



Und was kommt danach?

Therapiemöglichkeiten bei fehlendem Ansprechen auf die initiale Therapie

Dr. med. Sixten Körper

Abteilung für Blutspende, Apherese und Hämotherapie

Institut für Klinische Transfusionsmedizin

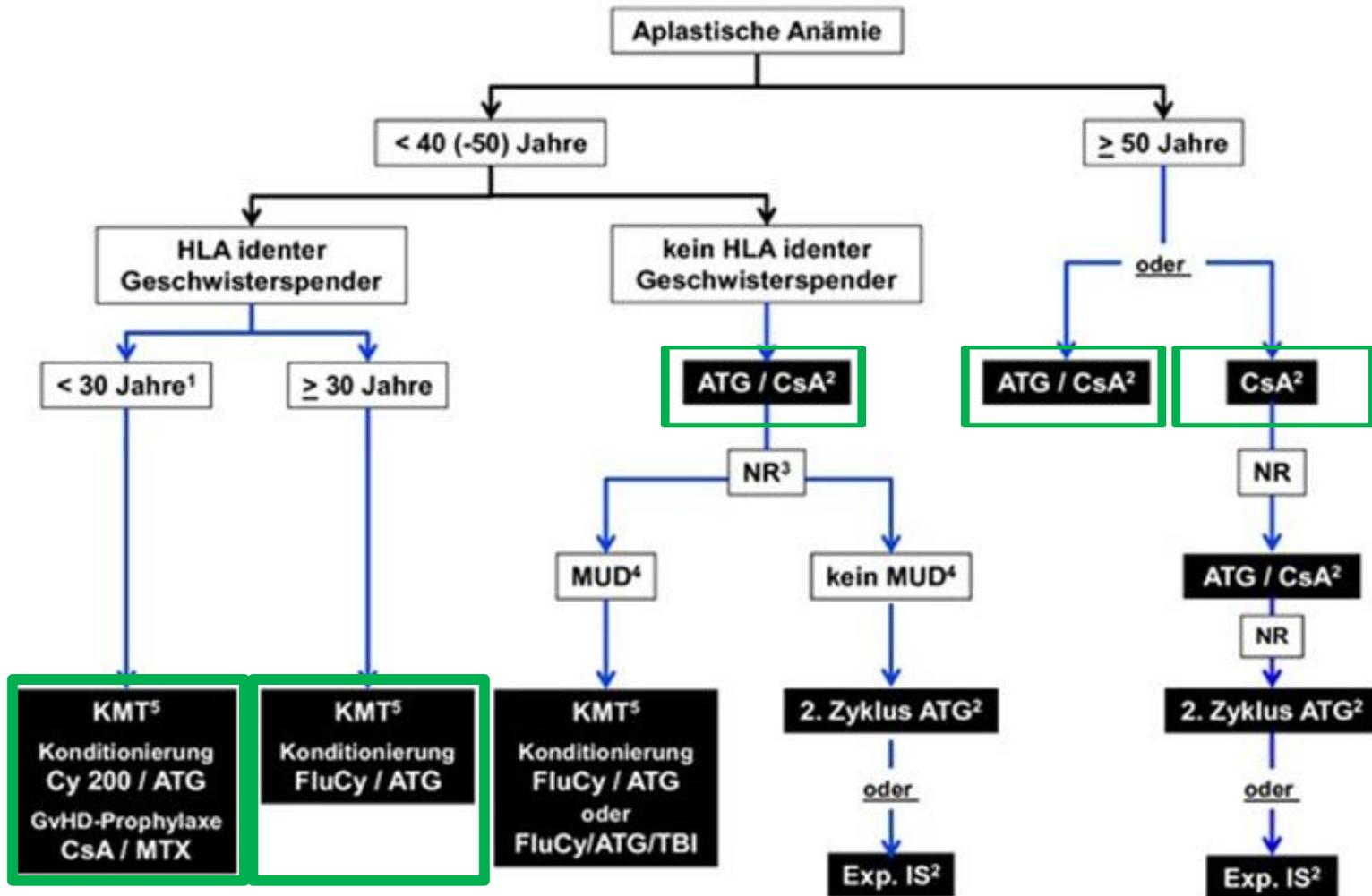
und Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH

Institut Ulm des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen

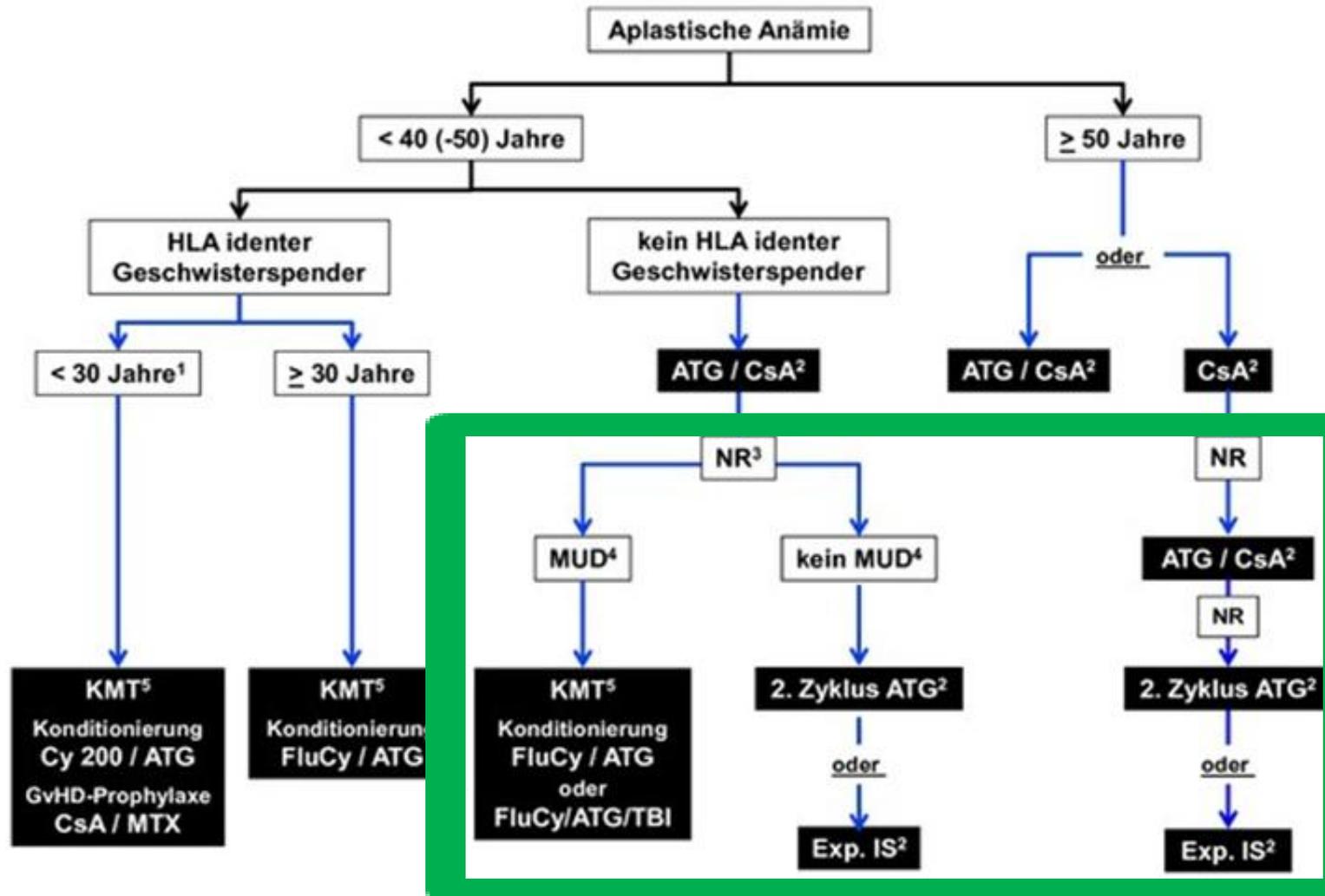
Abteilung Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm



