

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

16. Essener Patienten- und Angehörigenseminar

Nach dem Seminar ist vor dem Seminar...

SAVE THE DATE

***Wir planen das
17. Essener Patienten- und
Angehörigenseminar
PNH und AA für den 19.09.2026!***

*16. Essener Patienten- und Angehörigenseminar
PNH und AA am 27.09.2025*



Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

PNH und Aplastische Anämie: Update 2025

Prof. Dr. med. Alexander Röth

Klassische Hämatologie und Hämostaseologie

Ambulanz für PNH und AA

Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation

Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)

Universitätsklinikum Essen

alexander.roeth@uk-essen.de

Seltene Erkrankungen

Seltene sind nicht selten

Eine Erkrankung gilt als **seltene**
(engl. rare oder orphan), wenn
weniger als **5 Menschen** pro

10.000

Einwohner:innen betroffen sind.¹

Von einer **sehr seltenen** Erkrankung
(engl. ultra rare) spricht man, wenn
weniger als **1 Mensch** pro

50.000

Einwohner:innen betroffen ist.²

Aber: SELTENE SIND NICHT SELTEN!



Allein in Deutschland sind es etwa **4 Millionen Menschen**.^{3,4}

Es gibt über

7.000

seltene Erkrankungen

2/3

davon sind
genetisch bedingt.⁴



50% aller Betroffenen
sind Kinder.⁵

Diagnostik

Im Schnitt warten
Betroffene

**4,8
Jahre**

auf die korrekte
Diagnose.⁶

Versorgung

90%

der seltenen Erkrankungen
stehen keine geeigneten
Therapien zur Verfügung.⁷



Forschung

Gemessen an der Anzahl der seltenen
Erkrankungen gibt es

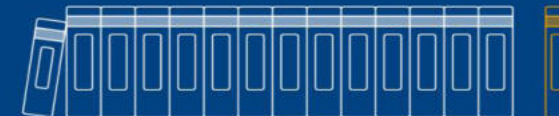
**ZU WENIGE WISSEN-
SCHAFTLER:INNEN**

oder Unternehmen, die an der Erforschung von
Ursachen und Behandlungsoptionen arbeiten.

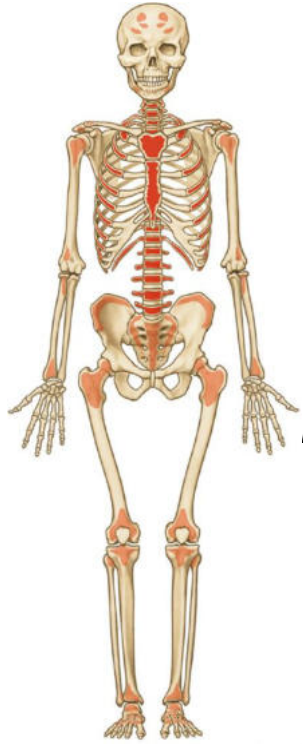


Lehre

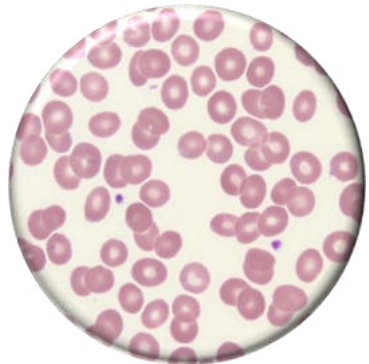
Die medizinische Lehre ist auf häufige Krankheiten spezialisiert und
vernachlässigt die Besonderheiten der **seltene Erkrankungen**.



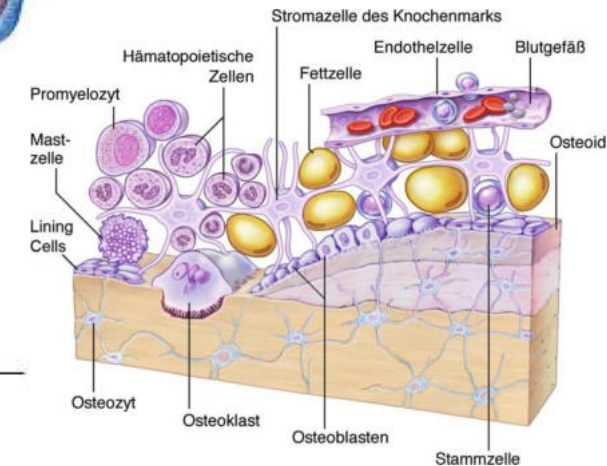
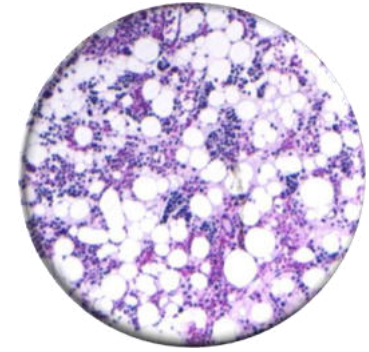
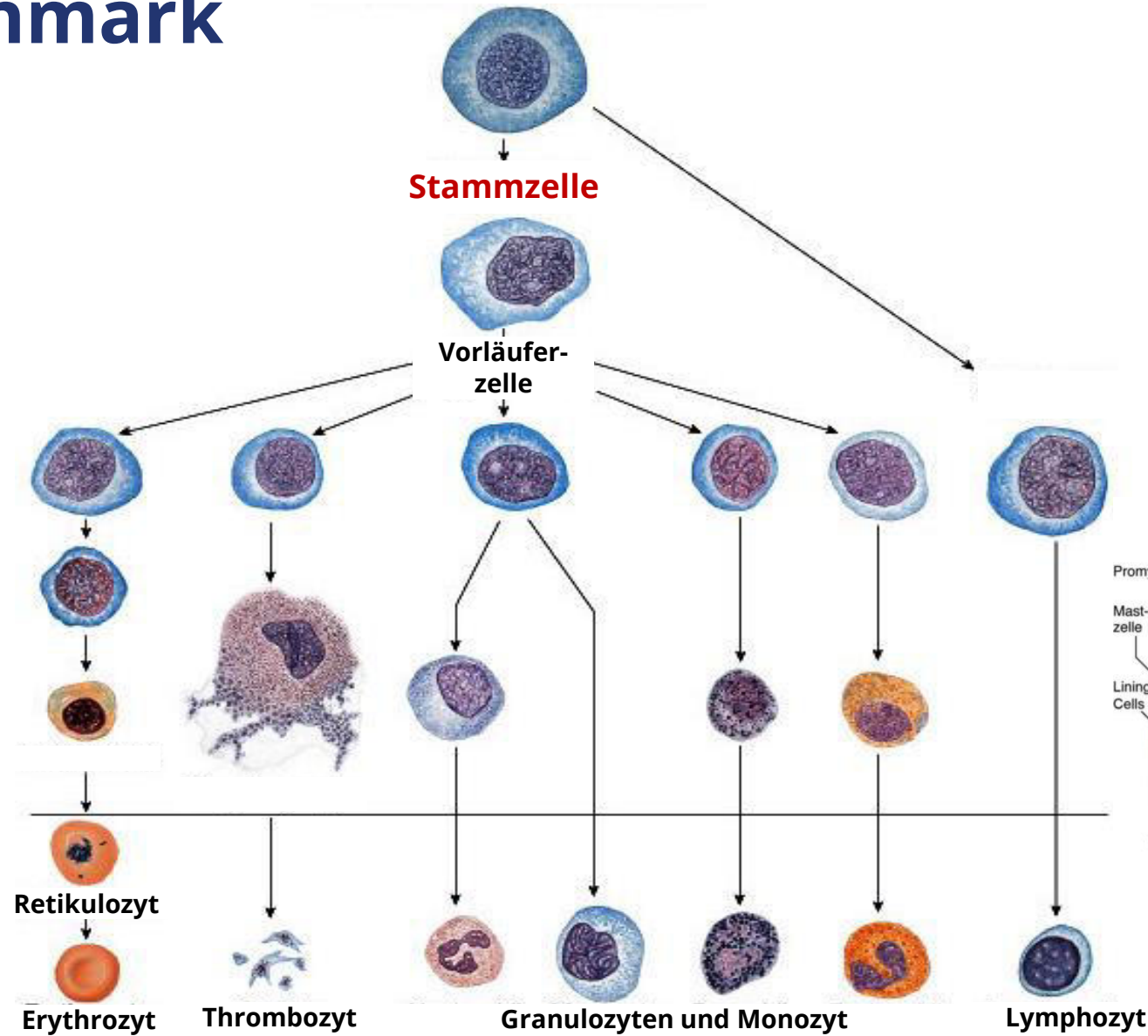
Organ Knochenmark



Knochenmark



Blut



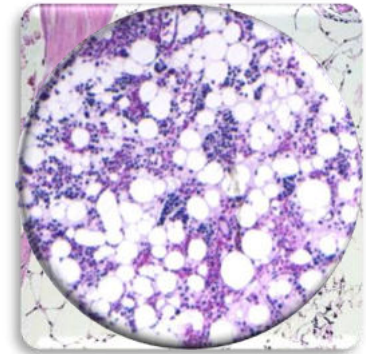
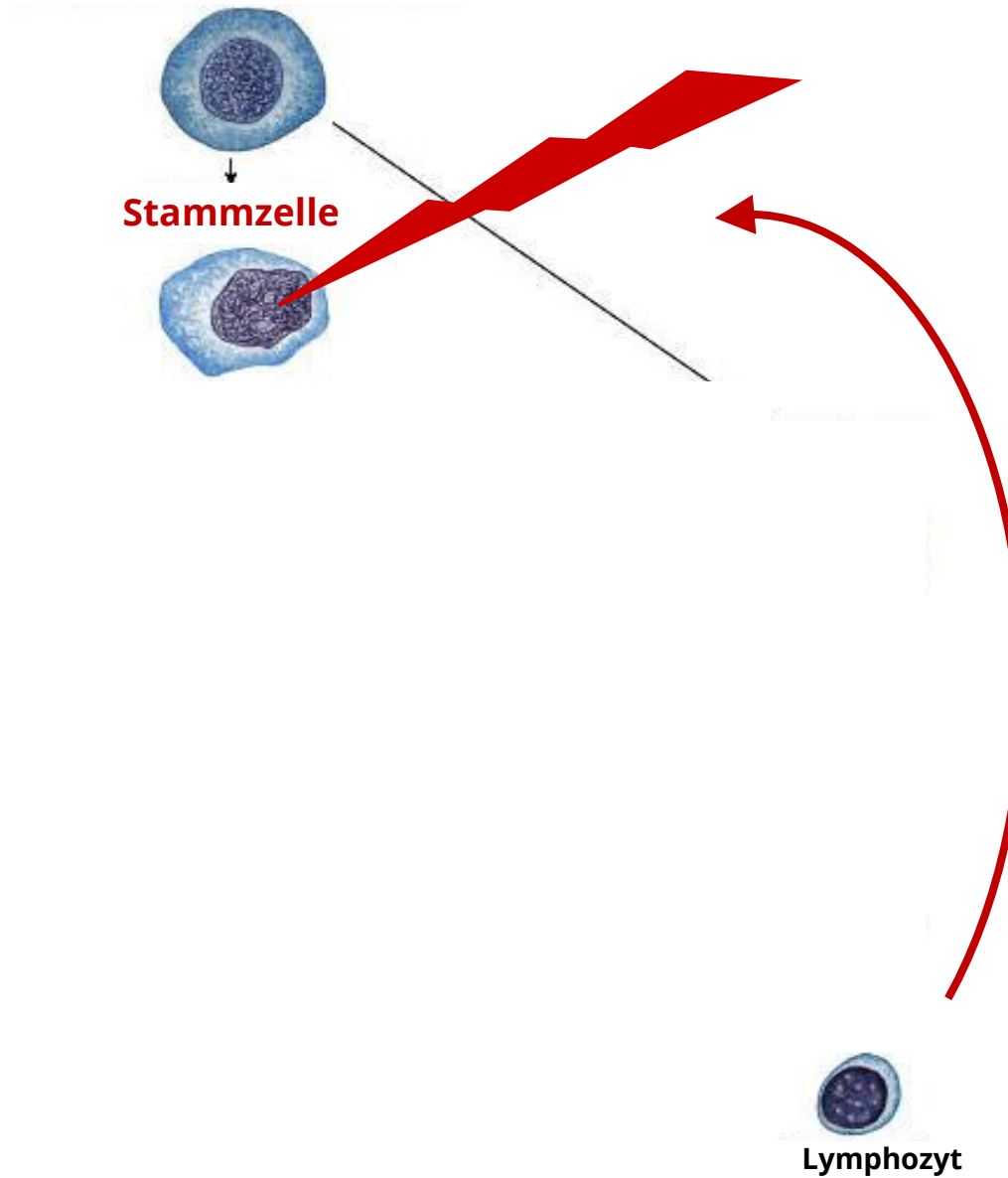
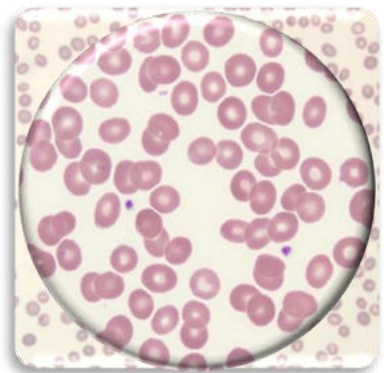
Aplastische Anämie

Knochenmark

Blut

Stammzelle

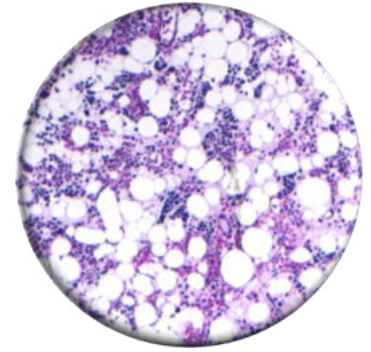
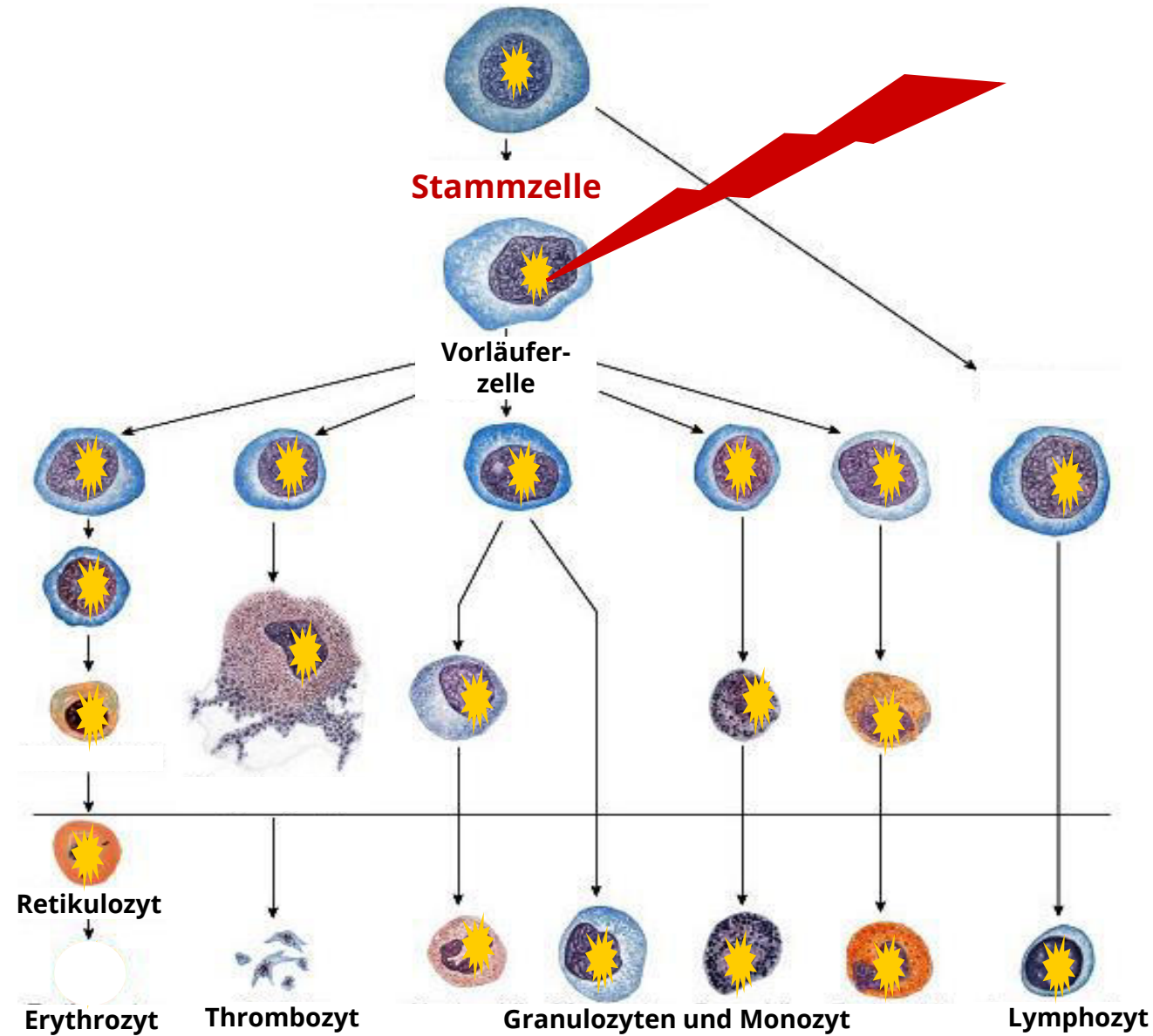
Lymphozyt



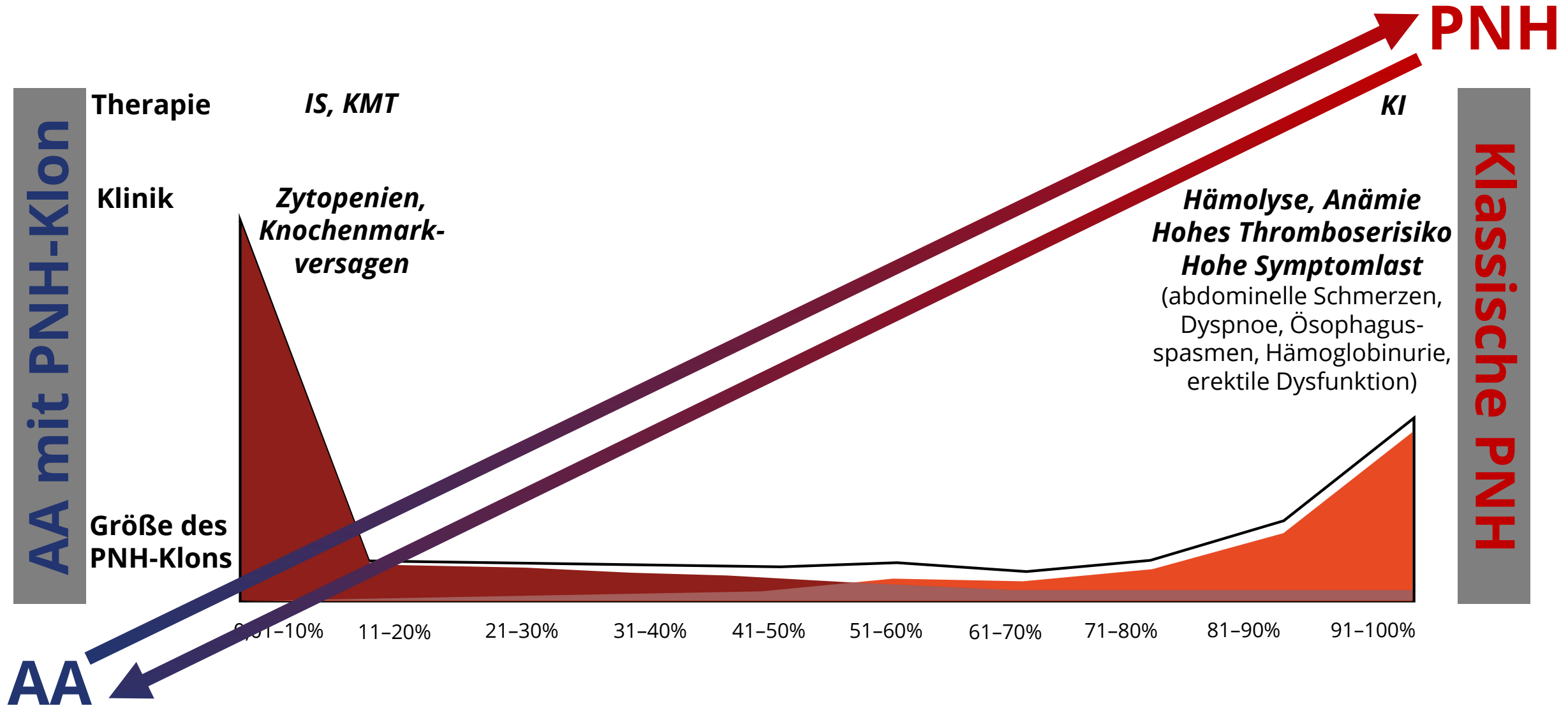
PNH

Knochenmark

Blut



Aplastische Anämie und PNH



Aplastische Anämie

Typische Beschwerden und Symptome

Blutungsneigung (Thrombopenie)



Wenige Blutplättchen:

- Hauteinblutungen (Petechien, Hämatome)
- Zahnfleischbluten
- Nasenbluten
- Magen- und Darmbluten
- Blutungen ins Gehirn

Blutarmut (Anämie)



Wenige Blutkörperchen:

- Blässe
- Fatigue, Abgeschlagenheit
- Luftnot
- Kopfschmerzen
- Ohrensausen
- Herzrasen
- Brustschmerzen

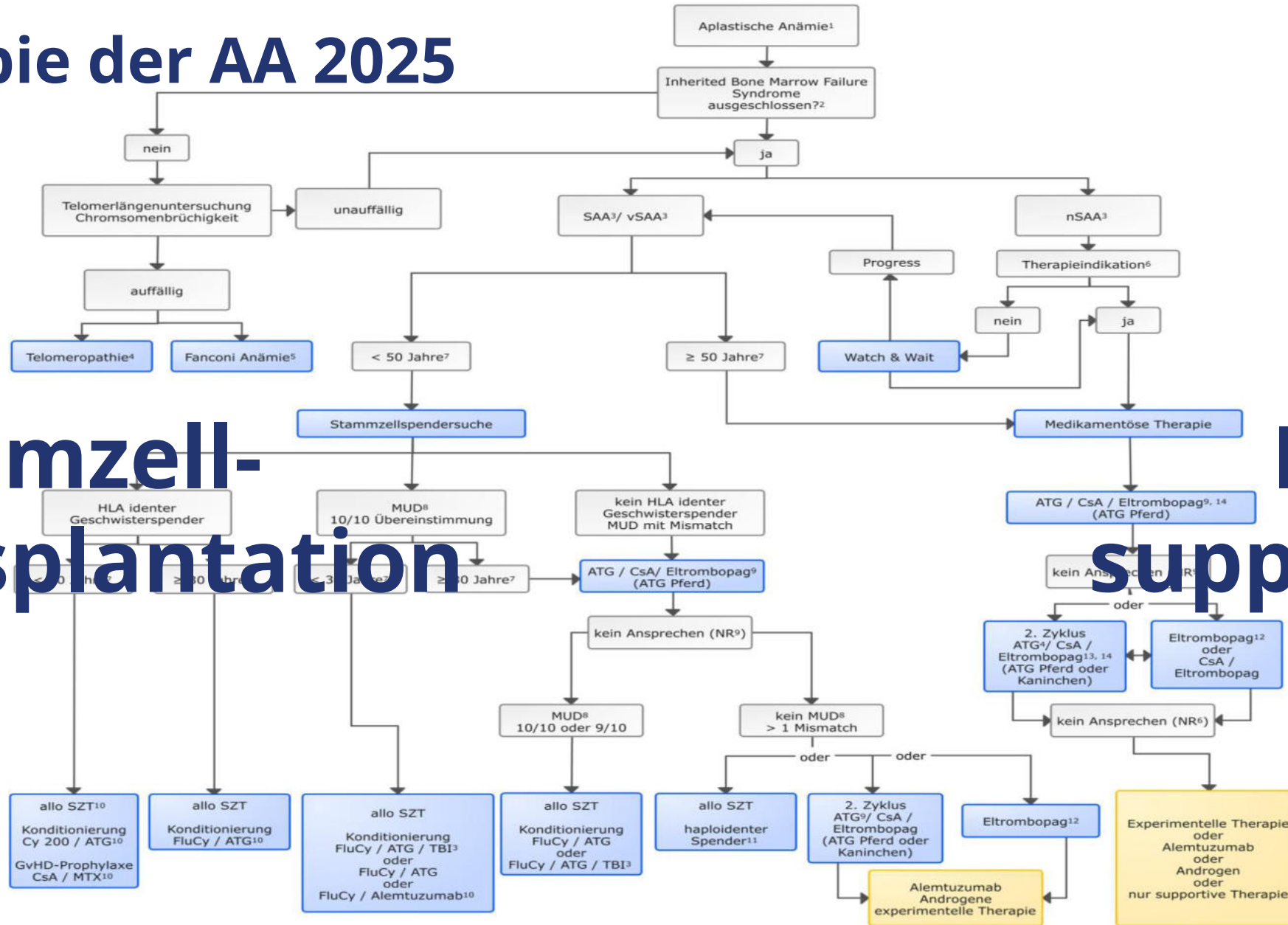
Abwehrschwäche (Neutropenie)



Wenige Abwehrzellen:

- Zahnfleischentzündung
- Fieber, Infektzeichen
- Lungenentzündung
- Gürtelrose
- Blutvergiftung (Sepsis)

Therapie der AA 2025



Stammzell-transplantation

Immun-suppression

Immunsuppression bei AA: **A C E**

hATG: ATGAM® 40 mg/kg KG/Tag (4d); rATG Lymphoglobulin® 2,5-3,5(3,75) mg/kg KG/Tag (5d)

Tag 1-4 (5)

Prednison: 1 mg/kg KG/Tag

Tag 1-14

Ausschleichen bis Tag 28

CSA: Initial 5 mg/kg KG verteilt auf 2 Dosen/Tag , anzustrebende Talspiegel (100-150(200) ng/ml)

Therapiedauer mindestens (6-) 12 Monate (Fortsetzung abhängig vom Ansprechen)

Langsames Ausschleichen...

