

[Daran zu denken reicht schon ...](#)

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Rudolf Benz^a, Georg Stüssi^b, Bernhard Gerber^{b,c}

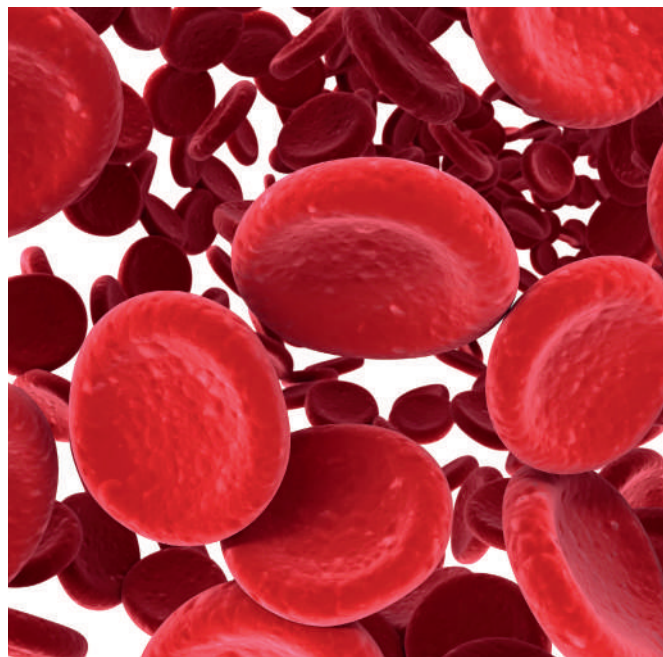
^a Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Kantonsspital Münsterlingen; ^b Servizio di Ematologia, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Bellinzona; ^c Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital Zürich

Trotz Seltenheit der Erkrankung ist bei Coombs-negativer Hämolyse, Zytopenien, unklaren abdominalen Beschwerden und Thrombosen an eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie zu denken. Fortschritte in Diagnostik und Therapie haben die Behandlung von Betroffenen in den letzten Jahren grundlegend verändert.

Einleitung

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist wahrscheinlich vielen Lesern aus dem Studium noch in vager Erinnerung als Krankheit, die so selten ist, dass man sie eigentlich gleich wieder vergessen kann. Tatsächlich ist die Inzidenz der Krankheit so gering, dass man im gesamten Berufsleben als Hausarzt möglicherweise nie einen solchen Fall zu Gesicht bekommen wird. Allerdings haben sich die diagnostischen und therapeutischen Mittel in den letzten Jahren so grundlegend geändert, dass heute Patienten mit PNH sehr effizient geholfen werden kann und sowohl das Gesamtüberleben als auch die Lebensqualität dieser Patienten fundamental verbessert werden konnten. Die klinischen Manifestationen der PNH sind sehr vielfältig, weshalb die Krankheit nicht immer leicht zu diagnostizieren ist. In diesem Artikel versuchen wir, die unterschiedlichen Manifestationen anhand von zwei klinischen Fallbeispielen und danach einige wichtige Aspekte in der Diagnostik und Therapie der PNH aufzuzeigen.

Die PNH ist eine sehr seltene, erworbene klonale Erkrankung der hämatopoietischen Stammzellen, die mit einer Inzidenz von etwa einem Fall pro Million pro Jahr auftritt. Die Prävalenz der Erkrankung beträgt ca. 16 Fälle/1 Million Einwohner. Ohne Therapie wurde eine mittlere Überlebenszeit von zehn Jahren beschrieben [1]. Die Erkrankung wurde 1882 erstmals umfassend von Strübing aus Greifswald in der *Deutschen Medizinischen Wochenschrift* beschrieben [2]. Der rein deskriptive Name wird der Krankheit und der in der Zwischenzeit bekannten Pathophysiologie aber nicht gerecht. Es handelt sich um einen dreifachen Misnomer: Die Erkrankung verläuft nicht anfallsartig, es handelt sich um eine kontinuierliche Hämolyse. Die Hämolyse ist



auch nicht auf die Nacht beschränkt, der dunkle Morgenurin erklärt sich durch die längere Persistenz des Urins in der Blase mit Absinken des pH. Die dritte Fehlbezeichnung ist, dass alle Patienten eine Hämoglobinurie aufweisen müssen. Diese wird aber nur etwa bei einem Drittel der Patienten beobachtet [3].

