

onkopedia

onkopedia leitlinien

# Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und  
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

---

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de  
www.dgho.de

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Definition und Basisinformation</b> .....	<b>2</b>
1.1 Definition .....	2
1.2 Historie .....	2
1.3 Epidemiologie .....	3
1.4 Pathophysiologie .....	3
<b>2 Klinisches Bild</b> .....	<b>4</b>
2.1 Hämolysen und Hämoglobinurie .....	4
2.2 Thrombophilie .....	4
2.3 Sekundäre aplastische Syndrome bzw. AA-PNH-Syndrom .....	5
2.4 Renale Manifestation .....	5
2.5 Unspezifische klinische Manifestationen .....	5
<b>3 Diagnostik</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Therapie</b> .....	<b>10</b>
4.1 Supportive Therapie .....	10
4.1.1 Allgemeines .....	10
4.1.2 Steroide .....	11
4.1.3 Antikoagulation .....	11
4.1.4 Immunsuppressive Behandlung .....	11
4.1.5 Komplementinhibition durch Eculizumab .....	11
4.1.6 Schwangerschaft .....	13
4.2 Potentiell kurative Therapie .....	13
4.2.1 Allogene Stammzelltransplantation .....	13
<b>5 Literatur</b> .....	<b>13</b>
<b>6 Aktive Studien</b> .....	<b>18</b>
<b>7 Links</b> .....	<b>18</b>
<b>8 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>18</b>
<b>9 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....	<b>19</b>

# Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Aktualisierte Version: März 2012

Autoren: Jörg Schubert, Alexander Röth, Peter Bettelheim, Georg Stüssi, Tim H. Brümmendorf, Hubert Schrezenmeier

## 1 Definition und Basisinformation

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine erworbene korpuskuläre hämolytische Anämie, die aufgrund einer sehr wechselnden klinischen Symptomatik oft Schwierigkeiten in Diagnose und Prognoseabschätzung bereitet. Sie ist eine klonale Erkrankung der Hämatopoese, bei der eine oder mehrere pluripotente Stammzellen den erworbenen und für die Krankheit charakteristischen Defekt für Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-verankerte Oberflächenmoleküle aufweisen und im Knochenmark der Patienten expandieren. Die Entwicklung einer gezielten Inhibition der terminalen Komplement-Kaskade durch die Gabe des monoklonalen Antikörpers Eculizumab hat für die Patienten mit PNH eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie die Möglichkeit, Krankheits-bedingte Komplikationen therapeutisch zu unterbinden, erbracht.

### 1.1 Definition

Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarkes. Die Erkrankung verläuft klinisch höchst variabel, charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenien bis hin zu einer schweren Panzytopenien reichen kann.

### 1.2 Historie

**1882** Erstbeschreibung durch Strübing am Fall eines 29-jährigen Patienten, der sich mit Abgeschlagenheit, Bauchschmerzen und intravasaler Hämolyse, insbesondere nach körperlicher Anstrengung und Alkoholexzess bei ihm vorgestellt hatte [1]

**1911** Marchiafava und Micheli berichten über die hämolytische Anämie mit Hämoglobinurie

**1937** Einführung des Säurehämolysetestes durch Ham [2]

**1954** Nachweis der zentralen Rolle des Komplementsystems für die Pathophysiologie des PNH [3]

**1985** Nachweis der Defizienz Komplement-regulierender Oberflächenmoleküle auf den pathologischen Zellen bei PNH [4]

**1992** Nachweis des defekten Biosyntheseschritts als Grundlage für das Fehlen von GPI-verankertem Protein auf der Oberfläche GPI-defizienter Zellen [5]

**1993** Nachweis einer somatischen Mutation im PIG-A-Gen von Blutzellen von Patienten mit PNH [6]

### **1.3 Epidemiologie**

Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit einer Prävalenz (im Hinblick auf den Nachweis eines signifikanten GPI- (PNH)-Klons von ca. 16 Fällen/1 Million Einwohner und einer Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner (Daten aus Großbritannien / Frankreich). Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund Ihrer klinischen Heterogenität ist davon auszugehen, dass sie deutlich „unterdiagnostiziert“ wird [7].

### **1.4 Pathophysiologie**

Grundlage der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist eine erworbene somatische Mutation im PIG-A-Gen in einer oder mehreren multipotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks [8, 9]. Da die Mutation erworben ist, sind nicht alle Stammzellen des Knochenmarks betroffen und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. Als weitere pathophysiologische Mechanismen werden zum einen eine autoimmun-medierte Depletion GPI+, d.h. gesunder Stammzellen mit konsekutiver, d.h. sekundärer Anreicherung GPI-defizienter PNH-Stammzellen diskutiert. Zum zweiten bestehen Vermutungen, dass GPI-defiziente Stammzellen einen intrinsischen Wachstumsvorteil besitzen [10]. Prädominante Folge der daraus resultierenden GPI-Defizienz auf peripheren Blutzellen ist ein Fehlen von sogenannten komplementinaktivierenden Proteinen, insbesondere auf der Oberfläche von Erythrozyten. Hier sind insbesondere CD55 der sogenannte „Decay accelerating factor (DAF)“ bzw. CD59, der „Membrane-Inhibitor of reactive lysis (MIRL)“ [11] zu nennen. Bei Komplementaktivierung sind somit die Erythrozyten aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembran-verankerten Molekülen sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse. Da nahezu alle PNH-spezifischen Symptome bei einem isolierten CD59-Defekt beschrieben sind, kommt hierbei dem CD59-Molekül die entscheidende Rolle zu [12].

