

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

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

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1 Zusammenfassung | 3 |
| 2 Grundlagen | 3 |
| 2.1 Definition und Basisinformation | 3 |
| 2.2 Epidemiologie | 4 |
| 2.3 Pathogenese | 4 |
| 4 Klinisches Bild | 4 |
| 4.1 Symptome | 4 |
| 4.1.1 Hämolyse und Hämoglobinurie | 4 |
| 4.1.2 Thrombophilie | 5 |
| 4.1.3 Sekundäre aplastische Syndrome bzw. AA-PNH-Syndrom | 5 |
| 4.1.4 Renale Manifestation | 6 |
| 4.1.5 Pulmonale Manifestation | 6 |
| 4.1.6 Unspezifische klinische Manifestationen | 6 |
| 5 Diagnose | 7 |
| 5.2 Diagnostik | 7 |
| 5.2.1 Erstdiagnose | 7 |
| 6 Therapie | 9 |
| 6.1 Therapiestruktur | 9 |
| 6.1.1 Supportive Therapie | 10 |
| 6.1.1.1 Allgemeines | 10 |
| 6.1.1.2 Steroide | 10 |
| 6.1.1.3 Antikoagulation | 10 |
| 6.1.1.4 Immunsuppressive Behandlung | 11 |
| 6.1.1.5 Komplementinhibition durch Eculizumab | 11 |
| 6.1.2 Potentiell kurative Therapie | 11 |
| 6.1.2.1 Allogene Stammzelltransplantation | 11 |
| 6.2 Therapiemodalitäten | 11 |
| 6.2.3 Medikamentöse Therapie | 11 |
| 6.2.3.1 Eculizumab | 11 |
| 6.3 Besondere Situationen | 13 |
| 6.3.1 Schwangerschaft | 13 |
| 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge | 13 |
| 9 Literatur | 14 |
| 11 Therapieprotokolle | 17 |
| 12 Studienergebnisse | 17 |
| 13 Zulassungsstatus | 17 |
| 14 Links | 18 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 15 | Anschriften der Verfasser | 18 |
| 16 | Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten..... | 19 |

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Stand: November 2017

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Jörg Schubert, Peter Bettelheim, Tim Henrik Brümmendorf, Britta Höchsmann, Jens Panse, Alexander Röth, Hubert Schrezenmeier, Georg Stüssi

Vorherige Autoren: Britta Höchsmann, Jens Panse

1 Zusammenfassung

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit sehr variabler klinischer Ausprägung. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation sowie eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastischer Anämie) reichen kann. Ursache der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist eine erworbene somatische Mutation im PIG-A-Gen auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks.

Die Therapie erfolgt symptom-orientiert. Bei asymptomatischen Patienten wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit prophylaktischer Antikoagulation. Bei symptomatischen Patienten führt die Behandlung mit dem monoklonalen Komplementinhibitor Antikörper Eculizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen zur signifikanten Reduktion der Symptomatik. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist die Überlebenszeit der symptomatischen PNH-Patienten heute deutlich verlängert.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

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

Die Geschichte der PNH reicht bis in 19. Jahrhundert zurück.

| | |
|-------------|--|
| 1882 | Erstbeschreibung durch Strübing am Fall eines 29-jährigen Patienten, der sich mit Abgeschlagenheit, Bauchschmerzen und intravasaler Hämolyse, insbesondere nach körperlicher Anstrengung und Alkoholexzess bei ihm vorgestellt hatte [1] |
| 1911 | Marchiafava und Micheli berichten über die hämolytische Anämie mit Hämoglobinurie |
| 1937 | Einführung des Säurehämolysetestes durch Ham [2] |
| 1954 | Nachweis der zentralen Rolle des Komplementsystems für die Pathophysiologie des PNH [3] |
| 1985 | Nachweis der Defizienz Komplement-regulierender Oberflächenmoleküle auf den pathologischen Zellen bei PNH [4] |

| | |
|-------------|--|
| 1992 | Nachweis des defekten Biosyntheseschritts als Grundlage für das Fehlen von GPI-verankerten Proteinen auf der Oberfläche GPI-defizienter Zellen [5] |
| 1993 | Nachweis einer somatischen Mutation im PIG-A-Gen von Blutzellen von Patienten mit PNH [6] |

2.2 Epidemiologie

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

2.3 Pathogenese

Grundlage der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist eine erworbene somatische Mutation im PIG-A-Gen in einer oder mehreren multipotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks [8, 9]. Da die Mutation erworben ist, sind nicht alle Stammzellen des Knochenmarks betroffen und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. Als weiterer pathophysiologischer Mechanismus wird ein Selektionsprozess, z.B. eine immun-mediierte Depletion GPI+, d.h. gesunder Stammzellen diskutiert, die zu einer konsekutiven, d.h. sekundären Anreicherung GPI-defizienter PNH-Stammzellen führt. Neuere Untersuchungen mittels „Next Generation Sequencing“ haben darüberhinaus ergeben, dass der Mechanismus der klonalen Expansion deutlich komplexer ist. So konnten in den meisten PNH-Patienten neben der charakteristischen PIG-A Mutation weitere somatische Mutationen ähnlich wie bei MDS und AML gefunden werden. Untersuchungen zu der Verteilung dieser Mutationen in den einzelnen Klonen haben gezeigt, dass beim Bild einer hämolytischen PNH eine komplexe klonale Hierarchie vorliegt [10]. Die Folge der charakteristischen GPI-Defizienz auf der Mehrzahl der peripheren Blutzellen ist ein Fehlen von sogenannten Complement-inaktivierenden Proteinen, insbesondere auf der Oberfläche von Erythrozyten. Hier sind insbesondere CD55 der sogenannte „Decay accelerating factor (DAF)“ bzw. CD59, der „Membrane-Inhibitor of reactive lysis (MIRL)“ [11] zu nennen. Bei Komplementaktivierung sind somit die Erythrozyten aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembran-verankerten Molekülen sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse. Da nahezu alle PNH-spezifischen Symptome bei einem isolierten CD59-Defekt beschrieben sind, kommt hierbei dem CD59-Molekül die entscheidende Rolle zu [12].