Pathophysiologie

Die wichtigste pathophysiologische Veränderung bei Patienten mit einer PNH ist das Fehlen des Glycosyl-Phosphatidylinositol(GPI)-Ankers, der verschiedene Proteine an der Oberfläche von Körperzellen bindet [4, 5]. Dieses Fehlen ist durch eine Mutation im PIG-A-Gen verursacht. Da es sich um eine erworbene genetische



Rudolf Benz

Veränderung handelt, sind meist nicht alle Zellen im Knochenmark betroffen. Das Ausmass kann von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein, was auch teilweise die grossen Unterschiede der Krankheitsaktivität erklären kann. Der Krankheitsanteil kann sich im einzelnen Patienten auch im Verlauf der Zeit ändern, weshalb eine regelmässige Kontrolle des PNH-Klones absolut notwendig ist.

Fallbeispiel 1

Bei einem 41-jährigen Mann bestehen seit einigen Jahren Bauchschmerzen und ein Blähungsgefühl. Es erfolgten wiederholt auch gastroenterologische Abklärungen. Es konnte aber keine Ursache der Beschwerden gefunden werden. In einer CT-Untersuchung wurde eine enge Stelle im Darm beschrieben, diese wurde aber nicht operativ angegangen. Der Patient wird schliesslich während eines Auslandsaufenthaltes im dortigen Spital wegen Nausea, Erbrechens, flüssigen Stuhls, Schüttelfrost und Fieber notfallmässig beurteilt. Die Blutwerte sind wie folgt: Leukozyten 2,97 G/l, Hämoglobin 112 g/l, Thrombozyten 118 G/l, LDH 1355 U/l, CRP 5,2 mg/l. Bei milder Panzytopenie, normalem Differentialblutbild, LDH-Erhöhung und dunklem Urin mit Hämoglobinurie wird unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik der Verdacht auf eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) gestellt (Abb. 1). Die Diagnose kann mittels Flowzytometrie bestätigt werden (Abb. 2).

Für den Phänotyp der Krankheit sind vor allem das Fehlen des «decay-accelerating factor» (DAF, CD55) und

des «membrane inhibitor of reactive lysis» (MIRL, CD59) auf Erythrozyten von entscheidender Bedeutung. Beide Proteine sind natürliche Komplementinhibitoren, deren physiologische Rolle es ist, spontan aktiviertes Komplement zu inaktivieren. Bei Fehlen dieser Proteine auf den Erythrozyten kommt es zu einer unkontrollierten, Komplement-vermittelten Hämolyse und zur intravasalen Freisetzung von Hämoglobin. Intravasales Hämoglobin wird physiologischerweise durch Haptoglobin gebunden und somit inaktiviert. Wenn das Haptoglobin aufgebraucht ist, akkumuliert das freie Hämoglobin im Blut und wird in der Folge über die Nieren ausgeschieden. Diese Hämoglobinurie ist für den morgendlichen dunklen Urin verantwortlich, tritt aber bei Weitem nicht bei allen Patienten auf. Die Dunkelfärbung des Urins kann auch von Tag zu Tag variieren (Abb. 1).

Das intravasale Hämoglobin ist der zentrale pathophysiologische Mechanismus der PNH. Es führt zu einem Abbau von Stickstoff-Monoxid (NO) und damit zu einer vermehrten Aktivität der glatten Muskulatur. Dadurch sind die klinisch häufig sehr störenden Spasmen zu erklären, die zu Schluckbeschwerden, Bauchschmerzen und zu einer erektilen Dysfunktion führen können. Die chronische Erhöhung des Gefässstonus verursacht längerfristig eine Hypertonie des grossen und kleinen Kreislaufs. Ebenfalls ist das freie Hämoglobin mit dem gebundenen Eisen neben dem erhöhten Gefässstonus ein Hauptfaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz.

Fallbeispiel 2

Bei einer 25-jährigen Patientin wird in der 38. Schwangerschaftswoche wegen Verdachts auf ein HELLP («hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count»)-Syndrom bei hämolytischer Anämie und Thrombozytopenie eine Notfallsectio durchgeführt. Die Leukozytenzahl ist normal, die Thrombozyten 46 G/l und das Hämoglobin 107 g/l bei einem MCV von 112 fl. Nach der Geburt erholt sich die Patientin kaum und ist anhaltend sehr müde. Es persistierte eine Coombs-negative hämolytische Anämie mit einer Hämoglobinkonzentration um 105 g/l. Eine erste Knochenmarkpunktion ein Jahr später ergibt den Verdacht auf ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS). Eine Knochenmark-Repunktion ein halbes Jahr später lässt die Diagnose eines MDS zwar nicht mehr zu, in der Flowzytometrie (FLAER-Analyse) findet sich aber ein deutlicher PNH-Klon (95%) (Abb. 1 und 2).

Thromboembolische Ereignisse sind die wichtigste klinische Manifestation der PNH und machen den Hauptanteil der erhöhten Morbidität und Mortalität aus. Die PNH ist einer der stärksten thromboembolischen Risikofaktoren. Die Pathophysiologie der erhöhten Thromboseneigung ist noch ungeklärt. Komplement, Gerinnungsfaktoren, Zellfragmente und fehlende Oberflächenantigene können eine Rolle spielen (Abb. 3).

