



ulm university universität
uulm

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Hämatologie Heute, Neu-Ulm 2018

Sixten Körper

Abteilung für Blutspende, Apherese und Hämotherapie

Institut für Klinische Transfusionsmedizin

und Immunogenetik Ulm gemeinnützige GmbH

Institut Ulm des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg | Hessen

Abteilung Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm



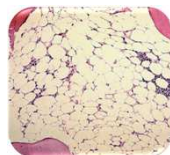
Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)



Charakterisiert durch Klinische Trias



Hämolytische Anämie



Hämatopoietischer Insuffizienz

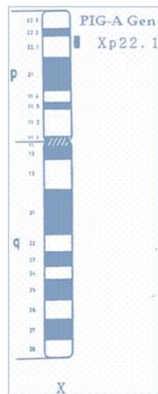
mit möglichem Übergang in Aplastische Anämie (ca. 15%)



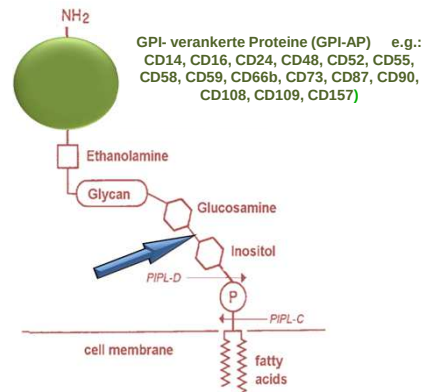
Thrombophilie



Molekulare Basis der PNH: Fehlen Glycosylphosphatidyl-Inositol verankerter Proteine (GPI-AP) bei der PNH



PIGA Genprodukt
essenziell für die Synthese
des **GPI-Ankers** an der
Membran des
endoplasmatischen
Retikulum



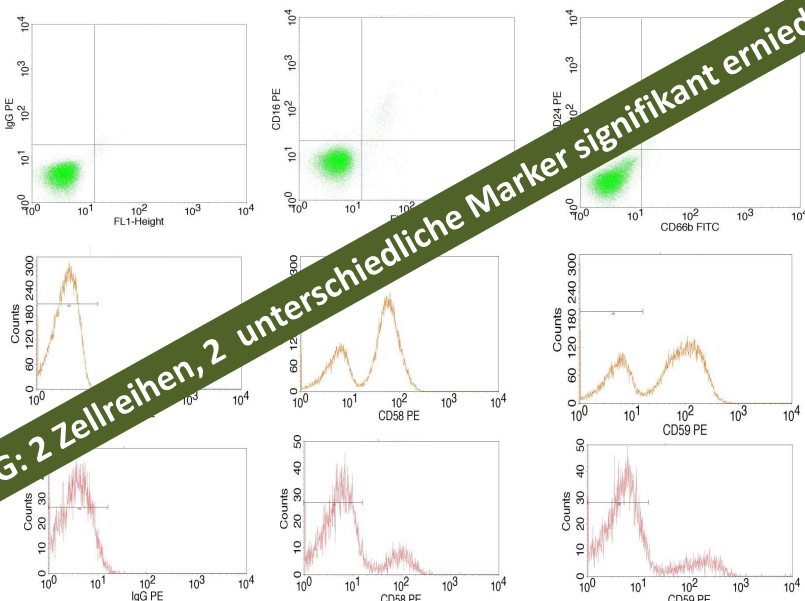
PIGA Gen Mutationen bei PNH sind erworbene, somatische Mutationen einer oder weniger hämatopoetischer Progenitorzellen !