## **2 Klinisches Bild**

### **2.1 Hämolyse und Hämoglobinurie**

Obwohl zur klassischen Manifestation der PNH der dunkelbraune Morgenurin gehört, so ist dieses typische klinische Zeichen nur bei ca. 26% der PNH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachweisbar. Viele PNH-Patienten haben keine klinisch augenscheinliche Hämoglobinurie oder allenfalls intermittierende Episoden, die keine Beziehung zum Tag/Nacht-Rhythmus aufweisen. Es besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen auftretender Hämoglobinurie und der Größe des PNH-Klons, d. h. des Anteils der GPI-defizienten Zellen im peripheren Blut. Als klassische Charakteristika einer chronischen hämolytischen Anämie stehen Schwäche, Fatigue und Belastungsdyspnoe im klinischen Vordergrund. Hierbei ist das Ausmaß der Fatigue nicht streng linear mit dem Ausmaß der Anämie, dafür aber mit der Größe des PNH-Klons korreliert.

### **2.2 Thrombophilie**

Thrombembolische Komplikationen stellen die klinisch relevanteste Komplikation für Patienten mit PNH dar und sind die Hauptursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung [13]. Ungefähr 40 bis 60% der Patienten mit PNH entwickeln Thrombosen, welche überwiegend das venöse System betreffen. Die Wahrscheinlichkeit eine Thrombose zu erleiden, korreliert mit der Größe des PNH-Klons, die bei den Granulozyten gemessen werden kann, und dem Vorhandensein der klassischen Symptome, d. h. Hämolyse und Hämoglobinurie. Venöse Thrombosen in PNH Patienten treten in typischen und in atypischen Lokalisation wie den abdominellen, insbesondere den hepatischen Venen oder Zerebralvenen auf.

1. Das Budd Chiari-Syndrom (BCS) stellt eine typische Manifestation einer Thrombose in PNH-Patienten dar [14, 15]. Klinische Symptome der Lebervenenthrombose stellen Bauchschmerzen, Hepatomegalie, Ikterus, Aszitesbildung und Gewichtszunahme dar. Die Thrombose kann sowohl die kleinen als auch die großen Lebervenen betreffen. Verlauf und Prognose des BCS unterscheidet sich bei Patienten mit PNH nicht signifikant von Pat. ohne zugrundeliegende PNH [16].
2. Zusätzlich zu Lebervenenthrombosen kommt es bei Patienten mit PNH auch zu einer erhöhten Rate von Portalvenenthrombosen, diese aber in deutlich geringerer Häufigkeit als BCS [17]. Hier stehen klinisch Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und eine Leberdysfunktion im Vordergrund.
3. Eine ebenfalls hochgradig sensible anatomische Region für das Auftreten von venösen Thrombosen bei Patienten mit PNH stellen die Zerebralvenen, insbesondere die sagittale Zerebralvenen und die Sinusse dar. Klinische Charakteristika sind Kopfschmerzen, welche mitunter mit fokalneurologischen Defiziten vergesellschaftet sind, dar.
4. Neben den typischen und atypischen venösen Manifestationen der thrombembolischen Ereignisse treten diese auch arteriell auf und führen zu Gefäßverschlüssen an zerebralen, koronaren, viszeralen sowie auch retinalen Gefäßen mit entsprechender Klinik. Die Häufigkeit dieser arteriellen Verschlüsse wurde in einer koreanischen Kohorte mit 39% aller

thrombembolischen Ereignisse beziffert [18]. Diese Zahl erscheint nach den Beobachtungen aus den anderen Kohorten weltweit jedoch verhältnismäßig hoch. Dennoch sollte an PNH auch bei arteriellen Ereignissen insbesondere bei nicht vorbestehender Gefäßerkrankung gedacht werden.

### **2.3 Sekundäre aplastische Syndrome bzw. AA-PNH-Syndrom**

Sowohl klinisch wie auch pathophysiologisch besteht ein enger Zusammenhang zwischen der aplastischen Anämie und der PNH:

1. Das Risiko für die Entwicklung einer klinischen PNH liegt jedoch in Patienten mit einer erworbenen aplastischen Anämie bei ca. 15-25% [19, 20].
2. Schon zum Diagnosezeitpunkt weisen >20% der Patienten mit aplastischer Anämie eine kleine oder moderate GPI-defiziente Population im Knochenmark auf [21].
3. Je nach Studie entwickeln 10-20% der Patienten mit aplastischer Anämie, im Verlauf Ihrer Erkrankung eine Myelodysplasie, häufig viele Jahre nach Abschluss einer immunsuppressiven Therapie [22].
4. In ca. 20% der Patienten mit PNH findet sich bereits zum Diagnosezeitpunkt ein abberanter zytogenetischer Befund [23].
5. Eine allogene Stammzelltransplantation kann das Risiko einer sekundären Entwicklung einer PNH in Patienten mit aplastischer Anämie verhindern.

Daraus folgt, dass sekundäre klonale Erkrankungen, d. h. PNH und MDS den natürlichen Verlauf der aplastischen Anämie kennzeichnen.

### **2.4 Renale Manifestation**

Nierenfunktionsstörungen finden sich in zwei Drittel aller Patienten mit PNH, in 21% bereits in fortgeschrittenen Stadien [24]. Es werden sowohl Hämosiderinablagerungen in den proximalen Tubuli als auch mikrovaskuläre Thrombosen für das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen in Patienten mit PNH verantwortlich gemacht. Klinisch dominierend ist eine gestörte Tubulusfunktion und eine allmählich abnehmende Kreatininclearance in der Mehrzahl der Patienten [25].