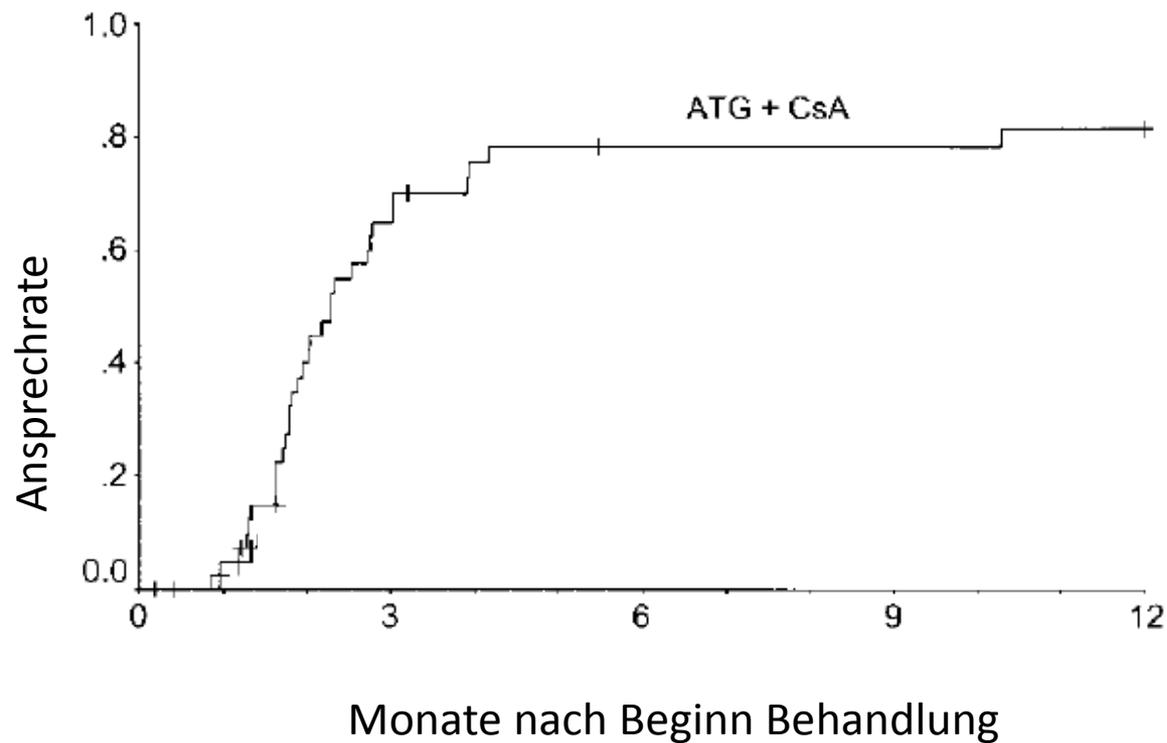
Deutsche Therapieleitlinien Aplastische Anämie