PNH-Diagnostik → Durchflußzytometrie GPI-verankerter Proteine im peripheren Blut



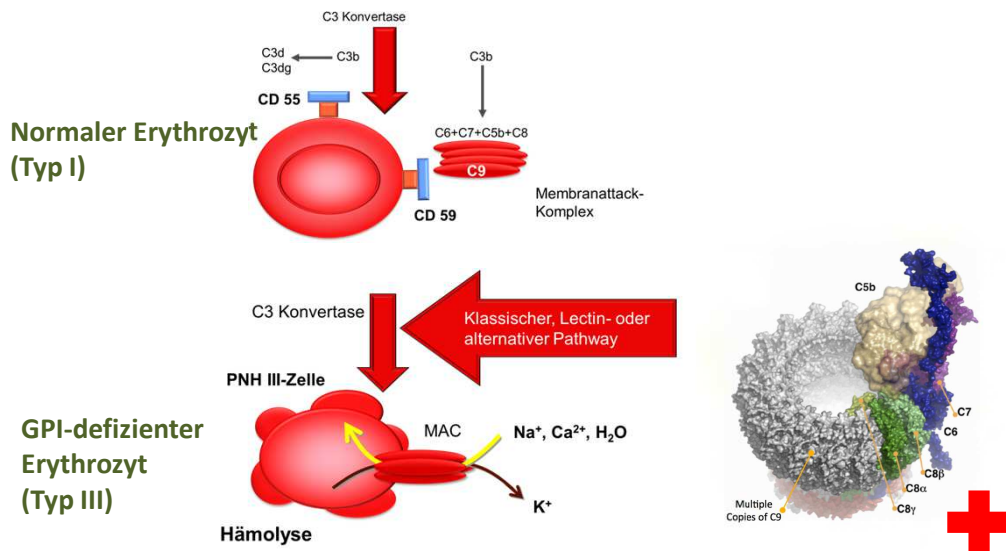
Durchflußzytometrie bei PNH

Granulozyten
Erythrozyten
Retikulozyten



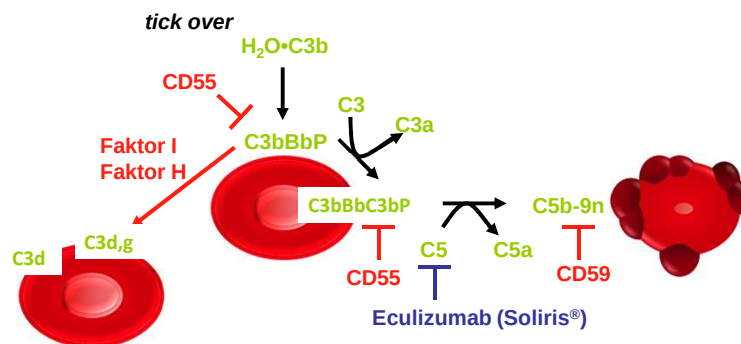
PIG: 2 Zellreihen, 2 unterschiedliche Marker signifikant erniedrigt

Komplementinhibitorische Proteine sind auf Erythrozyten obligat GPI-verankert

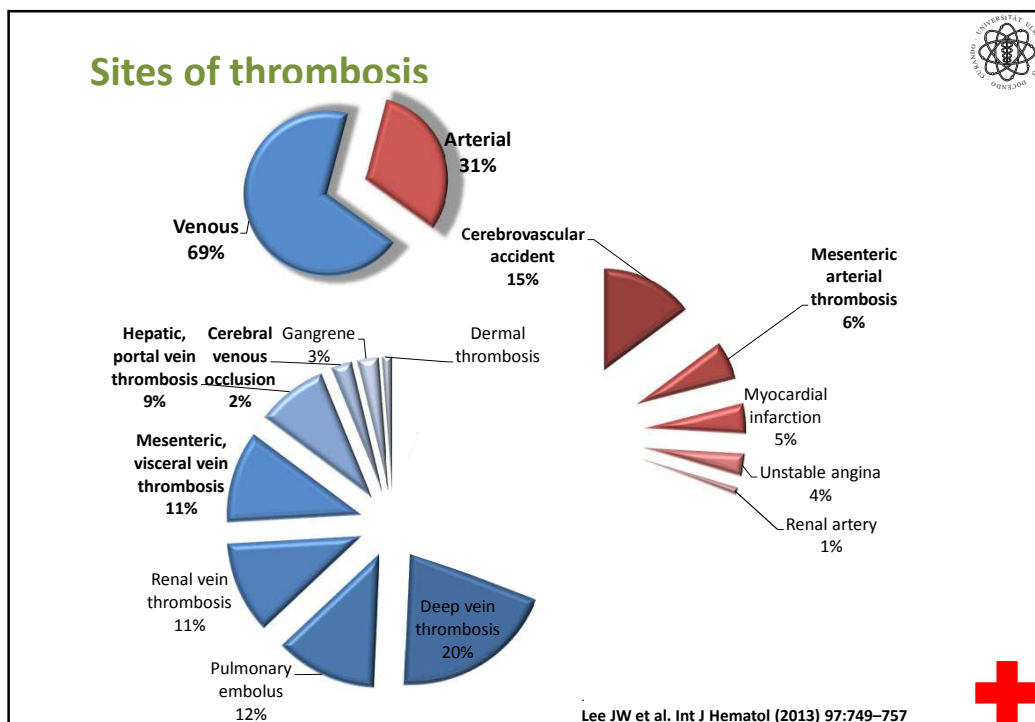
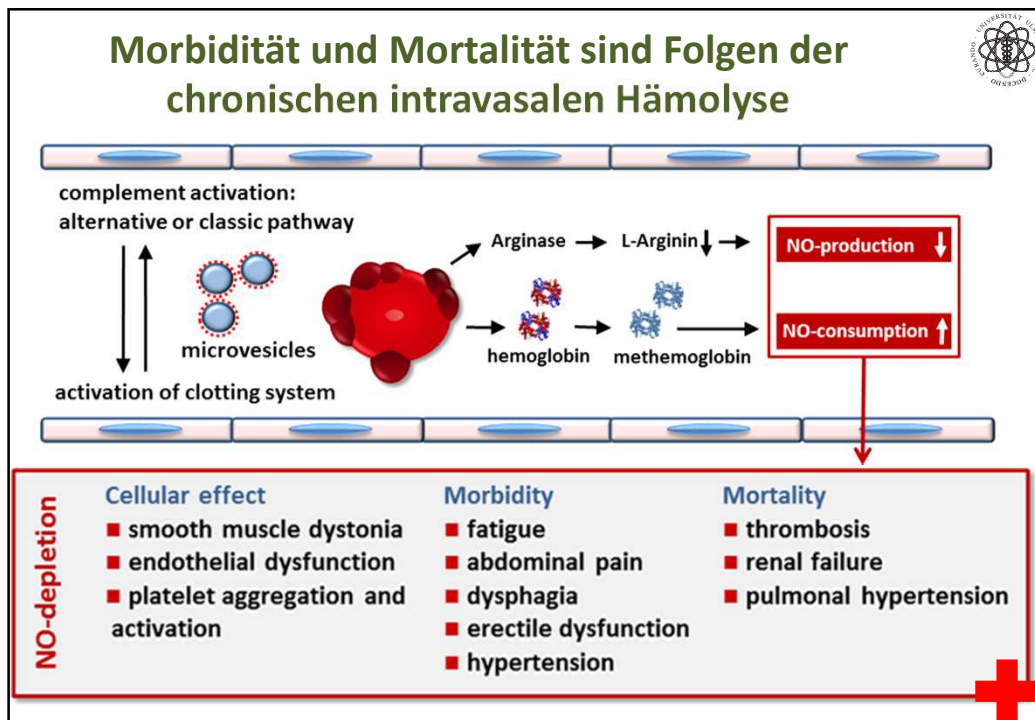