### **2.5 Unspezifische klinische Manifestationen**

Im klinischen Vordergrund der Patienten mit PNH steht häufig die deutlich ausgeprägte Fatigue. Diese ist typischerweise häufig nicht proportional zum Ausmaß der Anämie sondern zum Ausmaß der Hämolyse. Zusätzlich treten intermittierend Ösophagusspasmen, Thoraxschmerzen, Übelkeit und Schluckbeschwerden auf, letzteres insbesondere im Zusammenhang mit hämolytischen Episoden. Männliche Patienten berichten mitunter auch über erektile Dysfunktion. Darüber hinaus treten moderate bis teilweise intensive Schmerzen, insbesondere Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Bauchschmerzen in Zusammenhang mit hämolytischen Krisen auf. Diese steht ebenso wie die erhöhte Inzidenz von pulmonal-arteriellen Hypertonien vermutlich ursächlich im Zusammen-

hang mit einem durch die intravasale Hämolyse gesteigertem Stickoxid (NO)-Katabolismus, der zu einer Deregulation von Endothelzellen und glatten Muskelzellen in der Gefäßwand und daraus resultierender Vaskulopathie führt und durch Behandlung mit dem C5-Antikörper Eculizumab positiv beeinflussbar ist (s.u.) [26].

### 3 Diagnostik

Die diagnostische Abklärung bei Verdacht auf PNH sollte folgende Schritte umfassen [27]:

- Ausführliche Familienanamnese und Eigenanamnese zur Diskriminierung, ob von einer erworbenen Störung auszugehen ist oder Hinweise auf kongenitale Differentialdiagnosen (z.B. Membranopathien; Enzymopathien) vorliegen.
- Eigenanamnese einschließlich gezielter Befragung zu PNH-typischen Symptomen (Anämie-Symptomatik, Fatigue, Dyspnoe, Urinverfärbung, rezidivierende abdominale Schmerzkrisen, Dysphagie, Kopfschmerzen, erektile Dysfunktion, thromboembolische Ereignisse, Blutungszeichen, Infekthäufung).
- Körperliche Untersuchung (folgende Aspekte sollten besonders beachtet werden: Anämie-Zeichen, Ikterus, Hinweise für akute oder abgelaufene Thrombosen, Blutungszeichen, konstitutionelle Auffälligkeiten wie bei kongenitalen aplastischen Anämien (siehe dort), Splenomegalie).
- Sonographische Untersuchung (Oberbauchsonographie einschließlich Farbdoppler) mit besonderer Beachtung folgender Aspekte: Leber- und Milzgröße; dopplersonographische Hinweise auf akute oder abgelaufene Lebervenen-, Pfortader-, Milzvenen- oder Mesenterialvenenthrombosen). Bei Verdacht auf akutes thrombotisches Ereignis ggf. auch Farbdoppler und Angiographie weiterer Stromgebiete (z.B. zerebrale Venen).
- Laboruntersuchungen [27, 28, 29].:
  - Blutbild mit Differentialblutbild und Retikulozytenzählung, Erythrozytenmorphologie (vor allem wichtig zum Ausschluss von Fragmentozyten in der differentialdiagnostischen Abgrenzung der PNH zur mikroangiopathischen Hämolyse).
  - Hämolyse-Parameter: obligat: LDH, Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt; Haptoglobin, Hämopectin, Harnstatus mit Nachweis von Hämoglobin. Fakultativ: freies Hämoglobin im Serum; Hämosiderin im Urin.
  - Direkter Antiglobulin-Test (DAT); Blutgruppe.
  - Durchflusszytometrische Analyse GPI-verankerter Proteine (siehe Tabelle 1)
  - Knochenmarkdiagnostik mit Zytologie, Zytogenetik und Histologie, wenn gleichzeitig eine Zytopenie eines solchen Ausmaßes besteht, dass der Verdacht auf eine PNH im Kontext einer anderen hämatologischen Erkrankung (v.a. aplastische Anämie; MDS) besteht.

Bei Nachweis signifikanter GPI-defizienter Populationen soll das Untersuchungsprofil um folgende Parameter erweitert werden:

- Kreatinin, Kreatinin-Clearance



- Ferritin, Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung, Retikulozytenhämoglobin, löslicher Transferrin-Rezeptor
  - bei Ferritin-Werten > 1.000 ng/ml weitere Abklärung von möglichen Organschäden durch Eisenüberladung (Echokardiographie, Blutzucker/Blutzuckertagesprofil; Schilddrüsenwerte, TSH; ggf. FerriScan).
- Plasma-Spiegel von Folsäure und Vitamin B12
- bei jungen Patienten mit Indikation zu Stammzelltransplantation: HLA-Typisierung Patient und Geschwister.
- Bei positiver Familienanamnese für thrombembolische Ereignisse: Thrombophilie-Screening (Faktor V-Leiden; Prothrombin-Mutationen; Protein C, Protein S etc.; insbesondere bei positiver Familienanamnese).
- Genetische Analysen (PIG-A Gen) zur Diagnosesicherung in der Routine-Diagnostik bei typischen Befundkonstellationen nicht erforderlich. Bei atypischen klinischen Manifestationen/atypischen durchflusszytometrischen Befunden kann genetische Diagnostik sinnvoll sein [30, 31, 32].

Die Standardmethode zum Nachweis des PNH-typischen GPI-Anker-Defektes ist die durchflusszytometrische Untersuchung von Blutzellen (zumindest Granulozyten und Erythrozyten) [29, 33]. Die in Tabelle 1 genannten Konstellationen sollten Anlass für eine durchflusszytometrische Analyse der GPI-verankerten Proteine auf Blutzellen sein.