Deutsche Therapieleitlinien Aplastische Anämie



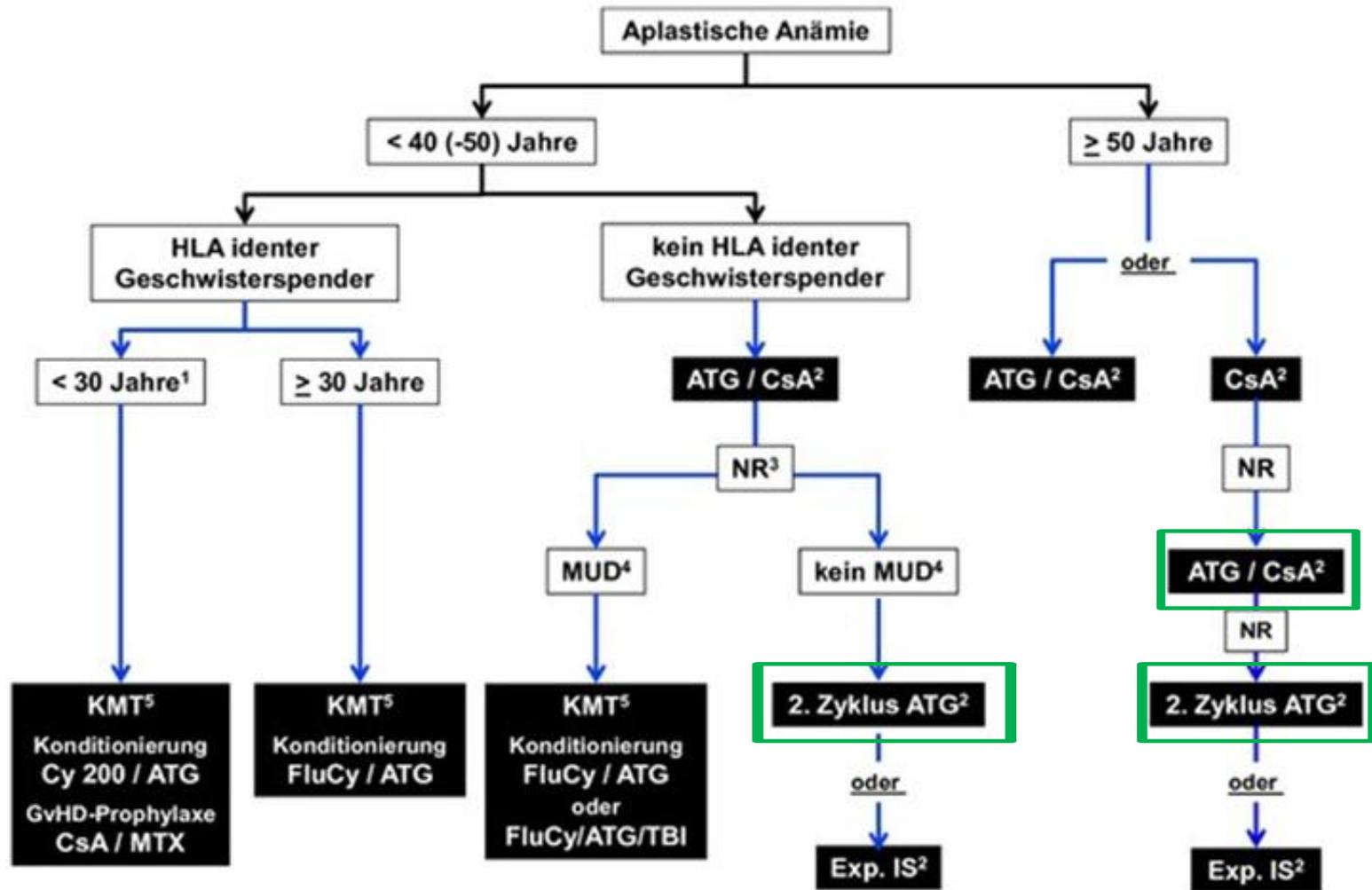
Ansprechen auf die Erstlinientherapie mit ATG/CsA



nach *Schrezenmeier et al, Blood 2003*



Deutsche Therapieleitlinien Aplastische Anämie



Immunsuppressions-refraktäre SAA: Sequentielle Therapie bei Nichtansprechen auf den ersten Zyklus - wie viele ATG-Zyklen sind sinnvoll ? -

• Rezidive

- Rezidiv-Rate nach Immunsuppression > 40%
- Hohe Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bei Behandlung des Rezidivs

• Nichtansprechen auf die Ersttherapie:

Non-Responder nach 1. Zyklus können auf 2.Zyklus ansprechen:

- **44% (4/9)** *Means et al., Am.J.Medicine 84:678, 1988*
- **Basel: 64 % (16/25)** *Tichelli et al., Br.J.Haematol. 100: 393-400, 1998 (Pferd)*
- **GITMO: 77% (23/30)** *Di Bona et al., Brit J Haematol 107: 330, 1999 (Kaninchen)*
- **EBMT: 41 % (16/25)** *Schrezenmeier et al. BMT 15:10, 1995 (Kaninchen und Pferd, keine Präferenz bzgl. Ansprechen)*

Alternative: Möglichkeit der Transplantation prüfen!



Immunsuppressions-refraktäre AA

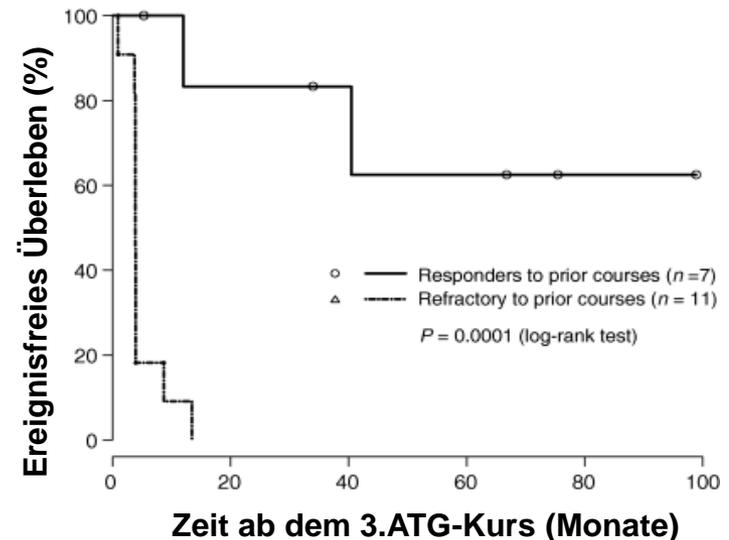
- wie viele Zyklen ATG sind sinnvoll ? -