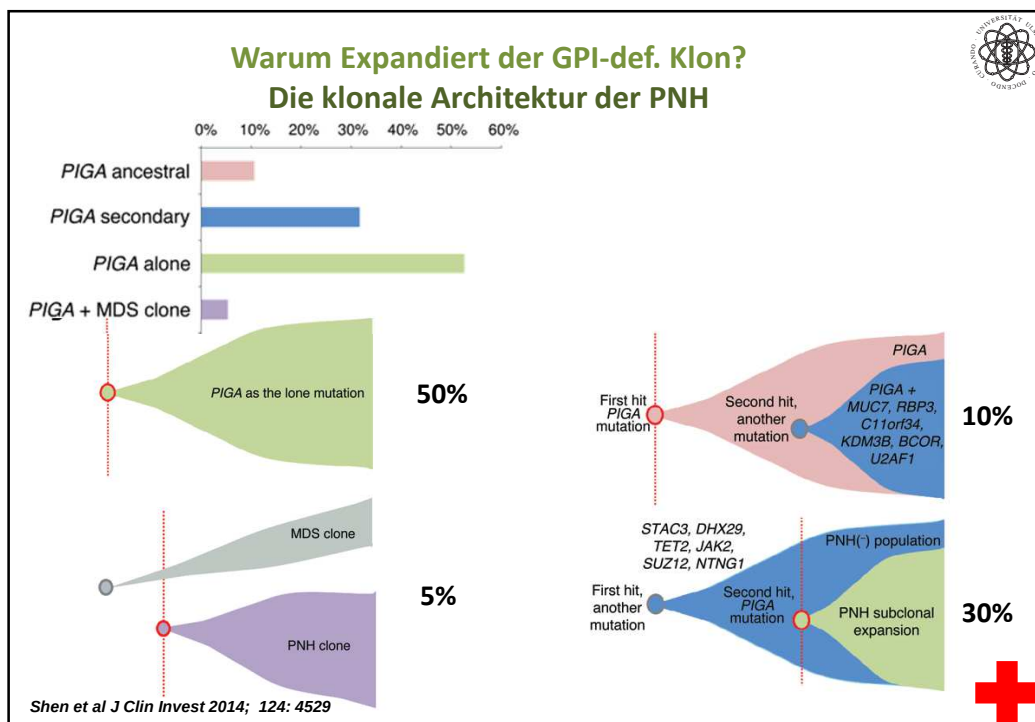
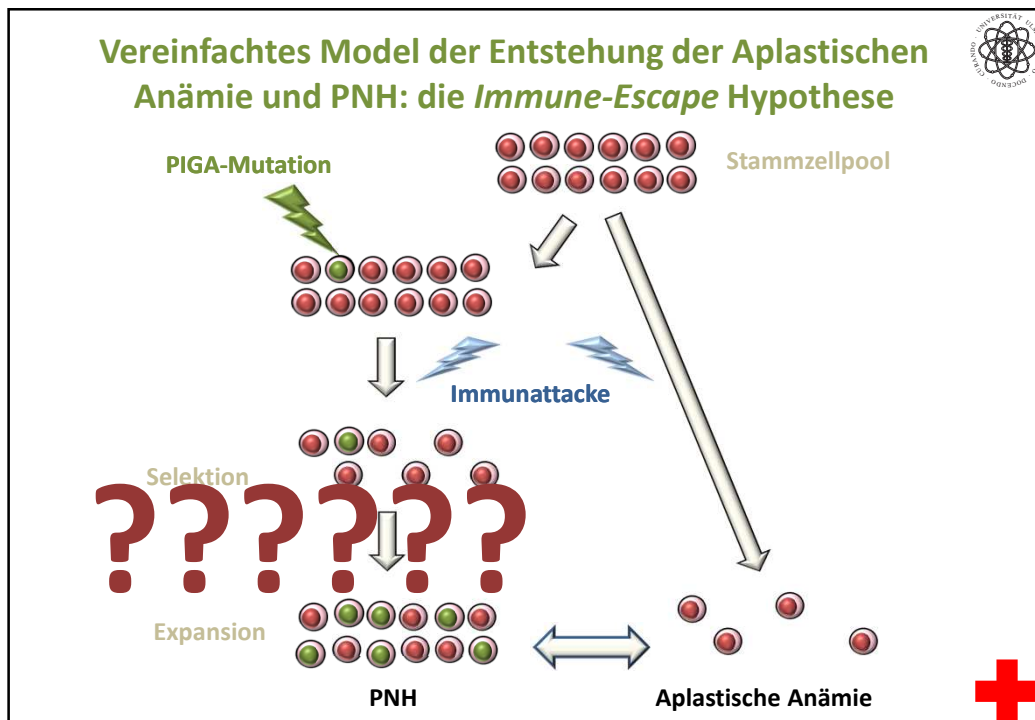
Mechanismus der chronischen intravasalen Hämolyse

