

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.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

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

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	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
4 Klinisches Bild	5
4.1 Symptome	5
4.1.1 Hämolyse und Hämoglobinurie.....	5
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.....	7
4.1.7 Fatigue	7
5 Diagnostik	7
6 Therapie	11
6.1 Therapiestruktur	11
6.2 Therapiemodalitäten.....	11
6.2.1 Supportive Therapie	11
6.2.1.1 Allgemeines	11
6.2.1.2 Antikoagulation.....	12
6.2.1.3 Immunsuppressive Therapie.....	12
6.2.2 Kurative Therapie	13
6.2.3 Medikamentöse Therapie.....	13
6.2.3.1 Inhibition der Komplement-Komponente C5 durch C5-Inhibitoren.....	14
6.2.3.2 Risiken und Probleme unter Inhibition der Komplement-Komponente C5 (Eculizumab, Ravulizumab bzw. C5-Inhibitoren).....	17
6.2.3.3 Beurteilung des Therapieansprechens auf die C5-Inhibitoren	18
6.2.3.4 Extravasale Hämolyse unter terminaler Komplement-Inhibition.....	19
6.2.3.5 Inhibitoren der proximalen Komplement-Kaskade	19
6.2.3.6 Erforderliche Impfungen und Vorgehen bei Einleitung einer terminalen und einer proximalen Komplement-Inhibition.....	23
6.2.3.7 Proximale Komplement-Inhibition als Erstlinienbehandlung	25
6.2.3.8 Durchbruchhämolysen unter proximaler Komplement-Inhibition.....	26
6.3 Besondere Situationen.....	27
6.3.1 Schwangerschaft	27
7 Psychosoziale Betreuung und Rehabilitation	27

9 Literatur	28
13 Links	33
14 Anschriften der Experten	34
15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	35

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

ICD-10: D59.5

Stand: September 2024

Erstellung der Leitlinie:

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

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

1 Zusammenfassung

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Charakteristisch für die unbehandelte Erkrankung sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen in typischen und atypischen Lokalisationen sowie eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von subklinisch mild, bis hin zu einer schweren Panzytopenie (sogenanntes aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann. Ursache der PNH ist (sind) eine (oder mehrere) erworbene somatische Mutation(en) im Phosphatidyl-Inositol-Glycan-Klasse-A (PIG-A-) Gen auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks.

Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten (Pat.) wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit prophylaktischer Antikoagulation. Bei symptomatischen Pat. hat die Entwicklung einer gezielten medikamentösen Inhibition der terminalen Komplement-Kaskade eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie die Möglichkeit erbracht, krankheitsbedingte Komplikationen therapeutisch zu unterbinden. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist damit die Überlebenszeit der Pat. mit hämolytischer PNH heute signifikant verbessert. Der erste terminale Komplement-Inhibitor Eculizumab wurde im Jahr 2007 zugelassen, gefolgt von Ravulizumab 2019 sowie Crovalimab 2024. Mit Pegcetacoplan ist 2021 der erste proximale Komplement-Inhibitor verfügbar geworden. Im Jahr 2024 kommen nach Zulassung auch Danicopan und Iptacopan zur Anwendung. Weitere unterschiedliche Substanzen aus dem Bereich der Komplement-Inhibition in Anwendung befinden sich noch in klinischer Testung.

2 Grundlagen

2.1 Definition

Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene, erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarkes, die zur Gruppe der Knochenmarkversagen-Erkrankungen („bone marrow failure syndromes, BMFS) gezählt wird. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel; Kennzeichen sind intravasale Hämolyse, Thrombophilie mit Thrombosen in typischen und atypischen Lokalisationen und eine variabel ausgeprägte Zytopenie [1, 2].

2.2 Epidemiologie

Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 16 Fällen/1 Million Einwohner*innen und einer Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner*innen (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 „unterdiagnostiziert“ wird [3].

2.3 Pathogenese

Grundlage auf zellulärer Ebene bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist eine Mutation im X-chromosomal lokalisierten PIG-A-Gen, wodurch die Biosynthese des Glycosilphosphatidylinositol- (GPI-) Ankermoleküls unterbunden ist [4]. In einzelnen speziellen Fällen entsteht die GPI-Defizienz aufgrund hereditär bedingter Mutationen in autosomal lokalisierten Genen wie PIG-T, bei denen in den PNH-Zellen das zweite Allel und damit der komplette Biosyntheseschritt durch eine zusätzliche somatische Mutation ausgeschaltet ist [5, 6]. Diese GPI-Defizienzen finden sich auf der Ebene der multipotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks [7, 8]. Die erworbenen somatischen Mutation(en) betreffen nicht alle Stammzellen des Knochenmarks und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. In sehr geringer Zahl vorhandene GPI-defiziente Zellen mit entsprechender Mutation sind auch bei gesunden Probanden mittels hoch auflösender Nachweisverfahren detektierbar [9]. Als weitere pathophysiologische Mechanismen werden zum einen eine autoimmun-medierte Depletion GPI+, nicht-mutierter Stammzellen mit sekundärer Anreicherung GPI-defizienter PNH-Stammzellen diskutiert [10]. Zudem zeigen frühe Beobachtungen, dass auf Stammzellebene bei einzelnen PNH-Pat. GPI-defiziente gegenüber den normal exprimierenden Stammzellen durch zytogenetische Veränderungen einen intrinsischen Wachstumsvorteil aufweisen und somit klonale Dominanz im Knochenmark ausüben [11]. Neuere Untersuchungen mittels ‚Next Generation Sequencing‘ (NGS) haben ergeben, dass der Mechanismus der klonalen Expansion bei den meisten PNH-Pat. deutlich komplexer ist. So konnten bei PNH-Pat. neben den charakteristischen PIG-A Mutationen sowohl weitere somatische Mutationen in myeloischen Genen (aktivierende Mutationen) vergleichbar mit denen bei anderen myeloischen Erkrankungen [12] als auch Mutationen in Genen mit Beteiligung an der Immunerkennung wie HLA-Molekülen (‚immune escape Mutationen‘) gefunden werden. Untersuchungen zu der Verteilung dieser Mutationen in den einzelnen konkurrierenden Klonen haben gezeigt, dass im Knochenmark der PNH-Pat. zumeist eine komplexe klonale Hierarchie - bedingt durch die Interaktion von myeloischen Vorläuferzellen und Immunsystem - vorliegt [13].