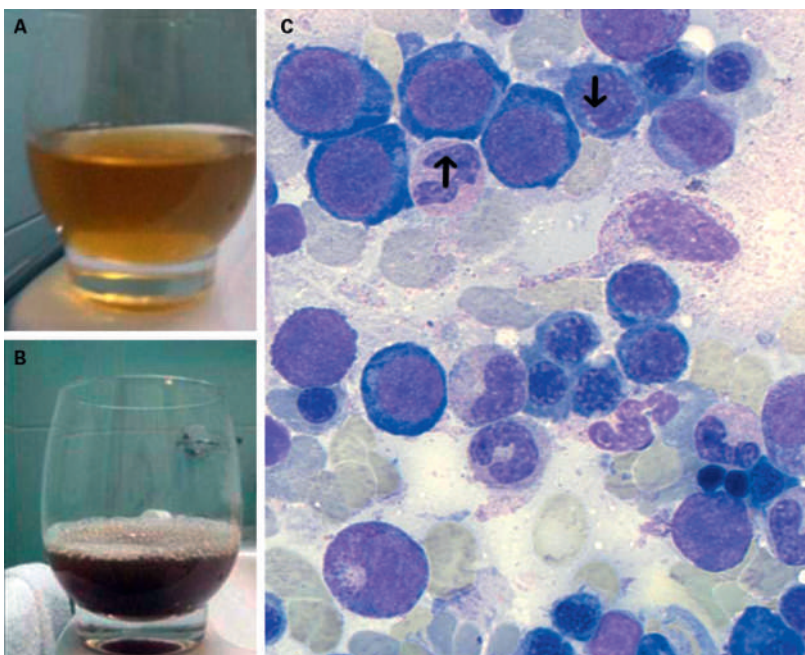


Abbildung 1: Klinische Bilder und Knochenmark.

A: Urinprobe des Patienten in einem asymptotischen Intervall. **B:** Urinprobe des Patienten zum Zeitpunkt verstärkter hämolytischer Aktivität. **C:** Knochenmarkszytologie mit gesteigerter Zellularität und eindrücklich vermehrter Erythropoiese mit Linksverschiebung der Ausreifung mit zahlvermehrten makroblastär veränderten Proerythroblasten (Pfeil).

