen oder Insertionen → *stop codons* → trunkiertes Protein mit keiner oder nur teilweiser Aktivität → *Heterogenität*

nach Röth A & Dührsen U, Dtsch Arztebl. 2007; 104(4):A192-7

Universitätsklinikum Essen | Klinik für Hämatologie

## Konsequenzen der chronischen intravasalen Hämolyse der PNH



LDH, lactate dehydrogenase; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; RBC, red blood cell

Adapted from Röth RP et al. JAMA. 2005;293:1653-62

Universitätsklinikum Essen | Klinik für Hämatologie

## PNH: Thrombophilie

**“ We can safely say that PNH is the most vicious acquired thrombophilic state known in medicine”**

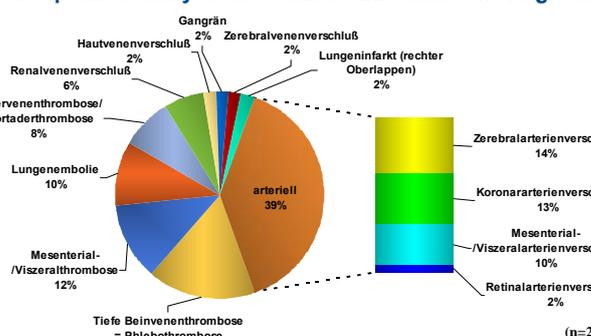
Luzzatto L et al. *BJH*. 2011;153:709-720.

Gerber B et al. *BMJ Case Reports* 2011.  
 Luzzatto L et al. *Int J Hematol*. 2006;84:104-112. Watt SG et al. *Br J Haematol*. 2007;137:271. Hill A et al. *Blood* 2013;121:4985-4996

Universitätsklinikum Essen | Klinik für Hämatologie

## PNH: Thrombophilie

### Retrospektive Analyse des südkoreanischen PNH-Registers



Thrombotic Event	Percentage
arteriell	39%
Tiefe Beinvenenthrombose = Phlebothrombose	17%
Mesenterial-/Viszeralthrombose	12%
Lungenembolie	10%
Leberventhrombose/ Pfortaderthrombose	8%
Renalvenenschluß	6%
Hautvenenschluß	2%
Gangrän	2%
Zerebralvenenschluß	2%
Lungeninfarkt (rechter Oberlappen)	2%
Zerebralarterienverschluss	14%
Koronararterienverschluss	13%
Mesenterial-/Viszeralarterienverschluss	10%
Retinalarterienverschluss	2%

(n=286)

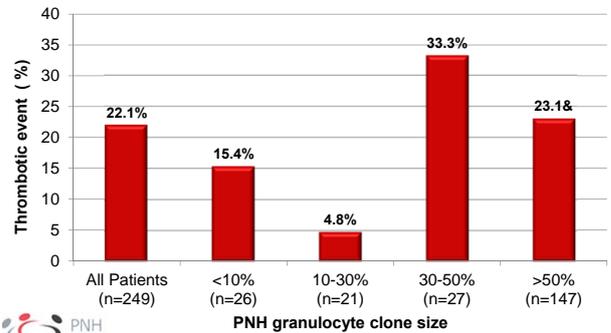
Lee JW et al. *Haematologica*. 2010;95:505

### PNH: Thromboserisiko und Mortalität

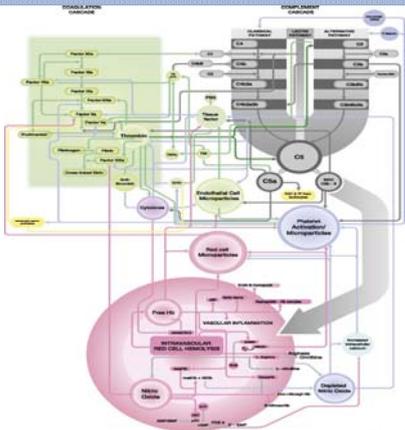
- 7-fach erhöhte Mortalität gegenüber Patienten ohne Thrombosen ( $p < .0001$ )<sup>1,2</sup>
- Betrifft 18%-40% aller PNH-Patienten<sup>2,3</sup>
- Verantwortlich für 40%-67% aller PNH-assoziierten Todesfälle<sup>3,4</sup>
- 21% aller Patienten mit TE hatten TE-Komplikationen vor der Diagnosestellung der PNH<sup>3,4</sup>
- PNH-Klongröße und entsprechende Klinik variiert deutlich zwischen den Patienten

1. Lee JW et al. *Hematologica*. 2010;95(Suppl 2):217-218; 2. Lee JW et al. *Int J Hematol*. 2013;97:749-757; Hillmen P et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258; 4. Hillmen P et al. *Blood*. 2007;110:4123-4128.