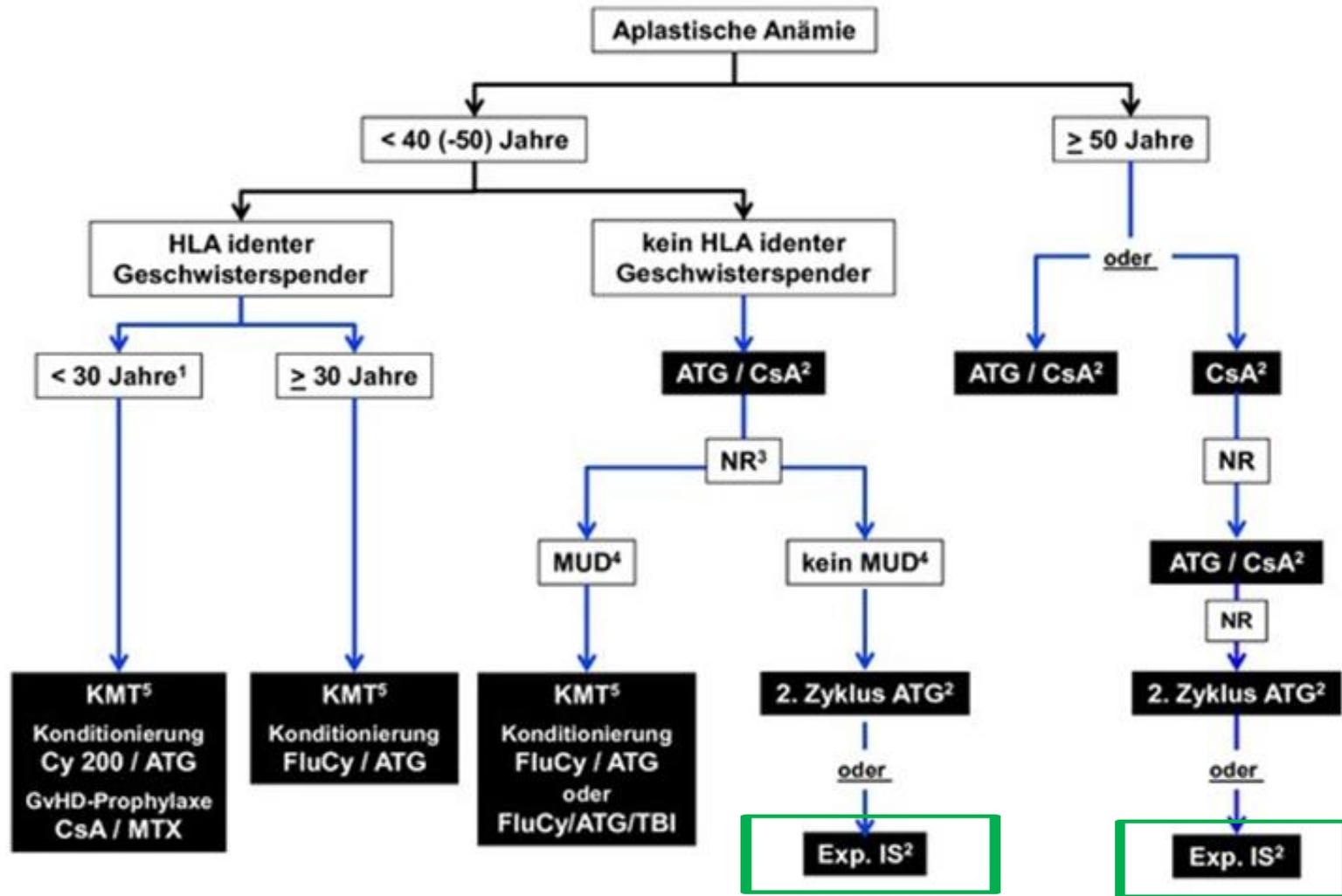
Ansprechen bzw. Überleben
nach dem 3.Kurs ATG-Therapie
bei Nichtansprechen auf
2 vorangegangene ATG-Therapien:

Ansprechen auf 3.Kurs ATG

- 7/7 bei Rezdivpatienten
- 2/11 transientes Ansprechen bei refraktärer SAA



Deutsche Therapieleitlinien Aplastische Anämie



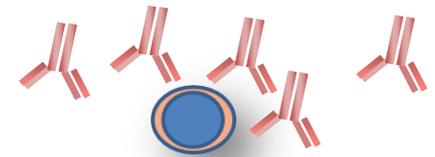
von ATG/CsA oder HSCT:

Immunsuppression mit Alemtuzumab (Campath[®])

- Antikörper gegen CD52
- CD52 ist ein Eiweiß auf Lymphozyten
- Antikörper führt zu Verminderung der Lymphozyten und hemmt dadurch das Immunsystem
- In Kombination mit CsA, Therapiedauer für Alemtuzumab: 5-10 Tage

Alemtuzumab

- refraktär: 37% nach 6 Monaten
- Rezidiv: 56% nach 6 Monaten

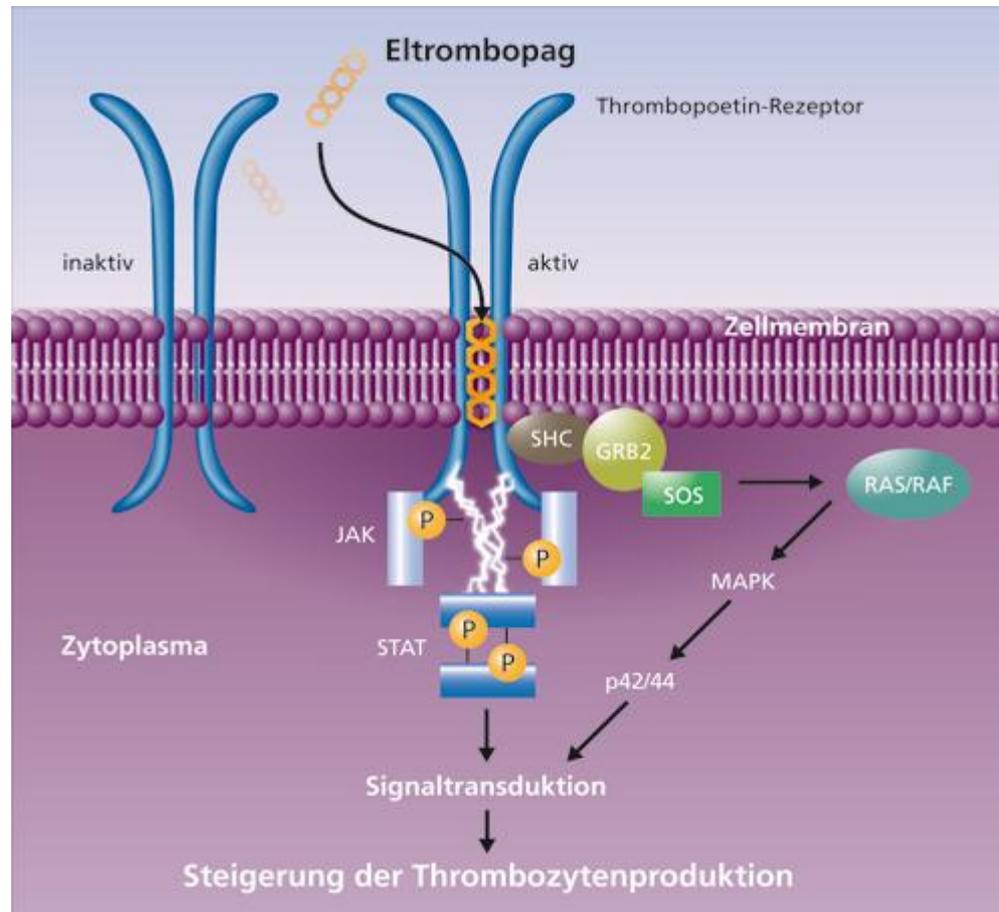


Alemtuzumab:
Antilymphozytenantikörper,
nur eine Antikörpersorte
(monoklonal)