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

4.1.1 Hämolyse und Hämoglobinurie

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

streng linear mit dem Ausmaß der Anämie, dafür aber mit dem Ausmaß der Hämolyse sowie der Größe des PNH-Klons korreliert.

4.1.2 Thrombophilie

Thrombembolische Komplikationen stellen die klinisch relevanteste Komplikation für Patienten mit PNH dar und sind die Hauptursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung [13]. Ungefähr 40 bis 60% der Patienten mit PNH entwickeln Thrombosen, welche überwiegend das venöse System betreffen. Die Wahrscheinlichkeit eine Thrombose zu erleiden, korreliert mit der Größe des PNH-Klons, die bei den Granulozyten gemessen werden kann, und dem Vorhandensein der klassischen Symptome, d. h. Hämolyse und Hämoglobinurie. Als prädiktive Faktoren für ein bevorstehendes thrombembolisches Ereignis konnten abdominelle und thorakale Schmerzen sowie Dyspnoe und Hämoglobinurie identifiziert werden [14]. Venöse Thrombosen in PNH Patienten treten in typischen und in atypischen Lokalisationen wie den abdominellen, insbesondere den hepatischen Venen oder Zerebralvenen auf.

1. Das Budd Chiari-Syndrom (BCS) stellt eine typische Manifestation einer Thrombose in PNH-Patienten dar [15, 16]. Klinische Symptome der Leberventhrombose sind Bauchschmerzen, Hepatomegalie, Ikterus, Aszitesbildung und Gewichtszunahme. Die Thrombose kann sowohl die kleinen als auch die großen Lebervenen betreffen. Verlauf und Prognose des BCS unterscheidet sich bei Patienten mit PNH nicht signifikant von Patienten ohne zugrundeliegende PNH [17].
2. Zusätzlich zu Leberventhrombosen kommt es bei Patienten mit PNH auch zu einer erhöhten Rate von Portalvenenthrombosen, diese aber in deutlich geringerer Häufigkeit als BCS [18]. Hier stehen klinisch Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und eine Leberdysfunktion im Vordergrund.
3. Eine ebenfalls hochgradig sensible anatomische Region für das Auftreten von venösen Thrombosen bei Patienten mit PNH stellen die Zerebralvenen, insbesondere die sagittalen Zerebralvenen und die Sinusse dar. Klinische Charakteristika sind Kopfschmerzen, welche mitunter mit fokalneurologischen Defiziten vergesellschaftet sind, dar.
4. Neben den typischen und atypischen venösen Manifestationen der thrombembolischen Ereignisse treten diese auch arteriell auf und führen zu Gefäßverschlüssen an zerebralen, coronaren, viszeralen sowie auch retinalen Gefäßen mit entsprechender Klinik. Die Häufigkeit dieser arteriellen Verschlüsse wurde in einer koreanischen Kohorte mit 39% aller TE-Ereignisse beziffert [14]. Diese Zahl erscheint nach den Beobachtungen aus den anderen Kohorten weltweit jedoch verhältnismäßig hoch. Dennoch sollte an PNH auch bei arteriellen Ereignissen insbesondere bei nicht vorbestehender Gefäßerkrankung gedacht werden.

4.1.3 Sekundäre aplastische Syndrome bzw. AA-PNH-Syndrom

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

1. Das Risiko für die Entwicklung einer klinischen PNH liegt jedoch in Patienten mit einer erworbenen aplastischen Anämie bei ca. 15-25% [19, 20].
2. Schon zum Diagnosezeitpunkt weisen >20% der Patienten mit aplastischer Anämie eine kleine oder moderate GPI-defiziente Population im Knochenmark auf [21].
3. Je nach Studie entwickeln 10-20% der Patienten mit aplastischer Anämie, im Verlauf Ihrer Erkrankung eine manifeste PNH, häufig viele Jahre nach Abschluss einer immunsuppressiven Therapie [22].

4. In ca. 20% der Patienten mit PNH findet sich bereits zum Diagnosezeitpunkt ein aberranter zytogenetischer Befund [23].
5. Eine allogene Stammzelltransplantation kann das Risiko einer sekundären Entwicklung einer PNH in Patienten mit aplastischer Anämie verhindern.

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

4.1.4 Renale Manifestation

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion findet sich insgesamt bei zwei Drittel aller Patienten mit PNH, in 21% bereits in fortgeschrittenen Stadien [24]. Dabei ist eine reversible Nierenfunktionseinschränkung als Ausdruck eines Vasospasmus der Vasa afferentia von einer Nierenparenchymschädigung zu unterscheiden. Die reversible Nierenfunktionseinschränkung steht ebenso vermutlich ursächlich im Zusammenhang mit einem durch die intravasale Hämolyse gesteigerten Stickoxid (NO)-Katabolismus, der zu einer Deregulation von Endothelzellen und glatten Muskelzellen in der Gefäßwand und daraus resultierender Vaskulopathie / Vasospasmus führt. Sowohl Hämosiderinablagerungen in den proximalen Tubuli als auch mikrovaskuläre Thrombosen sind als Korrelat der Nierenparenchymschädigung bei Patienten mit PNH identifiziert worden. Klinisch dominierend sind eine gestörte Tubulusfunktion und eine allmählich abnehmende Kreatinin-clearance in der Mehrzahl der Patienten [25].

4.1.5 Pulmonale Manifestation

Als klinisches Symptom bei Patienten mit hämolytischer PNH findet sich oft eine Dyspnoe, die nicht allein mit der Hämolyse-bedingten Anämie korreliert. Vielmehr resultiert aus der intravasalen Hämolyse ein erheblicher NO-Verbrauch, über den sich eine ausgeprägte pulmonale Hypertonie erklärt. Diese lässt sich einerseits erfassen durch eine deutliche Erhöhung des pro-BNP Wertes, der hier als Maßstab für die rechtsventrikuläre Dysfunktion eingesetzt worden ist [26]. In einer zweiten Publikation der gleichen Arbeitsgruppe wurden rechtsventrikuläre Funktionseinschränkungen per Herzecho oder Kardio-MRT bei 8 von 10 Patienten gemessen. Bei 4 von den 8 Patienten wurden in einer Perfusionsszintigraphie Perfusionsausfälle wie bei Thrombembolie gemessen, die anderen 4 Patienten hatten jedoch keine Hinweise auf ein thromboembolisches Geschehen [27]. Somit ist das pathophysiologische Korrelat der pulmonalen Hypertonie einerseits ein rezidivierendes thromboembolisches Geschehen, andererseits auch eine direkte Wirkung des Hämolyse-bedingten NO-Verbrauchs.