Der Effekt der spontanen Hydrolyse („tick over“) von C3 wird durch die Aktivität verschiedener komplementinhibitorischer Proteine (CD55, Faktor I, Faktor H) moduliert.

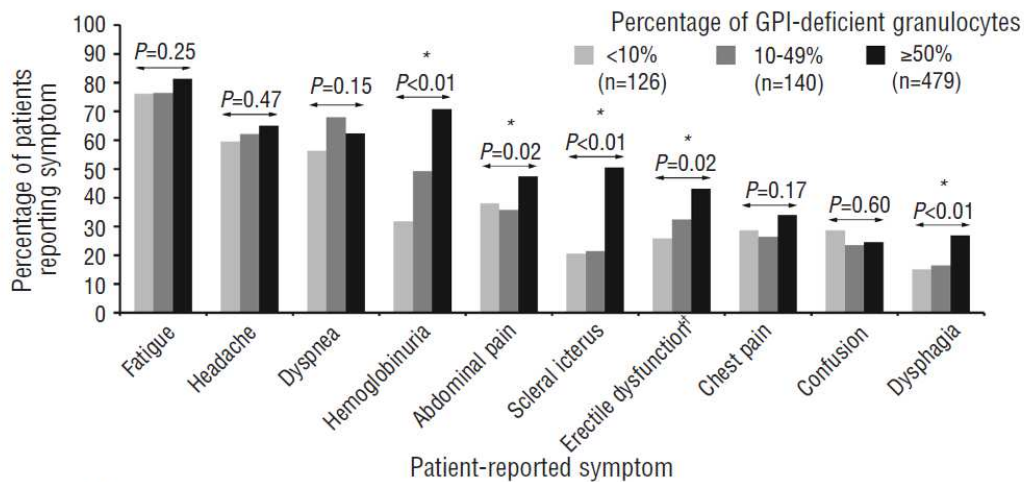


Nach Ferreira, Pangburn Blood 2007;110:2190 Lindorfer et al. Blood 2010; 115:2283; Janeway, Travers Immunobiology 3. Ed. Lee et al PLoS ONE 2014 9(1): e87316.