ATG:
Antikörpergemisch
gegen Lymphozyten

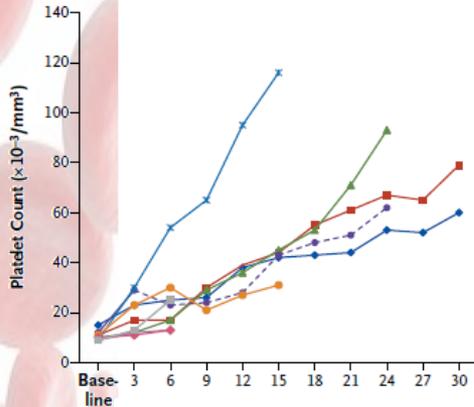
Therapeutische Möglichkeiten bei Aplastischer Anämie jenseits von *ATG/CsA* oder *HSCT*: *Thrombozytenwachstumsfaktor: Eltrombopag (Revolade®)*



Therapeutische Möglichkeiten bei Aplastischer Anämie jenseits von ATG/CsA oder HSCT:

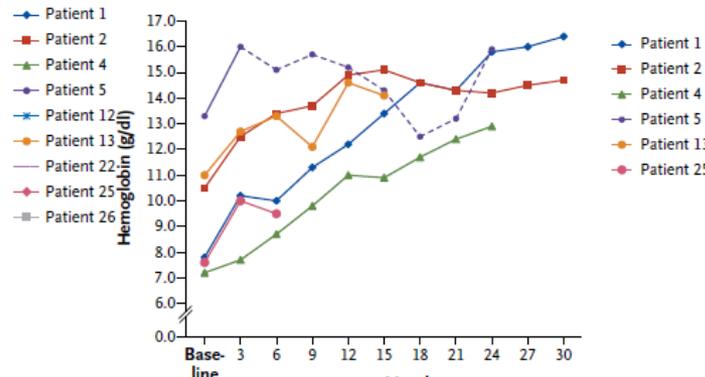
Thrombozytenwachstumsfaktor: Eltrombopag (*Revolade*[®])

Thrombozyten



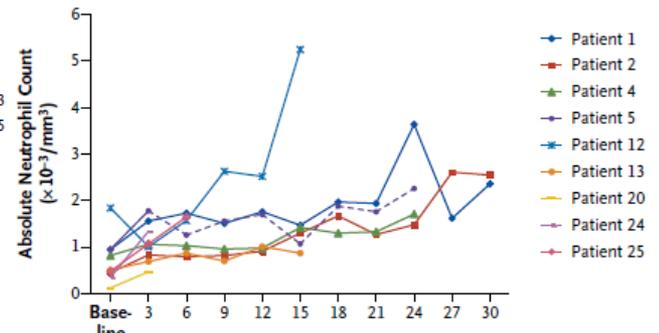
Monate

Hämoglobin



Monate

Neutrophile Granulozyten

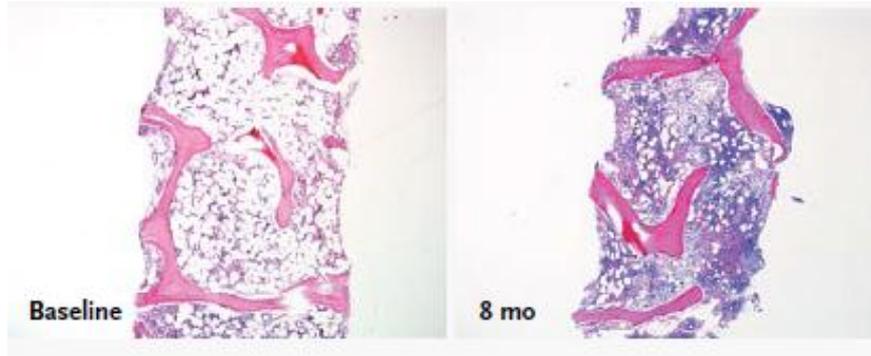


Monate



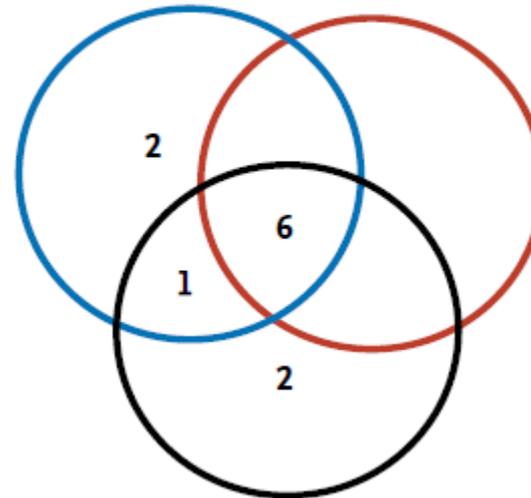
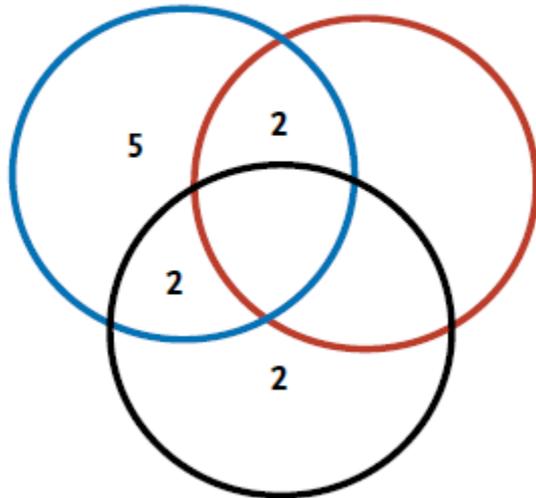
Therapeutische Möglichkeiten bei Aplastischer Anämie jenseits von *ATG/CsA* oder *HSCT*:

Thrombozytenwachstumsfaktor: Eltrombopag (Revolade®)



Nach 3 Monaten
11 von 25 (44%)