4.1.6 Unspezifische klinische Manifestationen

Im klinischen Vordergrund der Patienten mit PNH steht häufig die deutlich ausgeprägte Fatigue. Diese ist typischerweise häufig nicht proportional zum Ausmaß der Anämie sondern zum Ausmaß der Hämolyse. Zusätzlich treten intermittierend Ösophagusspasmen, Thoraxschmerzen, Übelkeit und Schluckbeschwerden auf, letzteres insbesondere im Zusammenhang mit hämolytischen Episoden. Männliche Patienten berichten mitunter auch über erektile Dysfunktion. Darüber hinaus treten moderate bis teilweise intensive Schmerzen, insbesondere Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Bauchschmerzen in Zusammenhang mit hämolytischen Krisen auf. Diese Symptome sind durch Behandlung mit dem C5-Antikörper Eculizumab positiv beeinflussbar ist (s.u.) [26].

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Die diagnostischen Schritte zur Abklärung bei Verdacht auf PNH sind in [Tabelle 1](#) und [Tabelle 2](#) zusammengefasst [28]:

Tabelle 1: Basisdiagnostik bei Verdacht auf PNH

| Untersuchung | Anmerkungen |
|----------------------------------|--|
| Anamnese | <ul style="list-style-type: none"> • Ausführliche Familienanamnese und Eigenanamnese zur Diskriminierung, ob von einer erworbenen Störung auszugehen ist oder Hinweise auf kongenitale Differentialdiagnosen z.B. Membranopathien, Enzymopathien etc. vorliegen • Eigenanamnese einschließlich gezielter Befragung zu PNH-typischen Symptomen wie Anämie-Symptomatik, Fatigue, Dyspnoe, Urinverfärbung, rezurrenente abdominelle Schmerzkrisen, Dysphagie, Kopfschmerzen, erektile Dysfunktion, thromboembolische Ereignisse, Blutungszeichen, Infekthäufung |
| körperliche Untersuchung | <ul style="list-style-type: none"> • Anämie-Zeichen, Ikterus, Hinweise für akute oder abgelaufene Thrombosen, Blutungszeichen, konstitutionelle Auffälligkeiten wie bei kongenitalen aplastischen Anämien, Splenomegalie |
| Laboruntersuchungen [28, 29, 30] | <ul style="list-style-type: none"> • Blutbild mit Differentialblutbild und Retikulozytenzählung, Erythrozytenmorphologie, vor allem wichtig zum Ausschluss von Fragmentozyten in der differentialdiagnostischen Abgrenzung der PNH zur mikroangiopathischen Hämolyse. • Hämolyse-Parameter • obligat: LDH, Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt; • ergänzend: Haptoglobin, Hämopexin, Harnstatus mit Nachweis von Hämoglobin. Fakultativ: freies Hämoglobin im Serum; Hämosiderin im Urin • Direkter Antiglobulin-Test (DAT); Blutgruppe. • Durchflusszytometrie: GPI-verankerte Proteine, siehe Tabelle 3 |
| Knochenmarkpunktion | <ul style="list-style-type: none"> • Zytologie, Zytogenetik und Histologie, wenn gleichzeitig eine Zytopenie eines solchen Ausmaßes besteht, dass der Verdacht auf eine PNH im Kontext einer anderen hämatologischen Erkrankung (v.a. aplastische Anämie; MDS) besteht. |
| Sonographie | <ul style="list-style-type: none"> • Oberbauchsonographie einschließlich Farbdoppler mit besonderer Beachtung folgender Aspekte: Leber- und Milzgröße; dopplersonographische Hinweise auf akute oder abgelaufene Lebervenen-, Pfortader-, Milzvenen- oder Mesenterialvenenthrombosen). Bei Verdacht auf akutes thrombotisches Ereignis ggf. auch Farbdoppler und Angiographie weiterer Stromgebiete (z.B. zerebrale Venen). |

Bei Nachweis signifikanter GPI-defizienter Populationen soll das Untersuchungsprofil um folgende Parameter erweitert werden, siehe [Tabelle 2](#):

Tabelle 2: Erweiterte Diagnostik bei Verdacht auf PNH

| Untersuchung | Anmerkungen |
|---------------------|--|
| Laboruntersuchungen | <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin, Kreatinin-Clearance • Ferritin, Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung, Retikulozytenhämoglobin, löslicher Transferrin-Rezeptor • Bei Ferritin-Werten >1.000 ng/ml weitere Abklärung von möglichen Organschäden durch Eisenüberladung (Echokardiographie, Blutzucker/Blutzuckertagesprofil; Schilddrüsenwerte, TSH; ggf. FerriScan). • Plasma-Spiegel von Folsäure und Vitamin B₁₂ • Pro-BNP im Serum zur Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion • Bei jungen Patienten mit Indikation zu Stammzelltransplantation: HLA-Typisierung Patient und Geschwister |

| Untersuchung | Anmerkungen |
|--------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Bei positiver Familienanamnese für thrombembolische Ereignisse: Thrombophilie-Screening (Faktor V-Leiden; Prothrombin-Mutationen; Protein C, Protein S etc.; insbesondere bei positiver Familienanamnese). • Genetische Analysen (PIG-A Gen) zur Diagnosesicherung in der Routine-Diagnostik bei typischen Befundkonstellationen sind nicht erforderlich. • Bei atypischen klinischen Manifestationen/atypischen durchflusszytometrischen Befunden kann genetische Diagnostik sinnvoll sein [31, 32, 33] |

Die Standardmethode zum Nachweis des PNH-typischen GPI-Anker-Defektes ist die durchflusszytometrische Untersuchung von Blutzellen (Minimum 2x2 Regel: 2 Zellreihen wie Granulozyten und Erythrozyten, jeweils untersucht mit je 2 separierbaren Regenzien) [30, 34]. Die in [Tabelle 3](#) genannten Konstellationen sollten Anlass für eine durchflusszytometrische Analyse der GPI-verankerten Proteine auf Blutzellen sein.