Die Folge der GPI-Defizienz auf einem signifikanten Anteil peripherer Blutzellen ist ein Fehlen von komplementregulierenden Proteinen. Hier sind insbesondere CD55 der sogenannte ‚Decay accelerating factor (DAF)‘ bzw. CD59, der ‚Membrane-Inhibitor of reactive lysis (MIRL)‘ [14] zu nennen. Bei Komplementaktivierung sind vor allem die Erythrozyten aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembran-verankerten Molekülen sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse, da sie über keine weiteren Komplement-regulierenden Oberflächenmoleküle verfügen. Da viele PNH-spezifischen Symptome auch bei einem isolierten CD59-Defekt beschrieben sind, kommt dem CD59-Molekül als Regulator des ‚membrane attack complex‘ (MAC) eine entscheidende Rolle in der klinischen Symptomatik zu [14].

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

4.1.1 Hämolyse und Hämoglobinurie

Obwohl zur klassischen Manifestation der PNH der dunkelbraune (Morgen-)Urin gehört, so geben dieses typische klinische Zeichen nur ca. 26% der PNH-Pat. zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an. Viele PNH-Pat. 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. Mit der intravasalen Hämoglobinfreisetzung korreliert eine abnorme Depletion von Stickoxiden einerseits bedingt durch den NO-Verbrauch durch die Metabolisierung von Hämoglobin zu Methämoglobin. Andererseits kommt es auch zu einer Freisetzung der erythrozytären Arginase, die Arginin als Ausgangssubstanz für die de-novo NO-Produktion reduziert [15]. Damit ist eine Dysfunktion von Endothelzellen sowie eine Aktivierung von Thrombozyten verbunden. Auch die abnorme Fatigue der PNH-Pat. lässt sich mit dieser Depletion in Verbindung bringen [15].

4.1.2 Thrombophilie

Thromboembolische Komplikationen stellen die klinisch relevanteste Komplikation für Pat. mit PNH dar und sind die Hauptursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung [3]. Die durch NO-Depletion erzeugte Dysfunktion wird als Teil der Thrombophilie gesehen, daneben wurden auch gerinnungs-aktivierende erythrozytäre Mikrovesikel sowie auch eine Inhibition von ADAMTS13 identifiziert. Keiner dieser Faktoren jedoch kann die abnorme Thrombophilie bei den Pat. mit PNH ausreichend erklären [16, 17]. Ein signifikanter Anteil der Pat. mit PNH ohne Therapie mit Komplement-inhibierenden Substanzen entwickeln Thrombosen, welche überwiegend das venöse System betreffen, aber auch arteriell auftreten können (z. B. Myokardinfarkt, Apoplektischer Insult). Die Wahrscheinlichkeit eine Thrombose zu erleiden, korreliert mit dem Vorhandensein der klassischen Symptome, d.h. Hämolyse und Hämoglobinurie. Als Frühindikatoren für ein bevorstehendes thromboembolisches Ereignis konnten abdominelle und thorakale Schmerzen sowie Dyspnoe und Hämoglobinurie identifiziert werden [18]. Venöse Thrombosen bei PNH- Pat. treten in typischen und in atypischen Lokalisationen wie den abdominellen, insbesondere den splanchnischen, den hepatischen Venen, Zerebralvenen oder Hautvenen auf.

Neben den venösen thromboembolischen Ereignissen in typischen und atypischen Lokalisationen treten diese auch im arteriellen System auf und führen zu Gefäßverschlüssen an zerebralen, koronaren, viszeralen sowie auch retinalen Gefäßen mit entsprechender Klinik. Die Häufigkeit dieser arteriellen Verschlüsse wurde in einer koreanischen Kohorte mit 39% aller thromboembolischen Ereignisse beziffert [19]. Diese Zahl erscheint nach den Beobachtungen aus anderen Kohorten weltweit jedoch verhältnismäßig hoch. Dennoch sollte auch bei arteriellen Ereignissen, insbesondere bei nicht vorbestehender Gefäßerkrankung, an PNH 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 (AA) und der PNH:

1. Das Risiko für die Entwicklung einer klinischen PNH liegt in Abhängigkeit von der initialen PNH-Klongröße bei Pat. mit einer erworbenen aplastischen Anämie bei ca. 15-25% [20].
2. Schon zum Diagnosezeitpunkt weisen >50% der Pat. mit aplastischer Anämie eine sehr kleine oder moderate GPI-defiziente Population (hochsensitive PNH-Diagnostik) auf [21].
3. Die Präsenz eines PNH-Klons bei Pat. mit aplastischer Anämie gilt heute als Hinweis auf ein immunologisch bedingtes Geschehen der Knochenmarkinsuffizienz (erworbene aplastische Anämie) [21]
4. Je nach Studie entwickeln 10-20% der Pat. mit aplastischer Anämie im Verlauf Ihrer Erkrankung eine manifeste hämolytische PNH, häufig viele Jahre nach Abschluss einer immunsuppressiven Therapie [22].
5. In ca. 20% der Pat. mit PNH findet sich einer retrospektiven Studie zufolge bereits zum Diagnosezeitpunkt ein aberranter zytogenetischer Befund [23].
6. Eine Unterscheidung einer PNH mit eingeschränkter Regeneration des Knochenmarkes und einer PNH im Umfeld eines MDS ist rein morphologisch nicht ausreichend. Daher wird ein bestehendes MDS bei hämolytischer PNH vor allem auf zytogenetischer Basis diagnostiziert [23, 26].
7. Eine allogene Stammzelltransplantation kann das Risiko einer sekundären Entwicklung einer PNH bei Pat. mit aplastischer Anämie verhindern.

Daraus folgt, dass sich sekundäre klonale Erkrankungen, wie PNH oder MDS, aus der erworbenen aplastischen Anämie in ihrem natürlichen Verlauf entwickeln können.

4.1.4 Renale Manifestation

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion finden sich insgesamt in zwei Drittel aller Pat. mit PNH, in 21% bereits in fortgeschrittenen Stadien [3]. Dabei ist eine reversible Nierenfunktionseinschränkung als Ausdruck eines Vasospasmus der vasa afferentia von einer Nierenparenchymschädigung mit Tubulusschaden zu unterscheiden. Die reversible Nierenfunktionseinschränkung steht vermutlich ursächlich im Zusammenhang mit einem durch die intravasale Hämolyse gesteigertem Stickoxid (NO)-Katabolismus, der zu einer Dysregulation 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 Pat. mit PNH identifiziert worden. Klinisch dominierend ist eine gestörte Tubulusfunktion und eine allmählich abnehmende Kreatininclearance bei der Mehrzahl der Pat. [24].

4.1.5 Pulmonale Manifestation

Als klinisches Symptom bei Pat. mit hämolytischer PNH findet sich oft eine Dyspnoe, die nicht allein mit der durch die Hämolyse bedingten Anämie korreliert. Vielmehr resultiert aus der intravasalen Hämolyse ein erheblicher NO-Verbrauch, über den sich eine ausgeprägte pulmonale Hypertonie entwickeln kann. Diese lässt sich einerseits erfassen durch eine deutliche Erhöhung des pro-BNP Wertes, der hier als Maßstab für die rechtsventrikuläre Dysfunktion eingesetzt worden ist [25]. In einer zweiten Publikation der gleichen Arbeitsgruppe wurde die rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung per Echokardiographie oder Kardio-MRT bei 8 von 10 Pat. gemessen. Bei 4 von den 8 Pat. wurde in einer Perfusionsszintigraphie Perfusionsausfälle wie bei Thromboembolie gemessen, die anderen 4 Pat. hatten jedoch keine Hinweise auf ein thromboembolisches Geschehen [25]. 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

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 Komplement-blockierenden Medikamenten (siehe unten) positiv beeinflussbar [26]

4.1.7 Fatigue

Bei der hämolytischen PNH steht für die Pat. klinisch zumeist eine ausgeprägte Fatigue im Vordergrund. In verschiedenen Kohorten wird dabei bei über 80 % der Pat. berichtet [27]. Typischerweise ist die Intensität der Fatigue nicht streng proportional zum Ausmaß der Anämie, Daten zu proximalen Komplementinhibitoren zeigen allerdings normalisierte Hb-Werte eher mit besseren Fatigewerten assoziiert als niedrige Hb-Werte [28- 31]. Ebenso kann diese Symptomatik auch unter C5-Inhibition auftreten, insbesondere bei den Pat., die eine klinisch signifikante extravasale Hämolyse unter C5-Inhibitiorgabe entwickelt haben. Der pathophysiologische Hintergrund der Fatigue ist aktuell nicht ausreichend geklärt. In Frage kommt einerseits die Hämolyseaktivität selbst, da vor allem die Pat. mit hohen absoluten Retikulozytenzahlen darüber berichten. Andererseits könnte auch die Komplement-Aktivität selbst für das eindrückliche Auftreten der Fatigue dieser Pat. verantwortlich sein.

Die Fatigue zeigt sich bei Pat. durch körperliche, aber auch kognitive Leistungseinschränkung. Viele Pat. berichten über einen Zustand wie „heruntergefahren sein“, was die geschilderten Symptome und die frühe körperliche Erschöpfung darstellen. Dies kann sich sehr belastend auf soziale Bereiche wie Arbeitsfähigkeit, Familiengründung und Freizeit auswirken und auch zu einer zusätzlichen psychischen Belastung und Einschränkung der Lebensqualität führen [32]. Daher bedarf es einer besonderen Zuwendung und Aufmerksamkeit seitens der behandelnden Ärzte. Insbesondere das Ausmaß der Fatigue sollte auch in die therapeutische Entscheidung für die Pat. einbezogen werden.

Die Fatigue kann sich schleichend entwickeln. Die Pat. gewöhnen sich teilweise an die reduzierte Leistungsfähigkeit. Es ist daher sinnvoll, die Lebensqualität von Beginn der Therapie regelmäßig mit angemessenen Fragebögen zu erfassen. Um Veränderungen der Fatigue und der Lebensqualität festzustellen, eignen sich der FACIT-Fatigue Score sowie der AA/PNH QLQ-54 [33, 34], dessen Validierung durch die IPIG (International PNH Interest Group) aktuell noch aussteht.