*Tabelle 1: Indikationen für durchflusszytometrische Diagnostik der Expression GPI-verankerter Proteine\**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erworbene, Coombs-negative hämolytische Anämie (ohne Zeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravasale Hämolyse (Haptoglobin nicht nachweisbar, Hämoglobinurie, erhöhtes freies Plasmahämoglobin)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombosen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ "Atypische" Lokalisation (Sinusvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, Mesenteria- oder Pfortader- oder Milzvenenthrombose, dermale Thrombosen)</li> <li>◦ Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation) bei Patienten mit Zeichen einer hämolytischen Anämie</li> <li>◦ Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation) in Verbindung mit unklarer Zytopenie</li> <li>◦ Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation, auch arteriell) in Abwesenheit von Risikofaktoren</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit unklarer Eisenmangelanämie (nach sorgfältigem Ausschluss anderer Ursachen) in Verbindung mit Zeichen einer hämolytischen Anämie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose oder dringender Verdacht auf aplastische Anämie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose oder dringender Verdacht auf myelodysplastisches Syndrom</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidivierend auftretende abdominelle Schmerzkrisen unklarer Genese oder Dysphagie, insbesondere bei gleichzeitigen Zeichen einer Hämolyse</li> </ul>

*Legende: \*Referenz [27, 28, 29]*

Empfehlungen zu Verlaufskontrollen der durchflusszytometrischen Analyse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

*Tabelle 2: Häufigkeit durchflusszytometrischer PNH-Untersuchungen\**

<b>Indikation</b>	<b>Diagnostik</b>
bei V.a. hämolytische PNH	initiale Diagnostik gemäß Tabelle 1
bei Nachweis einer signifikanten GPI-defizienten Zellpopulation	während der ersten 2 Jahre nach Diagnose durchflusszytometrische Analyse im Abstand von sechs Monaten; danach jährlich, falls stabiler Verlauf
bei schwankendem Anteil GPI-defizienter Zellen oder bei deutlicher Änderung der klinischen Symptomatik	individuelle Anpassung der Untersuchungsintervalle
unter Eculizumab-Therapie	Wiederholung in jährlichen Abständen bzw. bei Änderungen der klinischen Symptomatik oder bei Therapieänderung
nach allogener Stammzelltransplantation bei PNH	bei positivem Empfängeranteil in der Chimärismusanalyse Kontrolle alle drei Monate, bis die GPI-defiziente Population nicht mehr nachweisbar ist, anschließend jährliche Remissionskontrollen. Im Intervall Untersuchung bei klinischem Verdacht auf Rezidiv
bei aplastischer Anämie	bei Diagnose und danach alle 12 Monate, falls keine Zeichen einer Hämolyse

*Legende: \*Referenz [27, 28]*

Einige relevante Aspekte, insbesondere auch Präanalytik, sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

*Tabelle 3: Durchflusszytometrische Analyse GPI-verankerter Proteine\**

<b>Kriterium</b>	<b>Anmerkungen</b>
------------------	--------------------

Tabelle 3: Durchflusszytometrische Analyse GPI-verankerter Proteine\*

Material	peripheres Blut (bevorzugt EDTA-antikoaguliert).  (zur Routine-Diagnostik keine Untersuchung von Knochenmark (!), da die Interpretation wegen physiologischer Veränderungen der Expression GPI-verankerter Proteine im Rahmen der hämatopoietischen Differenzierung sehr schwierig ist).
Intervall zwischen Entnahme und Untersuchung	möglichst < 48 Stunden, maximal 72 Stunden  Bei Transportzeiten > 24 Stunden sollte die Probe gekühlt werden (+1 bis +10°C).
Untersuchte Zellreihen	mindestens Granulozyten und Erythrozyten;  Untersuchung von Retikulozyten kann relevante Zusatzinformation liefern. Untersuchung von Lymphozyten und Thrombozyten optional.  Pro Zellreihe sollten mindestens 2 verschiedene Marker (GPI-verankerte Proteine oder GPI-Anker selbst) untersucht werden. Die untersuchte Zellpopulation soll mit einem nicht-GPI-verankerten Marker identifiziert werden.
Befund	Im Befund sollten quantitative Angaben für die untersuchten Zellreihen ausgewiesen werden mit getrennter Angabe des Anteils von Zellen mit völlig fehlender Expression GPI-verankerter Proteine (PNH-Typ III-Zellen) und reduzierter Expression (PNH-Typ II-Zellen).
Sensitivität	bei Routineuntersuchungen soll ein Nachweis einer GPI-defizienten Population ab einem relativen Anteil von 1% möglich sein.

Legende: \*Referenz [25, 33, 34, 35]

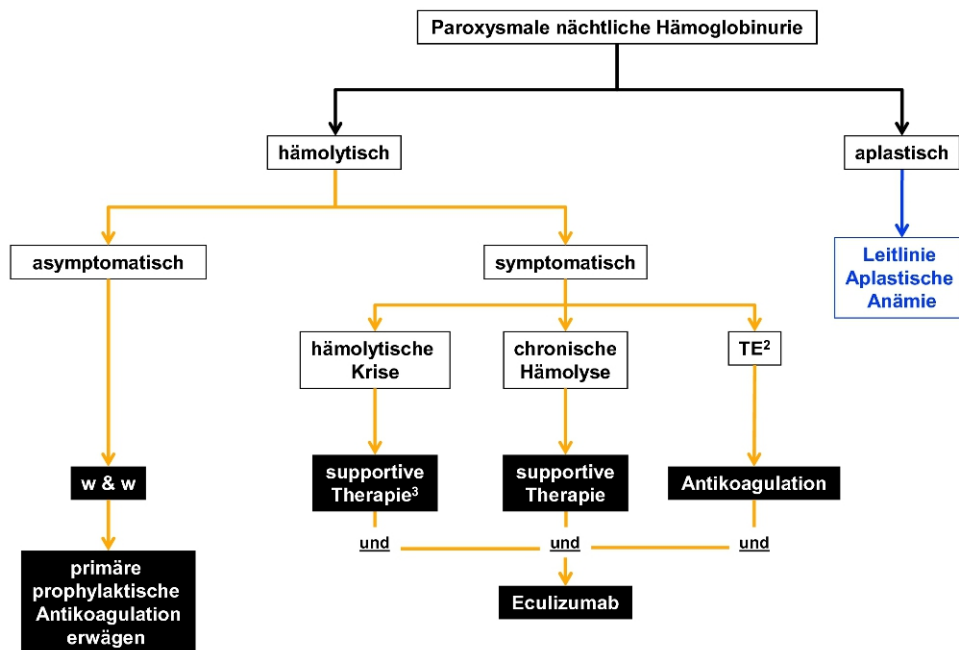
Zu methodischen Aspekten der Durchführung der Untersuchung wird auf Spezialliteratur verwiesen [33, 34, 35]. Die Teilnahme an Ringversuchen zur durchflusszytometrischen PNH-Diagnostik welche in Deutschland seit 2011 erstmals angeboten werden, wird empfohlen.