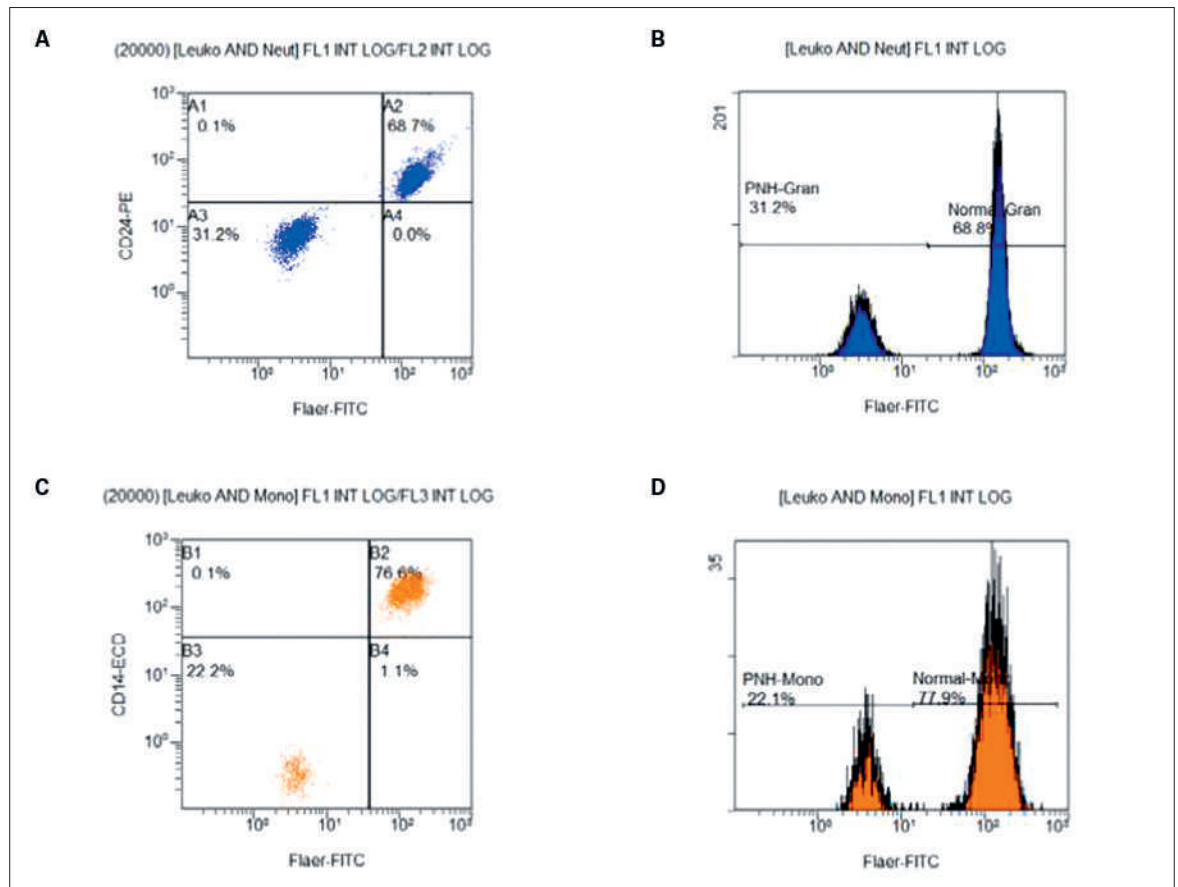


Abbildung 2: Flowzytometrie aus peripherem Blut eines Patienten mit PNH-Klon.

Multiparametrische flowzytometrische Untersuchung aus peripherem Blut. Gesunde Neutrophile Granulozyten exprimieren an ihrer Oberfläche das GPI-Anker-gebundene CD24, gesunde Monozyten das ebenfalls GPI-Anker-gebundene CD14. FLAER bindet direkt an den GPI-Anker von Neutrophilen Granulozyten und Monozyten.

A (Scattergramm): 31,2% der Neutrophilen Granulozyten zeigen an der Oberfläche weder CD24 noch den GPI-Anker und entsprechen der PNH-Klonegröße. **B** (Histogramm): 31,2% der Neutrophilen Granulozyten sind FLAER-negativ. **C** (Scattergramm): 22,2% der Monozyten exprimieren an ihrer Oberfläche weder CD14 noch den GPI-Anker und entsprechen der PNH-Klonegröße. **D** (Histogramm): 22,1% der Monozyten sind FLAER-negativ.

Abkürzungen: PNH = paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; GPI = Glycosyl-Phosphatidylinositol; FLAER = Fluoreszenz-Aerolysin.

Thrombosen können im arteriellen und venösen Schenkel auftreten, sind oft in atypischer Lokalisation und werden auch unter suffizienter Antikoagulation beobachtet. Die häufigsten thromboembolischen Ereignisse an atypischer Lokalisation finden sich im Gastrointestinaltrakt (Budd-Chiari-Syndrom, Leberventhrombosen) sowie im Zentralnervensystem (Sinusvenenthrombosen).

Klinik und Diagnostik der PNH

Durch die bessere Erfassung der PNH-Patienten in Registern ist das Ausmass der Klinik besser bekannt [6]. Im Vordergrund stehen bei 60–80% der erkrankten Patienten Müdigkeit, Kopfschmerzen und Dyspnoe. Diese Symptome treten unabhängig von der Grösse des PNH-Klons auf. Weiter können abdominale Beschwerden bei etwa der Hälfte der Patienten beobachtet

werden, während erektile Dysfunktion und Thoraxschmerzen bei 40% vorliegen. Schluckbeschwerden werden bei bis zu 30% beobachtet, und die Nierenfunktion ist bei 14% der Patienten eingeschränkt. Abhängig vom Ausmass der Hämolyse sind Hämolysezeichen wie Hämoglobinurie und Sklerenikterus zu beobachten. Die Tabelle 1 zeigt die Indikationen zur Suche eines PNH-Klons adaptiert nach den Onkopedia-Leitlinien [7]. Neben den oben beschriebenen Situationen sollte auch bei einer aplastischen Anämie oder bei einem hypoplastischen myelodysplastischen Syndrom und im Abklärungsprozess von persistierenden Zytopenien ein PNH-Klon gesucht werden. In einzelnen Fällen sollte eine PNH auch bei rezidivierenden Bauchschmerzen oder Dysphagien, insbesondere im Zusammenhang mit einer Hämolyse, gesucht werden.