Tabelle 3: Indikationen für durchflusszytometrische Diagnostik der Expression GPI-verankerter Proteine [28, 29, 30]

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

Empfehlungen zu durchflusszytometrischen Verlaufskontrollen finden sich in [Kapitel 8](#).

Einige relevante Aspekte, insbesondere auch Präanalytik, sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: Durchflusszytometrische Analyse GPI-verankerter Proteine [26, 34, 35, 36]

| Kriterium | Anmerkungen |
|--|---|
| Material | <ul style="list-style-type: none"> • peripheres Blut (bevorzugt EDTA-antikoaguliert). • zur Routine-Diagnostik keine Untersuchung von Knochenmark (!), da die Interpretation wegen physiologischer Veränderungen der Expression GPI-verankerter Proteine im Rahmen der hämatopoietischen Differenzierung sehr schwierig ist |
| Intervall zwischen Entnahme und Untersuchung | <ul style="list-style-type: none"> • möglichst < 48 Stunden, maximal 72 Stunden • Bei Transportzeiten > 24 Stunden sollte die Probe gekühlt werden (+1 bis +10°C). |
| Untersuchte Zellreihen | <ul style="list-style-type: none"> • mindestens Granulozyten und Erythrozyten; • Untersuchung von Retikulozyten kann relevante Zusatzinformation liefern. Untersuchung von Lymphozyten und Thrombozyten optional. • Pro Zellreihe sollten mindestens 2 verschiedene Marker (GPI-verankerte Proteine oder GPI-Anker selbst) untersucht werden. Die untersuchte Zellpopulation soll mit einem nicht-GPI-verankerten Marker identifiziert werden. |

| Kriterium | Anmerkungen |
|--------------|--|
| Befund | <ul style="list-style-type: none"> Im Befund sollten quantitative Angaben für die untersuchten Zellreihen ausgewiesen werden mit getrennter Angabe des Anteils von Zellen mit völlig fehlender Expression GPI-verankerter Proteine (PNH-Typ III-Zellen) und reduzierter Expression (PNH-Typ II-Zellen). |
| Sensitivität | <ul style="list-style-type: none"> bei Routineuntersuchungen soll ein Nachweis einer GPI-defizienten Population ab einem relativen Anteil von 1% möglich sein. |

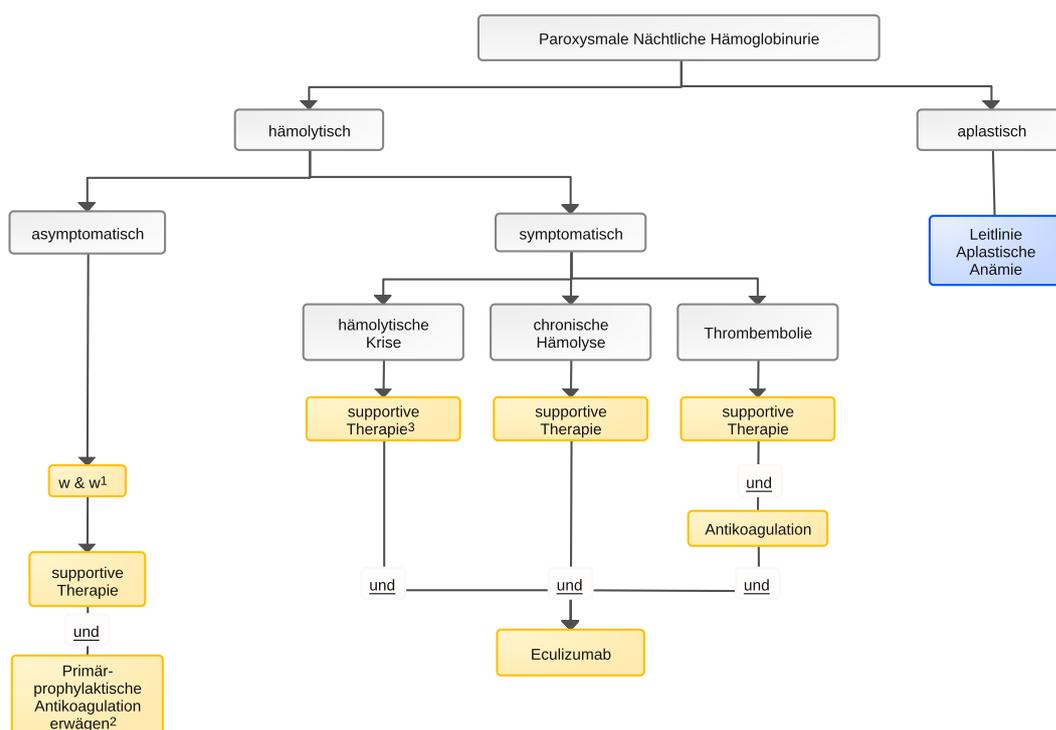
Zu methodischen Aspekten der Durchführung der Untersuchung wird auf Spezialliteratur verwiesen [34, 35, 36]. Die Teilnahme an Ringversuchen zur durchflusszytometrischen PNH-Diagnostik welche in Deutschland seit 2011 erstmals angeboten werden, wird empfohlen.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Therapiestruktur ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

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



Legende:

¹w&w - abwartendes Verhalten;

² z. B. bei Größe des PNH-Klons >50% oder thrombophilen Risikofaktoren;

³ Bei einmaliger hämolytischer Krise können Steroide kurzfristig eingesetzt werden. Die Dosis sollte jedoch rasch reduziert und ausgeschlichen werden.

6.1.1 Supportive Therapie

6.1.1.1 Allgemeines

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich im Wesentlichen auf die Therapie der hämolytischen PNH. Bzgl. der Behandlung der AA mit PNH-Klon siehe insbesondere auch [Leitlinie Aplastische Anämie](#).