## 4 Therapie

### 4.1 Supportive Therapie

Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie von Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie**



Legende: <sup>1</sup>VTE - Venöse Thrombembolien; Z. n. stattgehabter VTE oder erhöhtes Risiko

<sup>2</sup>Bei einmaliger hämolysischer Krise können Steroide kurzfristig eingesetzt werden. Die Dosis sollte jedoch rasch reduziert und ausgeschlichen werden.

#### 4.1.1 Allgemeines

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich im wesentlichen auf die Therapie der hämolysischen PNH. Bzgl. der Behandlung der AA mit PNH-Klon siehe insbesondere auch Leitlinie aplastische Anämie.

- Substitution von Erythrozytenkonzentraten (gewaschene Erythrozytenkonzentrate sind nicht notwendig) [36]
- Gabe von Folsäure (1-5 mg/Tag p.o.) und ggf. auch Vitamin B12 (bei einem Mangel) aufgrund der kompensatorisch erheblich gesteigerten Erythropoese im Knochenmark
- Orale Substitution von Eisen bei einem Mangel unter Kontrolle der Eisenspeicher (Ferritin, Transferrin-Sättigung, Retikulozytenhämoglobin), eine intravenöse Gabe von Eisen sollte vermieden werden, da hierdurch ein hämolytischer

schen Schub ausgelöst werden kann. Im Rahmen einer Therapie mit Eculizumab wird durch die effektive Hemmung der intravasalen Hämolyse der chronische Eisenverlust durch die Hämoglobinurie bzw. Hämosiderinurie unterbunden. So sollte unter einer Therapie mit Eculizumab keine unkontrollierte Eisengabe erfolgen und bei einer möglichen Eisenüberladung [37] (insbesondere bei einem residuellen Transfusionsbedarf) ggf. eine Eisendepletion eingeleitet werden.

- Bakterielle Infektionen sollten frühzeitig und konsequent antibiotisch therapiert werden, da diese zu einer Exazerbation der PNH mit hämolytischen Krisen führen können [28]
- Ausreichende Hydratation im Rahmen von krisenhaften Hämolysen

#### **4.1.2 Steroide**

- Empirische Therapie, ohne randomisierte Studien [38, 39, 40]
- Kurzfristige Steroidstoßtherapie (z.B. 1-2 mg Prednison/kg KG für mehrere Tage) kann unter Umständen Schwere und Dauer hämolytischer Krisen günstig beeinflussen
- Dauertherapie mit Steroiden ist nicht empfohlen [28]

#### **4.1.3 Antikoagulation**

- Lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose, trotz effektiver Antikoagulation besteht ein Rezidivrisiko für thromboembolische Ereignisse, ggf. Indikation für eine Therapie mit Eculizumab [41]
- Therapie von Thrombosen an atypischer Lokalisation wie z.B. ein Budd-Chiari-Syndrom sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen, ggf. lokale oder systemische Lysetherapie, Einleitung einer Therapie mit Eculizumab [42]
- Auch eine primärprophylaktische Antikoagulation sollte bei Patienten erwogen werden, bei denen eine Therapie mit Eculizumab nicht durchgeführt wird. Hierbei sind die PNH-Klongröße (Granulozytenklon > 50%) und weitere thrombophile Risikofaktoren zu berücksichtigen [43]
- Sowohl Cumarine als auch Heparine können therapeutisch und prophylaktisch eingesetzt werden.

#### **4.1.4 Immunsuppressive Behandlung**

- Immunsuppressive Therapie ist zur alleinigen Behandlung der Hämolyseaktivität nicht indiziert, bzgl. der Therapie der aplastischen Anämie siehe Leitlinie aplastische Anämie. Vor Durchführung einer Therapie mit ATG sollte Eculizumab abgesetzt werden, da in der Regel aufgrund der Aplasie keine Indikation besteht (keine oder nur geringe GPI-defiziente Erythrozyten) und Wirksamkeit von ATG eingeschränkt werden könnte (komplementvermittelte Zellyse).

#### **4.1.5 Komplementinhibition durch Eculizumab**

Eine neue Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Der humanisierte monoklonale Antikörper Eculizumab (*Soliris*<sup>®</sup>) bindet den Komplementfaktor C5, verhindert dessen Spaltung in die Fragmente C5a

und C5b und blockiert damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9. Im Rahmen der Therapie erfolgt 2 Wochen nach erfolgter Meningokokken-Schutzimpfung die Gabe von 600 mg Eculizumab wöchentlich für 4 Wochen, gefolgt von 900 mg alle 2 Wochen über ca. 30 Minuten mit einer 60-minütigen Nachbeobachtung [41, 44, 45, 46, 47].

#### Indikationen:

Eculizumab ist zur Behandlung von symptomatischen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie vorgesehen. Das Medikament sollte vor allem bei Komplikationen wie Hämolyse-bedingtem Transfusionsbedarf (hier sollte die Hämolyse- von der Zytopenie-bedingten Anämie unterschieden werden [48]), nach stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiertes Niereninsuffizienz, abdominellen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen [41, 49] eingesetzt werden. Die Therapie mit Eculizumab erfolgt in der Regel als Langzeittherapie, da der zu Grunde liegende Zelldefekt, gemessen an der Klongröße, durch die Verabreichung des Antikörpers nicht beeinflusst wird [46,49]. Zuvor symptomatische Patienten (siehe oben) können von einer Eculizumab - Langzeittherapie durch Reduktion krankheitsassoziiertes Symptome und Komplikationen profitieren, auch das Überleben ist gegenüber einer historischen Kontrollgruppe am gleichen Behandlungszentrum signifikant verbessert [49].