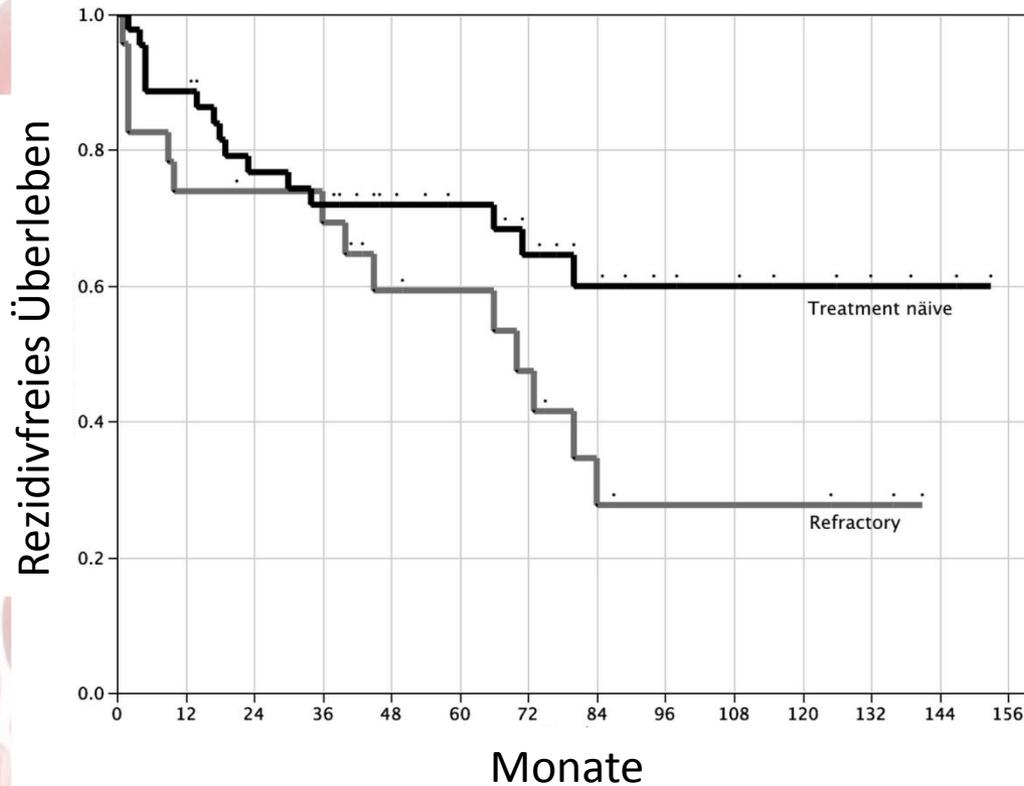
Nach letztem Kontakt
(6-117 Monate)



- Blutplättchen
- Erythrozyten
- Neutrophile Granulozyten



Therapeutische Möglichkeiten bei Aplastischer Anämie jenseits von *ATG/CsA* oder *HSCT*: **(K)EINE Alternative: Immunsuppression mit Hochdosis Cyclophosphamid???**



- 23 refraktäre Patienten
- 4 (17%) Patienten starben in den ersten 2 Monaten an infektiösen Komplikationen (Pilz-Sepsis, bakterielle Sepsis)
- 10 Patienten (44%) entwickelten eine Pilzinfektion zu jeder Zeit
- Abbruch einer Prospektiven Studie am NIH wegen hoher Frühmortalität