EPAG: 150 mg/Tag (idealerweise zur Nacht)

Therapiedauer 6 Monate (Fortsetzung abhängig vom Ansprechen)

Studie und Hintergrund

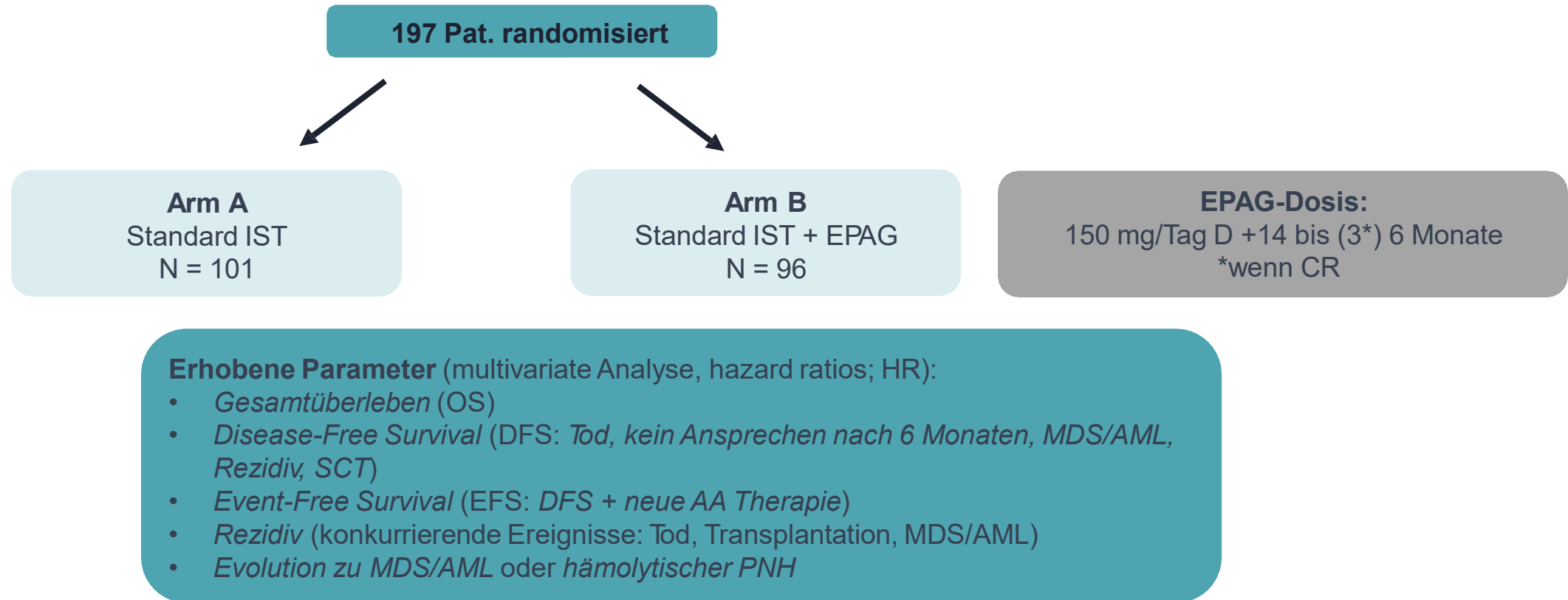
#302 Eltrombopag Added to Standard Immunosuppressive Treatment Improves Long-Term Outcomes As Front-Line Therapy for Severe Aplastic Anemia: Final 2-Year Analysis of EBMT-SAAWP Race Study

Antonio M Risitano *et al.*, Avellino, Italien

Hintergrund:

- **RACE-Studie** verglich **Standard-IST ± Eltrombopag (EPAG)** als **Erstlinientherapie für SAA**
- **Dreifachtherapie (ACE)** zeigte besseres Ansprechen: **Höhere CR- und OR-Raten nach 3 und 6 Monaten** (CR nach 3 Monaten: **21.9% vs 9.9%**, primärer Studienendpunkt)
- **2-Jahres Follow-up**

RACE-Studie



RACE-Studie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

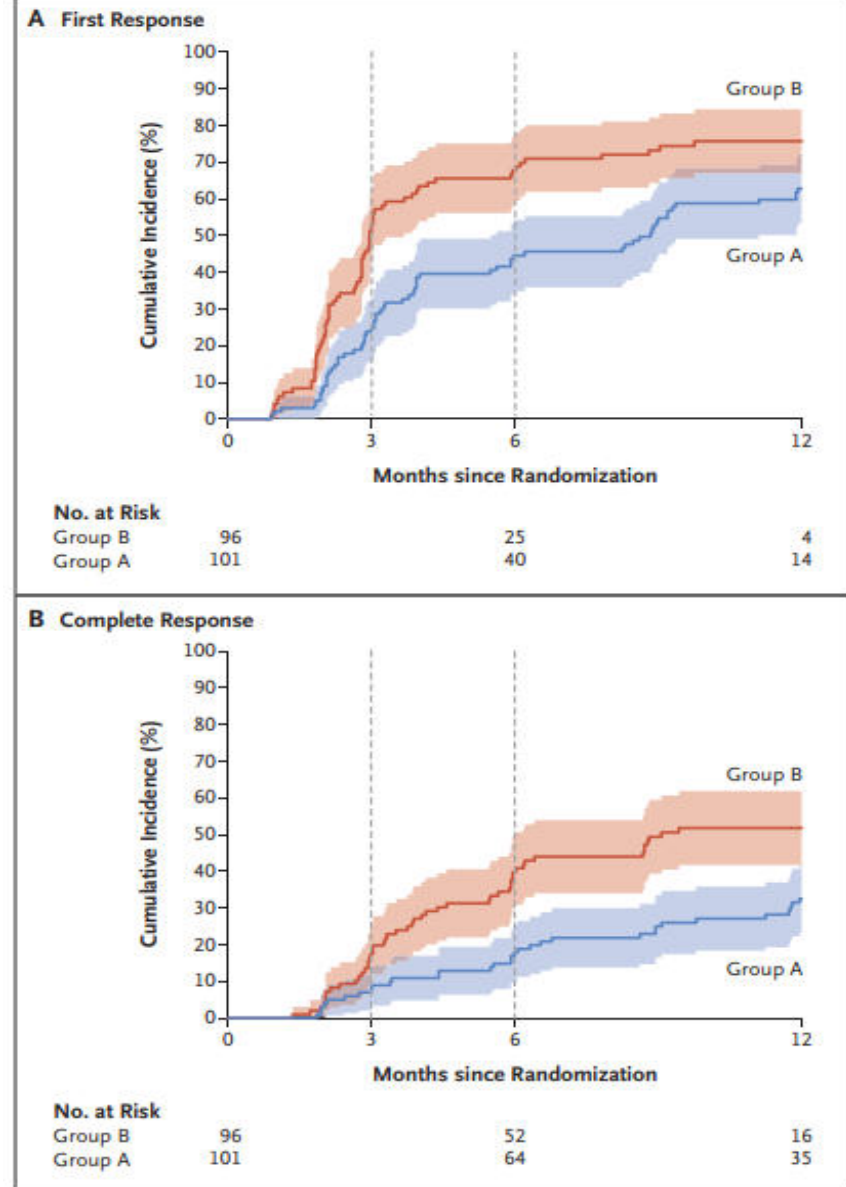
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 6, 2022

VOL. 386 NO. 1

Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia

R. Peffault de Latour, A. Kulasekararaj, S. Iacobelli, S.R. Terwel, R. Cook, M. Griffin, C.J.M. Halkes, C. Recher, F. Barraco, E. Forcade, J.-C. Vallejo, B. Drexler, J.-B. Mear, A.E. Smith, E. Angelucci, R.A.P. Raymakers, M.R. de Groot, E. Daguindau, E. Nur, W. Barcellini, N.H. Russell, L. Terriou, A.-P. Iori, U. La Rocca, A. Sureda, I. Sánchez-Ortega, B. Xicoy, I. Jarque, J. Cavenagh, F. Sicre de Fontbrune, S. Marotta, T. Munir, J.M.L. Tjon, S. Tavitian, A. Praire, L. Clement, F. Rabian, L. Marano, A. Hill, E. Palmisani, P. Muus, F. Cacace, C. Frieri, M.-T. van Lint, J.R. Passweg, J.C.W. Marsh, G. Socié, G.J. Mufti, C. Dufour, and A.M. Risitano, for the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*



Ergebnisse

Ergebnisse	Arm A	Arm B	Zusätzliche Informationen
Anzahl der Pat.	197		5 Patienten zogen Zustimmung zur Datensammlung zurück
Todesfälle	14	8	Alle Todesfälle durch SAA bzw. Komplikationen (<i>Infektionen/Blutungen</i>)
Medianes Follow-up (Monate)	24 (21,4-28,1)	24 (21,4-28,1)	170 Pat. erreichten 2-Jahres-FU
	170		
2-Jahres-OS	86,0% (95% CI, 79,2-92,8%)	91,4% (95% CI, 85,8-97,1%)	HR=0,54 (95% CI, 0,28-1,04; p=0,064), nur Schweregrad der Erkrankung beeinflusste OS
2-Jahres-DFS	36,6% (95% CI, 27,2-46,0%)	54,7% (95% CI, 44,7-64,7%)	Durchschnittliche HR=0,50 (95% CI, 0,38-0,66; p<0,001), signifikant nur in 0-12 Monaten
2-Jahres-EFS	32,7% (95% CI, 23,5-41,8%)	48,4% (95% CI, 38,4-58,5%)	Durchschnittliche HR=0,54 (95% CI, 0,43-0,69; p<0,001), nicht signifikant nach 12 Monaten
2-Jahres-Kumulative Rückfallrate	18,0% (95% CI, 6,7-29,3%)	22,7% (95% CI, 12,9-32,6%)	Adjustierte HR=1,05 (95% CI, 0,87-1,27; p=0,60)
2-Jahres-Inzidenz PNH	8,1% (95% CI, 2,7-13,5%)	1,1% (95% CI, 0-3,2%)	Adjustierte HR=0,12 (95% CI, 0,04-0,33; p<0,001)

Fazit

- Zusatz von **EPAG zu Standard-IST verbessert 2-Jahres-OS, DFS und EFS ohne erhöhtes Risiko für sekundäre myeloische Malignome**
- **Längeres Follow-up** für die Beurteilung möglicher Komplikationen **notwendig**
- **EPAG mit Standard-IST(ACE): Standard für erwachsene SAA-Pat. ohne HSCT-Option (> 20 LJ)**

➔ **Problem:** Sicherung der **Kostenübernahme von EPAG** da Off-Label-Use

Stellungnahme der DHGO zu EPAG



Aplastische Anämie schwer bzw. sehr schwer

Eltrombopag

Definition der betroffenen Patientengruppe

Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einer schweren bzw. sehr schweren aplastischen Anämie

Folgende schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung liegt vor:

Aufgrund einer schweren Neutropenie ($< 0,5 \text{ Gpt/l}$) und der damit verbundenen hohen Infektionsgefahr sowie des erhöhten Blutungsrisikos bei substitutionspflichtiger Thrombopenie besteht ein hoher Behandlungsdruck und potentielle Lebensgefahr.

Folgende Behandlungen sind bisher durchgeführt worden bzw. konnten aus den angeführten Gründen nicht eingesetzt werden:

Diese Erkrankung kann durch eine Knochenmarktransplantation oder eine immunsuppressive Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) und Ciclosporin A (CSA) behandelt werden. Da bei der/dem Pat. eine primäre allogene Knochenmarktransplantation in Erwägung gezogen, jedoch aufgrund des Alters/Spendenstatus nicht durchgeführt werden kann, ist leitliniengerecht eine immunsuppressive Therapie mit Pferde-ATG (ATGAM®) und CSA geplant.

Literatur zum Nachweis der begründeten Aussicht auf einen kurativen oder palliativen Behandlungserfolg nahe – Evidenz für das beantragte Medikament:

In Deutschland ist Eltrombopag derzeit nur für die Immuntrombopenie und die refraktäre aplastische Anämie zugelassen [1].

Die Wirksamkeit von Eltrombopag (Revolade®) als Ergänzung zur Standardtherapie, um das Therapieansprechen signifikant zu verbessern, konnte erstmals in der Arbeit von Townsley et al. gezeigt werden [2]. Dabei handelt es sich um eine Phase 1/2-Studie, bei der ein deutlich verbessertes Ansprechen bei Pat. mit schwerer und sehr schwerer aplastischer Anämie, die mit Pferde-ATG, Ciclosporin und zusätzlich Eltrombopag bereits von Tag 1 bis Monat 6 behandelt wurden. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Eltrombopag in den USA bereits als Standardtherapeutikum für die



Behandlung der aplastischen Anämie im November 2018 zugelassen [3]. Zu dem Zeitpunkt wurde aufgrund einer fehlenden Standard-Vergleichstherapie seitens der EMA die Zulassung für das Medikament nicht gegeben (Sperrwirkung).

Die fehlenden Studiendaten sind nun erfreulicherweise suffizient vorhanden. Es handelt sich um die randomisierte Phase-3-Studie (RACE-Studie), publiziert im *New England Journal of Medicine* von Anfang 2022 durch Peffault de Latour et al. [4]. Dabei wurde Eltrombopag in der Kombination von ATG, CSA im Vergleich zu ATG und CSA allein bei Pat. mit schwerer und sehr schwerer aplastischer Anämie untersucht. Dabei zeigte sich, dass die mittlere Zeit bis zum ersten Ansprechen von 8,8 auf 3,0 Monate reduziert werden konnte. Besonders hervorzuheben ist die pleiotrope Wirkung von Eltrombopag: es unterstützt nicht nur die Regeneration der Thrombozyten, sondern fördert und beschleunigt auch die Neubildung von Neutrophilen und Retikulozyten. Die Rate an partiellen und kompletten hämatologischen Remissionen war nach 3 und 6 Monaten signifikant höher. Dies führt zu einer verbesserten Abwehrlage und somit zu geringeren schweren Infektionen. In der 2-Jahres-Follow-up-Analyse konnte bereits eine Tendenz zu verbessertem Gesamtüberleben (86 % vs. 91 %, $p=0,081$) sowie ein signifikant höheres disease-free-survival (54,7 % vs. 36,6 %, $p=0,001$) bei den Pat. im Eltrombopag-Arm beobachtet werden [6]. Diese Ergebnisse bestätigen den langfristigen Nutzen von Eltrombopag in der Erstlinientherapie in Kombination mit ATG und CSA.

In den aktuellen Leitlinien für die aplastische Anämie (Onkopedia September 2024) ist die Kombination von ATG und CSA zusammen mit Eltrombopag als Erstlinientherapie bei schwerer/sehr schwerer aplastischer Anämie vorgesehen [7].

Klinische Situation

Klinisch-medizinisch ist die Situation bei aktuell noch nicht (erneut) angestrebter Zulassungserweiterung klar bzw. sozialrechtlich nicht eindeutig. Nach BSG Urteil - 11.09.2018 - 8 1 KR 36/17 R 6 / 6 wäre das Ansprechen neuerer, veröffentlichter Erkenntnisse in der Qualität von Phase III-Studien die Beendigung der Verwirklichung einer Nicht-Weiter-Verfolgung des Zulassungsverfahrens durch den Hersteller wegen des fehlenden Berichts des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel zu erwägen. Nach rein medizinischer Bewertung wäre es eine positive individuelle Empfehlung begründet.

Stellungnahme zum Nebenwirkungsprofil

In der RACE-Studie war die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, einschließlich infektiöser und hämatologischer Komplikationen, in beiden Gruppen gleich.



Therapieablauf (Dosierung, Reevaluation, gesamte Behandlungsdauer)

Eltrombopag wird eingesetzt ab Tag 14 bis Monat 6 nach Therapiebeginn (bzw. bis 3 Monate bei früher kompletter Remission) in einer Dosis von 150 mg/Tag wie seitens der RACE Studie vorgegeben.

Literatur

[1] EMA Zulassung Eltrombopag.

[2] Townsley D.M., Scheinberg P., Winkler T., et al. (2017). Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 376(16):1540-1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1613878. PMID: 28423296. PMCID: PMC5548296.

[3] FDA Zulassung Eltrombopag aplastische Anämie.

[4] Peffault de Latour R., Kulasekararaj A., Iacobelli S., et al. for the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. (2022). Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 386:11-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2109965.

[5] ASH 2024. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppressive Treatment Improves Long-Term Outcomes As Front-Line Therapy for Severe Aplastic Anemia: Final 2-Year Analysis of EBMT-SAAWP Race Study.

[6] Risitano A.M., Iacobelli S., Kulasekararaj A.G., et al. (2024). Eltrombopag Added to Standard Immunosuppressive Treatment Improves Long-Term Outcomes As Front-Line Therapy for Severe Aplastic Anemia: Final 2-Year Analysis of EBMT-SAAWP Race Study. *Blood.* 144(Supplement 1):302. DOI: 10.1182/blood-2024-194699.

[7] Onkopedia Leitlinie Aplastische Anämie.

Verantwortlich

Diese Information wurde erstellt von Prof. Jörg Schubert, Prof. Tim Henrik Brümmendorf, Priv. Doz. Fabian Eier und Dr. Dorothea Kingreen.

Bitte unterstützen Sie unser Vorhaben durch eine Mail an offlabeluse@dgho.de mit der Information welchen Antrag Sie genutzt haben und ob wir uns später mit der Nachfrage nach Erfolg/Misserfolg an Sie wenden dürfen.

Zusammenfassung Aplastische Anämie 2025

- Die **Aplastische Anämie** hat eine **sehr gute Prognose**, **entscheidend sind frühzeitige Diagnose, Diagnostik (z.B. PNH-Diagnostik) und konsequente, leitliniengerechte Therapie** (Stammzelltransplantation/Immunsuppression) idealerweise an einem **spezialisierten Zentrum!**
- **Pferde-ATG** (ATGAM®) ist **Standard der Erstlinientherapie** der AA, in Deutschland erfolgte 01/2022 die (Wieder-)Zulassung!
- **Weitere Verbesserung der Ergebnisse der Erstlinientherapie** (Pferde-ATG und CSA) durch **Eltrombopag** (Revolade®) in der **RACE-Studie** und damit ist **ACE** die neue **Standardtherapie** (Kostenübernahmeantrag notwendig da keine Zulassung für Erstlinientherapie – **schwierige Situation**).
- **Neue Therapiestrategien** (Emapalumab (Anti-Interferon-AK), Ruxolitinib (JAK1/2 Inhibitor), autologe Tregs und CAR-T-Tell-Therapie) befinden sich oder kommen **in klinische Studien**.

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Typische Kombination von drei Symptomen

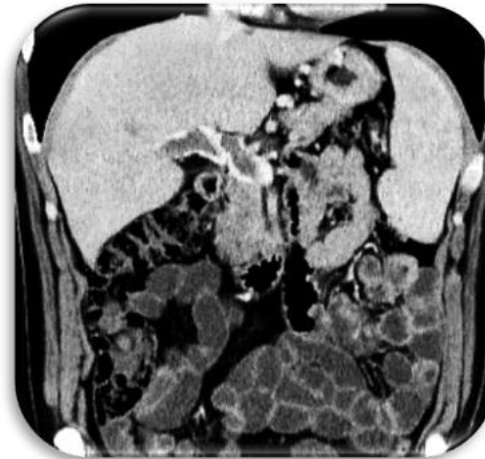
Hämolytische Anämie



Zerstörung der roten Blutkörperchen

- Blutarmut, Fatigue
- Dunkler Urin
- Bauchschmerzen
- Schluckstörungen, ED
- Luftnot, Herzschädigung
- Nierenschaden

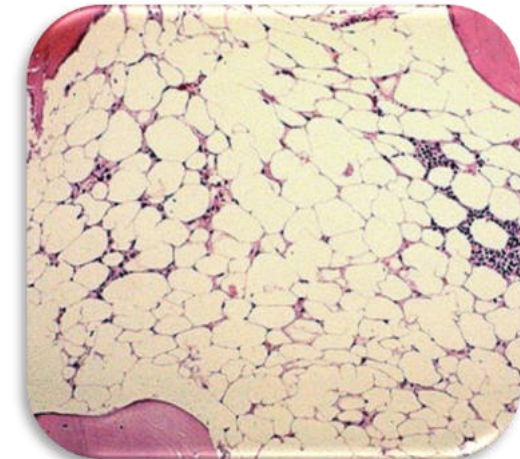
Thrombophilie



Blutgerinnselbildung

- Venös/arteriell
- Insbesondere Leber/Gehirn
- 50% der Patienten im Verlauf der Erkrankung
- 33% schwerwiegende Verläufe

Zytopenie



Knochenmarkversagen

- Variable Ausprägung von niedrigen Blutplättchen bis zur aplastischen Anämie
- Geht der PNH oft voraus
- Selektionsvorteil für den PNH-Klon

Zugelassene PNH-Komplementinhibitoren 2025

	Eculizumab*	Ravulizumab	Crovalimab	Pegcetacoplan	Danicopan	Iptacopan
Substanz	Antikörper	Antikörper	Antikörper	Zyklisches Eiweiss	Small molecule	Small molecule
Zielstruktur	C5	C5	C5	C3	Faktor D	Faktor B
Applikation	i.v.	i.v.	(i.v.), s.c.	s.c.	oral	oral
Häufigkeit	alle 2 Wochen	alle 8 Wochen	alle 4 Wochen	2x/Woche	3x täglich zusätzlich zu C5- Inhibition	2x täglich
Studien	<i>zugelassen</i>	<i>zugelassen</i>	<i>zugelassen</i>	<i>zugelassen</i>	<i>zugelassen</i>	<i>zugelassen</i>
R885H/C Mutation	✗	✗	✓	✓	✓	✓
Sonstiges		Recyclender Antikörper	Recyclender Antikörper		<u>Kombinations- therapie</u>	

Terminale Inhibition →

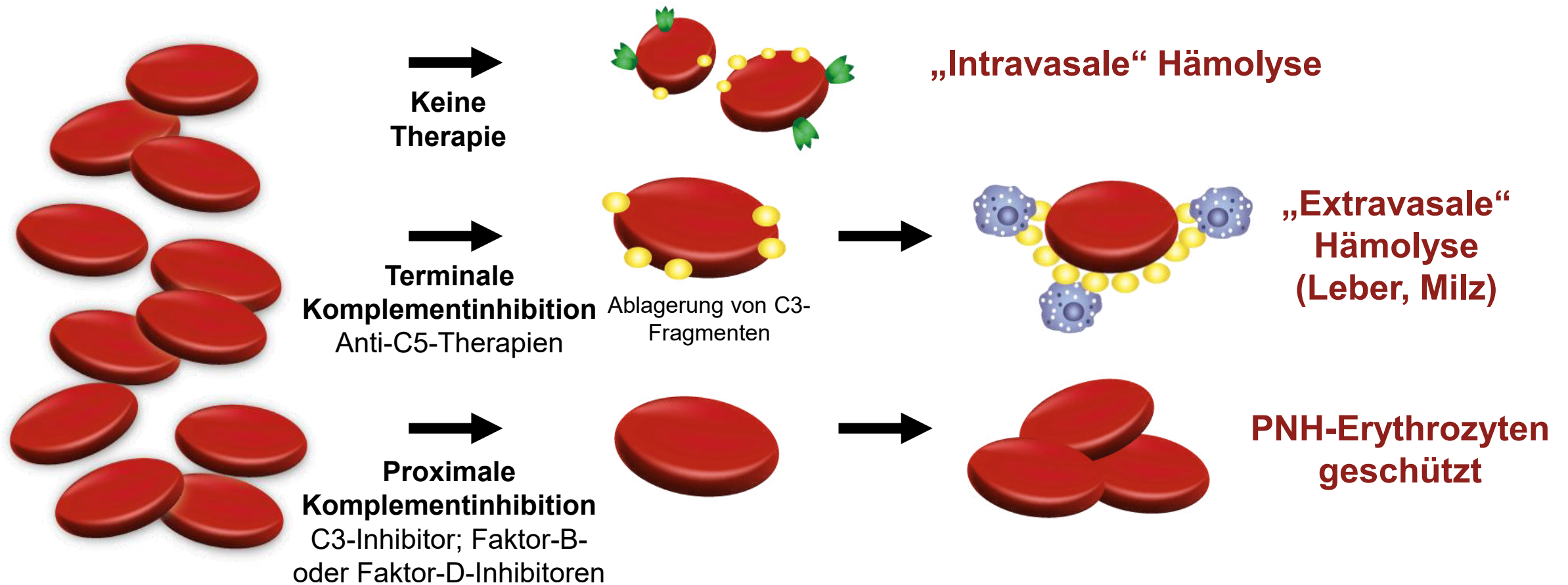
Proximale Inhibition →

*Biosimilars zugelassen/verfügbar

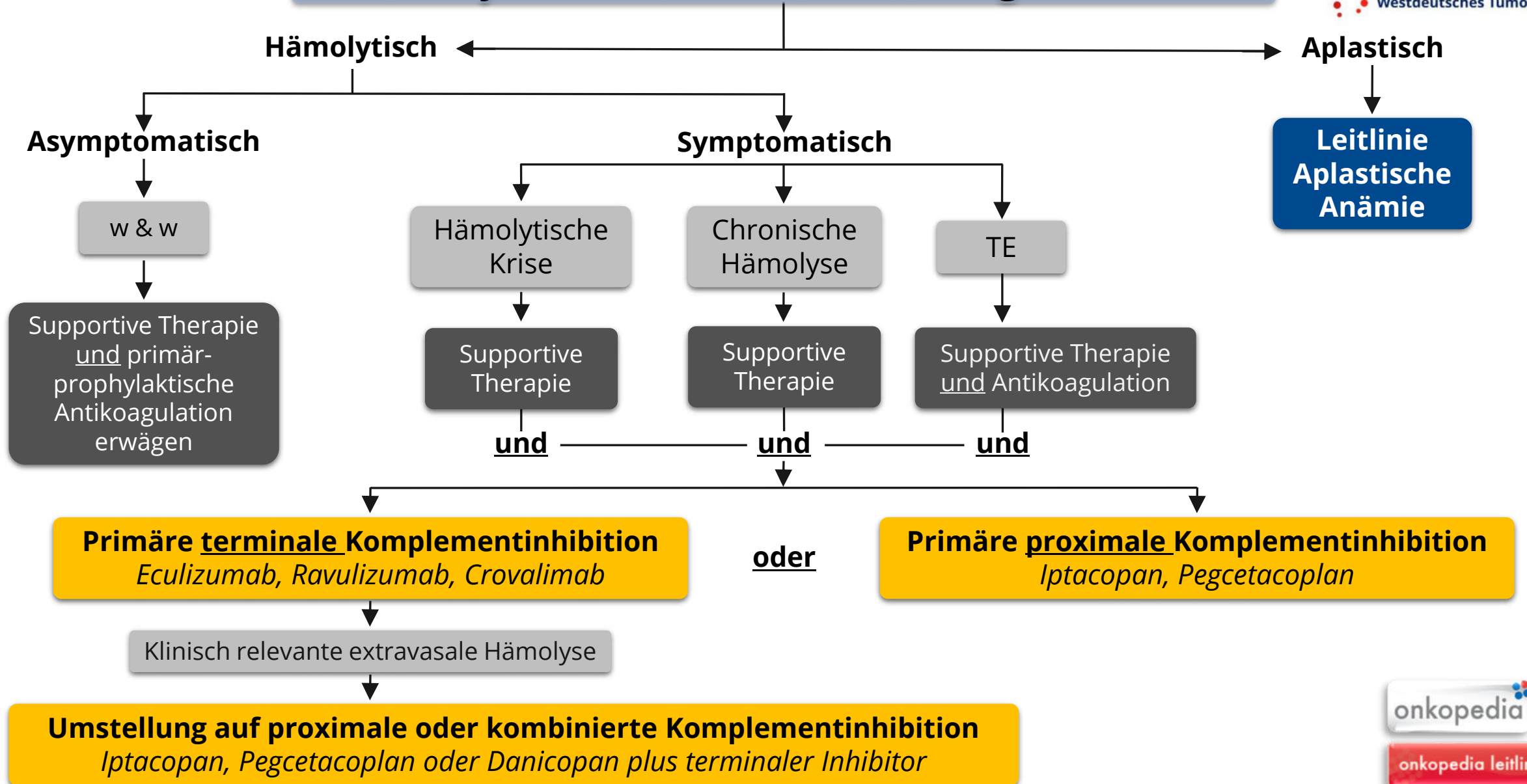
...