Insgesamt kann bei expandiertem PNH-Klon bereits bei einer Größe von 10% von einer assoziierten Krankheitslast im Sinne der oben beschriebenen Symptome ausgegangen werden [27].

5 Diagnostik

Die diagnostische Abklärung bei Verdacht auf PNH sollte folgende Schritte umfassen (Tabellen 1 und 2) [26]

Tabelle 1: Basisdiagnostik bei Verdacht auf PNH

Untersuchungen	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
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 [21]	<ul style="list-style-type: none"> • Differentialblutbild und Retikulozytenzählung, Erythrozytenmorphologie, vor allem wichtig zum Ausschluss von Fragmentozyten in der differentialdiagnostischen Abgrenzung der PNH zu thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). • Hämolyse-Parameter: • Obligat: LDH, Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt • Ergänzend: Haptoglobin, Hämopectin, Harnstatus mit Nachweis von Hämoglobin. Fakultativ: freies Hämoglobin im Serum; Hämosiderin im Urin • Direkter (monospezifischer) Antiglobulin-Test (DAT), Blutgruppe. • Hochsensitive Durchflusszytometrie aus peripherem Blut: GPI-verankerte Proteine, siehe Tabelle 3
Knochenmarkdiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Zytologie, Zytogenetik, Molekulargenetik (NGS) 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)

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. Multiparameter-MRT von Leber und Nieren). • Plasma-Spiegel von Folsäure und Vitamin B₁₂ • Pro-BNP im Serum zur Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion • Bei jungen Pat. mit Indikation zu Stammzelltransplantation: HLA-Typisierung Pat. und Geschwister • Bei positiver Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse: Thrombophilie-Screening (Faktor V-Leiden, Prothrombin-Mutationen, Protein C, Protein S etc.). • Genetische Analysen (PIG-A Gen) zur Diagnosesicherung in der Routine-Diagnostik bei typischen Befundkonstellationen sind <u>nicht</u> erforderlich. • Bei atypischen klinischen Manifestationen/atypischen durchflusszytometrischen Befunden kann eine erweiterte molekulare Defektdiagnostik sinnvoll sein [35]

Die Standardmethode zum Nachweis des PNH-typischen GPI-Anker-Defektes ist die hochsensitive durchflusszytometrische Untersuchung von Blutzellen. Die bisherige 2x2 Regel (2 Zellreihen wie z. B. Granulozyten und Retikulozyten, jeweils untersucht mit je 2 separierbaren Reagenzien) gilt heute weiterhin. Die durchflusszytometrische Analyse wird häufig als Multiparameter-Analysen wie 8-Farben Durchflusszytometrie an Granulozyten und Monozyten durchgeführt [36]. Dabei wird idealerweise auch das hochsensitive FLAER (fluorescein-labeled Aerolysin - ein direkt an das GPI-Ankermolekül bindendes Reagenz - angewendet [37- 39]. Für den gesi-

cherten Nachweis eines PNH-Klons sollte eine fehlende oder reduzierte Expression von mindestens zwei GPI-verankerten Markern auf mindestens zwei Zellreihen gezeigt werden.

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 [23, 24]

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, Mesenterial- oder Pfortader- oder Milzvenenthrombose, dermale Thrombosen) ◦ Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation) bei Pat. mit Zeichen einer hämolytischen Anämie (LDH-Erhöhung) ◦ 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"> • Pat. 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 Niedrigrisiko-MDS
<ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierend auftretende abdominelle Schmerzkrisen unklarer Genese oder Dysphagie, insbesondere bei gleichzeitigen Zeichen einer Hämolyse

Verlaufskontrollen der durchflusszytometrischen Analyse sind in Abhängigkeit von der aktuellen klinischen Situation anzusetzen. So sollte bei Nachweis einer signifikanten GPI-defizienten Population [40] die Analyse im Abstand von 6 Monaten, bei stabilem Verlauf dann jährlich wiederholt werden. Unter einer Komplement-Inhibitions-Therapie sollte die Diagnostik ebenso in 3 bis 6-monatlichen Abständen wiederholt werden. Bei schwankendem Anteil der GPI-defizienten Zellen bzw. einer geänderten klinischen Symptomatik sind die Untersuchungsintervalle individuell anzupassen. Nach allogener Transplantation ist die durchflusszytometrische Analyse bei positivem Empfängeranteil in der Chimärismusanalyse alle drei Monate empfohlen, bis die GPI-defiziente Population nicht mehr nachweisbar ist. Bei klinischem Verdacht auf Rezidiv nach Transplantation ist eine erneute Analyse ebenfalls sinnvoll. Bei der Verlaufskontrolle nach Diagnosestellung einer aplastischen Anämie ist eine Wiederholung der durchflusszytometrischen Analyse in zwölfmonatlichen Abständen empfohlen, sofern keine Hinweise auf eine signifikante Hämolyse vorliegen.