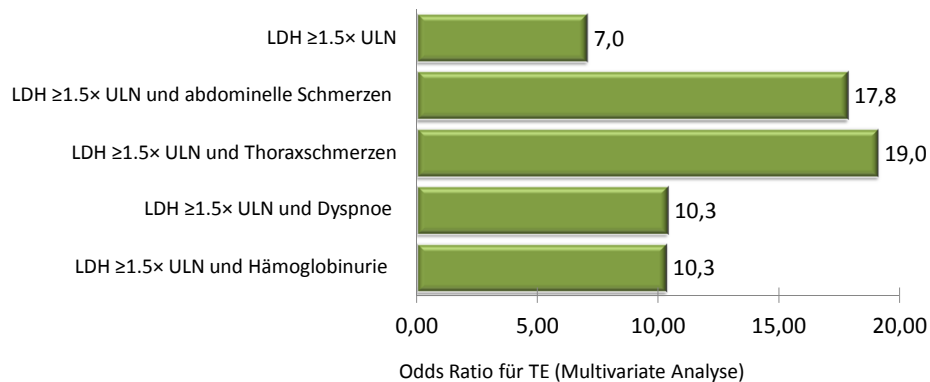
Auch Patienten mit PNH-Granulozytenklonggröße kleiner 10% zeigen hämolysetypische Symptome bei Einschluss in das internationale PNH-Register



Schrezenmeier H, et al. Haematologica 2014;99:922-929.



Symptome steigern das Risiko für TE bei hämolytischer PNH bis auf das 19-fache

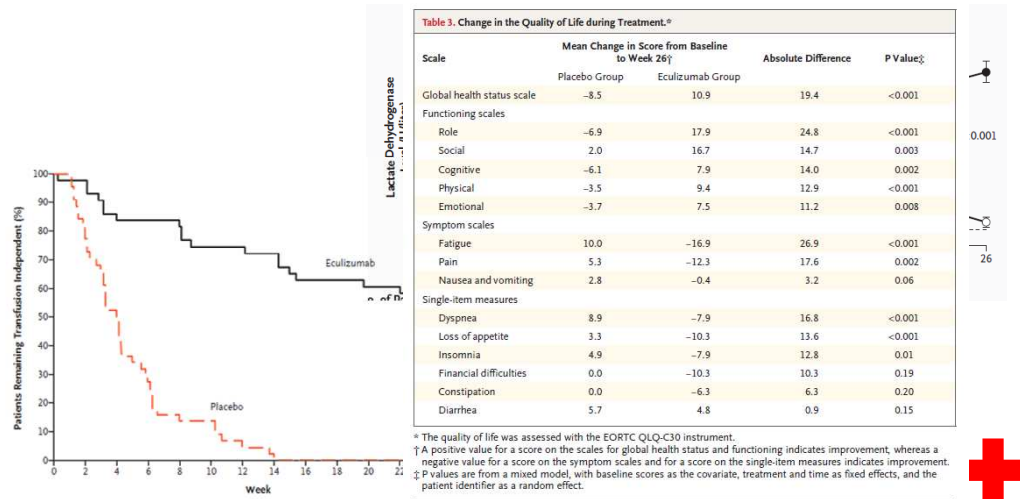


Risiko eines TE in Patienten mit LDH ≥1.5 × ULN war 7-fach größer als bei Patienten mit LDH < 1.5 × ULN (P=0.013)