Komplementinhibitoren

PNH-Erythrozyten



Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie



Durchbruchhämolyse (BTH)

- Der ***Begriff der Durchbruchhämolyse (BTH) ist relativ neu*** und ist letztendlich die ***Konsequenz einer therapeutischen Komplementinhibition***
- BTH wurde erstmals **2008** in der ***Eculizumab Zulassungsstudie SHEPHERD*** beschrieben („rebound hemolysis“)
- ***Erster veröffentlichter Fallbericht über BTH*** im Jahr **2015** bei einer ***schwangeren Patientin*** unter einer ***Therapie mit Eculizumab***
- **19,9-21,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre** bei mit ***Eculizumab*** behandelten Patienten
- **6,8 Ereignisse pro 100 Patientenjahre** bei Patienten, die mit ***Ravulizumab*** behandelt wurden

Durchbruchhämolyse (BTH)

- BTH ist gekennzeichnet durch das **Wiederauftreten einer IVH nach einem anfänglichen Ansprechen** auf die Behandlung
- **Plötzliches Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen einer IVH** mit deutlichem **Anstieg des LDH-Werts** und einer **Abnahme des Hb-Spiegels**
- Kann aufgrund einer **suboptimalen Komplementhemmung** und/oder **komplementverstärkenden Situation (CACs)** auftreten:

Pharmakokinetische BTH (PK BTH)

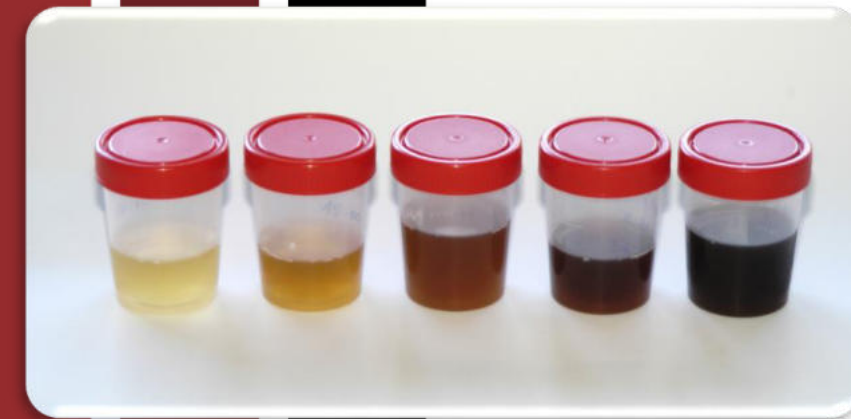
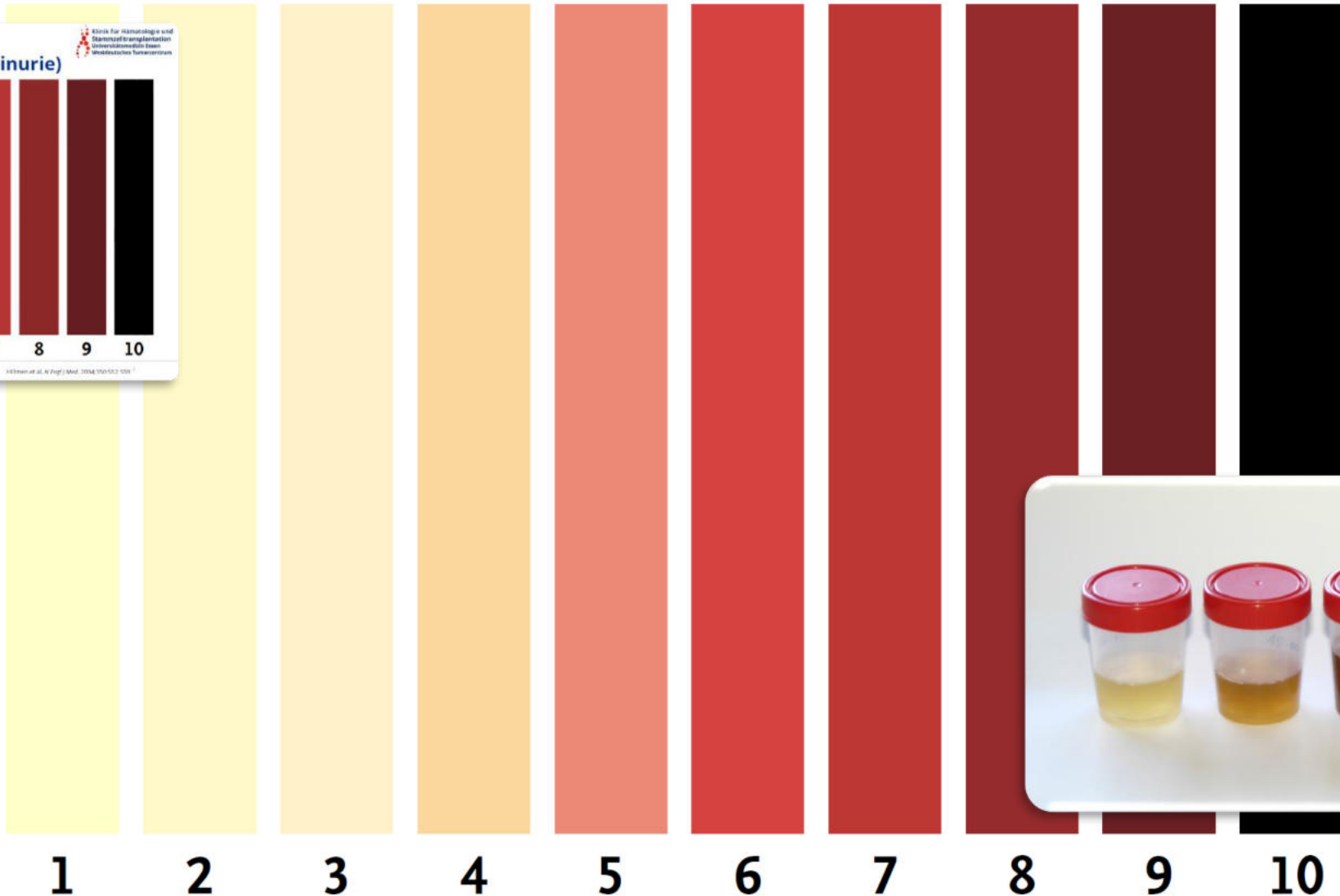
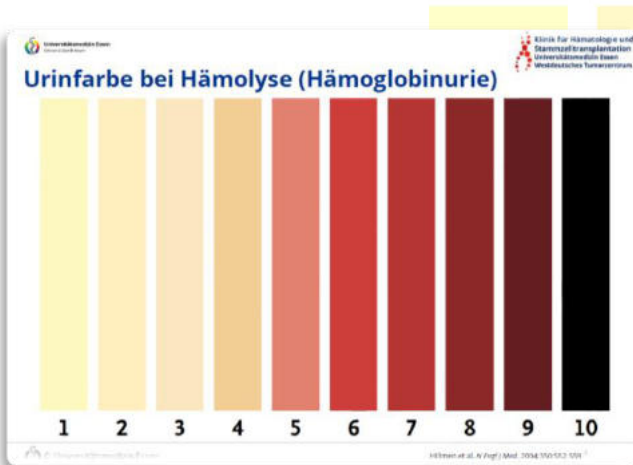
Suboptimale pharmakologische C5-Hemmung, die zu **verbleibendem freien C5** führt, das für die Aktivität der C5-Konvertase verfügbar ist, oft wiederkehrend

Pharmakodynamische BTH (PD BTH)

Komplementaktivierende Situationen (CACs) lösen sporadisch eine starke Komplementaktivierung aus und durchbrechen die Komplementblockade. **Mögliche CACs** sind:

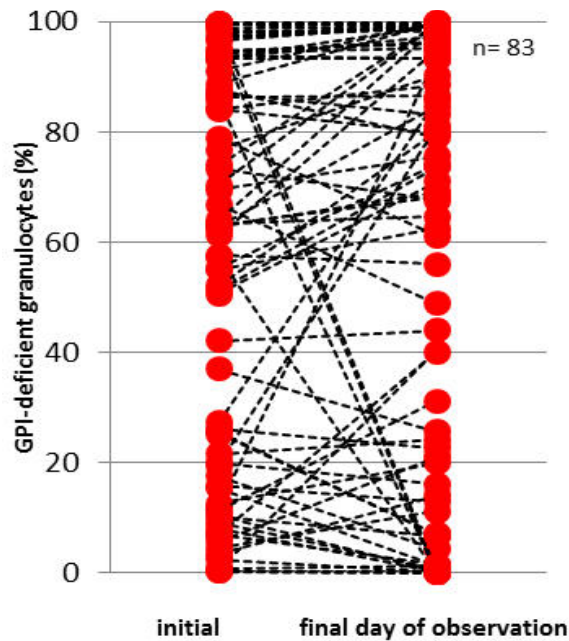
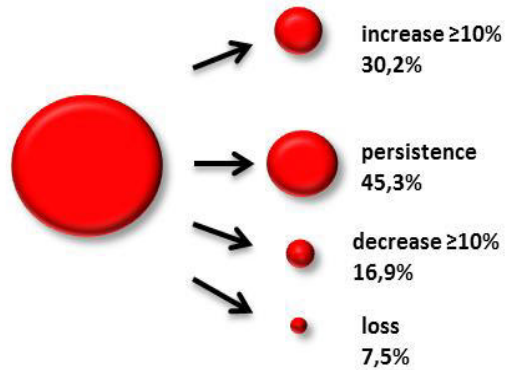
- Infektion
- Schwangerschaft
- Operation
- Andere

Urinfarbe bei (Durchbruch-)Hämolyse

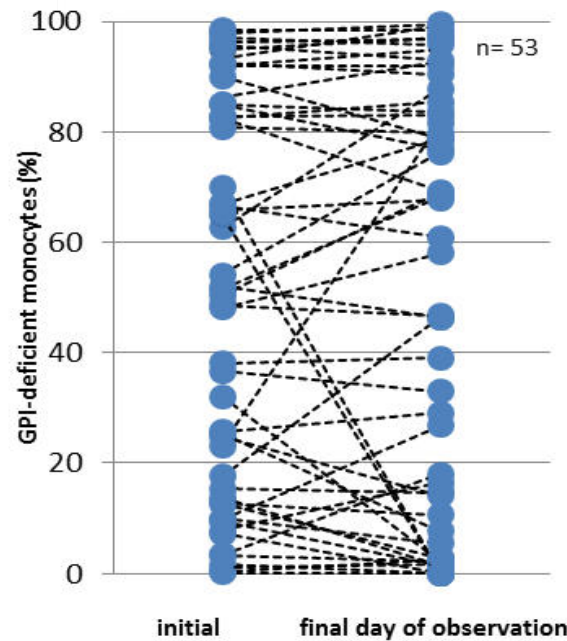
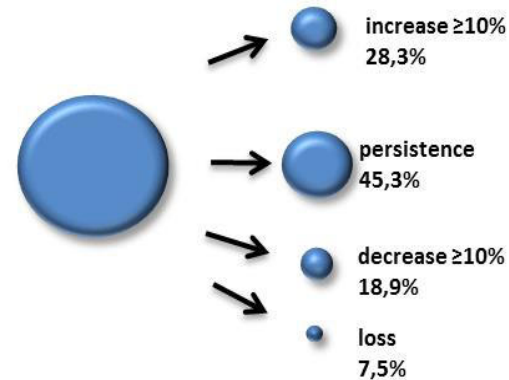


PNH-Klongrößen im Verlauf

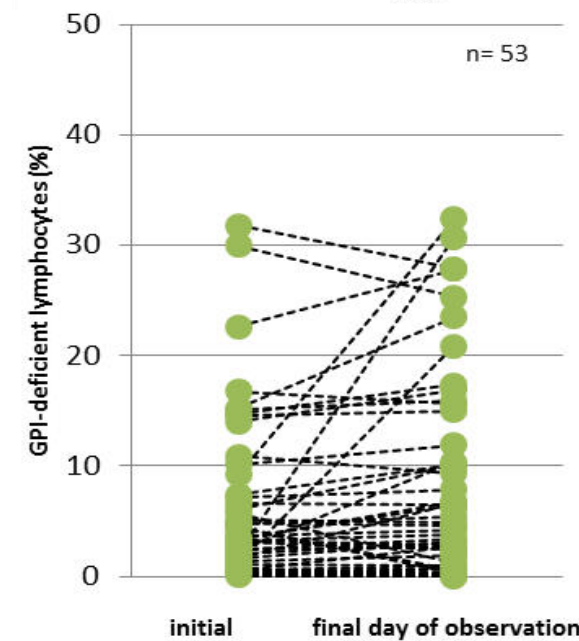
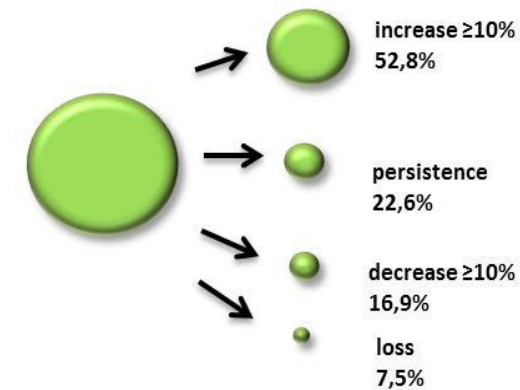
GPI-deficient granulocytes



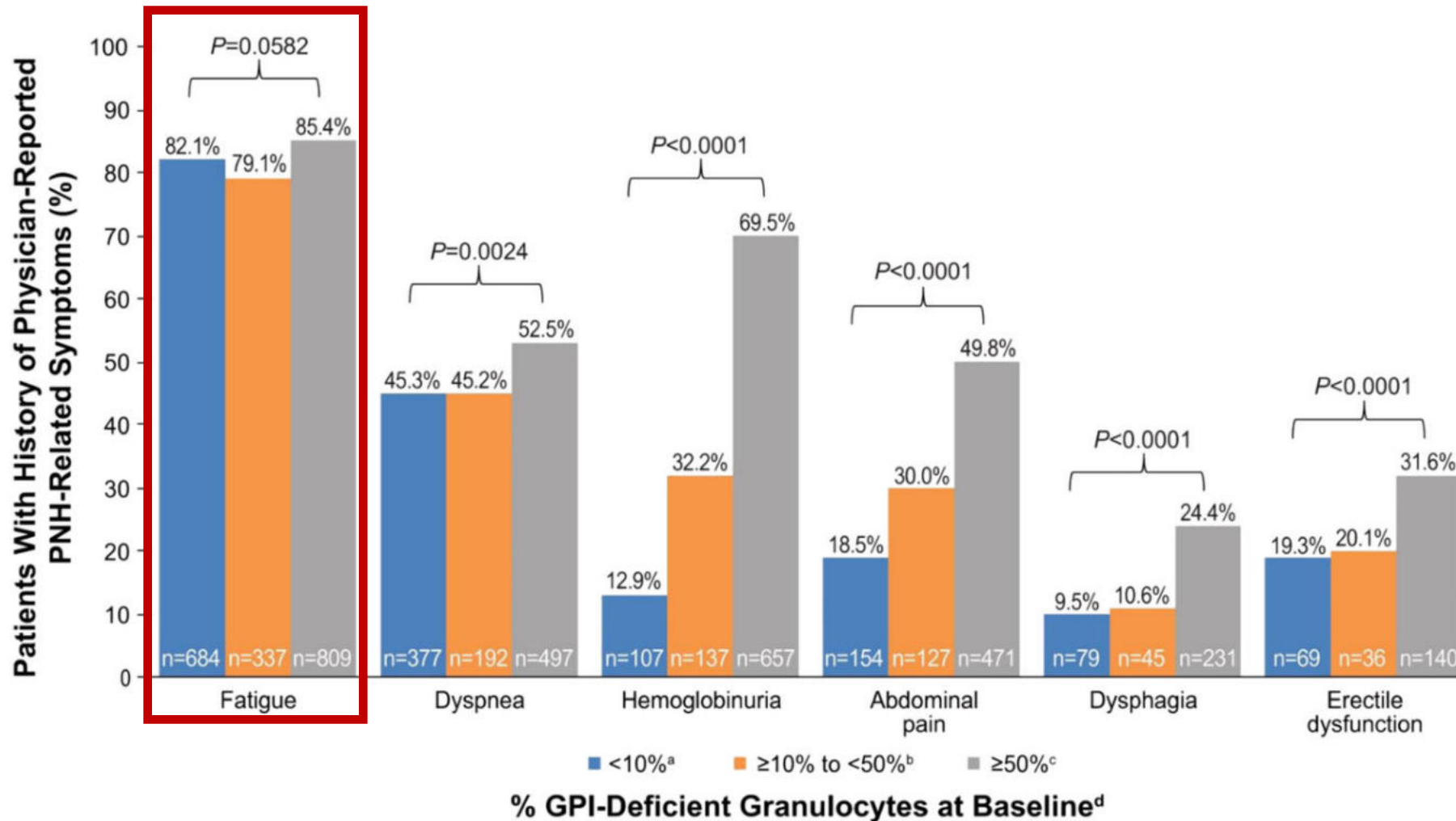
GPI-deficient monocytes



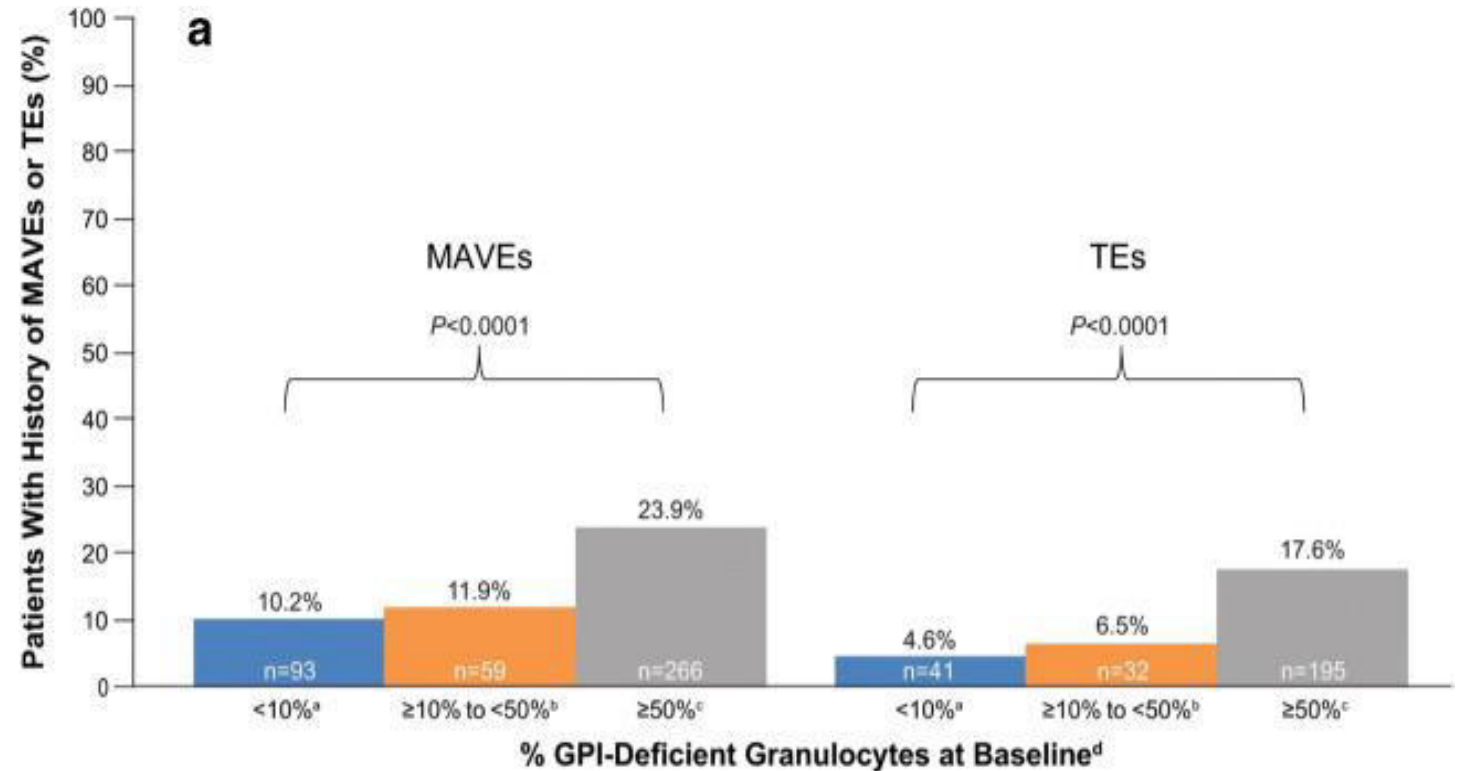
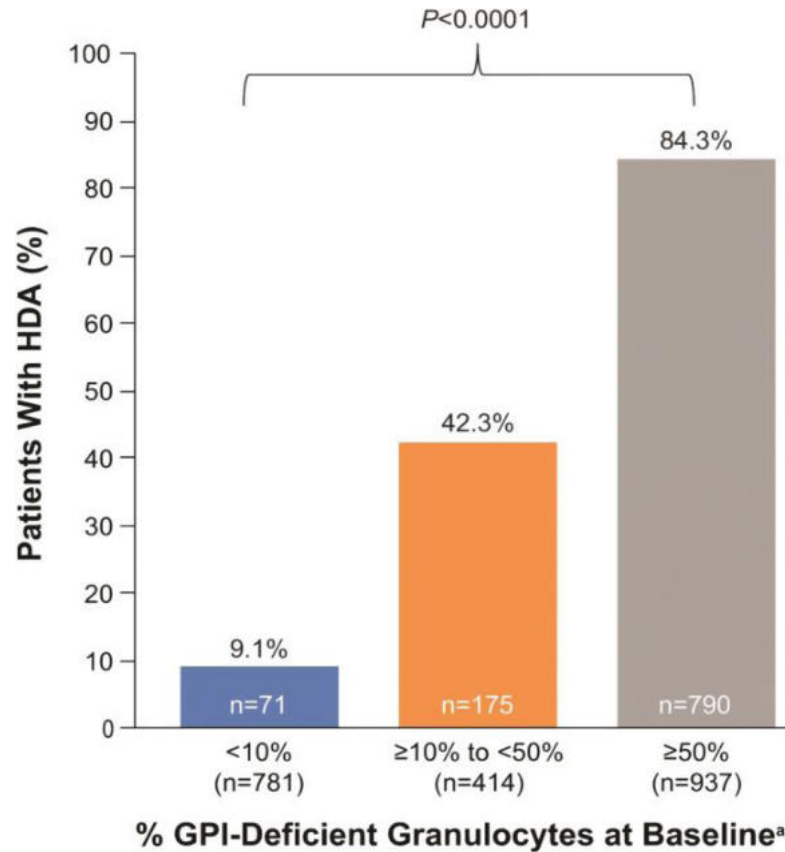
GPI-deficient lymphocytes