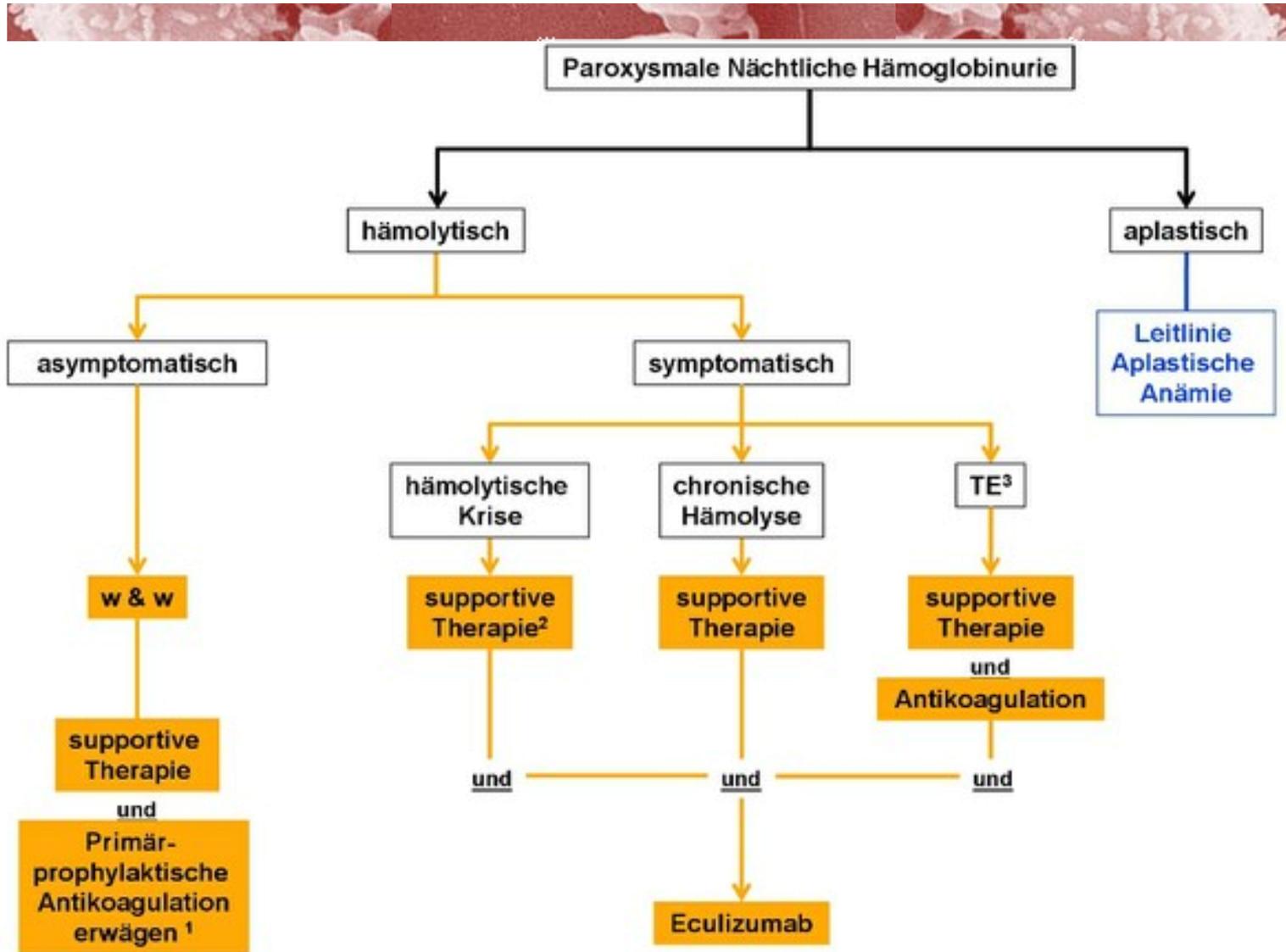


Allogene Knochenmarktransplantation

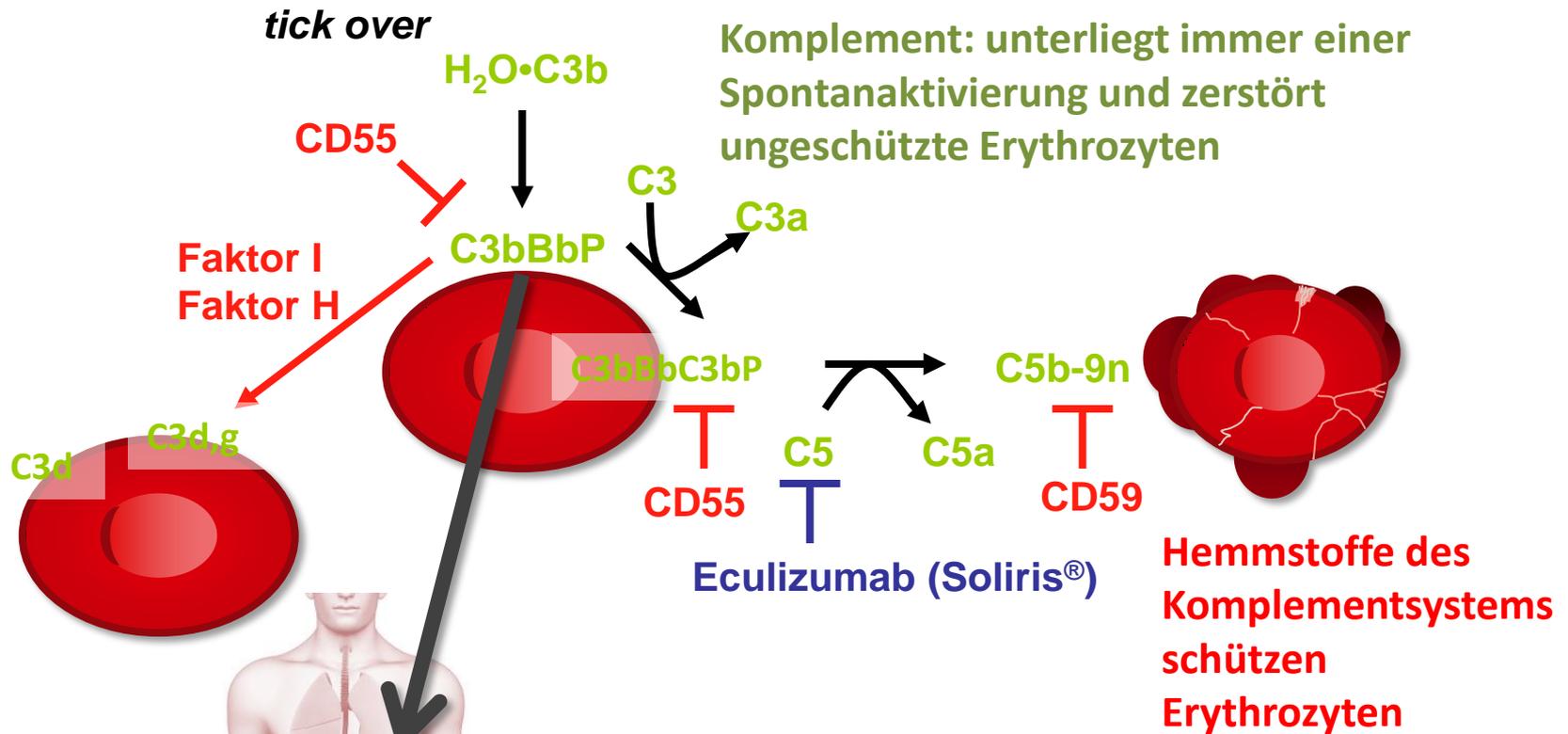
	≤ 40 Jahre	>40 Jahre
verwandt	<ul style="list-style-type: none">- Erstlinientherapie- Refraktär oder Rezidiv auf ATG/CsA	<ul style="list-style-type: none">- ggfls. Erstlinientherapie bis 50 Jahre- Refraktär oder Rezidiv auf ATG/CsA- Bei schlechtem „Performance“-Status nicht indiziert!
un- verwandt	<ul style="list-style-type: none">- Ggfls als Erstlinientherapie zu diskutieren- „Performance“-Status- Refraktär auf ATG/CsA	<p>Guter Performance Status und refraktär auf mehrere Therapien (ATG/CsA, Alemtuzumab, Eltrombopag etc.)</p>



Deutsche Therapieleitlinien PNH



Suboptimales Ansprechen auf Eculizumab (Soliris®)