- Substitution von Erythrozytenkonzentraten (gewaschene Erythrozytenkonzentrate sind nicht notwendig) [37]
- Gabe von Folsäure (1-5 mg/Tag p.o.) und ggf. auch Vitamin B₁₂ (bei einem Mangel) aufgrund der kompensatorisch erheblich gesteigerten Erythropoese im Knochenmark
- Orale Substitution von Eisen bei einem Mangel unter Kontrolle der Eisenspeicher (Ferritin, Transferrin-Sättigung, Retikulozytenhämoglobin), eine intravenöse Gabe von Eisen sollte vermieden werden, da hierdurch ein hämolytischen Schub ausgelöst werden kann. Im Rahmen einer Therapie mit Eculizumab wird durch die effektive Hemmung der intravasalen Hämolyse der chronische Eisenverlust durch die Hämoglobinurie bzw. Hämosiderinurie unterbunden. So sollte unter einer Therapie mit Eculizumab keine unkontrollierte Eisengabe erfolgen und bei einer möglichen Eisenüberladung [38] (insbesondere bei einem residuellen Transfusionsbedarf) ggf. eine Eisendepletion eingeleitet werden.
- Bakterielle Infektionen sollten frühzeitig und konsequent antibiotisch therapiert werden, da diese zu einer Exazerbationen der PNH mit hämolytischen Krisen führen können [29]
- Ausreichende Hydratation im Rahmen von krisenhaften Hämolysen.

6.1.1.2 Steroide

Empirische Therapie, ohne randomisierte Studien [39, 40, 41]

- Kurzfristige Steroidstoßtherapie (z.B. 1-2 mg Prednison/kg KG für mehrere Tage) kann unter Umständen Schwere und Dauer hämolytischer Krisen günstig beeinflussen
- Dauertherapie mit Steroiden ist nicht empfohlen [29]

6.1.1.3 Antikoagulation

- Lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose. Trotz effektiver Antikoagulation besteht ein Rezidivrisiko für thromboembolische Ereignisse, somit ergibt sich daraus bei den meisten Patienten die Indikation für eine Therapie mit Eculizumab [42]
- Auch bei PNH-Patienten, die für eine längere Zeit in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, sollte die Einleitung einer Therapie mit Eculizumab erwogen werden, um das erhöhte Thrombophilierisiko trotz suffizienter Antikoagulation abzuwenden.
- Therapie von Thrombosen an atypischer Lokalisation wie z.B. ein Budd-Chiari-Syndrom sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen, ggf. lokale oder systemischer Lysetherapie, Einleitung einer Therapie mit Eculizumab [43]
- Auch eine primärprophylaktische Antikoagulation sollte bei Patienten erwogen werden, bei denen eine Therapie mit Eculizumab nicht durchgeführt wird. Hierbei sind die PNH-Klongröße (Granulozytenklon > 50%) und weitere thrombophile Risikofaktoren zu berücksichtigen [44].
- Sowohl Cumarine als auch Heparine können therapeutisch und prophylaktisch eingesetzt werden.

6.1.1.4 Immunsuppressive Behandlung

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

6.1.1.5 Komplementinhibition durch Eculizumab

Eine relativ neue Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Der humanisierte monoklonale Antikörper Eculizumab bindet den Komplementfaktor C5, verhindert dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockiert damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9. Im Rahmen der Therapie erfolgt 2 Wochen nach erfolgter Meningokokken-Schutzimpfung die Gabe von 600 mg Eculizumab wöchentlich für 4 Wochen, gefolgt von 900 mg alle 2 Wochen über ca. 30 Minuten mit einer 60-minütigen Nachbeobachtung [42, 45, 46, 47, 48]. Besondere Hinweise zur Indikation und zu den Nebenwirkungen von Eculizumab finden sich in Kapitel 6.2.3.1.

6.1.2 Potentiell kurative Therapie

6.1.2.1 Allogene Stammzelltransplantation

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

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

Problematisch ist die erhebliche Transplantations-assoziierte Morbidität und Mortalität durch die hohen Raten an Transplantatabstoßungen insbesondere nach konventioneller Konditionierung, Infekt komplikationen und GvHD (Langzeitüberlebensraten ca. 50%-60%) [57, 58]. Eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation ergibt sich bei einer PNH im Kontext einer schweren aplastischen Anämie oder MDS, wenn sich aufgrund der aplastischen Anämie/des MDS alleine bereits eine Transplantationsindikation ergibt (siehe Therapieempfehlungen zur aplastischen Anämie).

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.3 Medikamentöse Therapie

6.2.3.1 Eculizumab

Indikationen:

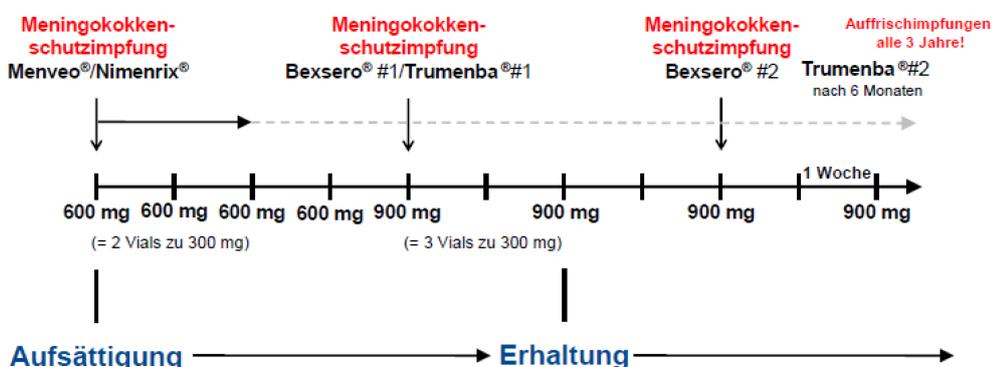
Der humanisierte monoklonale Antikörper Eculizumab bindet den Komplementfaktor C5. Eculizumab ist zur Behandlung von symptomatischen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie zugelassen. Das Medikament sollte vor allem bei Komplikationen wie Hämolyse-

bedingtem Transfusionsbedarf (hier sollte die Hämolyse- von der Zytopenie-bedingten Anämie unterschieden werden [49]), nach stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiierter Niereninsuffizienz, abdominellen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen [42, 50] eingesetzt werden. In einigen Fällen ist die Einschätzung eines Patienten als asymptomatischer PNH-Patient schwierig. Hier wird die Vorstellung in einem Zentrum mit besonderer Erfahrung in der Betreuung von PNH-Patienten empfohlen. Die Therapie mit Eculizumab erfolgt in der Regel als Langzeittherapie, da der zu Grunde liegende Zelledefekt, gemessen an der Klongröße, durch die Verabreichung des Antikörpers nicht beeinflusst wird [47, 50]. Zuvor symptomatische Patienten (siehe oben) können von einer Eculizumab - Langzeittherapie durch Reduktion krankheitsassoziiierter Symptome und Komplikationen wie renale Funktionsstörungen und pulmonale Hypertonie profitieren. In einem retrospektiven Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe am gleichen Behandlungszentrum war die Überlebenszeit signifikant verbessert [51].