Beschwerden und Symptome bei PNH



Beschwerden und Symptome bei PNH



Das (neue) IPIG PNH-Register

- Ein **einziges Register für alle Patienten mit PNH**, unabhängig von ihrem Behandlungsstatus oder der Art der Therapie, die sie erhalten
- Es werden Informationen über den **Verlauf der PNH** bei Patienten (natürlicher Verlauf), die **Behandlung** von Patienten, Informationen über die **Sicherheit** von PNH-Behandlungen und deren **Wirksamkeit** gesammelt
- **Alle PNH-Patienten können an dem Register teilnehmen**, sofern sie ihre informierte Zustimmung erteilen
- Die Informationen werden **bei Aufnahme** eines Patienten in das Register von den Kliniken gesammelt und **fortan alle 6 Monate**
- Die Patienten werden gebeten, zu denselben Zeitpunkten **Fragebögen zur Gesundheitsbewertung** auszufüllen (per Email)

Schwangerschaftsregister Ravulizumab

Beobachtungsstudie zur Sicherheit von Ravulizumab in der Schwangerschaft (NCT06312644)



Ansprechpartner Prof. Dr. med. A. Röth, Klinik für Hämatologie und SZT, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, D-45147 Essen, Tel.: 0201-723 5136
Emailkontakt studienzentrum-haemaSZT@uk-essen.de



STUDIENDESIGN

- Sammeln von prospektiven und retrospektive Daten von Patientinnen in der Schwangerschaft und/oder Stillzeit, die mit Ravulizumab behandelt wurden, um das Risiko von mütterlichen Komplikationen und negativen Auswirkungen auf den sich entwickelnden Fötus und Säugling zu bewerten
- Erfasst werden Häufigkeit und Merkmale von Schwangerschafts-, Fötus-, Neugeborenen- und Säuglingsergebnissen im Mutterleib, bei der Geburt und bis zum Alter von einem Jahr nach intrauteriner Exposition oder über die Muttermilch
- Eingeschlossen werden Patientinnen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), atypischem hämolytischen urämischem Syndrom (aHUS), generalisierter Myasthenia gravis (gMG) oder Neuromyelitioptica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)



EINSCHLUSSKRITERIEN

- Prospektiv oder retrospektiv medizinisch bestätigte Schwangerschaft
- Diagnostizierte Indikation für die Ravulizumab zugelassen ist
- Anwendung von Ravulizumab während der Schwangerschaft und/oder Stillzeit bis zum Säuglingsalter von 52 Wochen
- Verwendung von Ravulizumab gemäß Fachinformation
- Einwilligungserklärung der Teilnehmerin muss vor Aufnahme eingeholt werden. Wenn die Teilnehmerin minderjährig ist, muss in Zustimmung die Einwilligung von den Eltern oder dem gesetzlichen Vormund eingeholt werden
- Bereitschaft, den behandelnden Arzt zu autorisieren, medizinische Informationen über Mutter und Kind auf Anfrage an die Studie weiterzugeben



AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Teilnehmerinnen, die keine Zustimmung oder Einwilligung geben können (z. B. bei denen schwere psychiatrische Erkrankungen oder schwere geistige Behinderungen diagnostiziert wurden)

Beobachtungsstudie zur Sicherheit von Ravulizumab in der Schwangerschaft (NCT06312644)

— PRIMÄRER ENDPUNKT —



- Häufigkeit und Merkmale von Schwangerschaftsereignissen bis zu 4 Wochen nach Entbindung
- Häufigkeit und Merkmale von mütterlichen Komplikationen bis zu 4 Wochen nach Entbindung, z. B.:



- Präeklampsie, Eklampsie, tiefe Venenthrombose, schwangerschaftsbedingte Hypertonie, Schwangerschaftsdiabetes, Frühgeburt, Placenta praevia und postpartale Blutung



- Fetale oder kindliche, intrauterine Ereignisse bis zum Alter von 52 Wochen nach der Exposition gegenüber Ravulizumab (intrauterin oder über die Muttermilch)
- Schwere angeborene Fehlbildung, Früh- oder termin-gerechte Geburt, niedriges Geburtsgewicht, Größe für das Gestationsalter, Tod des Neugeborenen oder Säuglings, perinataler Tod, schwere und schwerwiegende Infektion, Krankenhausaufenthalt, Wachstumsverzögerung und abnormale postnatale Entwicklung

Dient medizinischen Fachkräften zur Auswahl geeigneter Teilnehmer für diese Beobachtungsstudie. Informationen zu diesem Produkt sollten nicht als Empfehlung für Verwendung, Sicherheit oder Wirksamkeit angesehen werden.

Alexion Pharmaceuticals, Inc. (Sponsor)
 Email: Clinicaltrials@alexion.com



Zusammenfassung PNH 2025

- Management und Therapie der PNH bleiben 2025 weiterhin eine Herausforderung. Insgesamt sehr gute Prognose.
- Relevante Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten und des -ergebnis durch (neue) terminale bzw. proximale Komplementinhibitoren.
- **Behandlungsziele 2025:** *Kontrolle der hämolytischen Aktivität* und so *Verhinderung von thromboembolischen Komplikationen, Normalisierung des Überlebens* und *Normalisierung der Hämoglobin-Werte*
- **Wichtig:** Konsequente **Schutzimpfungen** und **Auffrischimpfungen**, Beachtung möglicher **Krankheitssymptome einer Infektion** z. B. Fieber (siehe auch Notfallausweis) und ggf. **Stand-by Therapie** (1000 mg Amoxicillin/Clavulansäure)!
- **Neue Wirkstoffe** für die PNH befinden sich in **klinischen Studien** bzw. sind bereits **zugelassen** u. a. in **unterschiedlichen Applikationsformen** mit **verbessertem Ansprechen** aber auch **neuen Sicherheitsprofilen** bzw. **möglichen Komplikationen** (extravasale Hämolyse, Infektionskomplikationen oder Durchbruchhämolysen).

Weiterführende Literatur



Vitamin D



Stellungnahme 031/2025

[doi:https://doi.org/10.17590/20250903-104032-0](https://doi.org/10.17590/20250903-104032-0)

3. September 2025

Einnahme hoher Einzeldosen Vitamin D über Nahrungsergänzungsmittel im Abstand von Tagen oder Wochen birgt gesundheitliche Risiken
Wirkung von Kombinationspräparaten mit hochdosiertem Vitamin D und K2 kaum untersucht

In Kürze

- Nahrungsergänzungsmittel (NEM) mit Vitamin D werden im Handel in unterschiedlicher Dosierung angeboten. Erhältlich sind auch Präparate, bei denen im Abstand von mehreren Tagen bis Wochen sehr hohe Einzeldosen („Bolusdosen“) Vitamin D eingenommen werden sollen. Einige Präparate enthalten zusätzlich Vitamin K2.
- Bei hohen Bolusdosen Vitamin D (z. B. 500 Mikrogramm (µg) alle 20 Tage) können im Blut Vitamin D-Konzentrationen erreicht werden, die Studien zufolge gesundheitliche Risiken mit sich bringen, insbesondere bei Personen, die bereits sehr gut mit Vitamin D versorgt sind.
- Untersuchungen haben gezeigt, dass sich bei Einnahme sehr hoher Vitamin D-Bolusdosen zum Beispiel das Risiko von Stürzen und von Knochenbrüchen erhöhen kann. In anderen Studien wurden zwar (bei zum Teil niedrigeren Dosierungen) keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen, aber auch kein gesundheitlicher Nutzen festgestellt.
- Nach Ansicht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) ist bei Nahrungsergänzungsmitteln, die in bestimmten zeitlichen Abständen als Bolusdosis eingenommen werden sollen, zudem problematisch, dass sich das Risiko von Einnahmefehlern erhöht. So können diese versehentlich häufiger eingenommen werden als vorgesehen, z. B. täglich statt alle 20, 10 oder 7 Tage. Damit steigt das Risiko gesundheitlicher Beeinträchtigungen.
- Das BfR empfiehlt im Bedarfsfall ein Präparat mit geringerer Dosierung täglich einzunehmen. Als Höchstmenge in NEM empfiehlt das BfR nicht mehr als 20 µg Vitamin D pro Tagesdosis, da dadurch langfristig auch unter Berücksichtigung weiterer Vitamin

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

16. Essener Patienten- und Angehörigenseminar

*16. Essener Patienten- und Angehörigenseminar
PNH und AA am 27.09.2025*



Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

Die Komplementinhibitoren in der Anwendung – Gemeinsamer Austausch

Prof. Dr. med. Alexander Röth

Klassische Hämatologie und Hämostaseologie

Ambulanz für PNH und AA

Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation

Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)

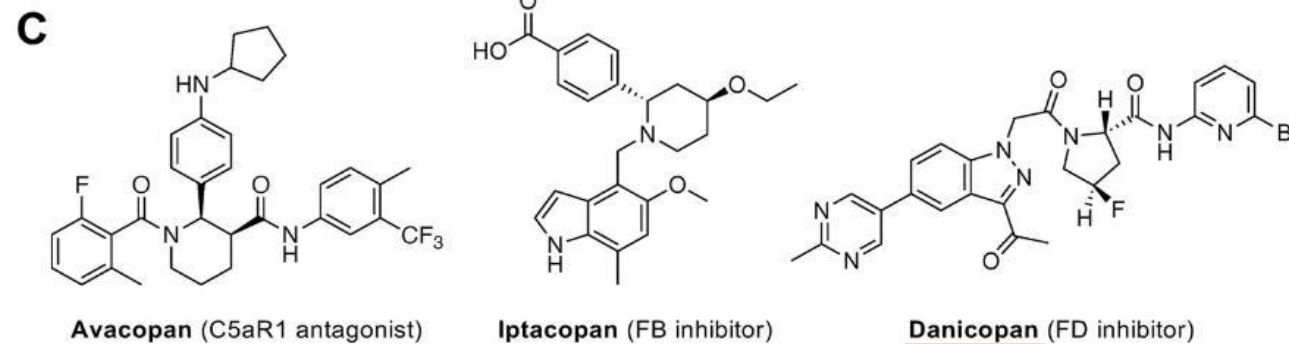
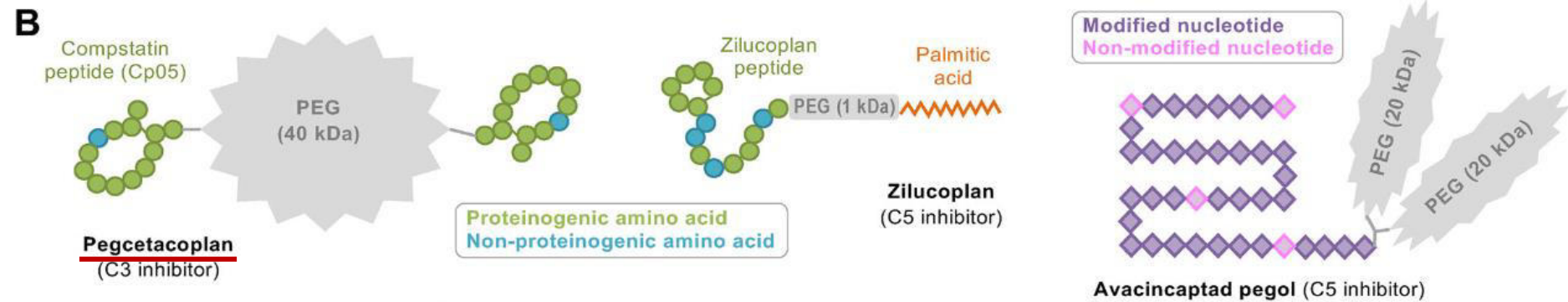
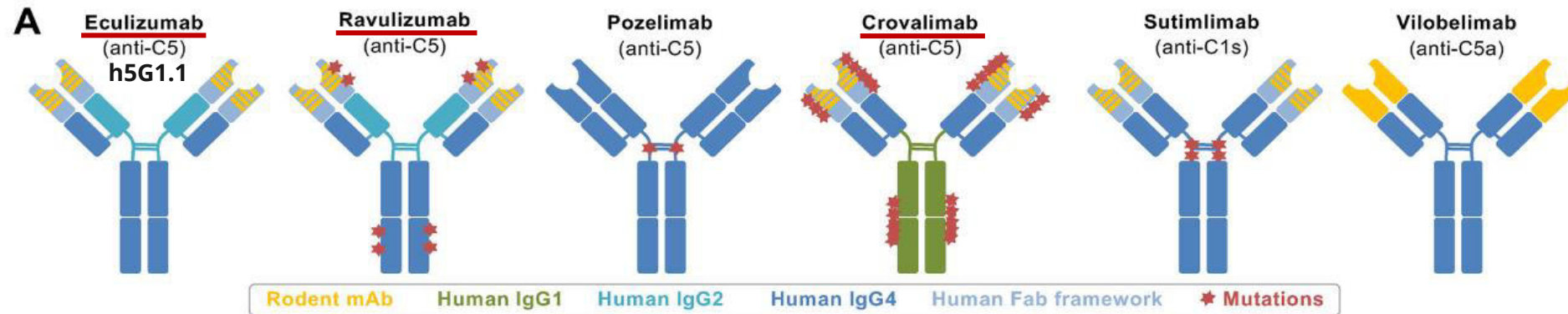
Universitätsklinikum Essen

alexander.roeth@uk-essen.de

Allgemeine bzw. supportive Maßnahmen

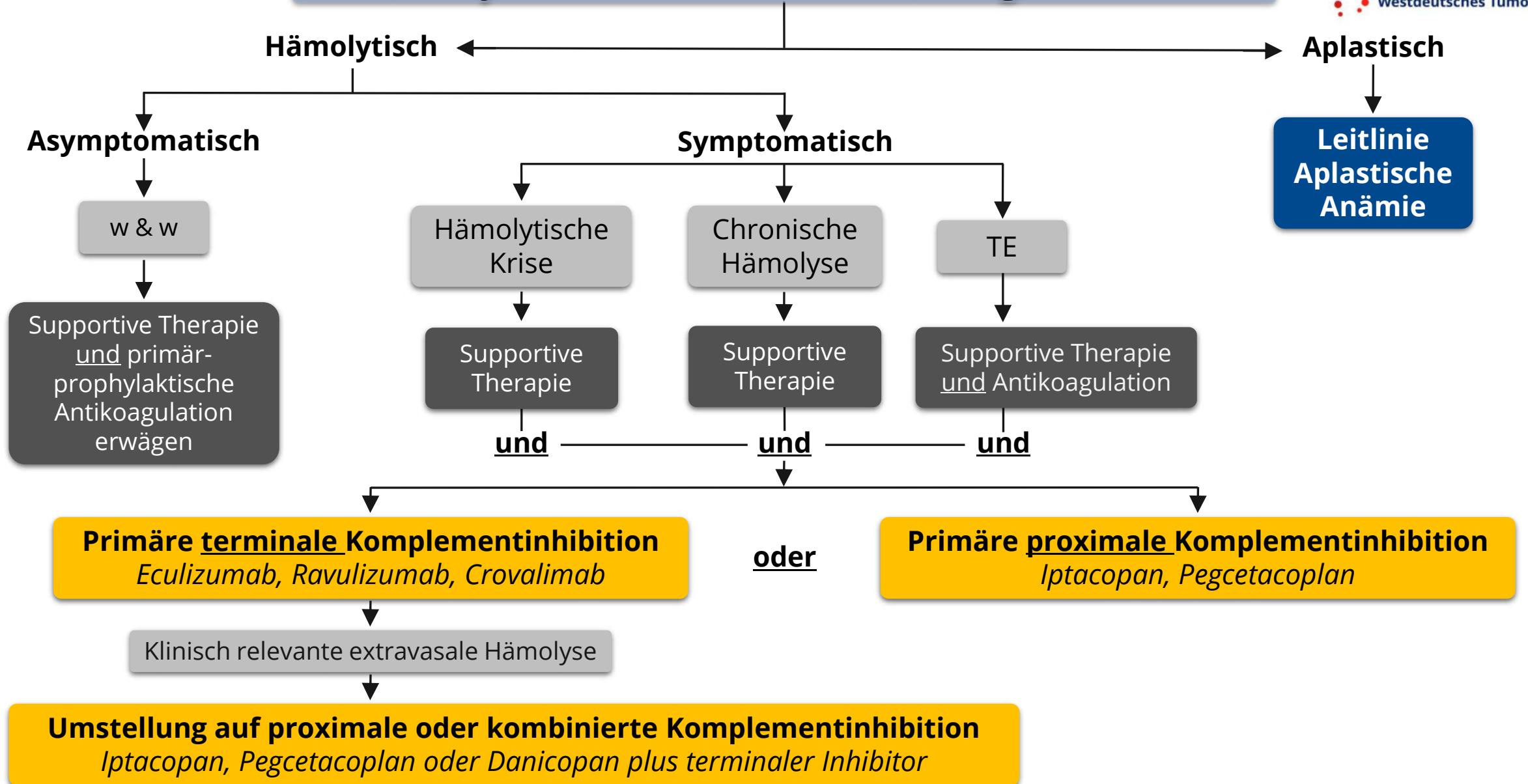
- **Bluttransfusionen** – Gefahr der Eisenüberladung, Infektionen etc.
- **Supplemente** – Folsäure, Vitamin B12 (bei Mangel)
- **Eisen** – Orale Supplementation, nur bei Mangel
- **Breitbandantibiose** – Frühzeitige und konsequente Behandlung bakterieller Infektionen zur Vermeidung infektgetriggelter hämolytischer Krisen
- **Volumengabe** – Ausreichende Flüssigkeitsgabe bei kritischer Hämolyse
- **Antikoagulation** – Alleinig kein vollständiger Schutz vor Thrombosen
- **Steroide/Androgene** – Keine sichere Wirkung, Gefahr von Nebenwirkungen

Zugelassene Komplementinhibitoren 2025

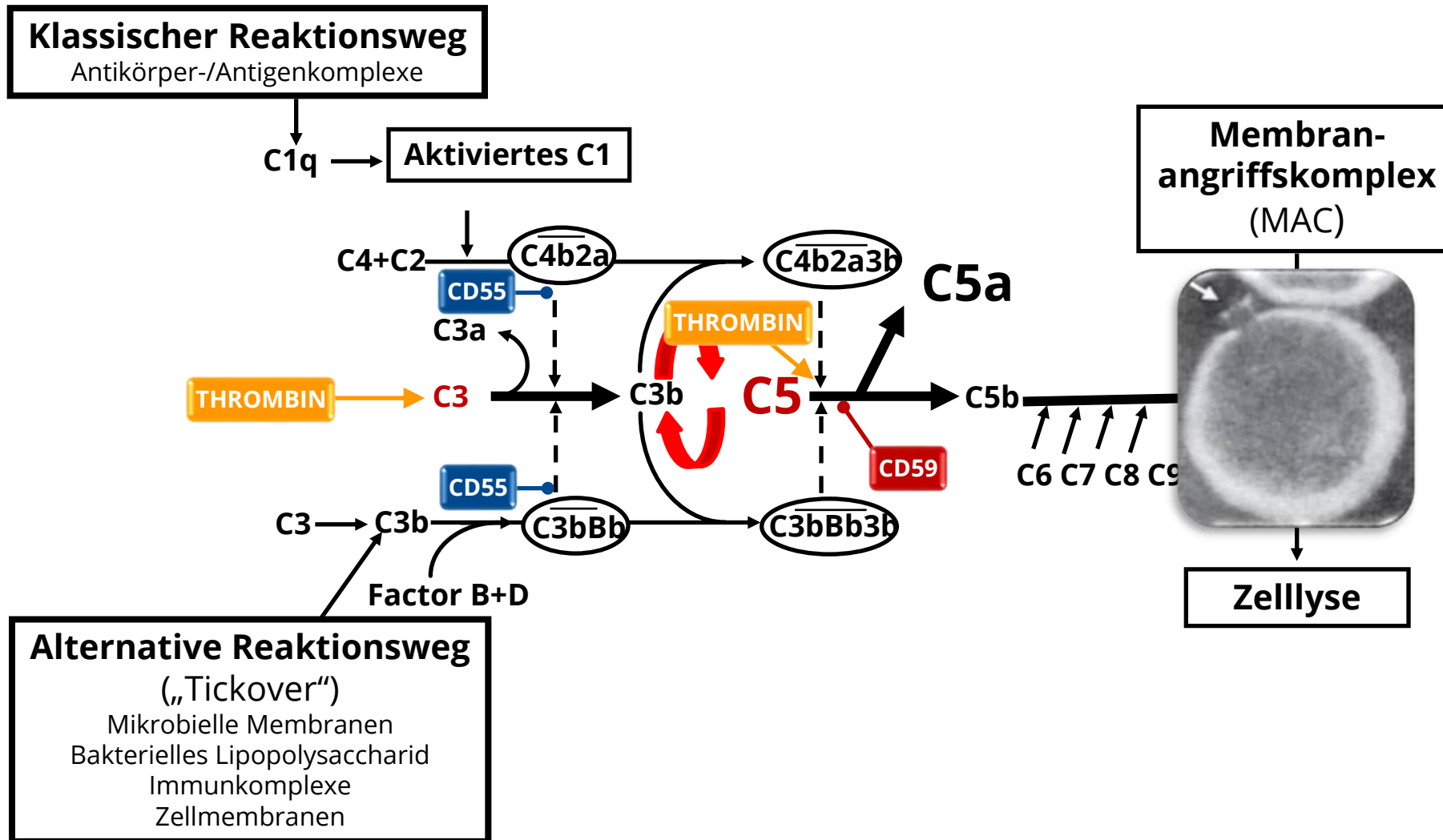


	MW [Da]	Log P	HBD	HBA
Lipinski	< 500	< 5	≤ 5	≤ 10
Avacopan	582	7	2	5
Iptacopan	422	2	2	6
Danicopan	580	3	1	10

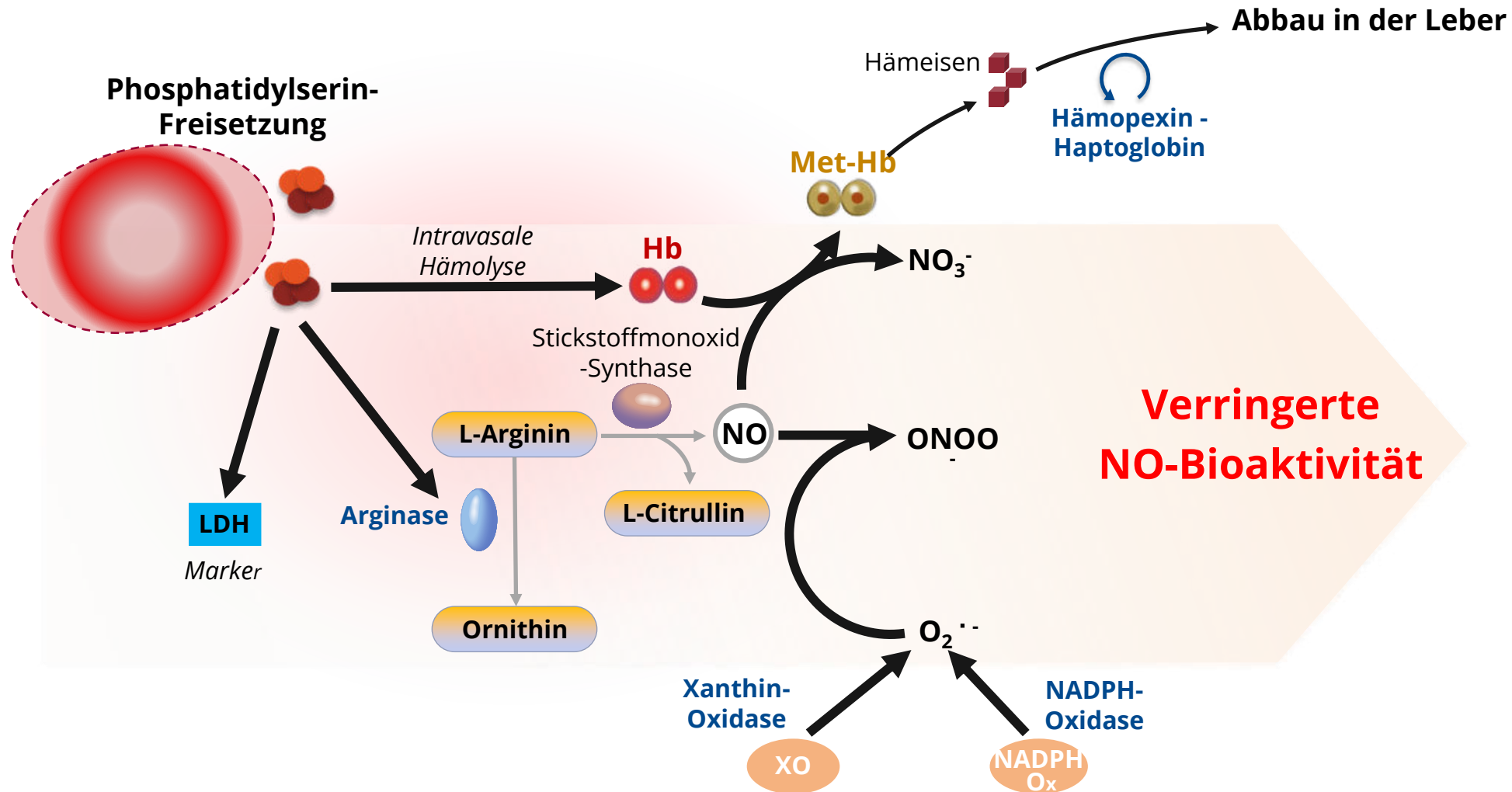
Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie



PNH und Komplement



PNH: Intravasale Hämolyse



Aktivierung der Hämostase

Thrombozytenaktivierung
Aktivierung des Gewebefaktors
Thrombin- und Fibrinbildung
Thrombose

Dystonie der glatten Muskulatur

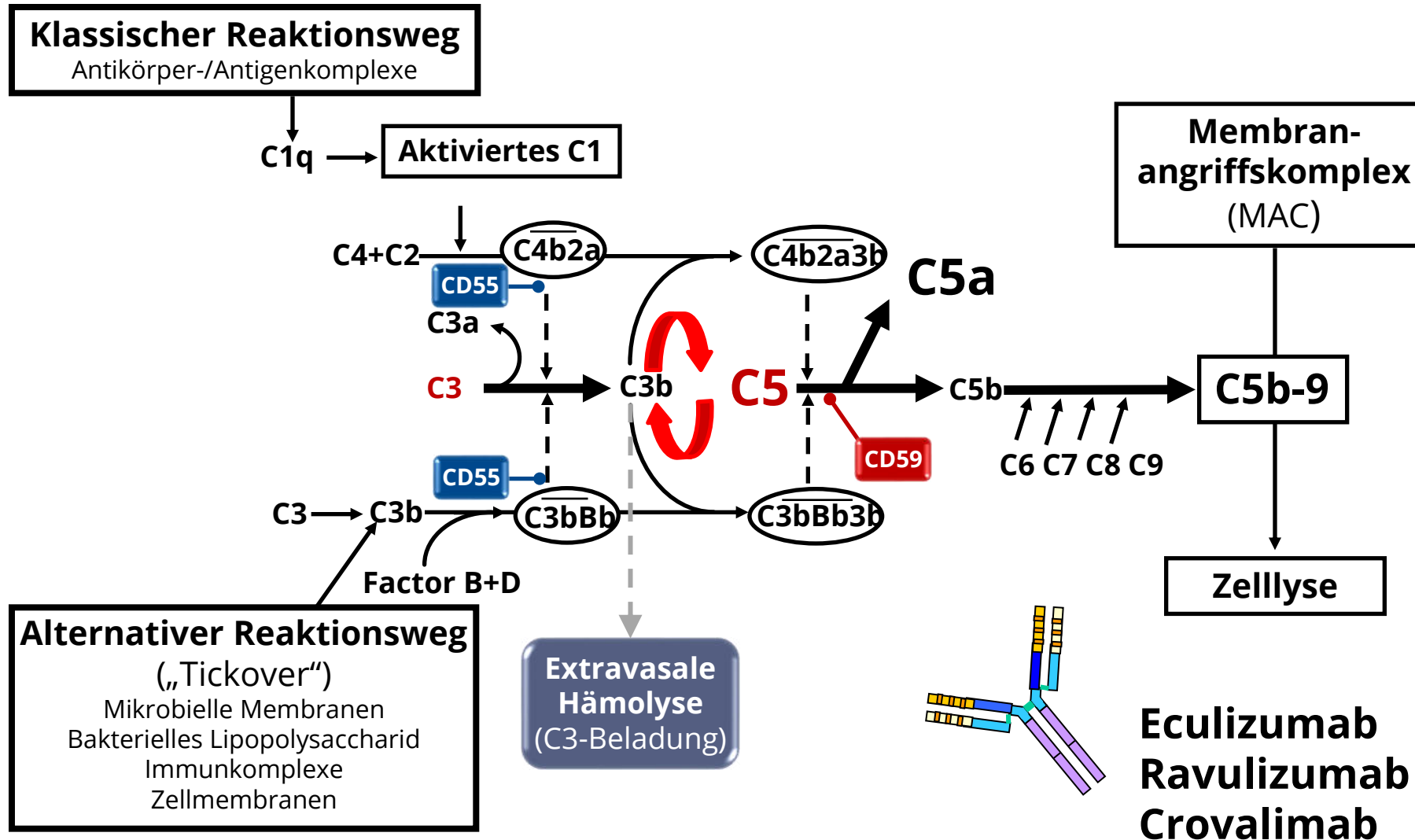
Vasokonstriktion

- Pulmonale und vaskuläre Hypertonie
- Erektile Dysfunktion
- Eingeschränkte Nierenfunktion

Gastrointestinale Kontraktionen

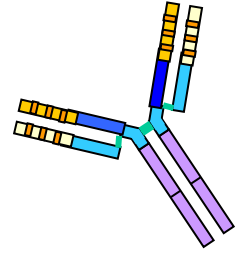
- Dysphagie
- Abdominelle Schmerzen

Terminale Komplementinhibition



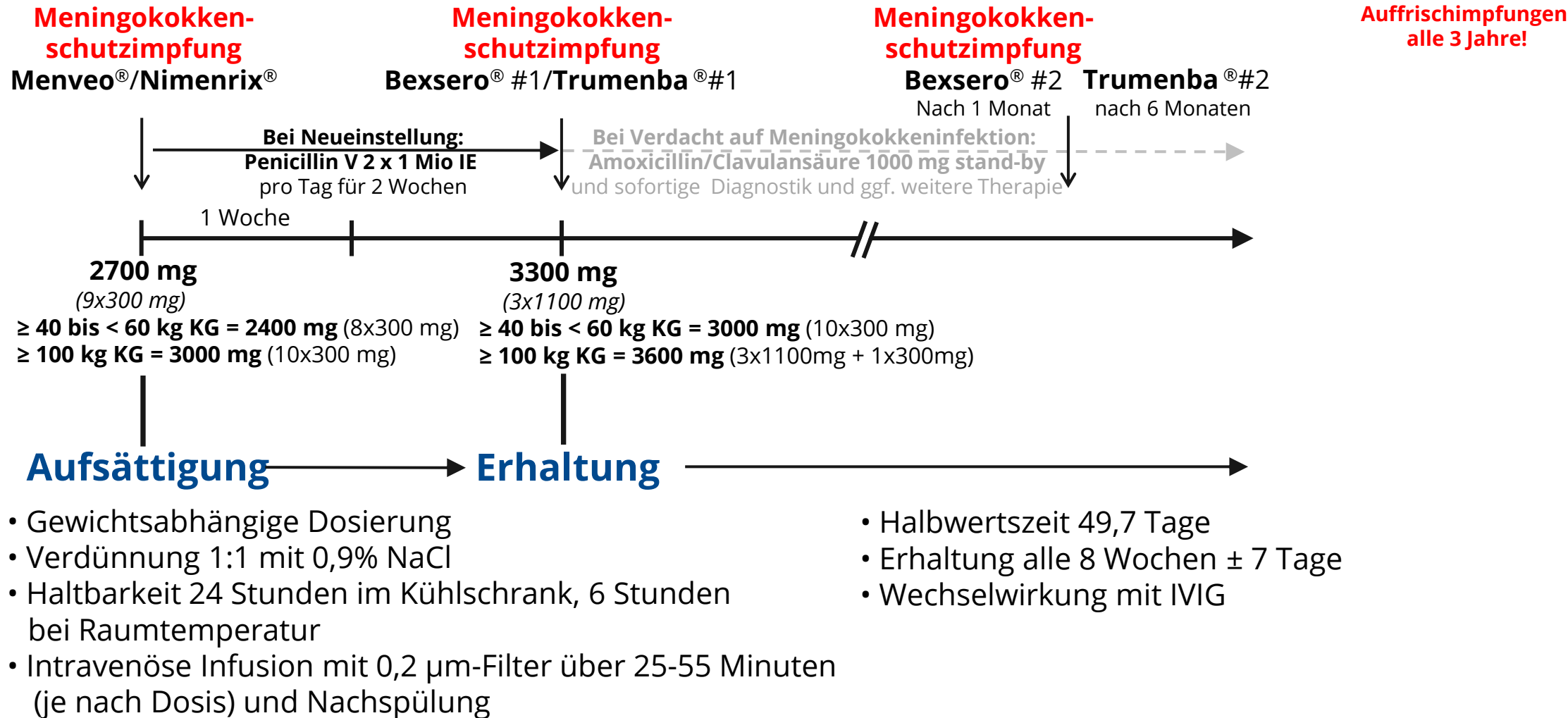
C5-Inhibitor: Ravulizumab

- **Substanz:** Antikörper
- **Wirkmechanismus:** Bindung von C5
- **Studien:** Zugelassen seit 07/2019
- **Applikation:** Intravenöse Gabe alle 8 ± 1 Wochen
- **Sonstiges:** Recyclender Antikörper, an das Körpergewicht angepasste Dosis (im Gegensatz zu Eculizumab), Laufzeit 30-55 Minuten (je nach Dosis)



Ravulizumab: Therapieschema Essen

Neueinstellung und Umstellung



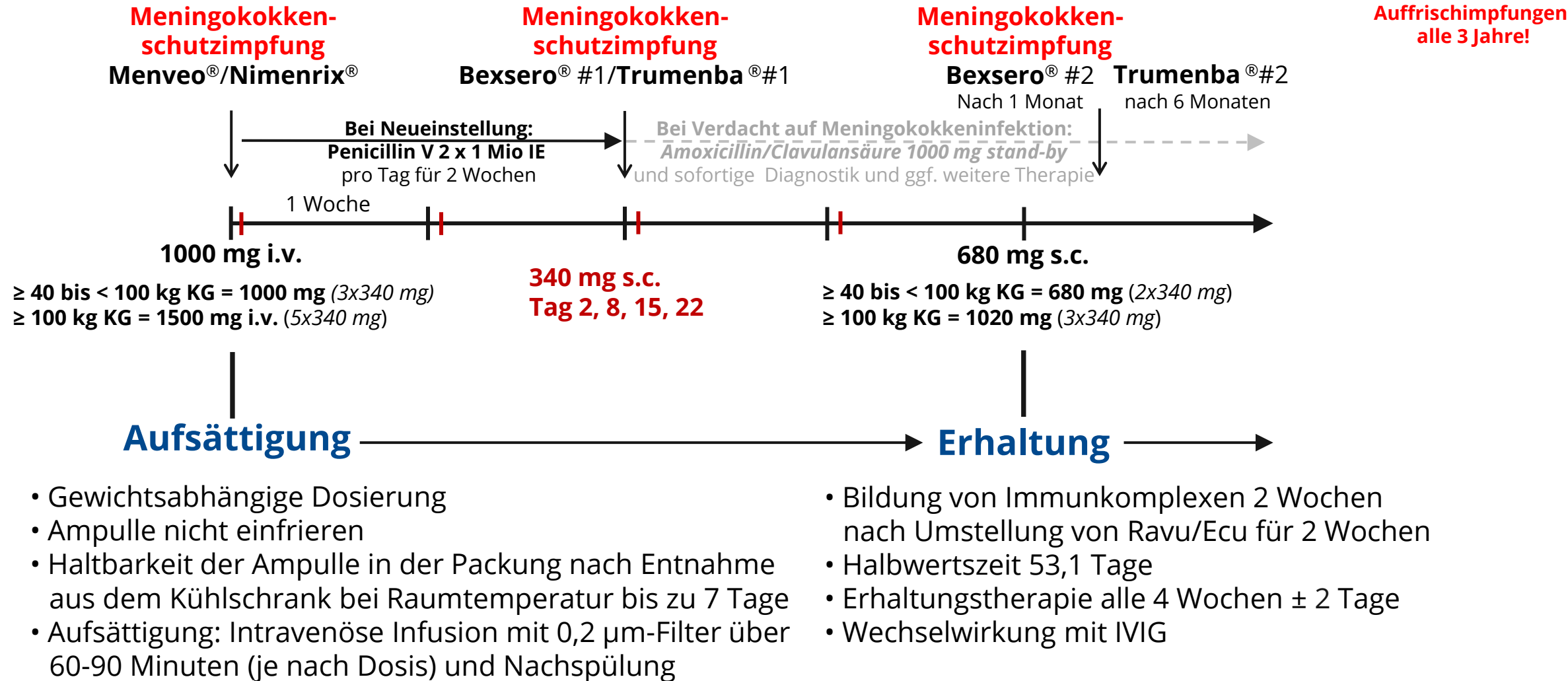
C5-Inhibitor: Crovalimab

- **Substanz:** Antikörper
- **Wirkmechanismus:** Bindung von C5
- **Studien:** zugelassen seit August 2024
- **Applikation:** S.c. Gabe alle 4 Wochen (2x2 ml, 680 mg)
- **Sonstiges:** Recyclender Antikörper, andere C5-Bindungsstelle als Eculizumab, hohe Konzentration - geringes Volumen

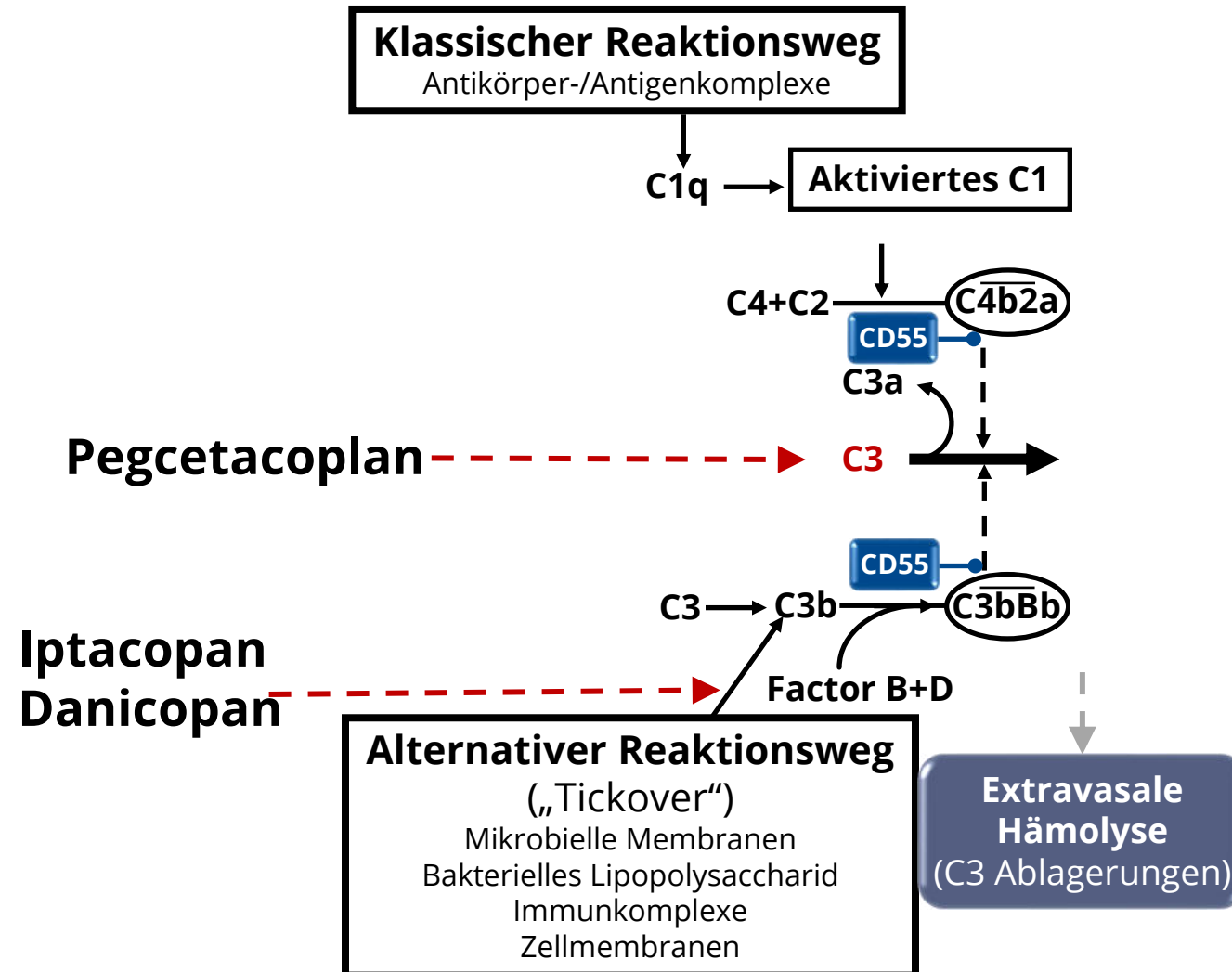


Crovalimab: Therapieschema Essen

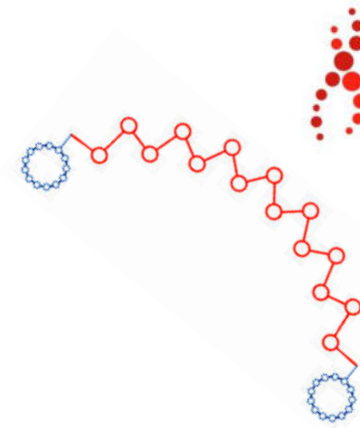
Neueinstellung und Umstellung



Proximale Komplementinhibition

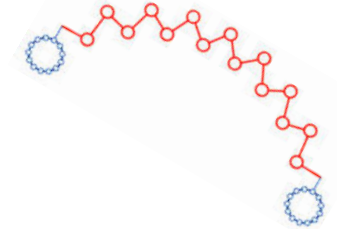


C3-Inhibitor: Pegcetacoplan



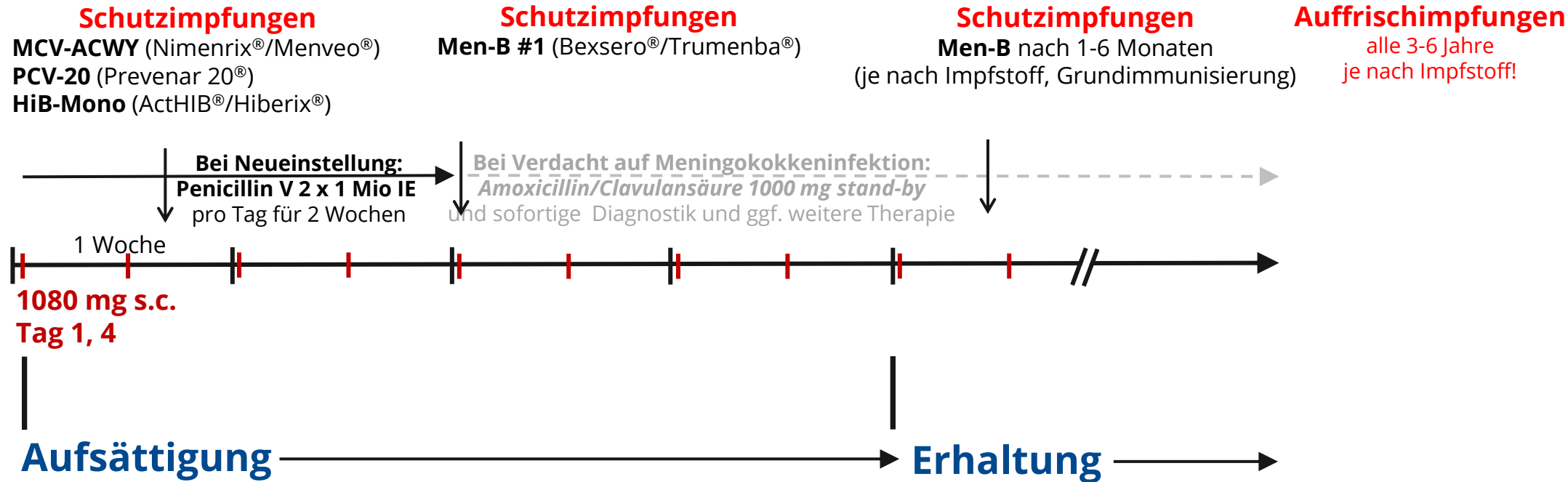
- **Substanz:** Synthetisches zyklisches Peptid (pegyliert)
- **Wirkmechanismus:** Blockierung von C3
- **Studien:** Zugelassen seit 12/2021 als Zweitlinientherapie, seit 05/2024 Zulassung für Erstlinientherapie
- **Applikation:** Subkutane Infusion (Pumpe) 2(-3)x pro Woche
- **Sonstiges:** Beeinflussung der intra- und extravasalen Hämolyse, Monotherapie, zusätzliche Impfungen Gegen Pneumokokken notwendig; Impfung gegen Hämophilus influenza empfohlen

C3-Inhibitor: Pegcetacoplan



Pegcetacoplan: Therapieschema Essen

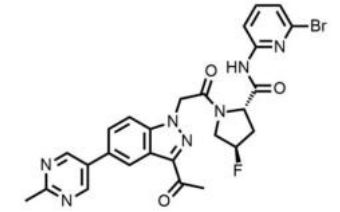
Neueinstellung und Umstellung



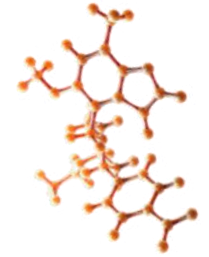
- Ggf. Notwendigkeit von Auffrischimpfung(en) bei Umstellung prüfen
- Bei Umstellung von einem C5-Inhibitor mindestens 4 Wochen Therapieüberlappung
- Infusionsdauer 30 Minuten (bei Infusion an zwei Stellen) bzw. 60 Minuten (bei einer Infusionsstelle), Verabreichung innerhalb von 2 Stunden nach Vorbereitung der Spritze
- Ggf. Dosisanpassung auf 1080 mg alle drei Tage sofern LDH >2x der oberen Normgrenze
- Halbwertszeit ungefähr 8,6 Tage
- Regelmäßige Verabreichung wichtig, da sonst Gefahr von Durchbruchhämolyse

Faktor-D-Inhibitor: Danicopan

- **Substanz:** "Small molecule"/niedermolekulare Verbindung
- **Wirkmechanismus:** Blockierung von Komplement-Faktor D
- **Studien:** Zugelassen seit 04/2024
- **Applikation:** Tablette, 3x täglich 150-200 mg
- **Sonstiges:** Beeinflussung der extravasalen Hämolyse in Kombinationstherapie mit Eculizumab/Ravulizumab, keine Monotherapie



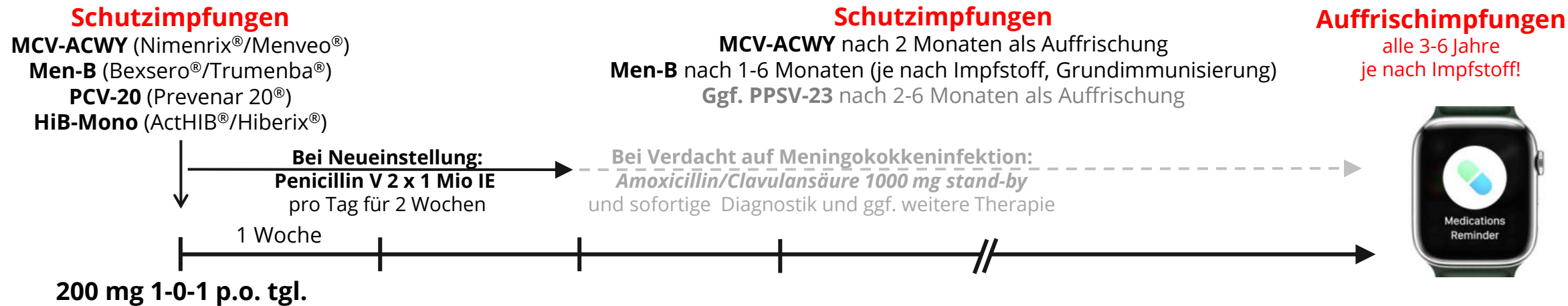
Faktor-B-Inhibitor: Iptacopan



- **Substanz:** “Small molecule”/niedermolekulare Verbindung
- **Wirkmechanismus:** Blockierung von Komplement-Faktor B
- **Studien:** Phase III abgeschlossen, zugelassen
- **Applikation:** Tablette, 2x täglich eine Tablette zu je 200 mg
- **Sonstiges:** Beeinflussung der intra- und extravasalen Hämolyse, Monotherapie, gute Verträglichkeit, zusätzliche Impfungen gegen Pneumokokken notwendig; Impfung gegen Hämophilus influenza empfohlen

Iptacopan: Therapieschema Essen

Neueinstellung und Umstellung



- Ggf. Notwendigkeit von Auffrischimpfung(en) bei Umstellung prüfen.
- Bei Umstellung von Eculizumab mindestens 1 Woche Therapieüberlappung (= spätestens 1 Woche nach der letzten Eculizumab-Gabe)
- Bei Umstellung von Ravulizumab mindestens 2 Wochen Therapieüberlappung (= spätestens 6 Wochen nach der letzten Ravulizumab-Gabe)
- Bei Umstellung von Pegcetacoplan mindestens 2 Wochen Therapieüberlappung
- Lagerung bei Raumtemperatur
- Halbwertszeit ungefähr 25 Stunden
- Regelmäßige Einnahme wichtig, da sonst Gefahr von Durchbruchhämolyse

Wichtige Information für Notfälle

Sollte eine FABHALTA®-Packung dringend benötigt werden, um eine ununterbrochene Versorgung sicherzustellen, kann FABHALTA® auch telefonisch beim Novartis-Customer-Service bestellt werden:
0911 / 273 - 12 280
Mo-Fr von 9:00-17:00 Uhr

Bei Notfällen auch an Wochenenden oder Feiertagen unter: **0911 / 273 - 0**

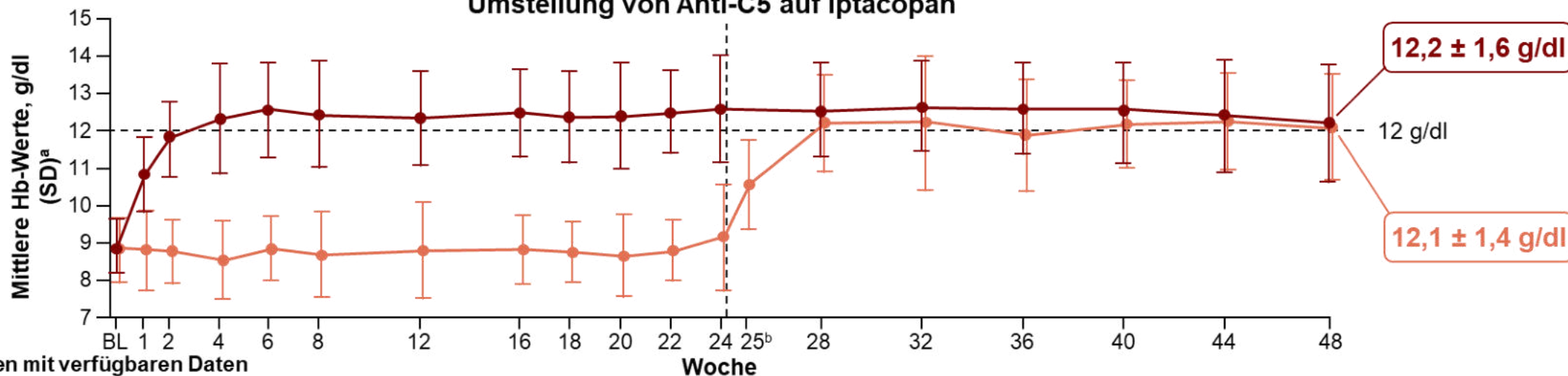
Fragen zum Bestellprozess?