Tabelle 4: Durchflusszytometrische Analyse GPI-verankerter Proteine [23, 24]

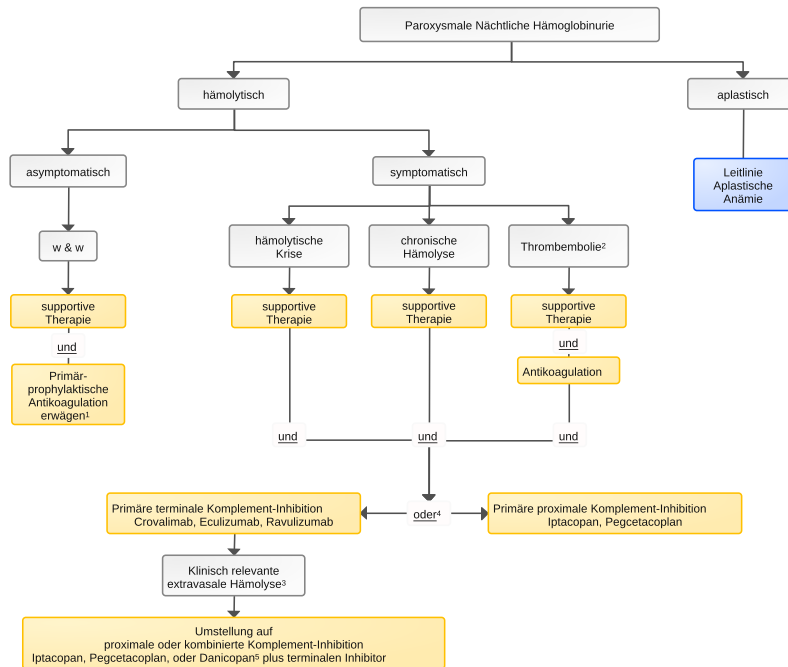
Kriterium	Anmerkungen
Material	Peripheres Blut (bevorzugt EDTA-antikoaguliert) (zur Routine-Diagnostik keine Untersuchung von Knochenmark (!), da die Interpretation wegen physiologischer Veränderungen der Expression GPI-verankerter Proteine im Rahmen der hämatopoietischen Differenzierung sehr schwierig ist).
Intervall zwischen Entnahme und Untersuchung	Möglichst < 48 Stunden Bei Transportzeiten > 24 Stunden sollte die Probe gekühlt werden (+1 bis +10°C).
Untersuchte Zellreihen	Z. B. Granulozyten und Retikulozyten; Pro Zellreihe sollten mindestens 2 verschiedene Marker (GPI-verankerte Proteine oder GPI-Anker selbst) untersucht werden. Die untersuchte Zellpopulation soll mit einem nicht-GPI-verankerten Marker identifiziert werden.
Befund	Im Befund sollten quantitative Angaben für die untersuchten Zellreihen ausgewiesen werden mit getrennter Angabe des Anteils von Zellen (PNH-Klongröße) mit völlig fehlender Expression GPI-verankerter Proteine (PNH-Typ III-Zellen) und reduzierter Expression (PNH-Typ II-Zellen).
Sensitivität	Bei Routineuntersuchungen soll ein Nachweis einer GPI-defizienten Population ab einem relativen Anteil von 1% möglich sein. Bei der Untersuchung von Pat. mit aplastischer Anämie sollte eine Herabsetzung der Sensitivitätsgrenze auf 0,001% erwogen werden.

Zu methodischen Aspekten der Durchführung der Untersuchung wird auf Spezialliteratur verwiesen [36, 38]. Die Teilnahme an Ringversuchen zur durchflusszytometrischen PNH-Diagnostik wird empfohlen.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie



Legende:

¹ Antikoagulation siehe Kapitel 6.2.1.2

² Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Kapitel 4.1.2)

Im Fall eines thromboembolischen Ereignisses als PNH Erstmanifestation ist eine unmittelbare Unterbrechung der intravasalen Hämolyse (IVH) notwendig. Dies gelingt nach bisheriger Datenlage am zuverlässigsten durch die Gabe eines wirksamen terminalen Komplementinhibitors (z.B. Ravulizumab), da u.a. Thrombin direkt C3 und C5 aktivieren kann und auch Plasmin C5 aktiviert und so eine rasche C5-Blockade sinnvoll ist [41, 42];

³ Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen (siehe auch Kapitel 6.2.3.4).

⁴ Entscheidungen zur Wahl der Erstlinientherapie sowie auch bei der Umstellung der Therapie von einem terminalen zu einem proximalen Komplement-Inhibitor sind oft schwierig und unübersichtlich. Ebenso ist die gewonnene Evidenzlage für eine solche Auswahl oft nicht ausreichend, dagegen sind Komplikationen bei der Behandlung im erweiterten Angebot der Komplement-Inhibition nicht einfacher geworden. Daher empfehlen die Autoren der Leitlinie eine vierwöchentlich stattfindende virtuelle Onlinekonferenz zum Thema PNH, Knochenmarkversagens-Erkrankungen und Aplastische Anämie (Teams-basierte Online-Konferenz. Bei Interesse Kontaktaufnahme mit Frau Schifflers; Tel.: 0241 80-38664; jschiffilers@ukaachen.de). Ebenso sollten die Pat. mit PNH im Internationalen IPIG-Register und Pat. mit erworbener oder hereditärer AA und anderen Aplastischen Syndromen des Erwachsenenalters innerhalb des neu etablierten deutschen AABMF-Registers geführt werden. Dies gilt für alle, insbesondere aber die Pat., die mit den neu entwickelten Substanzen behandelt werden. Siehe auch Kapitel 6.2.3.7 und 6.2.3.8.

⁵ Danicopan ist zugelassen nur in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab, nicht jedoch mit sonstigen Inhibitoren der terminalen Komplementkaskade

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Supportive Therapie

6.2.1.1 Allgemeines

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich im Wesentlichen auf die Therapie der hämolytischen PNH. Bzgl. der Behandlung der aplastischen Anämie mit PNH-Klon siehe insbesondere auch Onkopedia Leitlinie aplastische Anämie.