### Thrombosen treten unabhängig von der PNH-Klongröße auf



GERINNING

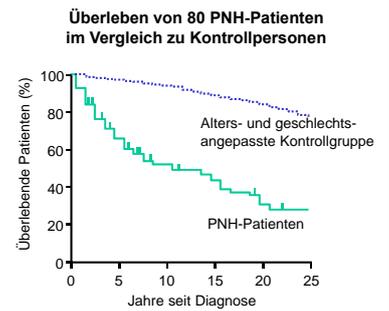


KOMPLEMENT

Hill A et al. *Blood* 2013;121:4985-4998

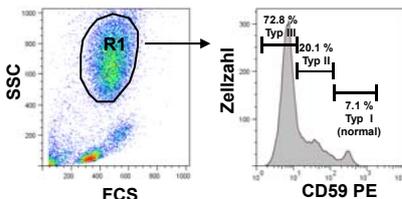
### Prognose der PNH: Gesamtüberleben

- Bis zu 35% der Patienten versterben innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose<sup>(1,2)</sup>
- Diagnose ist oft um mehrere Jahre verzögert<sup>(3)</sup>
- Prävalenz:<sup>(4)</sup> 15,9:1.000.000
- Medianes Alter bei Diagnose: Anfang 30<sup>(5)</sup>
- Führende Todesursachen: Thrombosen und Nierenversagen<sup>(6,7)</sup>



1. Hillmen P. et al., *N Engl J Med* 1995;333:1253-1258; 2. de Latour R.P. et al., *Blood* 2008;8:3099-3106; 3. Dacie J.V. and Lewis S.M. *Ser Haematol* 1972;3:3-22; 4. Hill A. et al., *Blood* 2006;108:985; 5. Socie G. et al., *Lancet* 1986;348:573-577; 6. Rothen R.P. et al., *JAMA* 2005;293:1653-1662; 7. Nishimura J. et al., *Medicine* 2004;3:193-207.

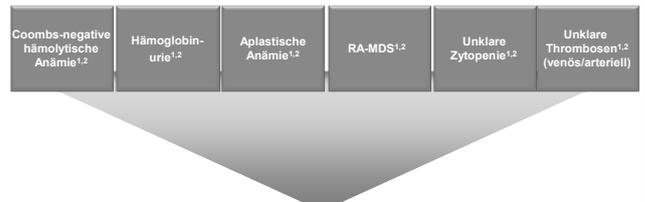
### PNH-Diagnostik: Durchflusszytometrie



- Durchflusszytometrie = Goldstandard: höhere Sensitivität und Spezifität als Säurehämolyse-Test [Ham] und Zuckerwasser-Test
- Nachweis des Fehlens von GPI-verankerter Oberflächenproteine (mindestens 2 Zellreihen [z.B. Erythrozyten, Granulozyten])
- Anteil der GPI-defizienten Granulozyten ≈ Grösse des PNH-Klons
- Fluorescent Aerolysin (FLAER)

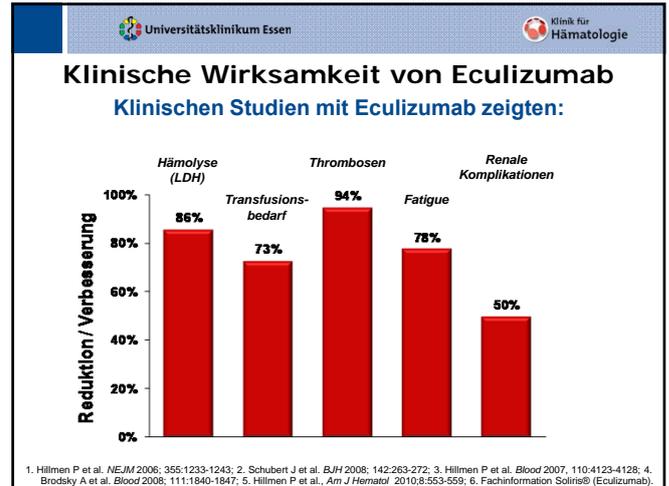
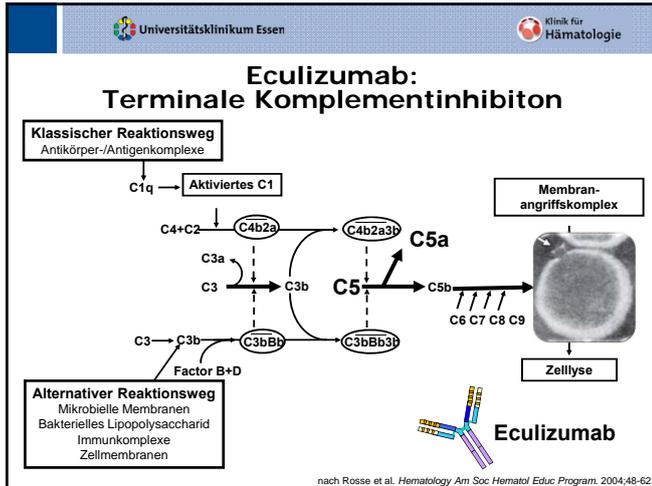
nach Röth A et al. *Dtsch Arztebl*. 2007; 104(4):A192-7.