Gerne helfen wir Ihnen auch per E-Mail weiter:
verkauf.nuernberg@novartis.com

APPLY Studie: Hb-Werte über 48 Wochen

Nach Anstieg des mittleren Hb auf ≥ 12 g/dl blieben die Werte im Iptacopan-Arm stabil. Nach Behandlungsumstellung von Anti-C5 auf Iptacopan wurden vergleichbare Werte innerhalb von 4 Wochen erreicht.

Umstellung von Anti-C5 auf Iptacopan



Modifiziert nach Risitano et al.
Oral 571, ASH 2023

	Behandlungsarm	Adjustierte mittlere Veränderung zu Woche 48 gegenüber Baseline (95%-KI)	Adjustierte mittlere Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%-KI): Woche 48 vs. Woche 24
Veränderung der Hb-Werte (g/dl) ^c gegenüber Baseline ^d	Iptacopan	+3,35 (3,04 ^e ; 3,67 ^e)	-0,41 (-0,80; -0,01)
	Anti-C5 zu Iptacopan	+3,36 (2,94 ^e ; 3,79)	+3,02 (2,49 ^e ; 3,56)

a Einschließlich Daten nach Transfusion. **b** In Woche 25 war nur von einem*einer Patient*in im Iptacopan-Arm ein Hb-Wert verfügbar (Hb: 13,9 g/dl). Dies war gemäß Protokoll kein geplanter Besuch für den Iptacopan-Arm, aber für den Anti-C5-zu-Iptacopan-Arm. Der Wert im Iptacopan-Arm wird in der Grafik nicht dargestellt, da ein*e Patient*in nicht repräsentativ für den gesamten Behandlungsarm sein kann. **c** Die Analyse umfasst alle Hb-Daten des Zentrallabors, einschließlich Daten nach Transfusion. **d** Die Veränderung gegenüber Baseline wurde mittels eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen berechnet, das für Kovariaten, einschließlich des Ausgangs-Hb-Wertes, adjustiert wurde. **e** Die Daten in dieser Präsentation stammen aus dem finalen APPLY-PNH-Datensatz nach Abschluss der Studie.

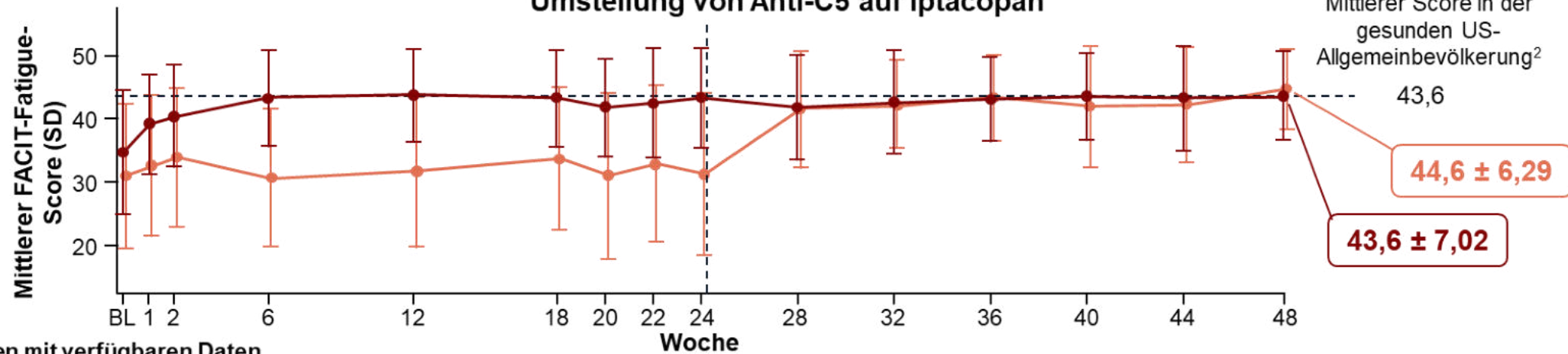
BL, Baseline; C, Komplementkomponente; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung.

1. Risitano et al. Oral 571, ASH 2023.

APPLY Studie: Fatigue über 48 Wochen

Die Reduktion der Fatigue blieb im Iptacopan-Arm erhalten und wurde nach Umstellung von Anti-C5 auf Iptacopan innerhalb von 4 Wochen erreicht.

Umstellung von Anti-C5 auf Iptacopan



Patient*innen mit verfügbaren Daten

Iptacopan	62	60	57	61	57	58	59	56	60	58	58	61	59	58	55
Anti-C5 zu Iptacopan	33	27	28	32	29	29	28	28	30	27	29	30	27	29	26

Modifiziert nach Risitano et al.
Oral 571, ASH 2023

Veränderung der FACIT-Fatigue-Scores gegenüber Baseline ^a	Behandlungsarm	Adjustierte mittlere Veränderung zu Woche 48 gegenüber Baseline (95%-KI)	Adjustierte mittlere Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%-KI): Woche 48 vs. Woche 24
	Iptacopan	+9,80 (8,04; 11,56)	+0,73 (-1,14; 2,60)
	Anti-C5 zu Iptacopan	+10,96 (8,58; 13,34)	+10,79 (8,12; 13,47)

Weitere Analysen Patient*innen-berichteter Ergebnisse wurden an anderer Stelle präsentiert.³

^a Die Veränderung gegenüber Baseline wurde mittels eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen berechnet, das für Kovariaten, einschließlich FACIT-Fatigue-Scores bei Baseline, adjustiert wurde.

BL, Baseline; C, Komplementkomponente; KI, Konfidenzintervall; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; SD, Standardabweichung.

1. Risitano et al. Oral 571, ASH 2023; 2. Cella D, et al. Cancer 2002;94:528-38; 3. Risitano AM, et al. Blood 2023;142:suppl1:487 (ASH 2023 oral presentation on Sunday 10 December at 09:30 PST [session 904, outcomes research: non-malignant conditions]).

Notfallprogramm Essen- "Stand-by Therapie"



NEU

Bei diesen Symptomen...

**Stand-by Therapie mit
1x1000 mg Amoxicillin/Clavulansäure
und sofort zum Arzt!!**

Patientenkarte zur sicheren Anwendung

Information für Ärzte:
Dieser Patient bekommt Ipatopan, das die Anfälligkeit für schwere Infektionen durch bekapselte Bakterien (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*) erhöht.

Information für Patienten:

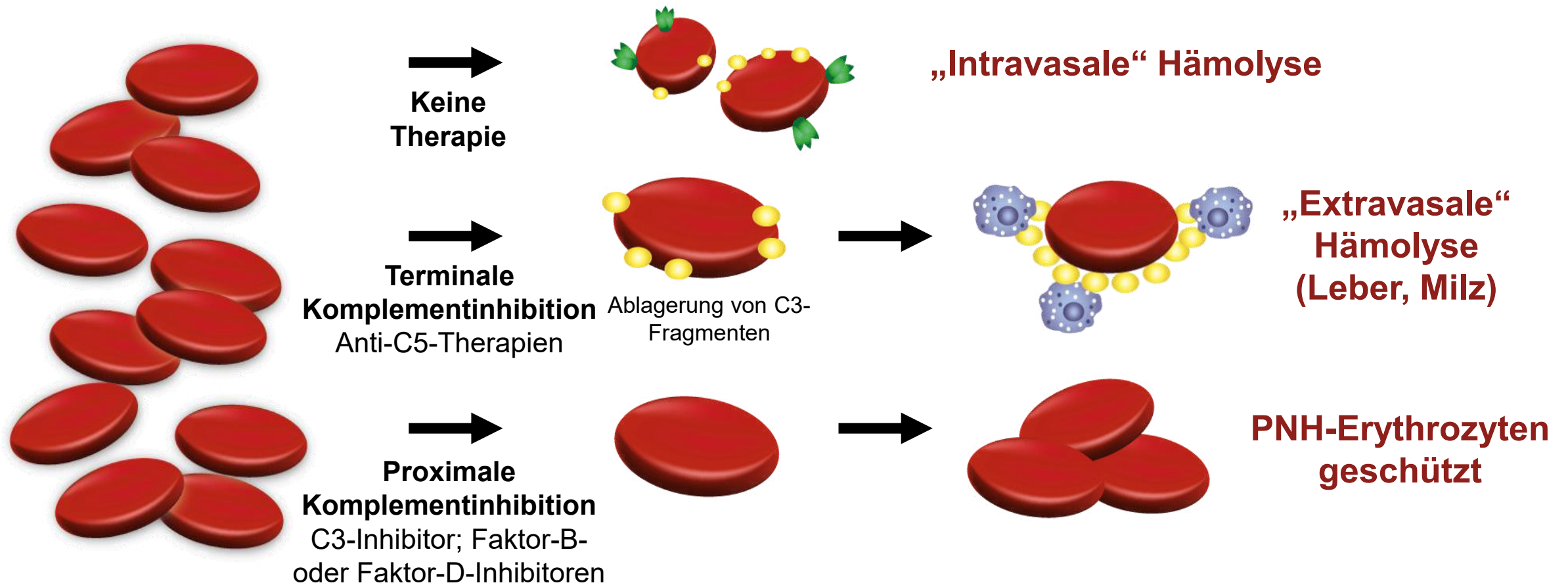
Ipatopan kann Ihr Risiko erhöhen, an bestimmten bakteriellen Infektionen zu erkranken. Diese Infektionen können einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen und zum Tod führen, wenn sie nicht erkannt und frühzeitig behandelt werden.

Kontaktieren Sie umgehend Ihren behandelnden Arzt und begeben Sie sich in die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses, wenn Sie eines der folgenden Symptome einer schweren Infektion bei sich bemerken.

- **Fieber**
 - mit oder ohne Frösteln oder Schüttelfrost
 - mit Brustschmerzen und Husten
 - mit Atemnot / schneller Atmung
 - mit beschleunigtem Herzschlag
 - mit Hautausschlag
 - mit Kopfschmerzen
- **Kopfschmerzen**
 - mit einem steifen Nacken oder steifen Rücken
 - mit Übelkeit (Breachreiz) oder Erbrechen
- **Verwirrtheit**
- **Muskelschmerzen am ganzen Körper mit grippeähnlichen Symptomen**
- **Feuchtkalte Haut**
- **Lichtempfindliche Augen**

Komplementinhibitoren

PNH-Erythrozyten



Durchbruchhämolyse (BTH)

- Der ***Begriff der Durchbruchhämolyse (BTH) ist relativ neu*** und ist letztendlich die ***Konsequenz einer therapeutischen Komplementinhibition***
- BTH wurde erstmals ***2008*** in der ***Eculizumab Zulassungsstudie SHEPHERD*** beschrieben („***rebound hemolysis***“)
- ***Erster veröffentlichter Fallbericht über BTH*** im Jahr ***2015*** bei einer ***schwangeren Patientin*** unter einer ***Therapie mit Eculizumab***
- ***19,9-21,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre*** bei mit ***Eculizumab*** behandelten Patienten
- ***6,8 Ereignisse pro 100 Patientenjahre*** bei Patienten, die mit ***Ravulizumab*** behandelt wurden

Durchbruchhämolyse (BTH)

- BTH ist gekennzeichnet durch das ***Wiederauftreten einer IVH nach einem anfänglichen Ansprechen*** auf die Behandlung
- ***Plötzliches Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen einer IVH*** mit deutlichem ***Anstieg des LDH-Werts*** und einer ***Abnahme des Hb-Spiegels***
- Kann aufgrund einer ***suboptimalen Komplementhemmung*** und/oder ***komplementverstärkenden Situation (CACs)*** auftreten:

Pharmakokinetische BTH (PK BTH)

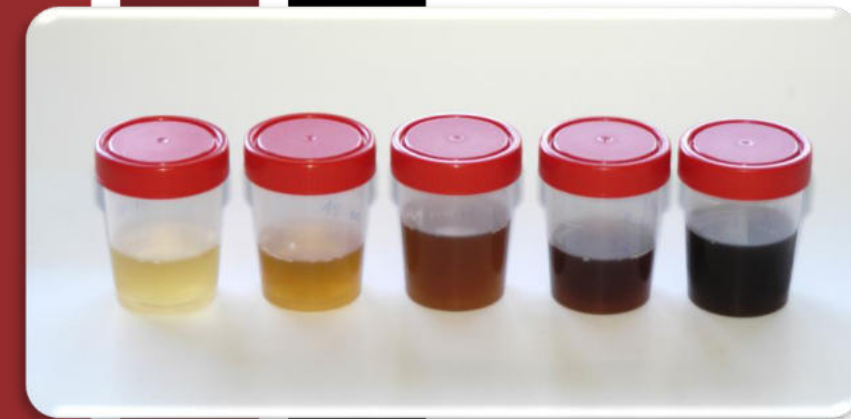
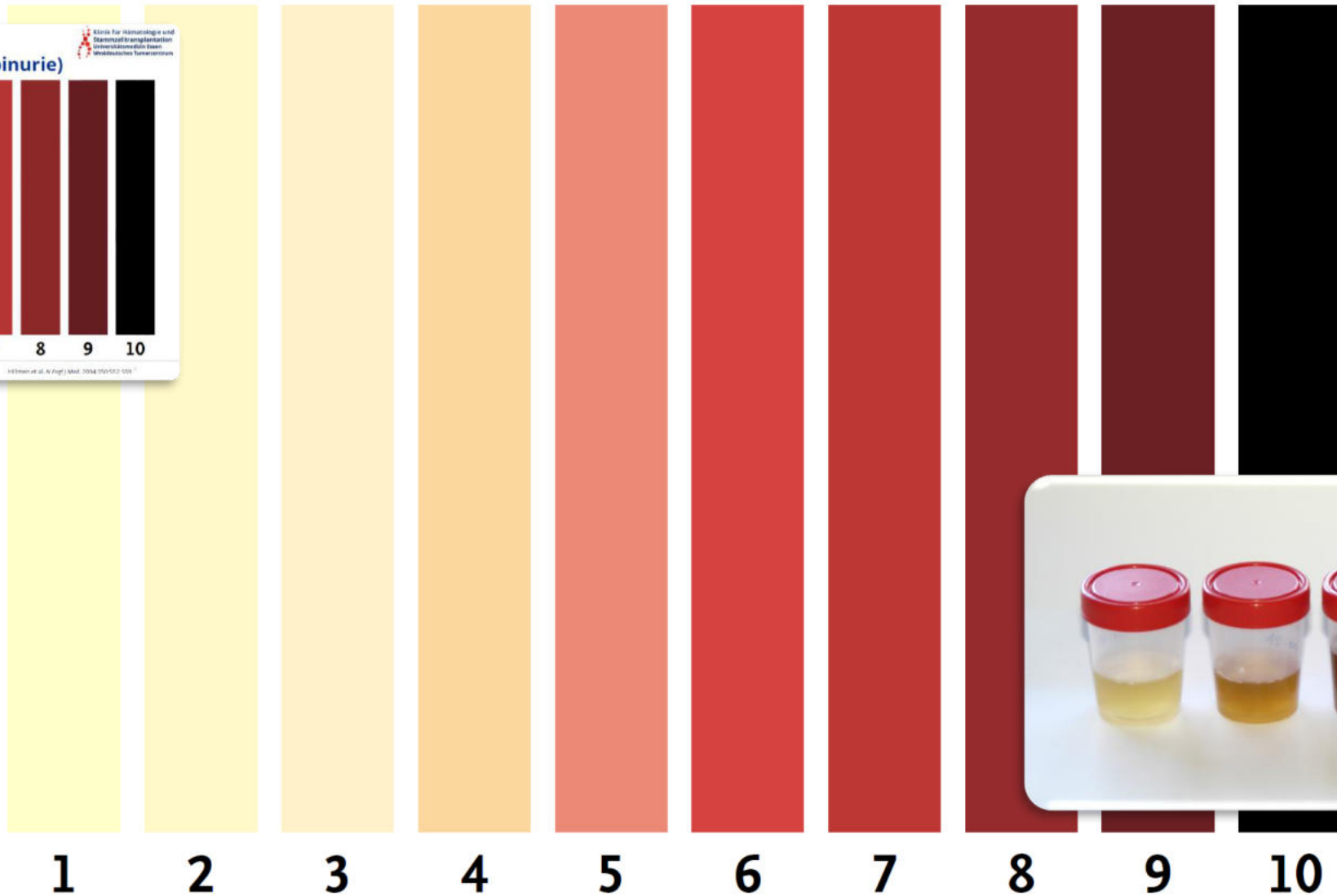
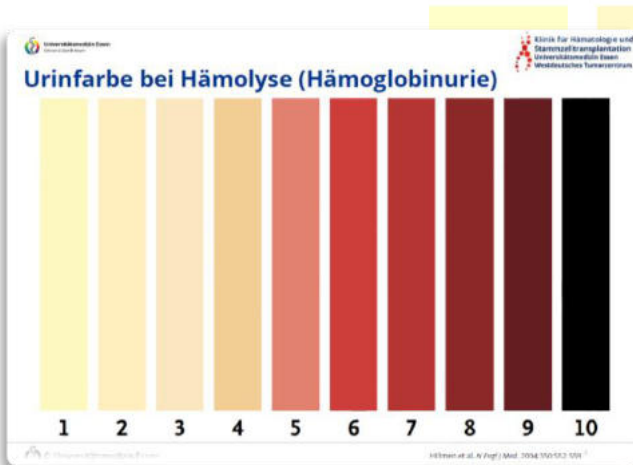
Suboptimale pharmakologische C5-Hemmung, die zu **verbleibendem freien C5** führt, das für die Aktivität der C5-Konvertase verfügbar ist, oft wiederkehrend

Pharmakodynamische BTH (PD BTH)

Komplementaktivierende Situationen (CACs) lösen sporadisch eine starke Komplementaktivierung aus und durchbrechen die Komplementblockade. **Mögliche CACs** sind:

- Infektion
- Schwangerschaft
- Operation
- Andere

Urinfarbe bei (Durchbruch-)Hämolyse



Wann welche PNH-Therapie?

Therapiesicherheit

**Ansprechen
auf die Therapie**

Durchbruchhämolyse

**(Geplante)
Schwangerschaft**

Infektionsrisiko

**(Geringe) Belastung
bei Reisen etc.**

Normalität

**Unabhängigkeit
(vom Therapiezentrum)**

Fatigue

**Finanzielle
Belastung**

Langzeitergebnisse

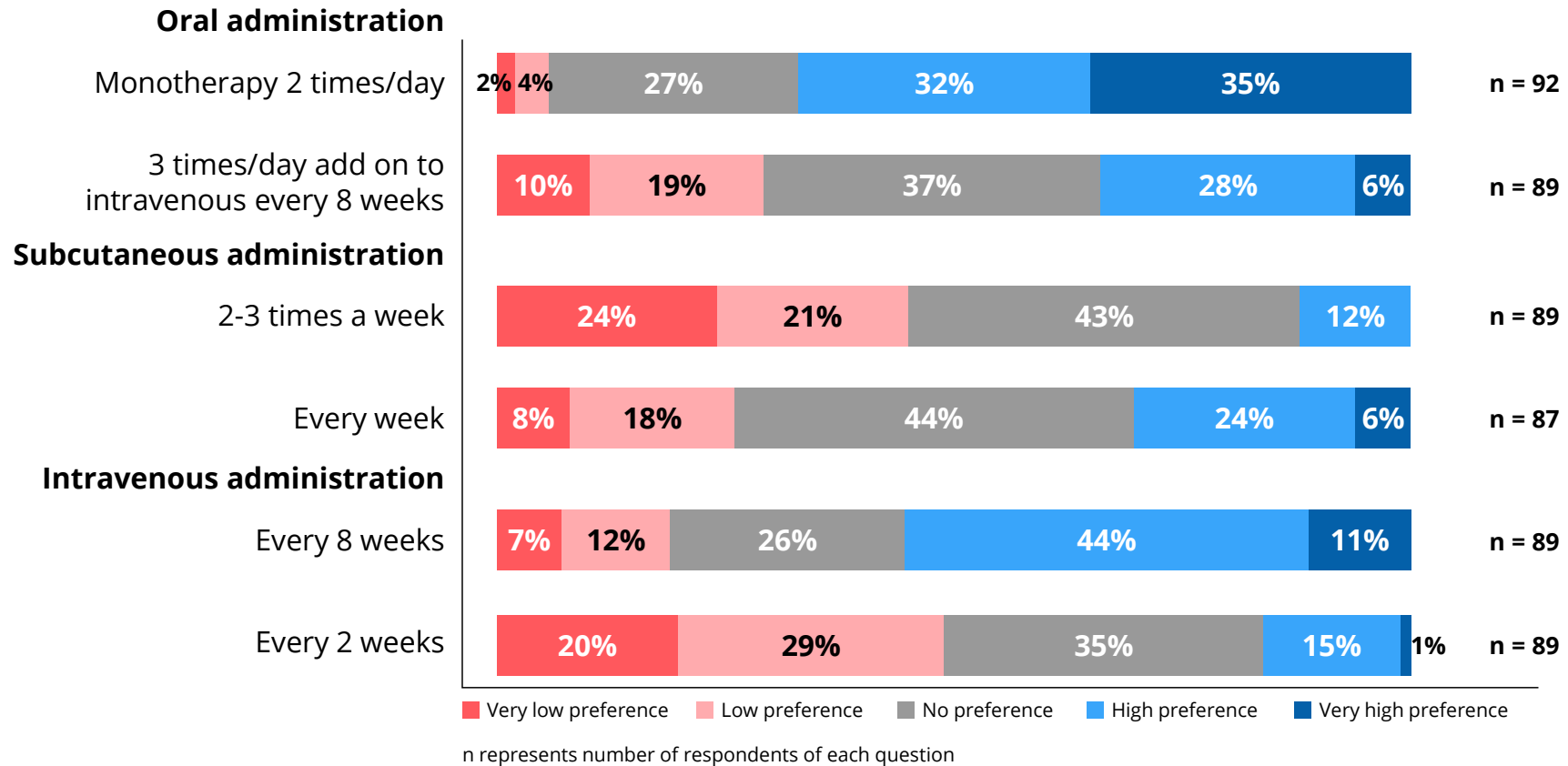
**Wunsch nach regelmäßiger
Kontrolle und Sicherheit**

**Sichere (i.v./s.c.)
Verabreichung**

**Notwendigkeit der
Therapietreue -
Compliance**

**Problematik
i.v. oder s.c. Gabe**

Preference For Treatment Modalities Of Patients With PNH: Results Of A Real-world Study



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

16. Essener Patienten- und Angehörigenseminar

*16. Essener Patienten- und Angehörigenseminar
PNH und AA am 27.09.2025*



Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

Aplastische Anämie für Anfänger – Was muss ich wissen?