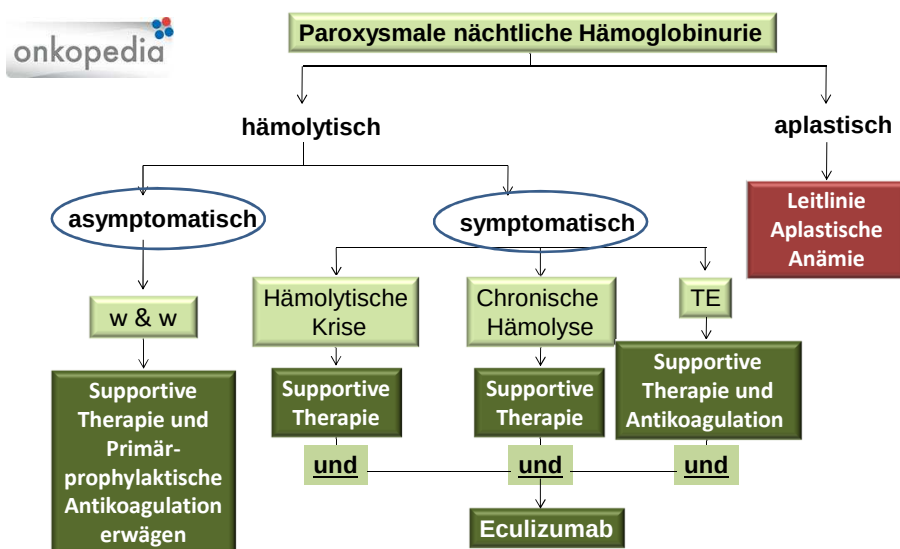
Data from South Korean National Registry. ULN; Oberer Normwert.
Lee JW et al, Int J Hematol 2013, 97:749-757



Ecilizumab vermindert die intravasale Hämolyse nach der ersten Gabe, vermeidet Transfusionen und steigert die Lebensqualität : Ergebnisse der TRIUMPH-Studie.



Therapie-Algorithmus: bei der Hämolytischen PNH sind Symptome für die Indikation zur Therapie entscheidend.



<http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/paroxysmale-naechtlche-haemoglobinurie-pnh>

Stand: Juni 2015

Indikationen zur durchflußzytometrischen Diagnostik GPI-verankerter Proteine gemäß der Deutschen PNH-Leitlinie



- Erworbene, Coombs-negative hämolytische Anämie (ohne Zeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie)
- Intravasale Hämolyse (Haptoglobin nicht nachweisbar, Hämoglobinurie, erhöhtes freies Plasmahämoglobin)
- Thrombosen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:
 - "Atypische" Lokalisation (Sinusvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, Mesenterial- oder Pfortader- oder Milzvenenthrombose, dermale Thrombosen)
 - Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation) bei Patienten mit Zeichen einer hämolytischen Anämie (LDH erhöht/Haptoglobin erniedrigt)
 - Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation) in Verbindung mit unklarer Zytopenie
 - Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation, auch arteriell) in Abwesenheit von Risikofaktoren
- Patienten mit unklarer Eisenmangelanämie (nach sorgfältigem Ausschluss anderer Ursachen) in Verbindung mit Zeichen einer hämolytischen Anämie
- Diagnose oder dringender Verdacht auf aplastische Anämie
- Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms (nur bei niedrigem WPSS)
- Rezidivierend auftretende abdominelle Schmerzkrisen unklarer Genese oder Dysphagie, insbesondere bei gleichzeitigen Zeichen einer Hämolyse

Skepsis in der Cochrane Collaboration bzgl. Eculizumab bei PNH



Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Review)

Muri-Carvajal AJ, Anand V, Cardoso AF, Soli I



„.....there is limited evidence of eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). **with a high risk of bias**.....this trial **reports no mortality**.....information is absent for the main clinical outcomes such as **nonfatal thrombotic events**, transformation to myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia, and development and recurrence of aplastic anemia. In addition, **safety data remain unclear**. Therefore, prescription of eculizumab for treating patients with PNH can neither be supported nor rejected, unless new evidence from a large high quality trial alters this conclusion.”

Auswertung der Patienten von TRIUMPH fließen ein in:

- Hillmen P et al. Br J Haematol, 2013, 162, 62–73: **mortality, safety**
- Hillmen P et al. Blood. 2007;110:4123-4128: **thrombotic events**
- PNH-Register: **safety**
- PNH ist eine seltene Erkrankung! TRIUMPH ist einzige randomisierte multizentrische Studie!
- Aufgrund der OS und TE-Daten bei hämolytischer PNH ist eine neue größere Studie mit ECU vs. Placebo ethisch nicht vertretbar und sicher nicht durchführbar (Rekrutierung)



Komplementinhibition durch Eculizumab bei PNH vermindert das Risiko für TE um ca. 80%.



	Patienten, n (%)	
	Vor Eculizumab Start	Nach Eculizumab Start
Thromboembolisches Ereignis		
Nein	103 (76,9)	129 (96,3)
Ja	31 (23,1)	5 (3,7)

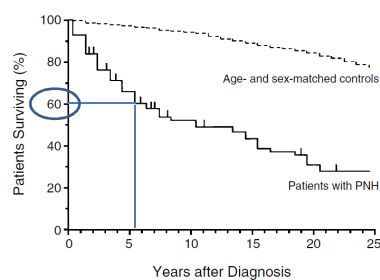
Nur Patienten, deren Daten zum Zeitpunkt des Einschlußes und zum Zeitpunkt des Follow-Ups vorlagen, sind in dieser Tabelle berücksichtigt; einige Patienten begannen Eculizumab Therapie vor Einschluß in das Register.