#### Risiken und Probleme:

- Aufgrund der Hemmung der terminalen Komplementstrecke erhöhtes Risiko für eine Infektion mit kapselbildenden Bakterien insbesondere Meningokokken, entsprechend muss mindestens 2 Wochen vor Therapiebeginn eine Meningokokken-Schutzimpfung mit einem tetravalenten Konjugatimpfstoff durchgeführt werden (Wiederholung alle 3 Jahre; CAVE: Hohe Prävalenz der B Stämme in Europa, die bislang nicht durch die Impfung abgedeckt werden).
- Bei Hinweisen auf eine Meningokokken-Infektion (z.B. Kopfschmerzen u.a. mit Übelkeit oder Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit, Hautausschlag, Verwirrheitszustand) umgehende ärztliche Abklärung im Rahmen des Risikoplane (Notfallausweis!). Weiterhin ist eine Stand-by-Prophylaxe mit 750 mg Ciprofloxacin bei Hinweisen auf eine Meningokokken-Infektion (plötzliches Fieber, Vigilanzstörungen, Kreislaufinsuffizienz etc.) sinnvoll.
- Unter Therapie mit Eculizumab sollten insbesondere regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, Retikulozyten, Hämolyseparameter (insbesondere LDH), Eisenparameter (insbesondere Ferritin), PNH-Klongröße, Folsäure, Vitamin B12 und monospezifischer Coombs-Test zum Nachweis von Komplementfaktoren auf der Erythrozytenoberfläche (C3d, ggf. auch C3c) als Hinweis auf eine extravasale Hämolyse erfolgen [50,51,52].
- Bei Hinweisen auf Durchbruchhämolysen unter Umständen Anpassung der Eculizumabdosis durch Verkürzung des Zeitintervalls auf 12 Tage [53]. Alternativ kann eine Erhöhung der Dosis auf 1200 mg Eculizumab alle  $14 \pm 2$  Tage versucht werden.
- Elektive Operationen sollten direkt nach der letzten Eculizumabgabe geplant werden. Bei etwaigen Durchbruchhämolysen sollte eine zusätzliche Gabe von Eculizumab erwogen werden. Unabhängig hiervon sollte perioperativ eine Thromboseprophylaxe z.B. durch ein niedermolekulares Heparin erfolgen.

- Bei einem etwaigen Abbruch der Eculizumabtherapie sollten engmaschige Kontrollen von Blutbild und Hämolyseparameter zum Ausschluss schwerwiegender Hämolysen oder Hämolyse-assoziiierter Komplikationen erfolgen [53].

#### **4.1.6 Schwangerschaft**

Schwangerschaften bei PNH-Patientinnen sind mit einer hohen maternalen und fetalen Letalität verbunden (11,6 % bzw. 7,2 % [54]) und stellen in jedem Fall eine Hochrisiko-Schwangerschaft dar. In Fallberichten wurde über erfolgreiche Schwangerschaften unter Eculizumab berichtet ohne Hinweise auf Teratogenität bei jedoch kleiner Fallzahl [55]. Eine laufende Therapie mit Eculizumab sollte bei Diagnose einer Schwangerschaft nicht unterbrochen werden. Bei Schwangerschaftswunsch von PNH-Patientinnen sollte unter Abwägung aller Risiken und Komplikationen individuell eine Therapie mit Eculizumab erwogen werden. Ggf. muss aufgrund von Durchbruchhämolysen in der Schwangerschaft eine Dosisanpassung erfolgen (z.B. Erhaltungstherapie mit 900 mg wöchentlich).

## **4.2 Potentiell kurative Therapie**

### **4.2.1 Allogene Stammzelltransplantation**

Indikationen:

Eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation ergibt sich bei einer PNH im Kontext einer schweren aplastischen Anämie, wenn sich aufgrund der aplastischen Anämie alleine bereits eine Transplantationsindikation ergibt (siehe Therapieempfehlungen zur aplastischen Anämie).

Komplikationen wie sekundäres Knochenmarkversagen wie bei schwere aplastischer Anämie, MDS oder der Übergang in eine akute Leukämie sowie rezidivierende thromboembolische Komplikationen trotz Thromboseprophylaxe oder Eculizumabtherapie können mögliche Situationen sein aus der sich eine Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation ergibt.

Problem:

- Erhebliche Transplantations-assoziierte Morbidität und Mortalität durch die hohen Raten an Transplantatabstoßungen insbesondere nach konventioneller Konditionierung, Infekt komplikationen und GVHD (Langzeitüberlebensraten ca. 50%-60%) [56,57]

## **5 Literatur**

1. Strübing P: Paroxysmale Haemoglobinurie. Dtsch Med. Wochenschr 8:1-17, 1882.
2. Ham T: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. A study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. N Engl J Med 217:915-917,1937.
3. Pillemer L, Blum L, Lepow IH et al.: The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. Science 120:279-285, 1954.