Obwohl die PNH, wie ausgeführt, für venöse Thrombosen und vereinzelt auch arterielle Ereignisse [8] verant-

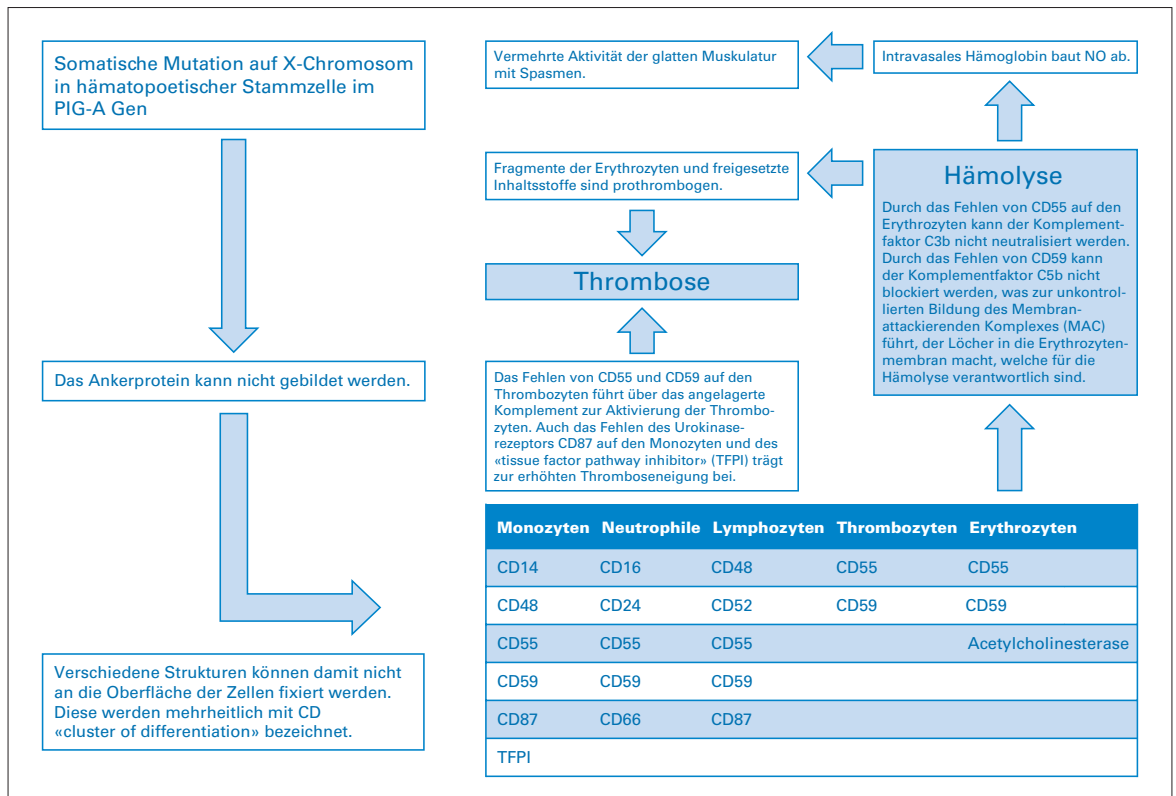


Abbildung 3: Zusammenfassung der Pathogenese und der daraus folgenden zentralen, klinischen Zeichen.

wortlich sein kann, besteht bei typischen, idiopathischen Venenthrombosen keine Indikation für eine routinemässige Suche eines PNH-Klons [9]. Bei Sinusvenenthrombosen und Abdominalvenenthrombosen kann aber eine PNH beobachtet werden, so dass eine Suche in unklaren Einzelfällen Sinn machen kann [10]. Gerade in der Abklärung zerebraler arterieller und venöser Ereignisse ist die Magnetresonanztomographie (MRT) seit langem der Goldstandard. Eine neuere Arbeit konnte bei abdominalen Beschwerden und Vorliegen einer PNH mittels MRT signifikante Perfusionsunter-

schiede im Dünndarm nachweisen [11]. Verschiedene Anwendungen sind in Zukunft vorstellbar. So könnten gerade Patienten mit Niereninsuffizienz, die bei der PNH gehäuft vorkommt, ohne Kontrastmittel-verstärkte Computertomographie (CT) eine aussagekräftige Diagnostik erhalten. Bei Neudiagnosen mit isolierten Abdominalbeschwerden könnte eher zwischen funktionellen und ischämischen Ursachen unterschieden werden und vor respektive nach Beginn einer Therapie der Effekt auf die Perfusion im Dünndarm direkt dargestellt werden.

Tabelle 1: Indikationen für die Suche nach einem PNH-Klon, adaptiert nach den Onkopedia-Leitlinien [7].

Erworbene, Coombs-negative hämolytische Anämie (ohne Zeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie)
Intravasale Hämolyse (Haptoglobin nicht nachweisbar, Hämoglobinurie, erhöhtes freies Plasmahämoglobin)
Thrombosen, mit mindestens einem der folgenden Kriterien:
• «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
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) insbesondere bei hypoplastischem Myelodysplastischem Syndrom
Zeichen rezidivierend auftretender abdominaler Schmerzkrise unklarer Genese oder Dysphagie, insbesondere bei gleichzeitiger Hämolyse

Abkürzungen: PNH = paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; LDH = Lactatdehydrogenase; WPSS = WHO classification-based Prognostic Scoring System.