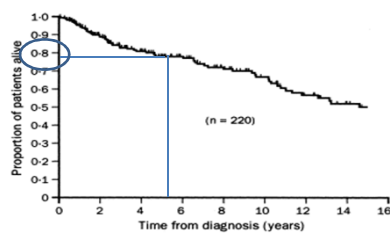
Lebenserwartung von PNH-Patienten



- Eculizumab

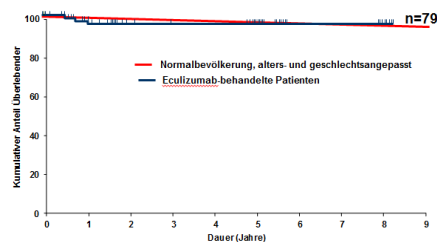


Hillmen et al. *N Engl J Med* 1995;333 :1253-8

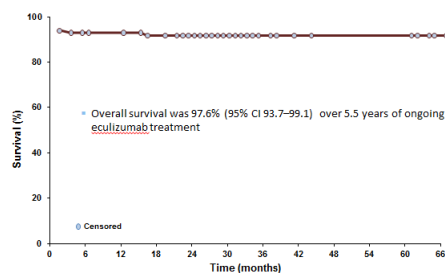


Socie et al., *Lancet* 1996;348:573-7

+ Eculizumab



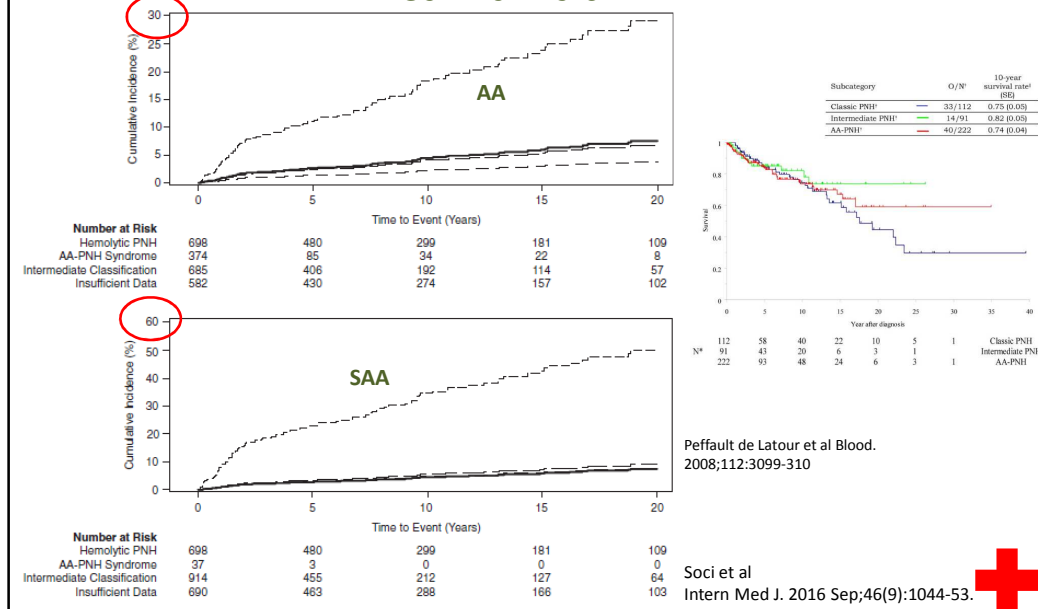
Kelly RJ et al., *Blood* 2011;117:6786-92.



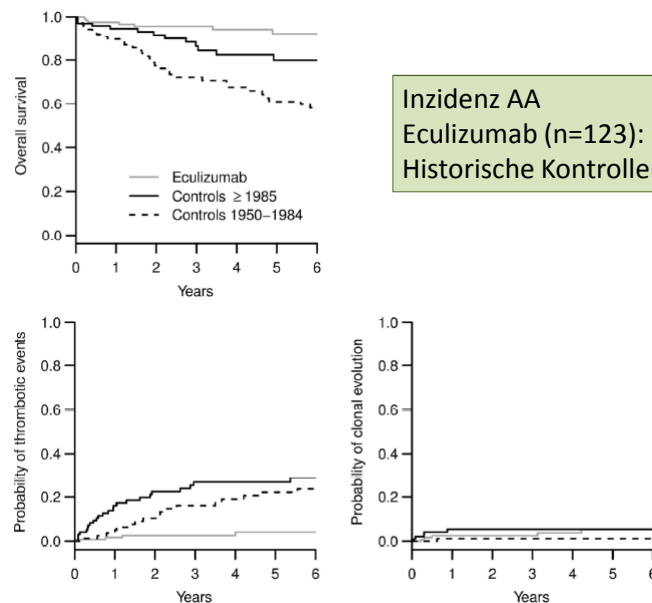
Hillmen P et al. *Br J Haematol*, 2013, 162, 62-73