4. Nicholson-Weller A, Spicer DB, Austen KF. Deficiency of the complement regulatory protein, "decay-accelerating factor," on membranes of granulocytes, monocytes, and platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 312:1091-1097, 1985. PMID: 3845321
5. Armstrong C, Schubert J, Ueda E, Knez JJ, Gelperin D, Hirose S, Silber R, Hollan S, Schmidt RE, Medof ME. Affected paroxysmal nocturnal hemoglobinuria T lymphocytes harbor a common defect in assembly of N-acetyl-D-glucosamine inositol phospholipid corresponding to that in class A Thy-1- murine lymphoma mutants. *J Biol Chem* 267:25347-25351, 1992. PMID: 1460030
6. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, Takahashi M, Kitani T, Kinoshita T. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 73:703-711, 1993. PMID: 8500164
7. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. *Dtsch Med Wochenschr* 120:1027-1033, 1995. PMID: 7628314
8. Oni SB, Osunkoya BO, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. *Blood* 36:145-152, 1970. PMID: 5448520
9. Terstappen LW, Nguyen M, Huang S, Lazarus HM, Medof ME. Defective and normal haematopoietic stem cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 84:504-514, 1993. PMID: 7693931
10. Karadimitris A, Luzzatto L. The cellular pathogenesis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Leukemia* 15:1148-1152, 2001. PMID: 11480554
11. Meri S, Morgan BP, Davies A, Daniels RH, Olavesen MG, Waldmann H, Lachmann PJ. Human protectin (CD59), an 18,000-20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers. *Immunology* 71:1-9, 1990. PMID: 1698710
12. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, Takami T, Ojima A, Ono H, Tanaka H, Kondo N, Orii T, Okada N, . Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 323:1184-1189, 1990. PMID: 1699124
13. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 333:1253-1258, 1995. PMID: 7566002
14. Socie G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, Heudier P, Rochant H, Cahn JY, Gluckman E. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 348:573-577, 1996. PMID: 8774569
15. Valla D, Dhumeaux D, Babany G, Hillon P, Rueff B, Rochant H, Benhamou JP. Hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A spectrum from asymptomatic occlusion of hepatic venules to fatal Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 93:569-575, 1987. PMID: 3609666
16. Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish MS, Heller J, Hadengue A, Chagneau C, Elias E, Primignani M, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol* 51:696-706, 2009. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.06.019



17. Mathieu D, Rahmouni A, Villeneuve P, Anglade MC, Rochant H, Vasile N. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 85:3283-3288, 1995. PMID: 7756661
18. Lee JW, Jang JH, Lee JH et al.: High prevalence and mortality of thromboembolism in asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Haematologica* 95 Suppl. 2: Abstract 505, 2011.
19. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Speck B. Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma* 12:167-175. 1994. PMID: 8167549
20. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 101:1236-1242, 2003. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1134
21. Mukhina GL, Buckley JT, Barber JP, Jones RJ, Brodsky RA. Multilineage glycosylphosphatidylinositol anchor-deficient haematopoiesis in untreated aplastic anaemia. *Br J Haematol* 115:476-482, 2001. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03127.x
22. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 37:91-101, 2000. PMID: 10676914
23. Araten DJ, Swirsky D, Karadimitris A, Notaro R, Nafa K, Bessler M, Thaler HT, Castro-Malaspina H, Childs BH, Boulad F, Weiss M, Anagnostopoulos N, Kutlar A, Savage DG, Maziarz RT, Jhanwar S, Luzzatto L. Cytogenetic and morphological abnormalities in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 115:360-368, 2001. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03113.x
24. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, Khursigara G, Fu CL, Omine M, Browne P, Rosse W. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 85:553-559, 2010. DOI: 10.1002/ajh.21757
25. Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins DE, Jr. The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 57:83-89, 1981. PMID: 7448417
26. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Jr., Quinn-Senger K, Kelly R, Richards SJ, Bessler M, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 149:414-425, 2010. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08096.x
27. Schrezenmeier H, Höchsmann B. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - recent advances in diagnosis and treatment, and new hope for patients. *European Hematology* 1:12-18, 2009. Link
28. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, Hillmen P, Luzzatto L, Young N, Kinoshita T, Rosse W, Socie G. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 106:3699-3709, 2005. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1717
29. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, Wittwer CT, Richards SJ. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow

- cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 78:211-230, 2010. DOI: 10.1002/cyto.b.20525
30. Krawitz PM, Schweiger MR, Rodelsperger C, Marcelis C, Kolsch U, Meisel C, Stephani F, Kinoshita T, Murakami Y, Bauer S, Isau M, Fischer A, Dahl A, Kerick M, Hecht J, Kohler S, Jager M, Grunhagen J, de Condor BJ, Doelken S, Brunner HG, Meinecke P, Passarge E, Thompson MD, Cole DE, Horn D, Roscioli T, Mundlos S, Robinson PN. Identity-by-descent filtering of exome sequence data identifies PIGV mutations in hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *Nat Genet* 42:827-829, 2010. DOI:10.1038/ng.653
  31. Almeida AM, Murakami Y, Layton DM, Hillmen P, Sellick GS, Maeda Y, Richards S, Patterson S, Kotsianidis I, Mollica L, Crawford DH, Baker A, Ferguson M, Roberts I, Houlston R, Kinoshita T, Karadimitris A. Hypomorphic promoter mutation in PIGM causes inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Nat Med* 12:846-851, 2006. DOI: 10.1038/nm1410
  32. Höchsmann B, Dohna-Schwake C, Rojewski M, Schwarz K, Pannicke U, Schara U, Wieland R, Schrezenmeier H. Isolated CD59 deficiency mimicking PNH - flow cytometric detections and genetic characterization. *Onkol* 33(Abstrakt, Suppl. 6):112, 2010. DOI:10.1159/000321410
  33. Nebe T, Schubert J, Schrezenmeier H. Flow cytometric analysis of GPI-deficient cells for the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *J Lab Med.* 27:257-265, 2003. DOI: 10.1015/LabMed.2003.038
  34. Höchsmann B, Rojewski M, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): higher sensitivity and validity in diagnosis and serial monitoring by flow cytometric analysis of reticulocytes. *Ann Hematol.* Epub Feb 26, 2011; DOI: 10.1007/s00277-011-1177-4
  35. Richards SJ, Rawstron AC, Hillmen P. Application of flow cytometry to the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry* 42:223-233, 2000. DOI: 10.1002/1097-0320(20000815)
  36. Brecher ME, Taswell HF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. *Transfusion* 29:681-685, 1989. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1989.29890020439.x
  37. Röth A, Hock C, Konik A, Christoph S, Dührsen U. Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena *Int J Hematol* 2011. DOI: 10.1007/s12185-011-0867-y
  38. Issaragrisil S, Piankijagum A, Tang-naitrisorana Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 25:77-83, 1987. DOI: 10.1002/ajh.2830250108
  39. Bourantas K. High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids for treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Haematol* 91:62-65, 1994. DOI: 10.1159/000204254
  40. Zhao M, Shao Z, Li K, Chen G, Liu H, Zhang Y, He H, Shi J, He G, Chu Y, Yang T. Clinical analysis of 78 cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed in the past ten years. *Chin Med J (Engl )* 115:398-401, 2002. PMID: 11940374
  41. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, Schrezenmeier H, Szer J, Brodsky RA, Hill A, Socie G, Bessler M, Rollins SA, Bell L, Rother RP, Young NS. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110:4123-4128, 2007. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095646