### PNH-Diagnostik: Indikationen



**Bestätigung oder Ausschluss einer PNH mittels Durchflusszytometrie und klinischer Symptomatik: Prognostische und therapeutische Bedeutung**

1. Borowitz MJ et al. for International Clinical Cytometry Society. *Part B Clin Cytometry*. 2010;78B:211-230. 2. International PNH Interest Group. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709. 2 <http://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia-guidelines/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh>



- Universitätsklinikum Essen | onkopedia | onkopedia leitlinien | Klinik für Hämatologie
- ## Therapie: Allgemeine Maßnahmen
- **TRANSFUSIONEN:** Gabe von EKs bei Symptomen (gewaschene EKs nicht notwendig) – nur kurzfristige Korrektur der Anämie
  - **SUPPLEMENTE:** Folsäure (5 mg/Tag), Vitamin B12 (bei Mangel)
  - **EISEN:** Orale Substitution nur bei einem Mangel unter Kontrolle der Eisenspeicher (Ferritin, Transferrin-Sättigung, Ret-Hb)
  - **INFEKTE:** Frühzeitige und konsequente Behandlung bakterieller Infektionen zur Vermeidung hämolytischer Krisen
  - **HYDRATATION:** Ausreichende Bewässerung bei krisenhaften Hämolysen
- www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/paroxysmale-naechtlche-haemoglobinurie-pnh; Röth & Dührsen, Eur J Haematol. 2011;87:473-9.

- Universitätsklinikum Essen | onkopedia | onkopedia leitlinien | Klinik für Hämatologie
- ## Steroide, Antikoagulation und IS
- **STEROIDE:** Kurzfristige Steroidstoßtherapie → mögl. positiver Einfluss auf Schwere und Dauer hämolytischer Krisen → keine Dauertherapie
  - **ANTIKOAGULATION:**
    - Thromboembolie: Lebenslange Antikoagulation → Eculizumab
    - Thrombosen an (a)typischen Lokalisationen z.B. Budd-Chiari-Syndrom: Lebenslange Antikoagulation → Eculizumab
    - Asymptomatische PNH-Patienten ohne Eculizumab-Therapie bei entsprechender (Risiko-)konstellation: Primärprophylaktische Antikoagulation erwägen
  - **IMMUNSUPPRESSION:** Sinnvoll nur bei zugrunde liegender Knochenmarkerkrankung (z.B. aplastische Anämie), nicht zur alleinigen Behandlung der Hämolyseaktivität
- www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/paroxysmale-naechtlche-haemoglobinurie-pnh; Röth & Dührsen, Eur J Haematol. 2011;87:473-9.

- Universitätsklinikum Essen | onkopedia | onkopedia leitlinien | Klinik für Hämatologie
- ## Allogene Stammzelltransplantation
- **Erhebliche Transplantations-assoziierte Morbidität und Mortalität**  
Langzeitüberlebensraten ca. 50%-60%
  - **INDIKATIONEN:**
    - PNH im Kontext einer schweren aplastischen Anämie (AA): Transplantationsindikation aufgrund der führenden AA
    - Komplikationen wie sekundäres Knochenmarkversagen bei schwerer AA, MDS, Übergang in eine AML
    - Rezidivierende thromboembolische Komplikationen trotz Thromboseprophylaxe oder Eculizumab-Therapie
- www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/paroxysmale-naechtlche-haemoglobinurie-pnh; Röth & Dührsen, Eur J Haematol. 2011;87:473-9.