Tabelle 2: Klinische Zeichen der PNH und empfohlene Abklärung.

Klinisches Zeichen	Für die PNH typisches Labor	Weitere Abklärung	PNH-Flowzytometrie
Müdigkeit	Anämie mit Coombs-negativer Hämolyse (erhöhte LDH, Retikulozyten und Bilirubin und erniedrigtes Haptoglobin) und weitere Zytopenien	Abklärung der Coombs-negativen Hämolyse	
Bauchschmerzen	Hämolytische Anämie und allenfalls weitere Zytopenien. Labor ansonsten unspezifisch. Allenfalls erhöhtes Lactat	Weiterabklärung mittels Ultraschall, CT oder MRT zur Thrombose- und Ischämiesuche.	
Atypische Thrombosen	Im Blutbild Zytopenien, insbesondere eine Anämie	Ultraschall, CT oder MRT zur Suche von Thrombosen. Blutbild mit Retikulozyten	
Blutungen	Thrombozytopenie und weitere Zytopenie, insbesondere Hämolysezeichen	Quick, aPTT und allenfalls weitere Gerinnungsparameter	
Infekte	Neutropenie und hämolytische Anämie	Infektfokussuche, CRP und weitere mikrobiologische Untersuchungen	

Abkürzungen: PNH = paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; LDH = Lactatdehydrogenase; CT = Computertomographie; MRT = Magnetresonanztomographie; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; CRP = C-reaktives Protein.

Der wichtigste diagnostische Schritt ist daher, an die PNH zu denken. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Vielzahl klinischer Manifestationen ist dies nicht immer einfach (Tab. 2). Bei Verdacht auf eine PNH sollte eine klinisch manifeste Hämolyse gesucht werden. Ein Coombs-Test zum Ausschluss einer immunmedierten Hämolyse sowie eine Handdifferenzierung zum Ausschluss von Fragmentozyten sollten in jedem Fall veranlasst werden.

Die exakte Diagnose eines PNH-Klons kann mittels Immunphänotypisierung mit grosser Sensitivität und Spezifität schnell, zuverlässig und kostengünstig gestellt werden. Aus diesem Grund haben genetische Untersuchungen im klinischen Alltag bei dieser Erkrankung keine Bedeutung. Bei der Diagnosestellung macht man sich das Fehlen einzelner Oberflächenproteine zunutze, die normalerweise mittels GPI-Anker an die Zelloberfläche gebunden sind. Da der GPI-Anker eine grundlegende Struktur für die Bindung von Proteinen an der Zelloberfläche ist, fehlen diese nicht nur auf den Erythrozyten, sondern auf den meisten Blutzellen. Man kann deshalb den PNH-Klon auch in Monozyten und Granulozyten suchen. Im Vergleich zu gesunden Personen fehlt auf den Monozyten CD14 und auf den neutrophilen Granulozyten CD24. Auf den Erythrozyten fehlen CD55 und CD59. Der Test mit attenuiertem Aerolysin, das spezifisch an den GPI-Anker bindet, kann die Zellgruppe am genauesten erfassen (Fluoreszenzaerolysin, FLAER) (Abb. 2) [12].

Therapie

Wenn eine PNH diagnostiziert wird, richtet sich die Therapie nach der Klinik. Bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem Nachweis eines PNH-Klons muss nicht zwingend eine Therapie erfolgen. Auch bei einem asymptomatischen Patienten ohne Thromboembolien, mit sehr milder, klinisch kompensierter Hämolyse

und tiefer Lactatdehydrogenase (LDH) kann mit einer Therapie zugewartet werden. Diese Patienten müssen aber engmaschig kontrolliert werden.

Bei symptomatischer PNH sollte jedoch möglichst rasch eine Therapie mit Eculizumab (Soliris®) begonnen werden. Eculizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Komplementaktivierung und somit die Hämolyse blockiert. Nach einer initial wöchentlichen Gabe wird das Medikament alle zwei Wochen intravenös in einer Infusion von ca. 45 Minuten verabreicht. Die vor der Einführung von Eculizumab angewandte alleinige symptomatische Therapie mit Transfusionen und Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei Thrombosen ist in Anbetracht der schwerwiegenden Komplikationen, die im Rahmen der PNH auftreten können, in den Hintergrund gerückt.