- Substitution von Erythrozytenkonzentraten (gewaschene Erythrozytenkonzentrate sind nicht notwendig oder sinnvoll) [43].
- 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 oder ggf. intravenöse Substitution von Eisen bei einem Mangel unter Kontrolle der Eisenspeicher (Ferritin, Transferrin-Sättigung, Retikulozytenhämoglobin). Im Rahmen einer Komplement-blockierenden Therapie wird durch die effektive Hemmung der intravasalen Hämolyse der chronische Eisenverlust durch die Hämoglobinurie bzw. Hämosiderinurie unterbunden. So sollte unter einer Komplement-blockierenden Therapie keine unkontrollierte Eisengabe erfolgen und bei einer möglichen Eisenüberladung (insbesondere bei einem residuellen Transfusionsbedarf) ggf. eine Eisendepletion eingeleitet werden.
- Bakterielle Infektionen sollten frühzeitig und konsequent antibiotisch therapiert werden, da diese zu Exazerbationen der PNH mit hämolytischen Krisen und den möglichen weiteren Komplikationen führen können [44].
- Ausreichende Hydratation im Rahmen von krisenhaften Hämolysen.

6.2.1.2 Antikoagulation

- Längerfristige bzw. lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose. Trotz effektiver Antikoagulation besteht ein Rezidivrisiko für thromboembolische Ereignisse, somit ergibt sich daraus bei den meisten Pat. die Indikation für eine Komplement-blockierende Therapie [45]. Bei diesen Pat. kann die Antikoagulation unter laufender Komplementinhibition entsprechend der Standardempfehlungen für Thrombosen auch beendet werden [46].
- Bei Pat., die für eine längere Zeit in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, sollte die Einleitung einer Komplement-inhibierenden Therapie 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. mit lokaler oder systemischer Lysetherapie, Einleitung einer Komplement-blockierenden Therapie [46].
- Eine primäre prophylaktische Antikoagulation sollte bei Pat. erwogen werden, bei denen eine Therapie mit Komplement-inhibierender Therapie nicht durchgeführt wird.
- Sowohl Cumarine als auch Heparine können therapeutisch und prophylaktisch eingesetzt werden. Publierte Daten zum Einsatz von DOAKs liegen nur für sehr kleine Gruppen von Pat. vor, ihr Einsatz vor allem bei gleichzeitiger Gabe von Komplement-Inhibitoren scheint aber auf der Grundlage von Erfahrungen in Zentren zu vergleichbaren Ergebnissen zu führen [47, 48].

6.2.1.3 Immunsuppressive Therapie

- Eine immunsuppressive Therapie ist zur alleinigen Behandlung der Hämolyseaktivität nicht indiziert.
- Zur Therapie der aplastischen Anämie siehe Onkopedia Leitlinie aplastische Anämie. Vor Durchführung einer Therapie mit ATG sollte die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie mit Komplement-blockierender Therapie diskutiert werden, da in der Regel aufgrund der bestehenden Aplasie keine Indikation mehr besteht (keine oder nur geringe GPI-defiziente Retikulozyten/Erythrozyten). Bei einem relevanten Anteil an PNH-Retikulozyten/

Erythrozyten kann die Komplement-blockierende Therapie fortgesetzt werden, ohne Hinweise auf ein schlechteres Ansprechen [49].

6.2.2 Kurative Therapie

Der einzige potentiell kurative Therapieansatz bei PNH ist die allogene Stammzelltransplantation. Eine **Indikation** für eine allogene Stammzelltransplantation ergibt sich bei einer PNH im Kontext einer schweren aplastischen Anämie, wenn aufgrund der aplastischen Anämie alleine bereits eine Transplantationsindikation besteht (siehe Onkopedia Leitlinie aplastische Anämie). Komplikationen wie sekundäres Knochenmarkversagen analog dem Vorgehen bei schwerer aplastischer Anämie, Übergang in ein MDS oder eine akute Leukämie sowie rezidivierende thromboembolische Komplikationen trotz Thromboseprophylaxe, und Komplementinhibition können mögliche Situationen darstellen aus denen sich eine Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation (bei aplastischer Anämie präferenziell mit Knochenmark analog Leitlinie aplastische Anämie) ergibt.

Die allogene Stammzelltransplantation geht weiterhin mit einer erheblichen Transplantations-assoziierten Morbidität und Mortalität einher bedingt durch die hohen Raten an Transplantatabstoßungen insbesondere nach konventioneller Konditionierung, Infektkomplikationen und GVHD (Langzeitüberlebensraten ca. 50%-60%) [50- 52].

6.2.3 Medikamentöse Therapie

Sofern möglich, sollten unbehandelte sowie vorbehandelte PNH-Pat. in laufende Therapiestudien eingeschlossen werden. Der alleinige Nachweis eines PNH-Klons ergibt noch keine Indikation zur Einleitung einer Komplement-Inhibition. Häufig finden sich kleine PNH-Klone, wie bei Pat. mit Knochenmarkversagen bzw. aplastischer Anämie dargestellt. Relevant für den Beginn einer Komplementinhibition ist die klinisch relevante Hämolyse, die sich typischerweise bei ausgedehnteren PNH-Klongrößen findet [40]. Dabei ist zu betonen, dass eine relevante Hämolyse nicht an einem fixen Parameter festzumachen ist, sondern das gesamte Bild aus klinischen und Laborparametern berücksichtigt werden sollte.