Mortalität von PNH-Patienten unter Eculizumab

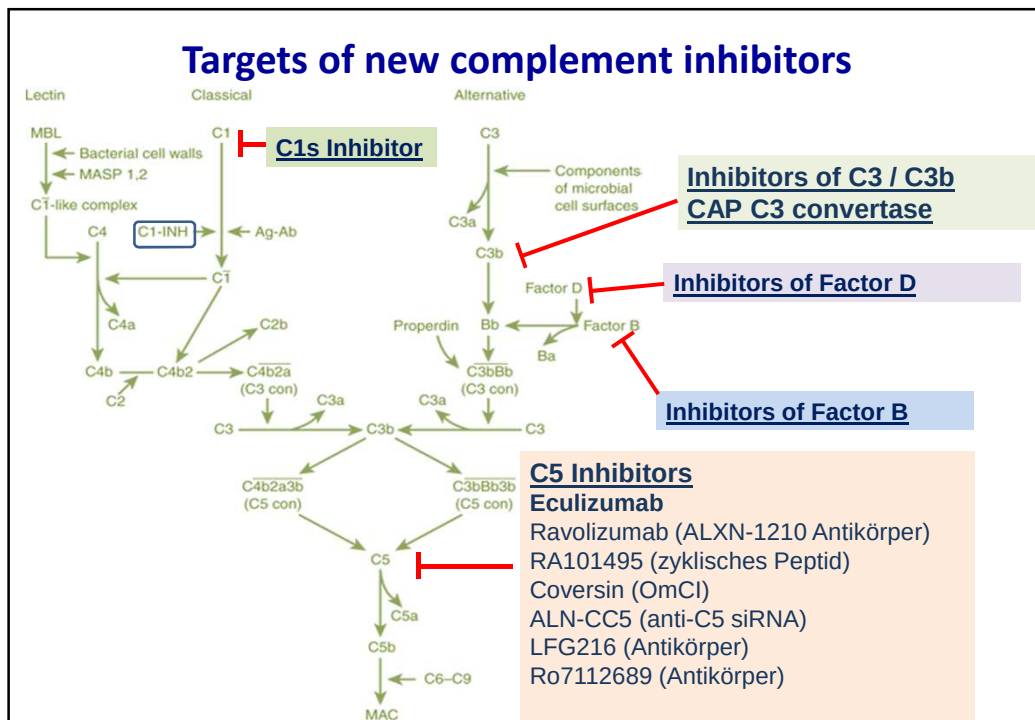


Lebenserwartung von PNH-Patienten



Loschi et al. Am J Hematol. 2015 Dec 21. doi: 10.1002/ajh.24278. [Epub ahead of print]

	 RA101495	 ALN-CC5	 Coversin	 ALXN1210	 LFG316	 RO 7112689	 APL-2	 ACH-4471
Substanzart	Zyklisches Peptid	RNAi	Eiweiß produziert im Labor. Bauplan: Zeckenspeichel	mono- klonaler Antikörper	mono- klonaler AK	mono- klonaler AK	Zyklisches Peptid	Kleines Molekül
Zielstruktur	C5	Leber C5 mRNA	C5	C5	C5	C5	C3	Faktor D
Verabreichung	sc	sc	sc	iv, sc	iv	iv, sc	sc	oral
Häufigkeit	täglich (wöchentlich)	wöchent- lich bis monatlich	2 x täglich	alle 8 Wochen	2wöchent- lich/ monatlich	nicht bekannt	täglich	2 x täglich
Stadium	Ph2	Ph2	Ph2	Ph3	Ph2	Ph1/2	Ph1	Ph1
R885H/C- Mutationen	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓
sc = subkutan, Unterhautfettgewebe iv = intravenös								





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



H. Schrezenmeier
B. Höchsmann

M. Pfetsch
M. Holl



s.koerper@blutspende.de