42. McMullin MF, Hillmen P, Jackson J, Ganly P, Luzzatto L. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Intern Med* 235:85-89, 1994. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb01037.x
43. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 102:3587-3591, 2003. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0009
44. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 350:552-559, 2004. PMID: 14762182
45. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, Röth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 355:1233-1243, 2006. PMID: 16990386
46. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, de Castro C, Fu CL, Maciejewski JP, Bessler M, Kroon HA, Rother RP, Hillmen P. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 111:1840-1847, 2008. DOI: 10.1182/blood-2007-06-094136
47. Röth A, Dührsen U, Schrezenmeier H, Schubert J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Dtsch Med Wochenschr* 134:404-409, 2009. DOI: 10.1055/s-0028-1124013
48. Röth A, Dührsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Eur J Haematol*. 2011 Dec;87(6):473-9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01701.x
49. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Cohen DR, Gregory WM, Hillmen P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 117:6786-6792, 2011. PMID: 21460245
50. Röth A, Hock C, Konik A, Christoph S, Dührsen U. Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. *Int J Hematol* 93:704-14, 2011. DOI: 10.1007/s12185-011-0867-y
51. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, Ricci P, Alfinito F, Camera A, Gianfaldoni G, Amendola A, Boschetti C, Di Bona E, Fratellanza G, Barbano F, Rodeghiero F, Zanella A, Iori AP, Selleri C, Luzzatto L, Rotoli B. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 113:4094-4100, 2009. DOI: 10.1182/blood-2008-11-189944
52. Röth A, Peine S, Dührsen U. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria turning Coombs-positive. *Int J Hematol* 91:159-160, 2010. DOI: 10.1007/s12185-010-0493-0
53. Fachinformation Soliris®. 2009.
54. Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, Benassi L, Delsignore R. Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case

- report and updated review. *Obstet Gynecol Surv* 61:593-601, 2006. PMID: 16919177
55. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, Loughney A, Beauchamp J, Khursigara G, Rother RP, Chalmers E, Fyfe A, Fitzsimons E, Nakamura R, Gaya A, Risitano AM, Schubert J, Norfolk D, Simpson N, Hillmen P. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 149:446-450, 2010. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08099.x
  56. Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, Gale RP, Rowlings PA, Passweg JR, Nugent ML, Luzzatto L, Horowitz MM, Gordon-Smith EC. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 104:392-396, 1999. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01195.x
  57. Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, Kharfan-Dabaja MA. Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:656-661, 2009. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.12.507

## 6 Aktive Studien

## 7 Links

Ringversuche: <http://www.instandev.de/ringversuche/>

## 8 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. Peter Bettelheim**

Krankenhaus der Elisabethinen  
Hämatologie und klinische Onkologie mit Stammzelltransplantation  
Fadingerstr.1  
A-4020 Linz  
Tel.: +43 / 732 / 76 76-0  
[peter@bettelheim.eu](mailto:peter@bettelheim.eu)

### **Prof. Dr. Tim Henrik Brümmendorf**

Universitätsklinikum Aachen  
Medizinische Klinik IV  
Hämatologie und Onkologie  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen  
Tel.: 0241 / 80-89805  
[tbruemmendorf@ukaachen.de](mailto:tbruemmendorf@ukaachen.de)

**PD Dr. Alexander Röth**

Universitätsklinikum Essen  
Klinik für Hämatologie  
Westdeutsches Tumorzentrum  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen  
Tel.: 0201 / 723-84219  
alexander.roeth@uk-essen.de

**Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier**

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen und Universität Ulm  
Helmholtzstraße 10  
89081 Ulm  
Tel.: 0731 / 150-550  
h.schrezenmeier@blutspende.de

**Prof. Dr. Jörg Schubert**

Elblandklinikum  
Weinbergstr. 8  
  
01589 Riesa  
Tel.: 03525 / 755 756  
joerg.schubert@elblandkliniken.de

**PD Dr. med. Georg Stüssi**

Servizio di Ematologia  
Istituto oncologico della Svizzera Italiana  
Viale Ospedale  
CH-6500 Bellinzona  
Tel.: +41 / 91 / 811 87 78  
georg.stuessi@eoc.ch

**9 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen

Name	Anstellung/ Führungsposition	Beratung/ Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent/ Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Fin wisse Unte
Schubert	Evang. Krhs. Hamm	Alexion	-	-	-	
Brümmendorf	Universitäts- klinikum Aachen		-	-	Alexion	

Schrezenmeier	Universitäts- klinikum Ulm	Alexion	-	-	Alexion, Genzyme	
Röth	Universitäts- klinikum Essen	Alexion	-	-	Alexion	
Stüssi	Istituto oncologico della Svizzera Italiana	Alexion	-	-	Alexion	
Bettelheim	Krankenhaus der Elisabethinen, Linz	-	-	-	Alexion	