Prof. Dr. med. Alexander Röth

Klassische Hämatologie und Hämostaseologie

Ambulanz für PNH und AA

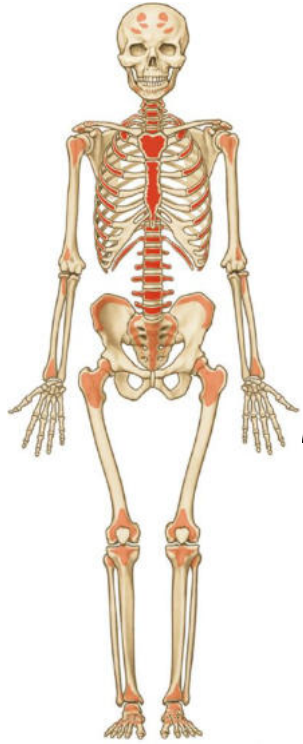
Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation

Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)

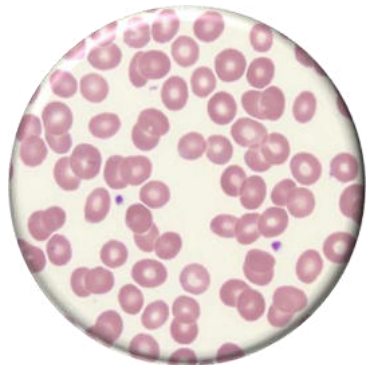
Universitätsklinikum Essen

alexander.roeth@uk-essen.de

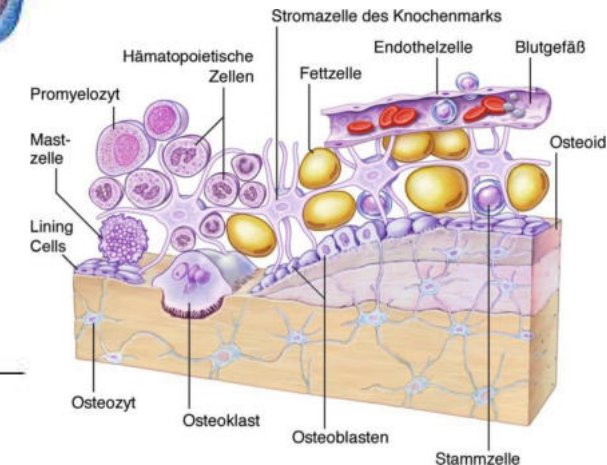
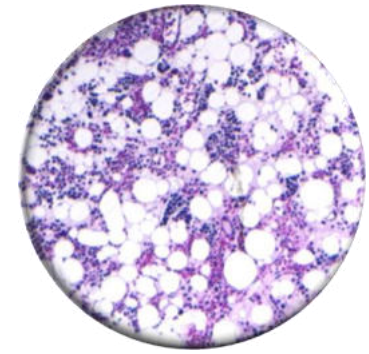
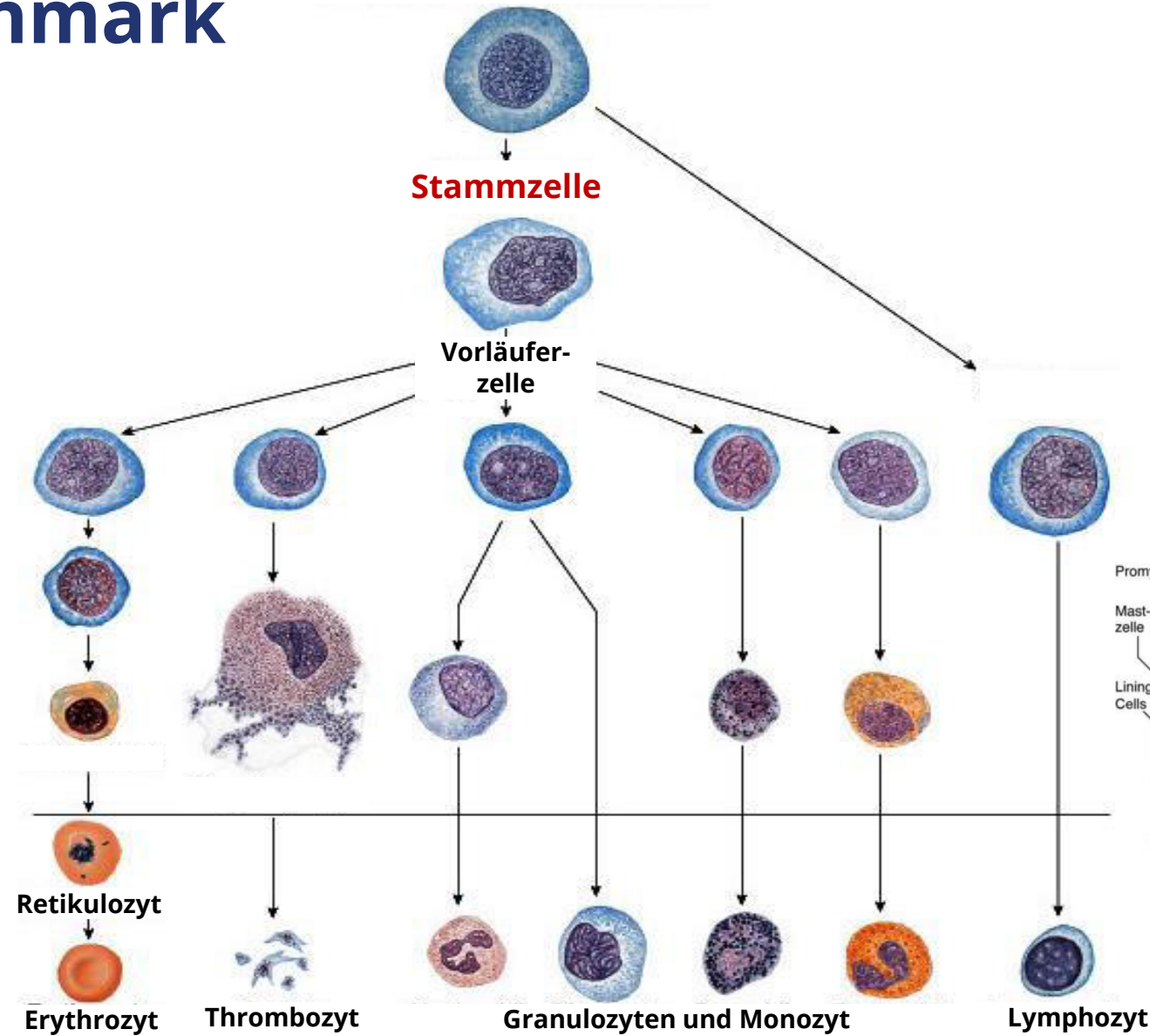
Organ Knochenmark



Knochenmark



Blut



Funktionen und Aufgaben der Blutzellen

Blutgerinnung



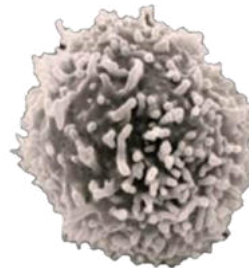
Blutplättchen
(*Thrombozyten*)

Sauerstofftransport



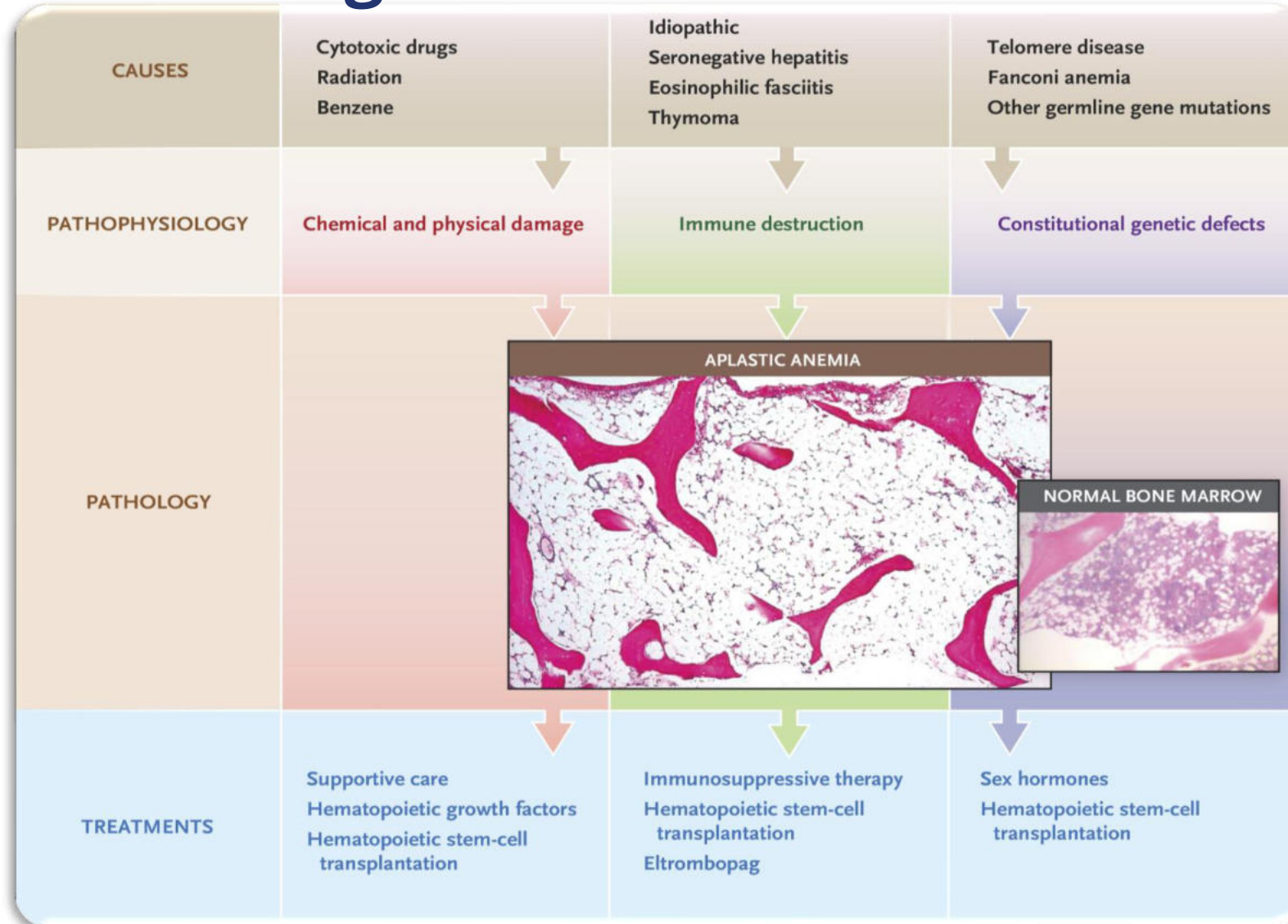
Roten Blutkörperchen
(*Erythrozyten*)

Immunabwehr



Abwehrzellen
(*Leukozyten*)

Knochenmarkversagen



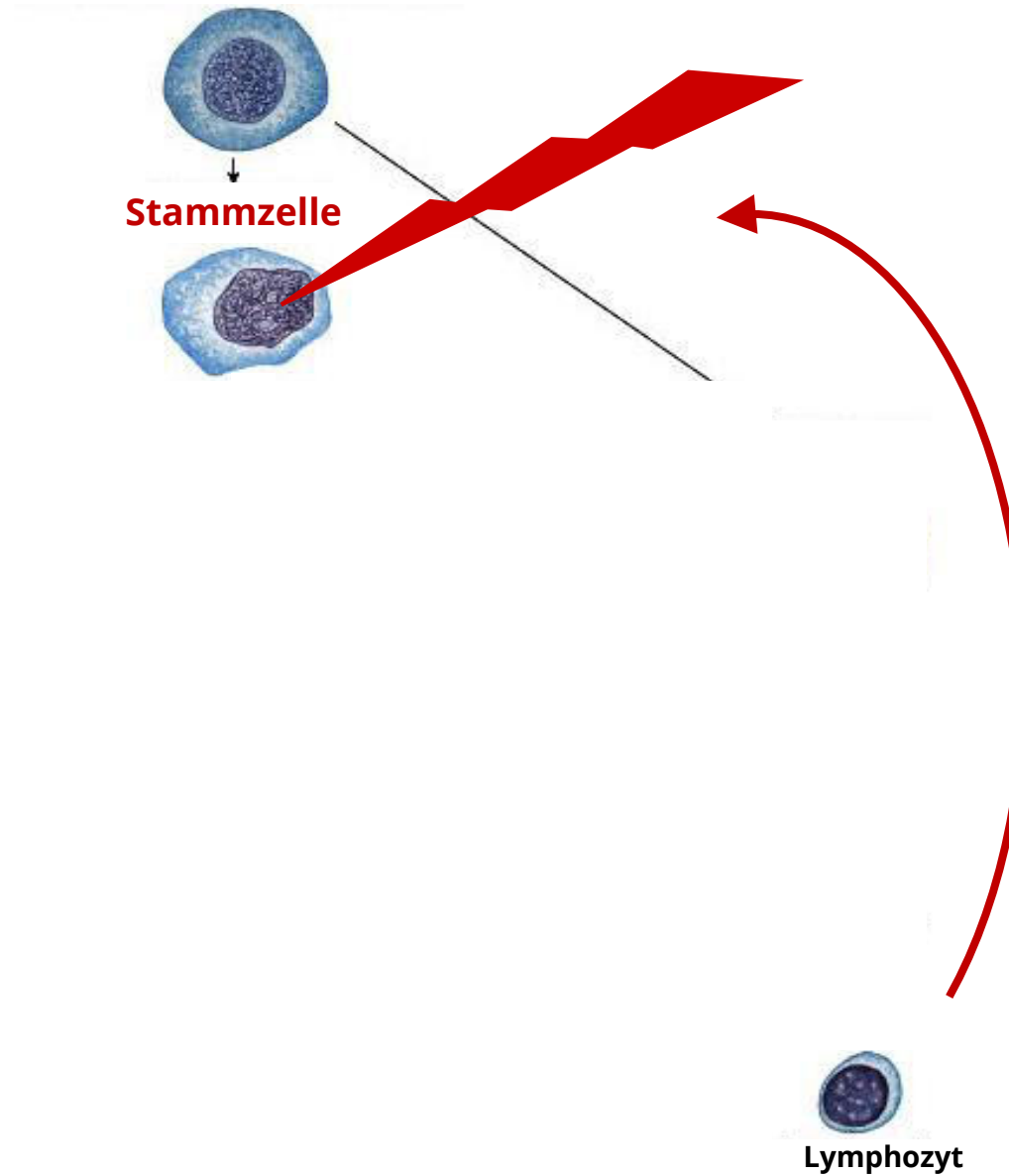
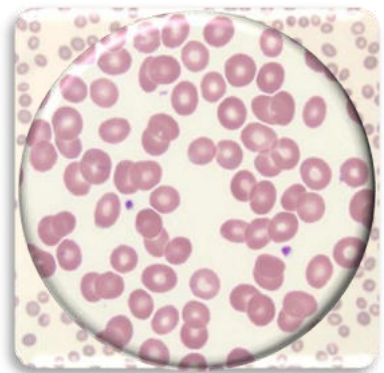
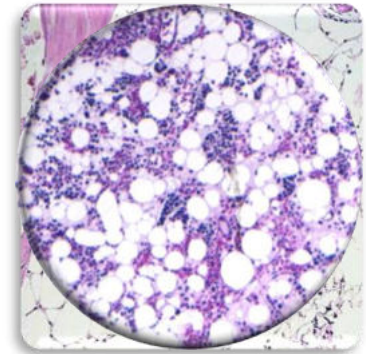
Aplastische Anämie

Knochenmark

Stammzelle

Blut

Lymphozyt



Aplastische Anämie

- **Selten:** 2-3 Fälle/1 Million Einwohner/Jahr in Deutschland
- **Zweigipflige Altersverteilung:**
jüngere (10-25 Jahre) + **ältere Patienten** (> 60 Jahre; seltener)
- **Keine Geschlechtsprädisposition**
- **Auslösende Ursachen:**
 - > 80% **unbekannt (= idiopathisch)**
 - < 20% **Medikamente**
 - < 5% postinfektiös (v.a. nach einer Hepatitis
mit bisher nicht identifiziertem Erreger / autoimmun)
Schwangerschaft

DD im Erwachsenenalter sich erstmanifestierende hereditäre Formen („late onset inherited bone marrow failure syndromes“)

Aplastische Anämie

Typische Beschwerden und Symptome

Blutungsneigung (Thrombopenie)



Wenige Blutplättchen:

- Hauteinblutungen (Petechien, Hämatome)
- Zahnfleischbluten
- Nasenbluten
- Magen- und Darmbluten
- Blutungen ins Gehirn

Blutarmut (Anämie)



Wenige Blutkörperchen:

- Blässe
- Fatigue, Abgeschlagenheit
- Luftnot
- Kopfschmerzen
- Ohrensausen
- Herzrasen
- Brustschmerzen

Abwehrschwäche (Neutropenie)



Wenige Abwehrzellen:

- Zahnfleischentzündung
- Fieber, Infektzeichen
- Lungenentzündung
- Gürtelrose
- Blutvergiftung (Sepsis)

Einteilung und Schweregrade der Aplastischen Anämie

Die Unterteilung der AA erfolgt auf der Basis der Blutbildwerte in drei Subklassen:

- mäßig schwere / nicht-schwere Aplastische Anämie = MAA oder nSAA („non-severe AA“)
- schwere Aplastische Anämie = SAA
- sehr schwere Aplastische Anämie = vSAA („very severe AA“)



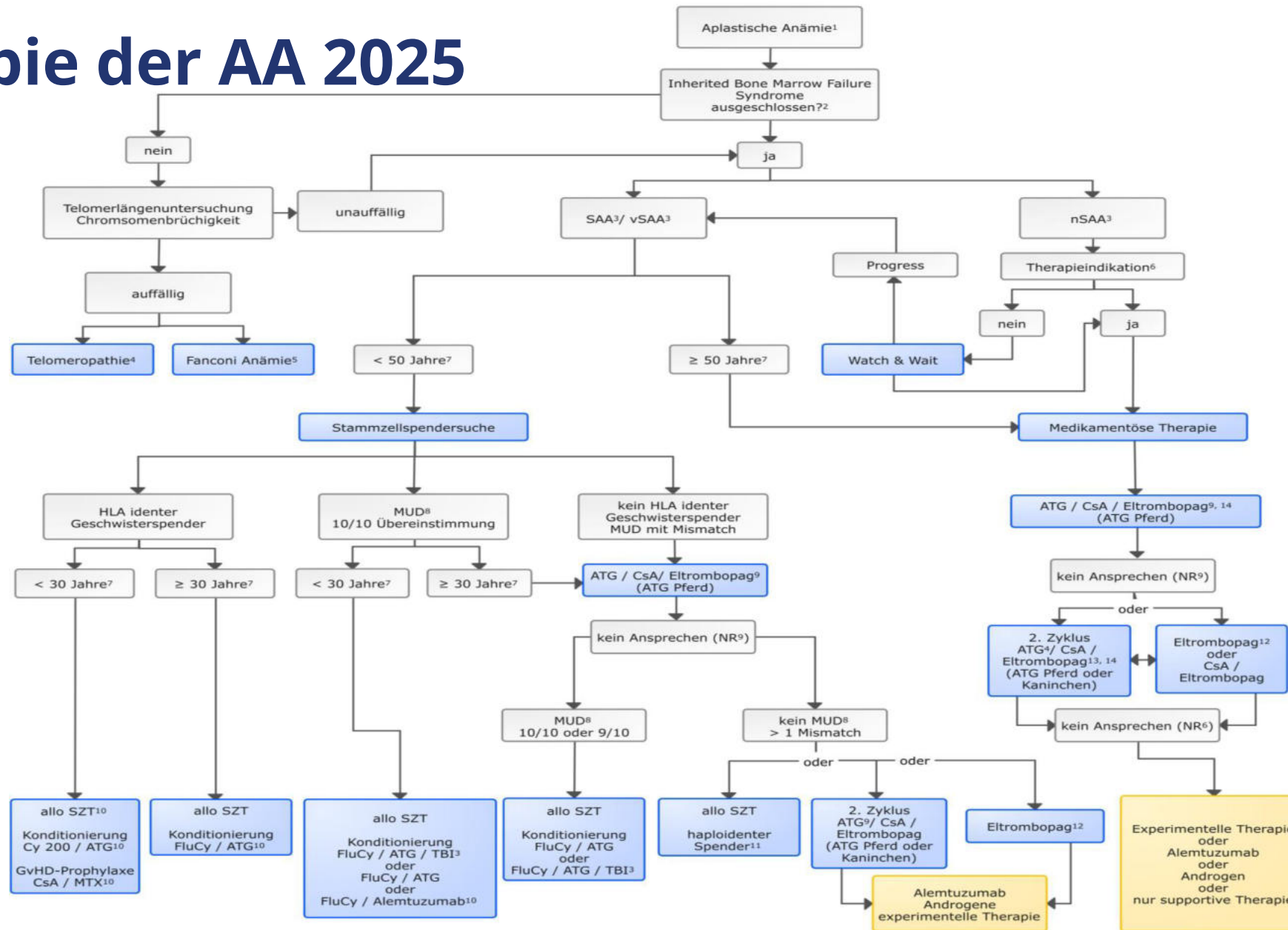
	nSAA/MAA ³	SAA ²	vSAA ^{1,2}
neutrophile Granulozyten	<1,2 G/L	<0,5 G/L	<0,2 G/L
Thrombozyten	<70 G/L	<20 G/L	<20 G/L
Retikulozyten	<60 G/L	<20 G/L	<20 G/L

1. für die Klassifikation als vSAA muss das Granulozytenkriterium <0,2 G/L obligat erfüllt sein
2. für die SAA und vSAA muss zusätzlich ein hypozelluläres Knochenmark (histologisch ermittelte Zellularität <25% oder 25-50% bei einem Anteil von <30% hämatopoetischen Zellen im Knochenmark) erfüllt sein,
3. für die **nSAA/MAA genügt der Nachweis eines hypozellulären Knochenmarks** (DD: MDS)

Therapie der AA 2025

onkopedia

onkopedia leitlinien



Immunsuppression bei AA: **A C E**

hATG: ATGAM® 40 mg/kg KG/Tag (4d); rATG Lymphoglobulin® 2,5-3,5(3,75) mg/kg KG/Tag (5d)

Tag 1-4 (5)

Prednison: 1 mg/kg KG/Tag

Tag 1-14

Ausschleichen bis Tag 28

CSA: Initial 5 mg/kg KG verteilt auf 2 Dosen/Tag , anzustrebende Talspiegel (100-150(200) ng/ml)

Therapiedauer mindestens (6-) 12 Monate (Fortsetzung abhängig vom Ansprechen)

Langsames Ausschleichen...

EPAG: 150 mg/Tag (idealerweise zur Nacht)

Therapiedauer 6 Monate (Fortsetzung abhängig vom Ansprechen)

Die Entwicklung von ATG

Appreciation

Bruno Speck



The sudden death of Bruno Speck has taken from us one of the most influential pioneers of clinical haematology of the past generation. His death has also robbed us of a kind

association with the Swiss Red Cross, he established a source of human antilymphocyte globulin from an immunised horse, called Volcano. ALG from Volcano was used

association with the Swiss Red Cross, he established a source of human antilymphocyte globulin from an immunised horse, called Volcano. ALG from Volcano was used in the first formal trials of ALG in the treatment of severe aplastic anaemia, again typically an international collaboration between Basle, Leiden and Paris. The result of this study showed unequivocally that treatment with ALG greatly improved the survival and remission rate in severe acquired aplastic anaemia from about a one in 10 chance of surviving 1 year to more than 50%.

set up an animal model, benzene-induced aplasia in rabbits, to study the effect of antilymphocyte globulin and haplo-identical marrow on recovery from the aplastic phase. In

pathogenesis and treatment of aplastic anaemia and the Sam Salvatore Foundation Award in 1987. Bruno always made serious and perspicacious contri-

Acta haemat. 55: 129-139 (1976)

Autologous Marrow Reconstitutions in Severe Aplastic Anaemia after ALG Pretreatment and HL-A Semi-Incompatible Bone Marrow Cell Transfusion¹

M. JEANNET, B. SPECK, A. RUBINSTEIN, B. PELET, M. WYSS and
H. KUMMER

Transplantation Immunology Unit, Division of Immunology and Allergy, and Department of Paediatrics, University Hospital, Geneva; Division of Haematology, University Hospital, Basel, and Department of Paediatrics, University Hospital, Bern

Key Words. Antilymphocyte globulin · Aplastic anaemia · Marrow reconstitution (autologous)

Abstract. Three consecutive patients considered to have severe aplastic anaemia were given 100-160 mg/kg antilymphocyte globulin followed by an infusion of $2-3.8 \times 10^6$ nucleated marrow cells from haplotype-identical, MLC-positive family donors. All patients achieved marrow reconstitutions lasting now 2-3½ years. No clear engraftment could be established and no graft-versus-host reaction was assumed that these patients had some normal pluripotent stem cells which proved to be able of endoreduplication and of good self-conditioning and allogeneic marrow transfusion.

Acquired aplastic anaemia (AA) is a poorly understood disorder with a bad prognosis [1-6]. Several aetiological factors have been implicated in the disorder, in particular failure of the haemopoietic stem cells, and potentially a failure of the bone marrow matrix, and potentially a failure of the regulatory factors which regulate haemopoiesis [6].

Treatment with anabolic steroids and glucocorticoids improved supportive care with antibiotics, platelet transfusions have not markedly improved the prognosis [1-5]. Marrow grafting after conditioning with high doses of

¹ Supported by Swiss National grants for Scientific Research 3.0550.73 and the Swiss Cancer League FOR 007.Ak 72.