- Universitätsklinikum Essen | onkopedia | onkopedia leitlinien | Klinik für Hämatologie
- ## Eculizumab
- **INDIKATIONEN:**
    - Symptomatischen PNH-Patienten: z.B. Tranfusionsbedarf aufgrund der Hämolyse (nicht durch eine etwaige Zytopenie)
    - Stattgehabte thromboembolische Ereignisse
    - PNH-assoziierte Niereninsuffizienz
    - Abdominelle Schmerzkrisen
    - Andere schwerwiegende PNH-bedingte Symptome/Komplikationen
    - Längerdauernde Risikosituationen (Immobilisation etc.)
    - Schwangerschaft
  - **THERAPIE:** Eculizumab 900 mg alle 14±2 Tage
  - **DOSISANPASSUNG:** Eculizumab 1200 mg alle 14±2 Tage oder Intervallverkürzung auf 12 Tage bei Durchbruchhämolyse
  - **IMPfung:** Tetravalenter Konjugat-Impfstoff (A,C, W135, Y(**Menveo**®)) zu Therapiebeginn; B-Impfstoff (**Bexsero**®) unter laufender Therapie (0-1)
  - **BEACHTEN:** Weiter Risiko für Meningokokkeninfektion, Risikosituationen durch Operationen, Infektionen etc. für Hämolysen/Thrombosen
- www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/paroxysmale-naechtlche-haemoglobinurie-pnh; Röth & Dührsen, Eur J Haematol. 2011;87:473-9.

Universitätsklinikum Essen | Klinik für Hämatologie

## „Notfallprogramm“ von Eculizumab

Meningokokken-Infektionsrate: 0,42 pro 100 Patientenjahre



Diese Patientenkarte enthält wichtige Informationen zur Arzneimittelsicherheit, die Sie vor und während der Behandlung mit Soliris® kennen sollten. Zeigen Sie diese Karte bitte jedem Arzt, der an Ihrer Behandlung beteiligt ist.

Die Behandlung mit Soliris® kann Ihre natürliche Abwehr gegenüber Infektionen herabsetzen, insbesondere gegenüber Erregern einer Hirnhautentzündung (Meningitis). Sollten Sie eines der folgenden Symptome bei sich bemerken, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren behandelnden Arzt:

- belastende Kopfschmerzen mit Übelkeit und/oder Erbrechen
- belastende Kopfschmerzen mit steifem Nacken oder Rücken
- Fieber
- Fieber mit Hautausschlag
- Verwirrtheit
- starke Muskelschmerzen kombiniert mit grippeartigen Symptomen
- Lichtempfindlichkeit

Falls Sie Ihren Arzt nicht erreichen können, begeben Sie sich in die Unfall- und Notaufnahme und zeigen Sie dort diese Patientenkarte. Alternativ verständigen Sie einen Notarzt.

Führen Sie diese Karte stets mit sich (und zwar bis zu 3 Monate nach der letzten Soliris®-Infusion), da Nebenwirkungen auch noch lange Zeit nach der letzten Soliris®-Infusion auftreten können.

**Bei diesen Symptomen... Stand-by Prophylaxe mit 1x750 mg Ciprofloxacin ... dann sofort zum Arzt!!**

Universitätsklinikum Essen | Klinik für Hämatologie

## Wann ist eine PNH-Diagnostik im Rahmen einer Thrombophilieabklärung sinnvoll?¹

Bei Patienten mit TE in atypischen und typischen Lokalisationen und zusätzlichen Risikofaktoren sollte das Screening um die PNH-Diagnostik erweitert werden²,³

PNH-Diagnostik erscheint sinnvoll in den folgenden Situationen²-⁴

(Unklare) Thrombose in atypischer Stelle	Thrombose und Hinweise auf Hämolyse	(Unklare) Thrombose mit den folgenden Begleitbefunden	(Unklare) Thrombose mit den folgenden Beschwerden
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venöse oder arterielle Thrombose, intraabdominelle, zerebrale oder Hautvenenthrombose, insbesondere bei Auftreten trotz Antikoagulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDH</li> <li>• Haptoglobin</li> <li>• Retikulozyten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie</li> <li>• Zytopenien</li> <li>• Coombs-negative Hämolyse</li> <li>• Aplastische Anämie</li> <li>• Refraktäre Eisenmangelanämie</li> <li>• Hämoglobinurie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bauchschmerzen</li> <li>• Thoraxschmerzen</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Dysphagie</li> <li>• Schwere Fatigue</li> </ul>