Risiken und Probleme:

Aufgrund der Hemmung der terminalen Komplementstrecke erhöhtes Risiko für eine Infektion mit kapselbildenden Bakterien insbesondere Meningokokken, entsprechend muss mindestens 2 Wochen vor Therapiebeginn eine Meningokokken-Schutzimpfung mit einem tetravalenten Konjugatimpfstoff durchgeführt werden (Wiederholung alle 3 Jahre; CAVE: Hohe Prävalenz der B Stämme in Europa, die bislang nicht durch die Impfung abgedeckt werden). Nach der Marktzulassung des Impfstoffes gegen Meningokokken der Gruppe B (Bexsero®) im Sommer 2014 wird für Patienten mit kongenitalem Defekt im Bereich der terminalen Komplement-Kaskade sowie für Patienten mit therapeutischer Blockade der terminalen Komplement-Kaskade wie den Patienten unter Eculizumab-Therapie aufgrund der Verteilung der Meningokokken-Subgruppen in Mitteleuropa eine zusätzliche Impfung der Patienten unter Eculizumab empfohlen, obwohl eine generelle Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) des Robert-Koch-Institutes für Erwachsene in der allgemeinen Bevölkerung aufgrund fehlender klinischer Erfolgsdaten aktuell nicht gegeben ist. Aufgrund teilweise mäßiger systemischer Nebenwirkungen durch Bexsero® sollte im Gegensatz zur Impfung mit dem tetravalenten Konjugatimpfstoff die Gabe von Bexsero® erst nach Aufsättigungsphase der Therapie mit Eculizumab erfolgen, um reaktive Hämolyseschübe bedingt durch die systemische Reaktion zu vermeiden. Das empfohlene Impfschema im Verlauf der Aufsättigung der Eculizumab Gabe, wie es in der Uniklinik Essen durchgeführt wird, ist in [Abbildung 2](#) gegeben.

Abbildung 2: Meningokokkenschutzimpfung vor und unter Therapie mit Eculizumab (Soliris®)



- Bei Hinweisen auf eine Meningokokken-Infektion (z.B. Kopfschmerzen u.a. mit Übelkeit oder Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit, Hautausschlag, Verwirrheitszustand) umgehende ärztliche Abklärung im Rahmen des Risikoplans (Notfallausweis!). Weiterhin ist eine Stand-by-Prophylaxe mit 750 mg Ciprofloxacin bei Hinweisen auf eine Meningokokken-Infektion (plötzliches Fieber, Vigilanzstörungen, Kreislaufinsuffizienz etc.) sinnvoll.

- Unter Therapie mit Eculizumab sollten insbesondere regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, Retikulozyten, Hämolyseparameter (insbesondere LDH), Eisenparameter (insbesondere Ferritin), PNH-Klonggröße, Folsäure, Vitamin B₁₂ und monospezifischer Coombs-Test zum Nachweis von Komplementfaktoren auf der Erythrozytenoberfläche (C3d, ggf. auch C3c) als Hinweis auf eine extravasale Hämolyse erfolgen [51, 52, 53].
- Bei Hinweisen auf Durchbruchhämolysen unter Umständen Anpassung der Eculizumabdosis durch Verkürzung des Zeitintervalls auf 12 Tage [54]. Alternativ kann eine Erhöhung der Dosis auf 1200 mg Eculizumab alle 14±2 Tage versucht werden.
- Elektive Operationen sollten direkt nach der letzten Eculizumabgabe geplant werden. Bei etwaigen Durchbruchhämolysen sollte eine zusätzliche Gabe von Eculizumab erwogen werden. Unabhängig hiervon sollte perioperativ eine Thromboseprophylaxe z.B. durch ein niedermolekulares Heparin erfolgen.
- Bei einem etwaigen Abbruch der Eculizumabtherapie sollten engmaschige Kontrollen von Blutbild und Hämolyseparameter zum Ausschluss schwerwiegender Hämolysen oder Hämolyse-assoziiierter Komplikationen erfolgen [54].

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Schwangerschaft

Schwangerschaften bei PNH-Patientinnen sind mit einer hohen maternalen und fetalen Letalität verbunden (11,6 % bzw. 7,2 % [55]) und stellen in jedem Fall eine Hochrisiko-Schwangerschaft dar. In Fallberichten wurde über erfolgreiche Schwangerschaften unter Eculizumab berichtet ohne Hinweise auf Teratogenität bei jedoch kleiner Fallzahl [56]. Eine laufende Therapie mit Eculizumab sollte bei Diagnose einer Schwangerschaft nicht unterbrochen werden. Bei Schwangerschaftswunsch von PNH-Patientinnen sollte unter Abwägung aller Risiken und Komplikationen individuell eine Therapie mit Eculizumab erwogen werden. Ggf. muss aufgrund von Durchbruchhämolysen in der Schwangerschaft eine Dosisanpassung erfolgen (z.B. Erhaltungstherapie mit bis zu 900 mg wöchentlich).