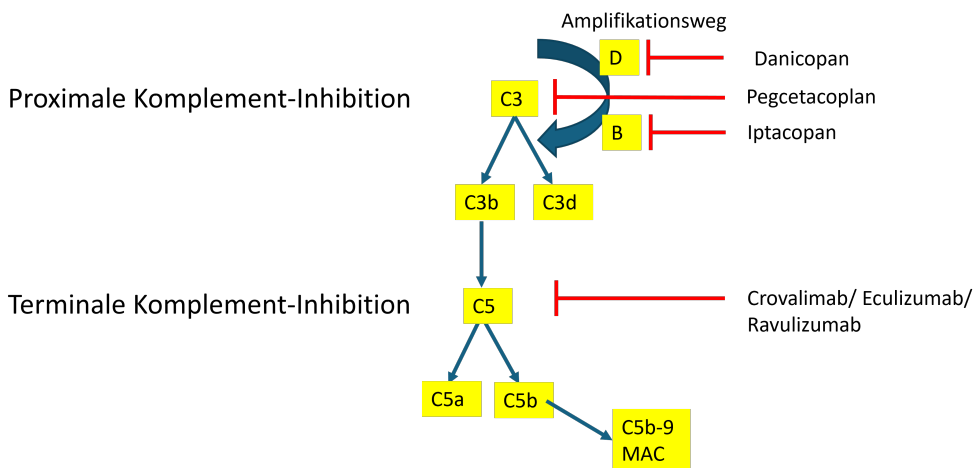
Der zu erwartende Benefit durch eine Komplement-Inhibition bei PNH in Abhängigkeit von der Klongröße ist unter folgendem Link dargestellt [40]: <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000245>.

Aktuell sind in Europa folgende Komplement-Inhibitoren verfügbar:

Tabelle 5: Übersicht der in Europa verfügbaren Komplement-Inhibitoren

Komplement-Inhibition	Substanz	Besonderheiten bei der Zulassung
Terminale Komplement-Kaskade		
Anti-C5 Agenzien		
	Crovalimab (Piasky®)	Behandlung der hämolytischen PNH
	Eculizumab (Soliris®)	
	Eculizumab Biosimilar (Bekemv®)	
	Eculizumab Biosimilar (Epysqli®)	
	Ravulizumab (Ultomiris®)	
Proximale Komplement-Kaskade		
Anti-Faktor D	Danicopan (Voydeya®)	Add-on zur Terminalen KI bei EVH
Anti-Faktor B	Iptacopan (Fabhalta®)	Switch bei EVH und Hämolysebehandlung bei PNH
Anti C3	Pegcetacoplan (Aspavelli®)	

Abbildung 2: Angriffspunkte der aktuell zugelassenen und verfügbaren Komplement-Inhibitoren



6.2.3.1 Inhibition der Komplement-Komponente C5 durch Crovalimab, Eculizumab oder Ravulizumab

Eine zielgerichtete Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Die humanisierten monoklonalen Antikörper Eculizumab bzw. Ravulizumab und Crovalimab binden den Komplementfaktor C5, verhindern dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockieren damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 [53- 59]. Bei Ravulizumab handelt es sich um eine molekulare Modifikation von Eculizumab. Durch den Austausch im Bereich der variablen Antigenbindungsstelle kommt es zu einer pH-abhängigen Dissoziation von C5 im Endosom. Andererseits kommt es durch den Austausch zweier Aminosäuren in der CH-3 Domäne der schweren Kette zu einer pH-abhängigen Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor. Dadurch kann nach Dissoziation von C5 im Endosom der Antikörper nach extrazellulär recycelt werden [58- 62]. Dadurch wird eine Verlängerung der klinischen terminalen Halbwertszeit von 11,3 Tagen für Eculizumab auf 49,7 Tage für Ravulizumab erreicht.

Crovalimab ist ein C5-Antikörper, der durch Anheben des isoelektrischen Punktes des Immunkomplexes zu einer vermehrten Aufnahme durch Pinozytose führt. Damit wird die Clearance-Leistung des einzelnen Antikörpermoleküls für das Zielmolekül bei identischem Recycling-Mechanismus über den neonatalen Fc-Rezeptor weiter gesteigert, so dass ein deutlich niedriger Spiegel des Antikörpers im Serum der Pat. zu einer suffizienten Effektivität führt. Das Bindungsepitop von Crovalimab ist different gegenüber dem von Eculizumab und Ravulizumab. Daher ist die Substanz auch bei der seltenen Variante an Arg885 im C5-Molekül in der Hämolysebehandlung bei PNH-Pat. wirksam [63, 64].

Im Rahmen der Therapie mit **Eculizumab** erfolgt 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 (siehe [Abbildung 3](#), [Anhang Therapieprotokolle](#) und Fachinformation von Eculizumab).

Die Therapie mit Ravulizumab erfolgt mit einer gewichtsabhängigen Dosierung: Zunächst wird eine Aufsättigung mit 2700 mg (≥ 40 bis < 60 kg KG = 2400 mg; ≥ 100 kg KG = 3000 mg) und nach 2 Wochen eine Erhaltungstherapie mit 3300 mg (≥ 40 bis < 60 kg KG = 3000 mg; ≥ 100 kg KG = 3600 mg) durchgeführt, die dann alle 8 Wochen wiederholt werden muss. Die Rate und Dauer der Infusion wird entsprechend Fachinformation je nach Antikörpermenge angepasst, gefolgt von einer Nachinfusion von 100 ml NaCl zur vollständigen Applikation der gesamten Menge Ravulizumab, die sich im Schlauchsystem befindet (siehe [Abbildung 4](#), [Anhang Therapieprotokolle](#) und Fachinformation von Ravulizumab).