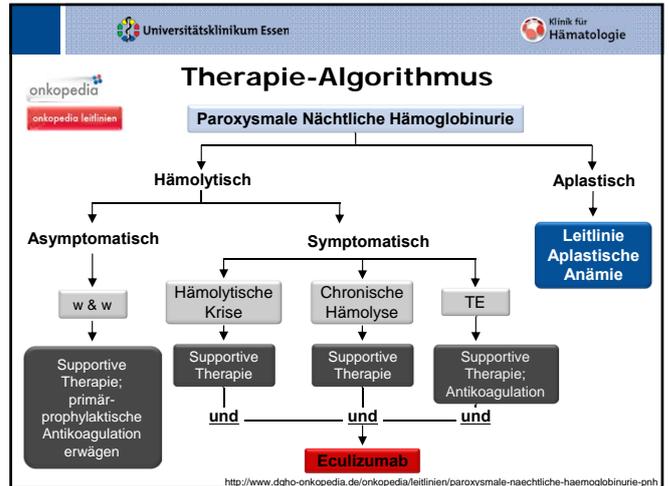
1. Movallia MK et al. Blood. 2011;118: Abstract 1033. 2. Borowitz MJ et al. Clinical Cytometry Society. Cytom B Clin Cytom. 2010;78B:211-230. 3. Parker C et al. Blood. 2005;106:3699-3709. 4. Lee JW et al. Posters of the 15th Congress of the European Hematology Association. 2010; Abstract 0505. 5. Mohanty BD, De Castro CM. Ann J Med. 2012;125:243-245. 6. Urbano-Ispizua A et al. Abstracts of the 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. 2011; Abstract 2102.

Universitätsklinikum Essen | Klinik für Hämatologie

## PNH und Thrombose: Therapie

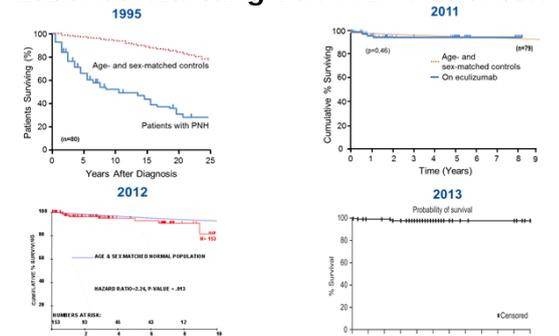
- **Therapeutische Antikoagulation akut mit Heparin (UFH/LMWH), langfristig VKA, kein Daten zu NOAs** (Cave: Thrombopenie, weitere Kontraindikationen)
- **Eculizumab akut** (hohe Gefahr sequentieller/simultaner Thrombosen, Risiko für Thrombosen unter Antikoagulation)
- **Thrombolyse, TIPSS u.U. bei Budd-Chiari-Syndrom** (Cave: Thrombopenie, Shuntthrombose, KI für LTX)
- **Möglichkeit einer Beendigung der chronischen Antikoagulation nach TE unter Eculizumab unklar**

Röth & Dührsen, Eur J Haematol. 2011;87:473-9; Hill A et al. Blood. 2013;121:4985-4996



Universitätsklinikum Essen | Klinik für Hämatologie

## Eculizumab: Normalisierung der Lebenserwartung von PNH-Patienten



1995: Patients Surviving (%) vs Years After Diagnosis. Age- and sex-matched controls (n=480) vs Patients with PNH (n=480).

2011: Cumulative % Surviving vs Time (Years). Age- and sex-matched controls (n=79) vs On eculizumab (n=79).

2012: Kaplan-Meier survival curves. AGE & SEX MATCHED NORMAL POPULATION vs PNH. HAZARD RATIO=0.24, P-VALUE = .017.

2013: Probability of survival vs Time (months). Censored.

Hillmen et al., N Engl J Med. 1995;333:1253-1258; Kelly et al., Blood. 2011;117:6786-6792; Hill et al., #3472, ASH 2012; Hillmen et al., BJH. doi:10.1111/bjh.12347

www.pnh-forum.de

## 6. Essener Patienten- und Angehörigenseminar

### Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) und Aplastische Anämie (AA)

Samstag, 20. September 2014 | 9:30-16:00 Uhr  
 Universitätsklinikum Essen | Hörsaal der Verwaltung

o.wtz | Klinik für Hämatologie

Universitätsklinikum Essen