Die Therapie mit Eculizumab hat die Behandlung von Patienten mit PNH grundlegend verändert, obwohl in der Cochrane-Analyse aufgrund der geringen Fallzahlen und der limitierten Studien keine Empfehlung für den Einsatz abgegeben wurde [13]. In allen Studien, aber auch im klinischen Alltag, erleben die Patienten eine ausgeprägte und sofortige Verbesserung ihrer Lebensqualität. Insbesondere die PNH-assoziierten Symptome wie Müdigkeit, Schluckbeschwerden und Bauchschmerzen verbessern sich oft schon nach der ersten Verabreichung. Auch längerfristig hat Eculizumab die Komplikationen und systemischen Symptome deutlich gesenkt. Die Hämolyse nimmt in der Mehrheit der Fälle so weit ab, dass auf Transfusionen verzichtet werden kann und die Inzidenz von thromboembolischen Komplikationen unter Eculizumab-Therapie praktisch derjenigen der Normalbevölkerung entspricht [14]. Passend dazu kann unter etablierter Antikörpertherapie ein signifikanter Rückgang der Gerinnungsaktivierung festgestellt werden [15]. Durch die Reduktion der Thromboserate kann im Verlauf auch eine einmal etablierte Antikoagulation reevaluiert werden, wobei hier

klare Daten zur Sicherheit nach Absetzen einer Antikoagulation fehlen.

Da die Therapie mit Eculizumab aber äusserst teuer ist (464 000 CHF/Jahr reine Medikamentenkosten, Schweizer Arzneimittel-Kompendium), ist eine Standortbestimmung bei einem spezialisierten Arzt vor Therapiebeginn unabdingbar. Im Falle einer symptomatischen PNH und insbesondere von thromboembolischen Komplikationen sollte dies sehr rasch geschehen, da sich der klinische Zustand der Patienten bei unbehandelter PNH relativ rasch verschlechtern kann. Der Patient muss an einem Zentrum vorgestellt werden, damit eine Kostengutsprache für die Therapie beantragt und der Patient in ein schweizerisches PNH-Register aufgenommen werden kann. Die Aufnahme ins Register ist eine Vorgabe des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) zur systematischen Erfassung des Therapieerfolges und eine Voraussetzung für die Durchführung der Therapie.

Der Patient muss an einem Zentrum vorgestellt werden, damit eine Kostengutsprache für die Therapie beantragt und der Patient in ein schweizerisches PNH-Register aufgenommen werden kann.

Eculizumab inaktiviert den Komplementfaktor C5 und durchbricht somit die natürliche Komplementkaskade, die in der unspezifischen Infektabwehr von zentraler Bedeutung ist [17]. Erstaunlicherweise führt die Therapie mit Eculizumab kaum zu einer signifikant erhöhten Infektneigung, mit Ausnahme des deutlich erhöhten Risikos für eine Meningokokken-Infektion. Entsprechend sollten alle Patienten vor Therapiebeginn mit dem tetravalenten Meningokokken-Impfstoff geimpft werden. Der durch die *European Medicines Agency EMA* zugelassene Impfstoff gegen Meningokokken B ist in der Schweiz noch nicht zugelassen, sollte aber, wenn verfügbar, auch in Betracht gezogen werden [18]. Eine Gonokokken-Infektion tritt sehr viel seltener auf [19]. Alle Patienten unter einer Behandlung mit Eculizumab müssen ein gegen Meningokokken wirksames Reserveantibiotikum zu Hause haben (z.B. Ciprofloxacin 750 mg). Patienten sollen sich bei Fieber mit ihrem Arzt in Verbindung setzen.

In Einzelfällen kann ein positiver monospezifischer DAT («direct antiglobulin test») für C3 während der Eculizumab-Therapie beobachtet werden, der sich durch die Blockade des Komplements ab C5 erklären lässt. Eculizumab blockiert den terminalen Anteil der Komplementkaskade ab C5. Die Faktoren, die früher in der Kaskade liegen – insbesondere der Komplementfaktor C3 –, bleiben aber weiter aktiv und lagern sich an der Oberfläche der Erythrozyten an. Bei etwa einem Drittel

der PNH-Patienten führt dies zu anhaltender Transfusionsbedürftigkeit, da die Milz die C3-beladenen Erythrozyten extravasal eliminiert, obwohl die intravasale Hämolyse durch Eculizumab deutlich verbessert wird [20].

In der Schwangerschaft und nach der Entbindung ist das Risiko für venöse Thrombosen per se erhöht. Bei PNH-Patientinnen steigt dieses noch zusätzlich stark an [21] und kompliziert eine Schwangerschaft um einen weiteren Faktor. Eine wirksame Therapie zur Verminderung dieses Risikos wäre daher wünschenswert, da die Diagnostik und Therapie von thrombotischen Ereignissen in der Schwangerschaft zusätzlich kompliziert ist. Obwohl der Einsatz von Eculizumab formal in der Schwangerschaft nicht zugelassen ist, wird er von allen Spezialisten empfohlen. Ein signifikanter Übertritt des Antikörpers in den kindlichen Kreislauf konnte nicht nachgewiesen werden [22, 23]. Auch bei Kindern ist das Medikament wirksam und sicher, wie in einer kürzlich durchgeführten Phase-I/II-Studie gezeigt werden konnte [24]. Eine Zulassung besteht aber weder für Kinder noch in der Schwangerschaft.