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Zur Verlaufskontrolle des PNH-Klons sind durchflusszytometrische Analysen geeignet. Empfehlungen zur Frequenz von Verlaufskontrollen der durchflusszytometrischen Analyse sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

Tabelle 5: Häufigkeit durchflusszytometrischer PNH-Untersuchungen [28, 29]

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

| Indikation | Diagnostik |
|-------------------------|--|
| bei aplastischer Anämie | bei Diagnose und danach alle 12 Monate, falls keine Zeichen einer Hämolyse |

9 Literatur

1. Strübing P: Paroxysmale Haemoglobinurie. Dtsch Med. Wochenschr 8:1-17, 1882. DOI: [10.1055/s-0029-1196307](https://doi.org/10.1055/s-0029-1196307)
2. Ham T: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. A study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. N Engl J Med 217:915-917,1937. DOI:[10.1056/NEJM193712022172307](https://doi.org/10.1056/NEJM193712022172307)
3. Pillemer L, Blum L, Lepow IH et al.: The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. Science 120:279-285, 1954. PMID:[13186838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13186838/)
4. Nicholson-Weller A, Spicer DB, Austen KF: Deficiency of the complement regulatory protein, "decay-accelerating factor," on membranes of granulocytes, monocytes, and platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 312:1091-1097, 1985. PMID:[3845321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3845321/)
5. Armstrong C, Schubert J, Ueda E et al.: Affected paroxysmal nocturnal hemoglobinuria T lymphocytes harbor a common defect in assembly of N-acetyl-D-glucosamine inositol phospholipid corresponding to that in class A Thy-1- murine lymphoma mutants. J Biol Chem 267:25347-25351, 1992. PMID:[1460030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1460030/)
6. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K et al.: Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 73:703-711, 1993. PMID:[8500164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8500164/)
7. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH: [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr 120:1027-1033, 1995. PMID:[7628314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7628314/)
8. Oni SB, Osunkoya BO, Luzzatto L: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. Blood 36:145-152, 1970. PMID:[5448520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5448520/)
9. Terstappen LW, Nguyen M, Huang S et al.: Defective and normal haematopoietic stem cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 84:504-514, 1993. DOI: [10.1111/j.1365-2141.1993.tb03108.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1993.tb03108.x)
10. Shen W, Clemente MJ, Hosono N et al.: Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Clin Invest. 2014 Oct 1;124(10): 4529-38. PMID:[25244093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25244093/)
11. Meri S, Morgan BP, Davies A et al.: Human protectin (CD59), an 18,000-20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers. Immunology 71:1-9, 1990. PMID:[1698710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1698710/)
12. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T et al.: Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 323:1184-1189, 1990. PMID:[1699124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1699124/)
13. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333:1253-1258, 1995. PMID:[7566002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7566002/)
14. Lee JW, Jang JH, Lee JH et al.: High prevalence and mortality of thromboembolism in asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Haematologica 95 Suppl 2: Abstract 505, 2010.

15. Socie G, Mary JY, de Gramont A et al.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet* 348:573-577, 1996. [PMID:8774569](#)
16. Valla D, Dhumeaux D, Babany G et al.: Hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A spectrum from asymptomatic occlusion of hepatic venules to fatal Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 93:569-575, 1987. [PMID:3609666](#)
17. Mathieu D, Rahmouni A, Villeneuve P et al.: Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 85:3283-3288, 1995. [PMID:7756661](#)
18. Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A et al.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol* 51:696-706, 2009. [DOI:10.1016/j.jhep.2009.06.019](#)
19. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Speck B: Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma* 12:167-175. 1994. [PMID:8167549](#)
20. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H: Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 101:1236-1242, 2003. [DOI:10.1182/blood-2002-04-1134](#)
21. Mukhina GL, Buckley JT, Barber JP et al.: Multilineage glycosylphosphatidylinositol anchor-deficient haematopoiesis in untreated aplastic anaemia. *Br J Haematol* 115:476-482, 2001. [DOI:10.1046/j.1365-2141.2001.03127.x](#)
22. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N et al.: Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 37:91-101, 2000. [PMID:10676914](#)
23. Araten DJ, Swirsky D, Karadimitris A et al.: Cytogenetic and morphological abnormalities in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 115:360-368, 2001. [DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03113.x](#)
24. Hillmen P, Elebute M, Kelly R et al.: Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 85:553-559, 2010. [DOI:10.1002/ajh.21757](#)
25. Clark DA, Butler SA, Braren V et al.: The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 57:83-89, 1981. [PMID:7448417](#)
26. Hill A, Rother RP, Wang X et al.: Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 149:414-425, 2010. [DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08096.x](#)
27. Hill A, Sapsford RJ, Scally A et al.: Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Brit J Haematol* 158:409-414, 2012. [DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09166.x](#)
28. Schrezenmeier H, Höchsmann B: The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - recent advances in diagnosis and treatment, and new hope for patients. *European Hematology* 1:12-18, 2009. [Link](#)
29. Parker C, Omine M, Richards S et al.: Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 106:3699-3709, 2005. [DOI:10.1182/blood-2005-04-1717](#)
30. Borowitz MJ, Craig FE, Diguseppe JA et al.: Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 78:211-230, 2010. [DOI:10.1002/cyto.b.20525](#)
31. Krawitz PM, Schweiger MR, Rodelsperger C et al.: Identity-by-descent filtering of exome sequence data identifies PIGV mutations in hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *Nat Genet* 42:827-829, 2010. [DOI:10.1038/ng.653](#)

32. Almeida AM, Murakami Y, Layton DM et al.: Hypomorphic promoter mutation in PIGM causes inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Nat Med* 12:846-851, 2006. DOI: [10.1038/nm1410](https://doi.org/10.1038/nm1410)
33. Höchsmann B, Dohna-Schwake C, Rojewski M et al.: Isolated CD59 deficiency mimicking PNH - flow cytometric detections and genetic characterization. *Onkol* 33(Abstract, Suppl. 6):112, 2010. DOI:[10.1159/000321410](https://doi.org/10.1159/000321410)
34. Nebe T, Schubert J, Schrezenmeier H: Flow cytometric analysis of GPI-deficient cells for the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *J Lab Med.* 27:257-265, 2003. DOI:[10.1015/LabMed.2003.038](https://doi.org/10.1015/LabMed.2003.038)
35. Höchsmann B, Rojewski M, Schrezenmeier H: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): higher sensitivity and validity in diagnosis and serial monitoring by flow cytometric analysis of reticulocytes. *Ann Hematol.* Epub Feb 26, 2011; DOI:[10.1007/s00277-011-1177-4](https://doi.org/10.1007/s00277-011-1177-4)
36. Richards SJ, Rawstron AC, Hillmen P: Application of flow cytometry to the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry* 42:223-233, 2000. DOI: [10.1002/1097-0320\(20000815](https://doi.org/10.1002/1097-0320(20000815)
37. Brecher ME, Taswell HF: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. *Transfusion* 29:681-685, 1989. DOI:[10.1046/j.1537-2995.1989.29890020439.x](https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1989.29890020439.x)
38. Röth A, Schubert J, Hock C et al.: Effect of reducing intravascular hemolysis on ferritin homeostasis in eculizumab treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients. *Blood* 112:3437, 2008.
39. Issaragrisil S, Pankijagum A, Tang-Naitrisorana Y: Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 25:77-83, 1987. DOI:[10.1002/ajh.2830250108](https://doi.org/10.1002/ajh.2830250108)
40. Bourantas K: High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids for treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Haematol* 91:62-65, 1994. DOI:[10.1159/000204254](https://doi.org/10.1159/000204254)
41. Zhao M, Shao Z, Li K et al.: Clinical analysis of 78 cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed in the past ten years. *Chin Med J (Engl)* 115:398-401, 2002. PMID: [11940374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940374/)
42. Hillmen P, Muus P, Dührsen U et al.: Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 110:4123-4128, 2007. DOI:[10.1182/blood-2007-06-095646](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095646)
43. McMullin MF, Hillmen P, Jackson J et al.: Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Intern Med* 235:85-89, 1994. DOI:[10.1111/j.1365-2796.1994.tb01037.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb01037.x)
44. Hall C, Richards S, Hillmen P: Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 102:3587-3591, 2003. DOI:[10.1182/blood-2003-01-0009](https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0009)
45. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al.: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 350:552-559, 2004. PMID:[14762182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14762182/)
46. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al.: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 355:1233-1243, 2006. PMID:[16990386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16990386/)
47. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al.: Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 111:1840-1847, 2008. DOI:[10.1182/blood-2007-06-094136](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136)