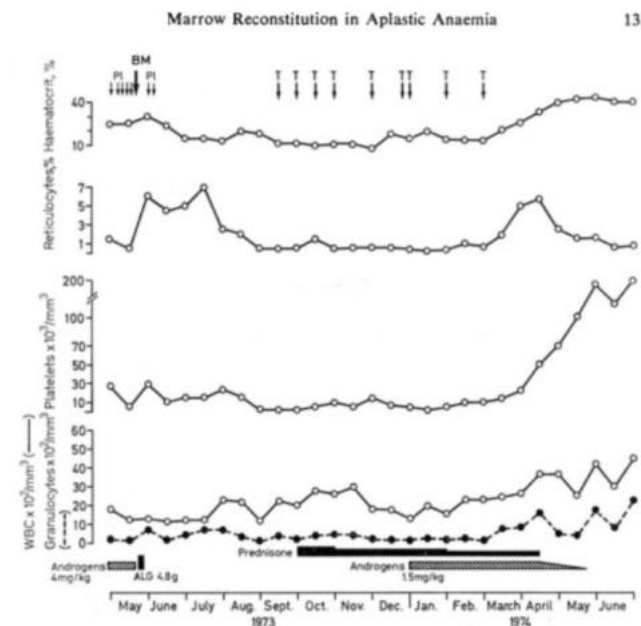
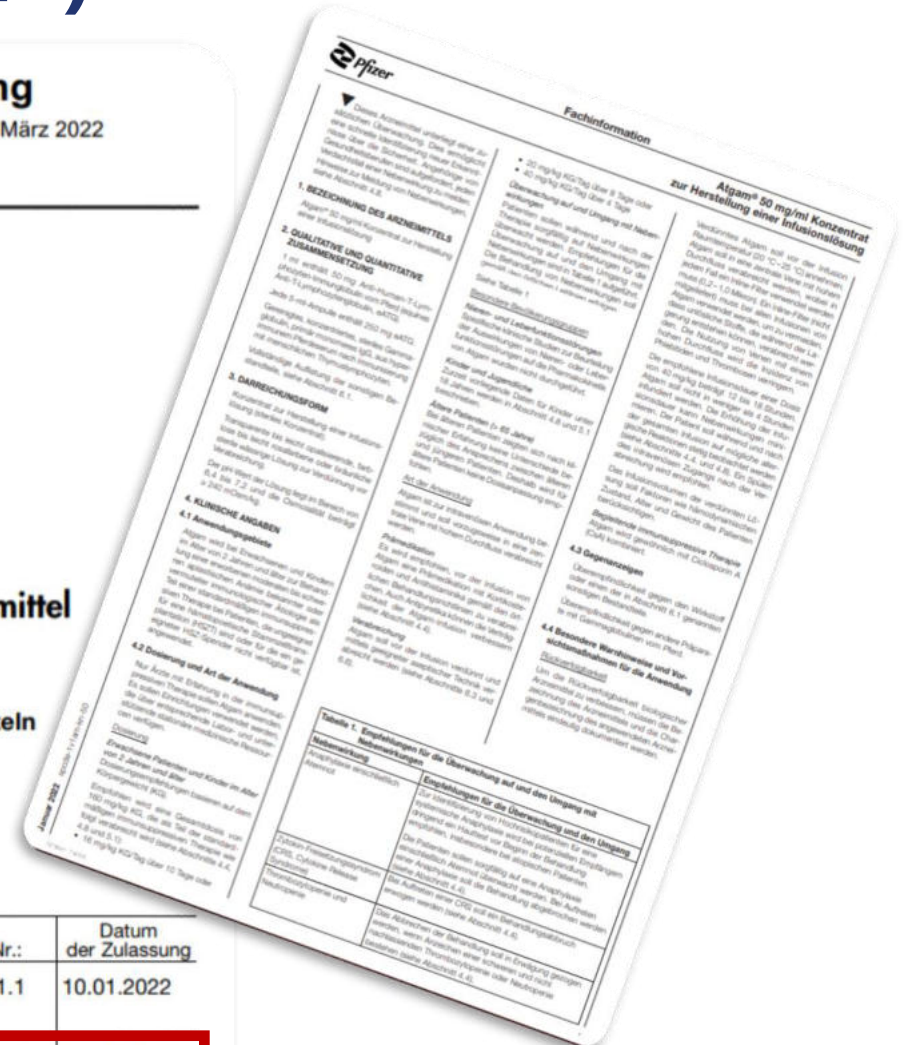
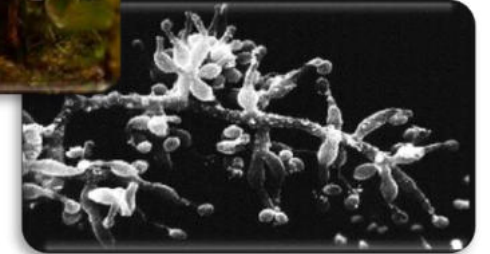
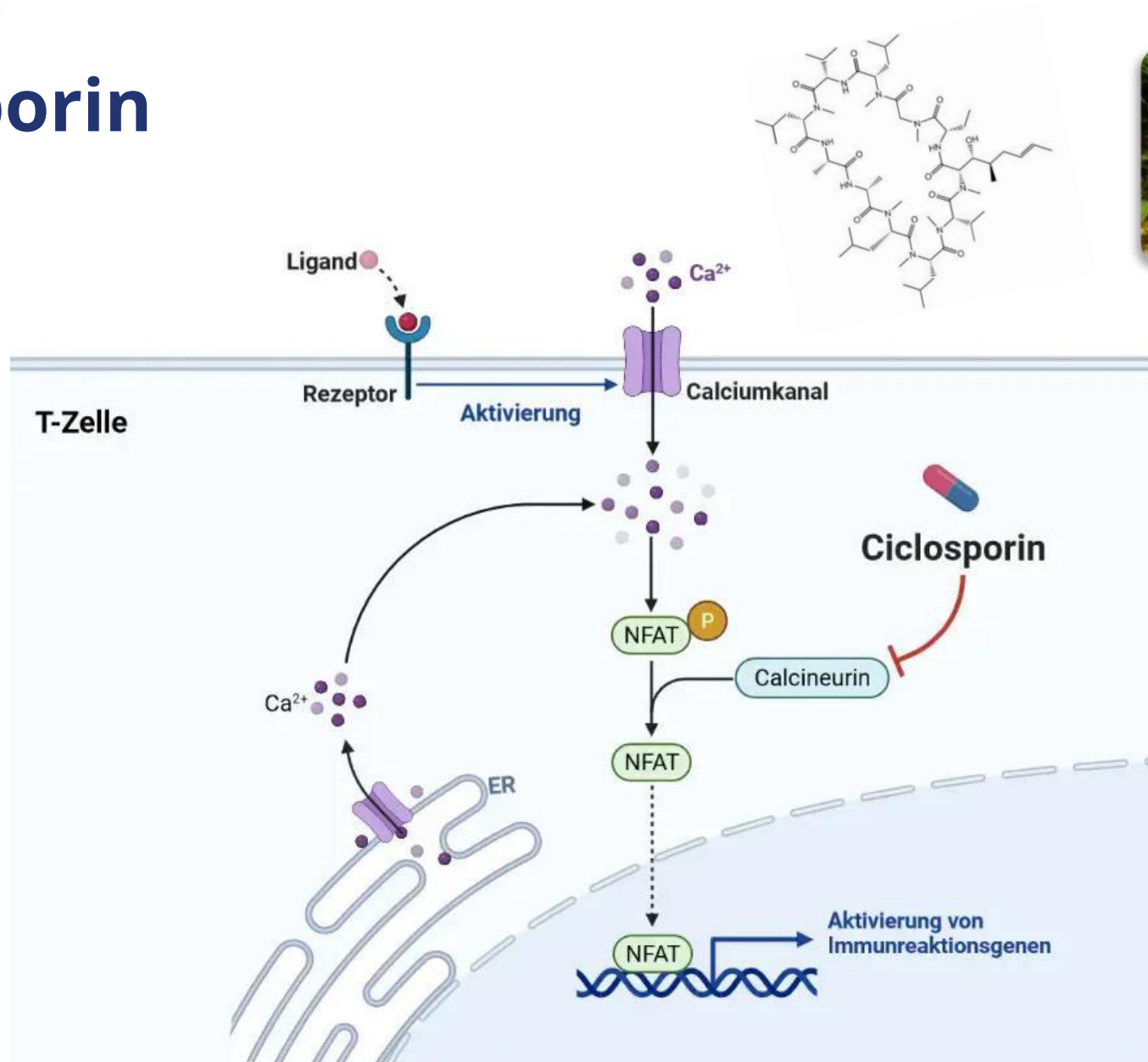


Fig. 3. Haematological events in case 3. BM = Bone marrow transfusion (1.5×10^6 cells); PI = platelet transfusion; T = red cell transfusion.



Ciclosporin



Ciclosporin: Nebenwirkungen

- Infektneigung
- **Erhöhung des Blutdrucks**
- **Verschlechterung der Nierenfunktion** (Kreatinin)
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- **Kopfschmerzen**, Schlaflosigkeit und Unruhe
- Elektrolytentgleisungen: **Hypomagnesiämie**
- **Erhöhung der Blutfette**
- **Haarwuchs** (bei Frauen Bartwuchs = Hypertrichose)
- **Zahnfleischwucherungen** (Gingivahyperplasie)
- Leberschädigungen
- Akne
- **Ödeme**, Gewichtszunahme
- **Langzeitanwendung: Malignome**



**Ziel-Talspiegel:
100-150(200) ng/ml**

↑ Nebenwirkungen

↓ unzureichende Wirkung



Ciclosporin: Interaktionen

↑ CSA -Talspiegel

Allopurinol

Amiodaron

Calcium-Antagonisten

- Diltiazem, Nicardipin und Verapamil

orale Kontrazeptiva

Makrolid-Antibiotika

- Erythromycin und Clarithromycin

-außer Azithromycin

Azole

- Voriconazol, Fluconazol, etc.

Grapefruitsaft

↓ CSA -Talspiegel

Carbamazepin

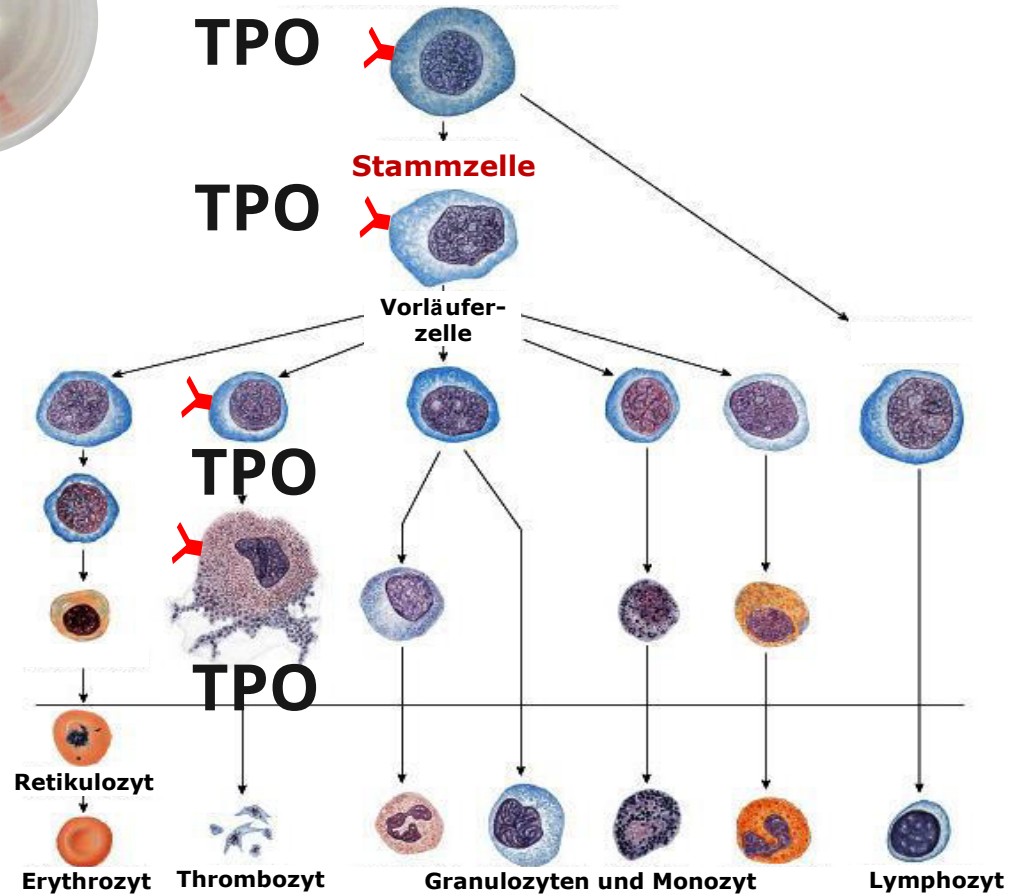
Phenytoin

Rifampicin

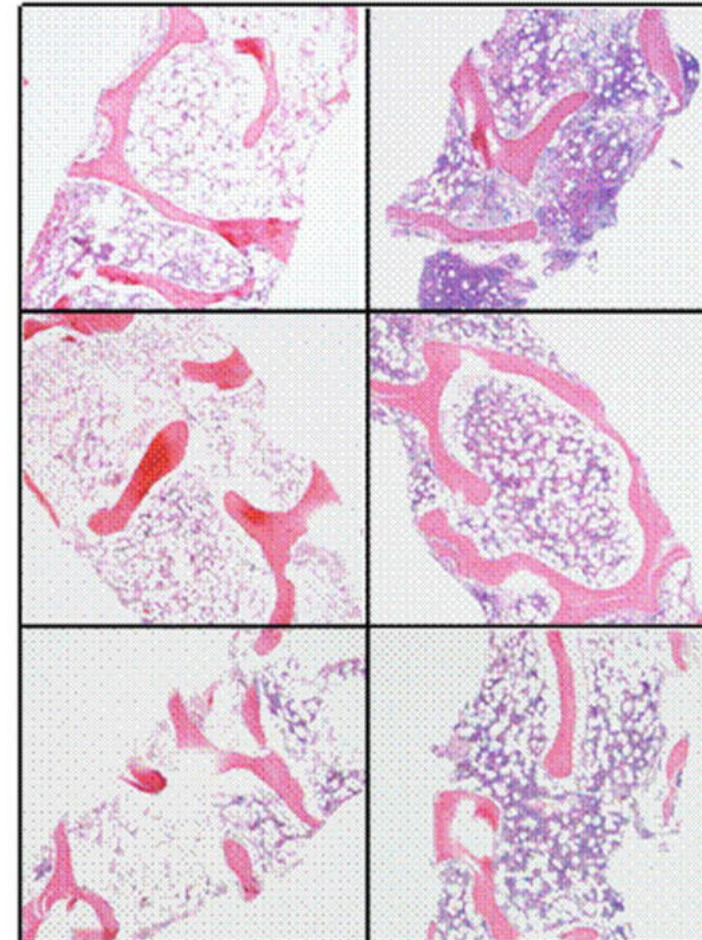
Johanniskraut



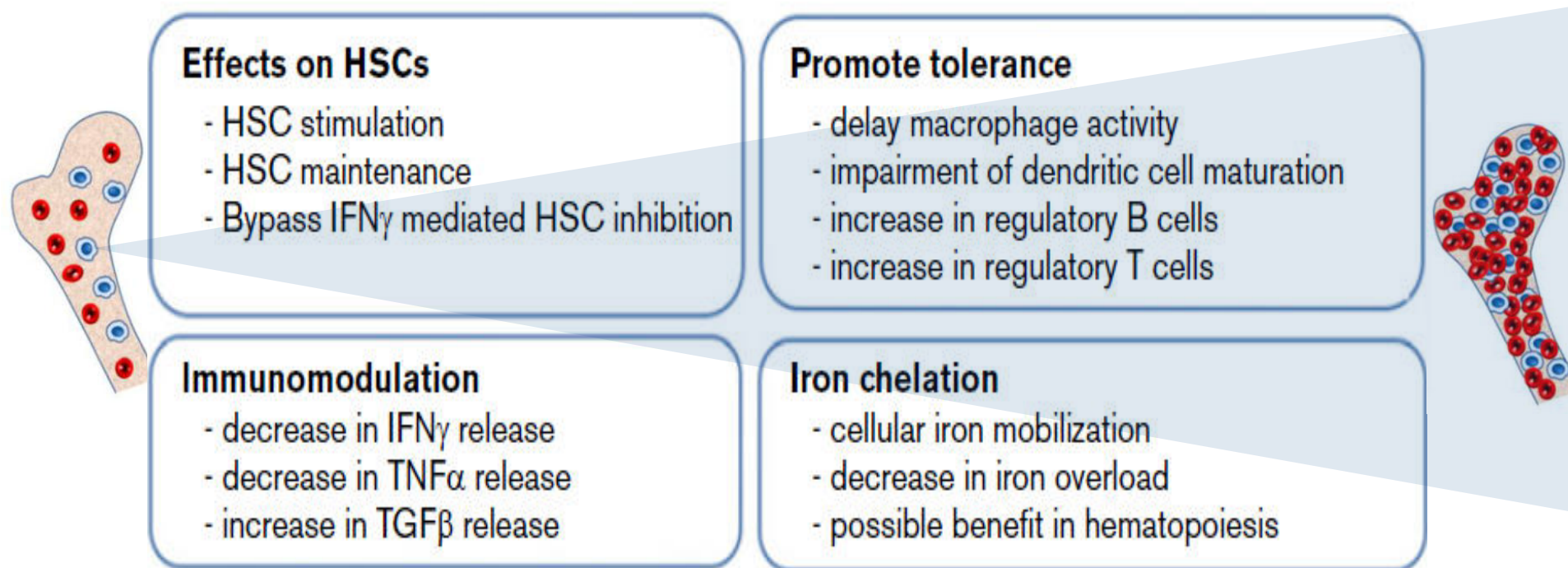
Eltrombopag bei AA



Vor Therapie **Nach Therapie**



Wirkungsweise von Eltrombopag



Eltrombopag

Eltrombopag kann generell vor, während oder auch nach einer Mahlzeit eingenommen werden (**am besten vor dem Zubettgehen**).

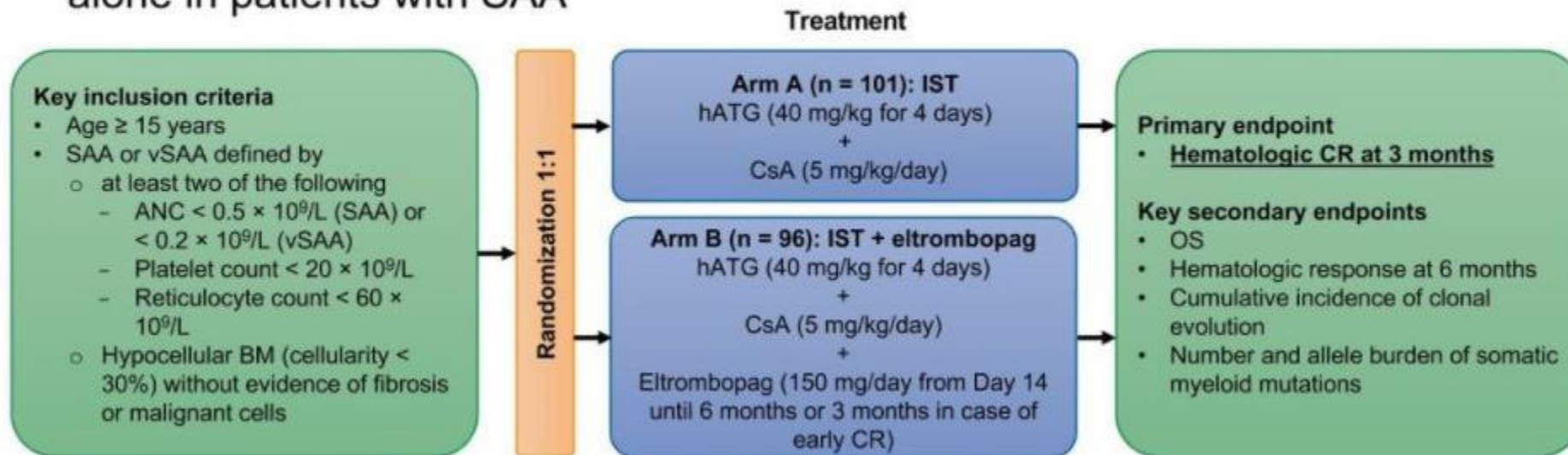
Aber auf Speisen, Getränke oder Arzneimittel mit einem **hohen Calcium / Mineralstoffgehalt verzichten**, wegen **verminderter Resorption** von Eltrombopag (**Komplexbildung**)!



RACE-Studie

A prospective **R**andomized multicenter study comparing **h**ATG + **C**sA with or without **E**ltrombopag as front-line therapy for severe aplastic anemia patients.

- The **RACE trial** is an investigator-driven, open-label, phase 3, randomized trial comparing the combination of hATG, CsA, and eltrombopag with IST alone in patients with SAA



RACE-Studie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 6, 2022

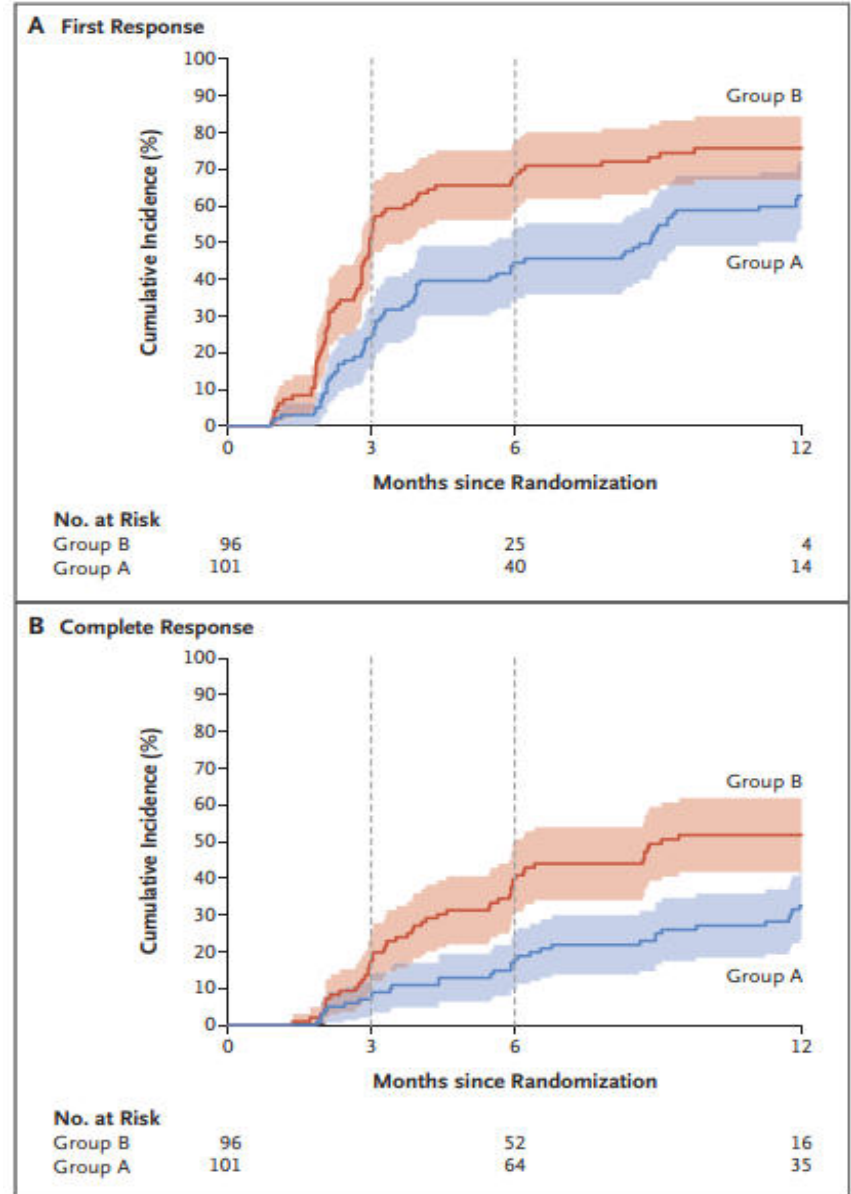
VOL. 386 NO. 1

Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia

R. Peffault de Latour, A. Kulasekararaj, S. Iacobelli, S.R. Terwel, R. Cook, M. Griffin, C.J.M. Halkes, C. Recher, F. Barraco, E. Forcade, J.-C. Vallejo, B. Drexler, J.-B. Mear, A.E. Smith, E. Angelucci, R.A.P. Raymakers, M.R. de Groot, E. Daguindau, E. Nur, W. Barcellini, N.H. Russell, L. Terriou, A.-P. Iori, U. La Rocca, A. Sureda, I. Sánchez-Ortega, B. Xicoy, I. Jarque, J. Cavenagh, F. Sicre de Fontbrune, S. Marotta, T. Munir, J.M.L. Tjon, S. Tavitian, A. Praire, L. Clement, F. Rabian, L. Marano, A. Hill, E. Palmisani, P. Muus, F. Cacace, C. Frieri, M.-T. van Lint, J.R. Passweg, J.C.W. Marsh, G. Socié, G.J. Mufti, C. Dufour, and A.M. Risitano, for the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*

Response (PR/CR)	hATG/CsA		rATG/CsA		P Value
	(n = 49) n (%)	95% CI	(n = 18) n (%)	95% CI	
at 3 mo	30 (61.2)	46.2-74.8	6 (33.3)	13.3-59.0	0.04
at 6 mo	37 (75.5)	61.1-86.7	8 (44.4)	21.5-69.2	0.02

Alashkar et al., *Eur J Haematol.* 2019;103:18-25.



Wie verhalte ich mich RICHTIG bei Infektionen?



- **Bei Fieber** (Körpertemperatur über 38°C über eine Stunde bzw. einmalig über 38,3 °C)



sofort zum Arzt bzw. Notaufnahme!
Ambulanz: 0201-723-5136
Station WTZ2: 0201-723-6121

- **Schnelle Diagnostik und Therapie einer möglichen Blutvergiftung** entscheidend!
- **Keine alleinige Einnahme von Schmerzmitteln/Fiebersenkern** (Novaminsulfon, **Paracetamol**: Hierunter wird das Fieber nur verschleiert, die bakterielle Infektion aber nicht behandelt (auch durch **Steroide**!)

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

16. Essener Patienten- und Angehörigenseminar

16. Essener Patientenseminar PNH/AA 2025



lichterzellen
Stiftung zur Hilfe bei PNH/AA