Etwa die Hälfte der Patienten mit Nachweis eines PNH-Klons zeigen eine begleitende hämatologische Erkrankung, wobei die aplastische Anämie (AA) mit Abstand die häufigste Krankheit ist (43,5% der gesamten Kohorte). Eine Erklärung für die Assoziation zur AA könnte in den fehlenden Antigenen der PNH-Zellen liegen, was einen immunologischen Angriff auf diese Zellen möglicherweise verhindert. Bei Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung mit Begleit-PNH-Klon wird die Therapie gemäss Richtlinien der jeweiligen hämatologischen Grundkrankheiten durchgeführt [16]. Das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie bei AA-Patienten mit nachgewiesenem PNH-Klon ist meist besser als bei Patienten ohne PNH-Klon [16]. In dieser Situation kann auch eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden, die bei Patienten mit alleiniger PNH im Allgemeinen nicht empfohlen wird [25], da sie mit einer sehr hohen peritransplantären Mortalität assoziiert ist.

Ausblick

Trotz Klärung der Entstehung der PNH fehlen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung umfassende Daten, die klarere Parameter für den Einsatz der äusserst teuren Therapie mit Eculizumab geben. Es ist daher zentral, dass die Krankheit bei Verdacht gesucht wird und Patientenfälle in zentralen Registern gemeldet und engmaschig durch einen mit der Krankheit vertrauten Arzt nachverfolgt werden. Ein solches Register ist bereits etabliert und wird in Zukunft hilfreich sein, um

Korrespondenz:
Dr. med. Rudolf Benz
Kantonsspital Münsterlingen
CH-8596 Münsterlingen
rudolf.benz[at]stgag.ch

Therapieindikationen noch besser zu stellen. Im Weiteren ist die Therapie zwar wirksam und ein grosser Fortschritt für die betroffenen Patienten. Als rein symptomatische Komplementinhibierung behandelt sie aber nicht die eigentliche Störung. Auch hier ist zu hoffen, dass in Zukunft mit den rasch wachsenden Möglichkeiten ein Weg für noch gezieltere Therapien gefunden werden kann.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

© Jezpe | Dreamstime.com

Literatur

- Hillmen P, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253–8.
- Strübing P. Paroxysmale Haemoglobinurie. *Dtsch med Wochenschr.* 1882;8(1):1–3.
- Dacie JV. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Sci Basis Med Annu Rev.* 1972;288–306.
- Devalet B, et al. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol.* 2015;95(3):190–8.
- Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014;124(18):2804–11.
- Schrezenmeier H, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922–9.
- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@view/html/index.html>
- Audebert HJ, et al. Cerebral ischemic infarction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria report of 2 cases and updated review of 7 previously published patients. *J Neurol.* 2005;252(11):1379–86.
- Lazo-Langner A, et al. Screening of patients with idiopathic venous thromboembolism for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones. *Thromb Res.* 2015;135(6):1107–9.
- Meppiel E, et al. Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(1):e362.
- De Cobelli F, et al. New Insights in Abdominal Pain in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A MRI Study. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122832.
- Borowitz MJ, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(4):211–30.
- Marti-Carvajal AJ, et al. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. 10: p. Cd010340.
- Hillmen P, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110(12):4123–8.
- Weitz IC, et al. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. *Thromb Res.* 2012;130(3):361–8.
- Kulagin A, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. *Br J Haematol.* 2014;164(4):546–54.
- McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs.* 2011;71(17):2327–45.
- Hellenbrand W, Koch J, Harder T, Bogdan C, Heininger U, Tenenbaum T, et al. Background Paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2015;58(11–12):1314–43. doi: 10.1007/s00103-015-2253-z.
- Hublikar S, Maher WE and Bazan JA. Disseminated gonococcal infection and eculizumab – a «high risk» connection? *Sex Transm Dis.* 2014;41(12):747–8.
- Risitano AM, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood.* 2009;113(17):4094–100.
- Gessori G, et al. Postpartum thrombotic complication in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(4):458–63.
- Vekemans MC, et al. Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on long-term eculizumab. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(4):464–6.
- Hallstensen RF, et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology.* 2015;220(4):452–9.
- Reiss UM, et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(9):1544–50.
- Peffault de Latour R, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2012;97(11):1666–73.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie ist eine Erkrankung, die sich typischerweise mit einer Coombs-negativen Hämolyse, Zytopenien, Thrombosen und Bauchschmerzen manifestiert.
- Trotz Seltenheit der Erkrankung lässt sie sich mittels Flowzytometrie sicher nachweisen oder ausschliessen.
- Die Therapie und Prognose haben sich seit der Einführung des Komplementantagonisten Eculizumab stark verbessert.