48. Röth A, Dührsen U, Schrezenmeier H, Schubert J: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Dtsch Med Wochenschr 134:404-409, 2009. [DOI:10.1055/s-0028-1124013](https://doi.org/10.1055/s-0028-1124013)
49. Röth A, Dührsen U: Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. Eur J Haematol. 2011 Dec;87:473-9. [DOI:10.1111/j.1600-0609.2011.01701.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01701.x)
50. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM et al.: Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood 117:6786-6792, 2011. [PMID:21460245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460245/)
51. Röth A, Hock C, Konik A et al.: Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. Int J Hematol 93:704-14, 2011. [DOI:10.1007/s12185-011-0867-y](https://doi.org/10.1007/s12185-011-0867-y)
52. Risitano AM, Notaro R, Marando L et al.: Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. Blood 113:4094-4100, 2009. [DOI:10.1182/blood-2008-11-189944](https://doi.org/10.1182/blood-2008-11-189944)
53. Röth A, Peine S, Dührsen U: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria turning Coombs-positive. Int J Hematol 91:159-160, 2010. [DOI:10.1007/s12185-010-0493-0](https://doi.org/10.1007/s12185-010-0493-0)
54. Fachinformation Soliris®. 2009.
55. Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D et al.: Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. Obstet Gynecol Surv 61:593-601, 2006. [PMID:16919177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16919177/)
56. Kelly R, Arnold L, Richards S et al.: The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. Br J Haematol 149:446-450, 2010. [DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08099.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08099.x)
57. Saso R, Marsh J, Cevreska L et al.: Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 104:392-396, 1999. [DOI:10.1046/j.1365-2141.1999.01195.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01195.x)
58. Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W et al.: Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Biol Blood Marrow Transplant 15:656-661, 2009. [DOI:10.1016/j.bbmt.2008.12.507](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.12.507)

11 Therapieprotokolle

- [Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie \(PNH\) - Therapieprotokolle](#)
- [Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie \(PNH\) - Therapieprotokolle](#)

12 Studienergebnisse

- [Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie \(PNH\) - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)
- [Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie \(PNH\) - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungsstatus

- [Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie \(PNH\) Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland](#)
- [Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie \(PNH\) Zulassungsstatus von Medikamenten in Deutschland](#)

14 Links

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

Verein Aplastische Anämie e.V. <http://www.aplastische-anaemie.de/category/verein/>

Stiftung Lichterzellen: <https://www.lichterzellen.de/>

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Jörg Schubert

Elblandklinikum Riesa
Innere Medizin II
Hämatologie/Onkologie & Gastroenterologie
Weinbergstr. 8
01589 Riesa
joerg.schubert@elblandkliniken.de

Prof. Dr. Peter Bettelheim

Krankenhaus der Elisabethinen Linz
Abteilung für Hämatologie,
internistische Onkologie
und Stammzelltransplantation
Fadingerstr. 1
A-4020 Linz
peter@bettelheim.eu

Univ.-Prof. Dr. med. Tim Henrik Brümmendorf

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
tbruemmendorf@ukaachen.de

Dr. med. Britta Höchsmann

Universitätsklinik Ulm
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm
b.hoechsmann@blutspende.de

Dr. med. Jens Panse

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
jpanse@ukaachen.de

PD Dr. med. Alexander Röth

Universitätsklinikum Essen
 Klinik für Hämatologie
 Westdeutsches Tumorzentrum
 Hufelandstr. 55
 45122 Essen
alexander.roeth@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Universitätsklinikum Ulm
 Institut für klinische Transfusionsmedizin
 Helmholtzstr. 10
 89081 Ulm
h.schrezenmeier@blutspende.de

PD Dr. med. Georg Stüssi

Servizio di Ematologia
 Istituto oncologico della
 Svizzera Italiana
 Viale Ospedale
 CH-6500 Bellinzona
georg.stuessi@eoc.ch

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

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

| Name | Anstellung / Führungsposition | Beratung / Gutachten | Aktien/ Fonds | Patent / Urheberrecht/ Lizenz | Honorare | Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen | Andere finanzielle Beziehungen |
|---------------|--|-------------------------|------------------|-------------------------------------|---------------------|--|--------------------------------------|
| Bettelheim | Krankenhaus der Elisabethinen, Linz | - | - | - | Alexion | - | - |
| Brümmendorf | Universitäts- klinikum Aachen | - | - | - | Alexion | - | - |
| Röth | Universitäts- klinikum Essen | Alexion | - | - | Alexion | Alexion | - |
| Schrezenmeier | Universitäts- klinikum Ulm | Alexion | - | - | Alexion, Genzyme | Alexion, Genzyme | - |
| Schubert | Elblandklinikum Riesa | Alexion | | | | | |
| Stüssi | Istituto oncologico della Svizzera Italiana | Alexion | - | - | Alexion | - | - |