- Abbau in der Milz (extravasale Hämolyse)
- Unzureichende Hemmung von C5



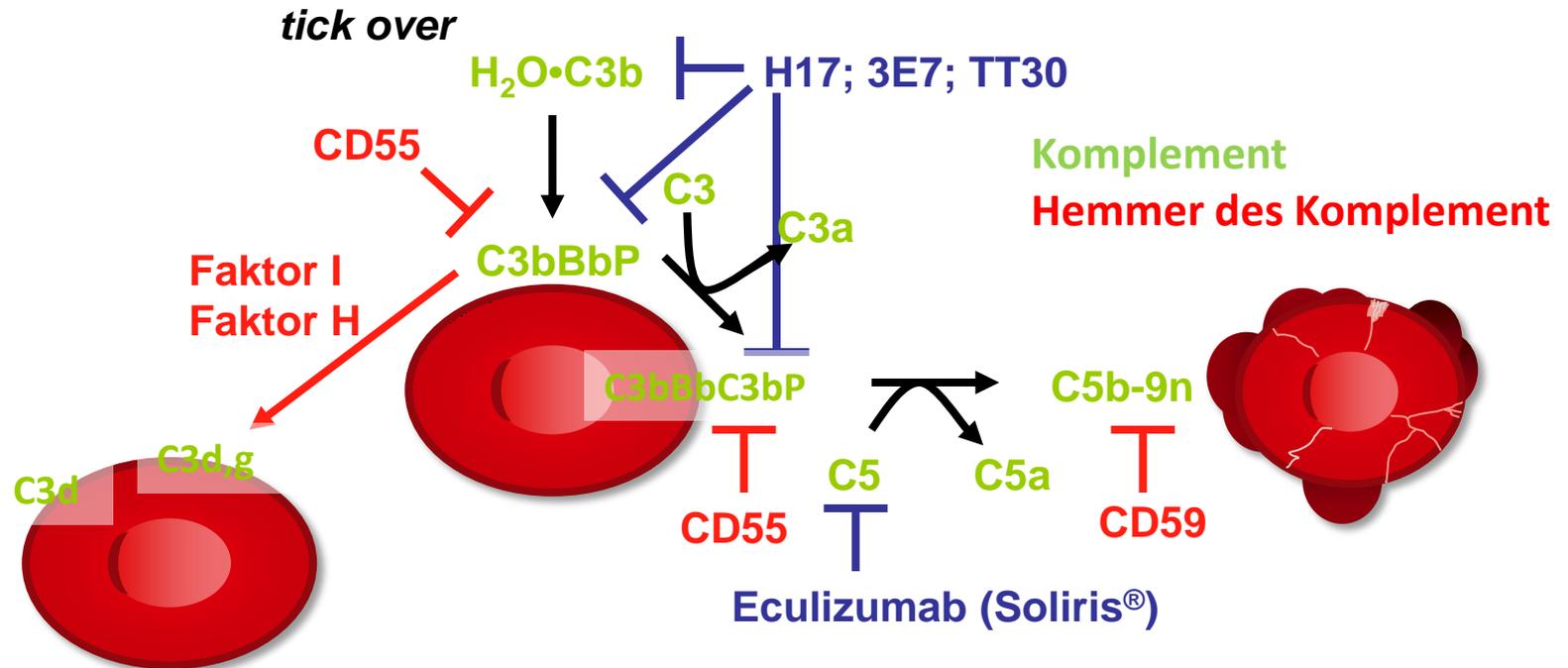
Suboptimales Ansprechen auf Eculizumab (Soliris[®])



- **Abbau in der Milz (extravasale Hämolyse)**
Versuch von Steroiden
- **Unzureichende Hemmung von C5**
Intervallverkürzung auf 12 Tage



Neue Entwicklungen

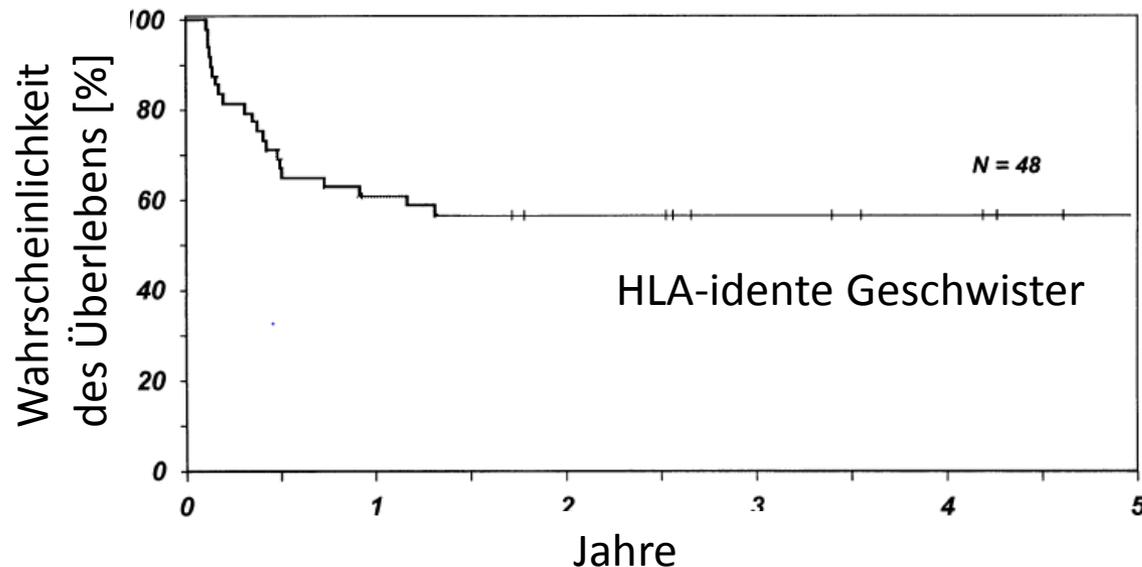


3E7:	Anti-C3b/iC3b
H17:	chimäres deimmunisiertes 3E7
TT30:	Fusionsprotein: fH und Komplementrezeptor 2
Eculizumab:	Anti-C5



Eine Stammzelltransplantation ist keine Standardtherapie bei (klassischer hämolytischer) cPNH

- Hohe Rate von Transplantat-Abstoßungen (*Graft failure*)
- Diese haben eine sehr schlechte Prognose
- Hohe Rate an Sterblichkeit im ersten Jahr
- Einzige Therapie, die eine PNH heilen kann
- Nur in sehr speziellen Situationen als *Ultima ratio*!



Bei ungenügendem Ansprechen auf die Primärtherapie: Optimale Supportivtherapie !!!

- PNH: Thromboseprophylaxe (Marcumar) bei Klongröße >50% ohne Eculizumab-Therapie.
- PNH und AA: Transfusionen (EK, TK): Cave Eisenchelation z.B. Deferasirox (Exjade[®])
- PNH und AA: Blutungsprophylaxe (z.B. Menolyse bei Frauen, Gerinnungshemmende Medikamente z.B. ASS), ggfls. Tranexamsäure p.o.
- AA: Infektionsprophylaxe: Antimykotikum (z.B. Posaconazol) + Antibiotikum



Zusammenfassung

- ATG/CsA kann bei fehlendem Ansprechen auf die Erstlinientherapie (ATG/CsA) der AA mit gutem Erfolg wiederholt werden.
- Allogene KMT ist fitten eher jüngeren Patienten vorbehalten. Spender und Empfängereigenschaften (HLA-Kompatibilität) sind für den Erfolg entscheidend.
- Alternative Therapien bei refraktärer AA sind aktuell: Alemtuzumab, Eltrombopag, ggfls Danazol.
- Bei suboptimalen Ansprechen von PNH-Patienten auf Eculizumab ggfls. Intervallverkürzung auf 12 Tage. Evtl. Versuch mit Steroiden.
- Allogene Transplantation bei (klassischer/rein hämolytischer) PNH nur in Ausnahmefällen.
- Bei PNH und AA, die nicht auf die spezifische Therapie ansprechen, muß auf eine optimale Supportivtherapie geachtet werden.





**NETZWERK
SELTENE ERKRANKUNGEN
BADEN-WÜRTTEMBERG
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ULM**



**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!**

150 Jahre DRK