Die Dosierung von Crovalimab ist gewichtsabhängig. Unterschieden wird zwischen Pat. <100 kg und ≥ 100 kg. Die Initialdosis in Woche 1 (1000 mg bei KG <100 kg und 1.500 mg bei KG ≥ 100 kg) erfolgt am Tag 1 über 60 Minuten intravenös. Zur Verdünnung und Applikation siehe Fachinformation. Am Tag 2 wird die Dosis von 340 mg bereits subkutan verabreicht, ebenso 1x/Woche in den Wochen 2 bis 4. Ab Woche 5 erfolgt bei Pat. <100 kg die Dosis von 680 mg und bei Pat. ≥ 100 kg von 1020 mg subkutan in vierwöchentlichen Abständen.

Bei Behandlung mit Komplement-Inhibitoren ist eine begleitende Impfung gegen Meningokokken obligatorisch. Nach Empfehlung der ständigen Impfkommission vom 26.08.2021 wird zusätzlich zur A-W-C-Y-Stamm-Impfung auch eine Impfung gegen den in Mitteleuropa prävalenten Meningokokkenstamm B mit Meningokokken-Gruppe-B-Impfstoff (Bexsero® oder Trumenba®) empfohlen.

Bei Neueinstellung mit Komplement-Inhibitoren empfiehlt es sich entgegen ursprünglicher Empfehlung, diese obligatorische Impfung nicht vor, sondern am Tag der ersten Infusion durchzuführen, da durch die Applikation dieser Impfstoffe die Hämolyse bis hin zu einer hämolytischen Krise und schwerwiegenden Thrombosen verstärkt werden kann. Entsprechend Fachinformation kann eine primäre antibiotische Prophylaxe mit einem Antibiotikum (Penicillin V 2x 1 Mio IE) bis zum Einsatz der Impfung erfolgen (siehe auch [Abbildung 3](#) bis [Abbildung 7](#)).

Indikationen:

Eculizumab ist zur Behandlung von symptomatischen Pat. mit PNH [53]. Das Medikament sollte vor allem bei Komplikationen wie Hämolyse-bedingtem Transfusionsbedarf (hier sollte die Hämolyse- von der Zytopenie-bedingten Anämie unterschieden werden), nach stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiierter Niereninsuffizienz, abdominellen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen eingesetzt werden. In einigen Fällen ist die Einschätzung, ob eine symptomatische oder asymptomatische klinische Situation vorliegt, schwierig. Zur Klärung eines solchen Sachverhaltes stehen die Autoren der Leitlinien gern zur Verfügung. Die Therapie mit Eculizumab erfolgt in der Regel als Langzeittherapie, da der zu Grunde liegende Zelldefekt, gemessen an der Klongröße, durch die Verabreichung des Antikörpers nicht ursächlich beeinflusst wird. Zuvor symptomatische Pat. (siehe Kapitel 4.1) können von einer Eculizumab-Langzeittherapie durch Reduktion krankheitsassoziiierter Symptome und Komplikationen wie renale Funktionsstörungen und pulmonale Hypertonie profitieren. Auch das Überleben ist bei einer Langzeitbeobachtung entsprechend Real-World Daten gegenüber dem Alters- und Geschlechts-angepassten Erwartungswert signifikant verbessert [24]. Mittlerweile sind neben dem Originalpräparat (Soliris®) zwei Biosimilar-Produkte (Bekemv® von Amgen und Epysqli® von Samsung-Bioepis vertrieben) für Eculizumab bei Nachweis einer vergleichbaren Wirksamkeit zugelassen. Alle drei Präparate sind auch für die gleiche Indikation bei Kindern und Jugendlichen zugelassen.

Ravulizumab ist seit 07/2019 ebenfalls zur Therapie der Hämolyse bei erwachsenen und pädiatrischen Pat. mit PNH zugelassen, wenn ein oder mehrere klinische Symptome als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität vorliegt, sowie bei Pat., die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe [Abbildung 4](#), [Anhang Therapieprotokolle](#) und Fachinformation Ravulizumab). Aufgrund der deutlich längeren Halbwertszeit von Ravulizumab (50 vs. 11 Tage) kann die Erhaltungstherapie nur alle 8 +/- 1 Wochen erfolgen [61].

Anwendung von Ravulizumab (siehe auch Fachinformationen):

- Gewichts-abhängige Dosierung
- Verdünnung 1:1 mit NaCl 0,9%
- Haltbarkeit: im Kühlschrank 24 Stunden
- Haltbarkeit bei Raumtemperatur 5 Stunden
- Intravenöse Infusion mit 0,2 µm Filter über 25 bis 45 Minuten, gefolgt von „Nachspülung“
- Halbwertszeit 49,7 Tage
- Erhaltungstherapie alle 8 Wochen ± 7 Tage

Es existieren keine Daten zur Anwendung bei Schwangeren oder bei Pat. mit höherer Eculizumab-Dosis in der vorausgehenden Therapie.

Crovalimab ist am 22.8.2024 von der EMA zur Therapie der PNH zugelassen worden. Indiziert ist Crovalimab bei Pat. mit symptomatischer Hämolyse und klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, und bei Pat. die klinisch stabil sind, nachdem sie für mindestens sechs Monate mit einem Komplement C5 Inhibitor behandelt wurden.

Crovalimab kann daher in der Erhaltungsphase mit geringen Volumina subkutan appliziert werden. Dies können betroffene Pat. selbst durchführen. Die Therapieeinleitung erfolgt mit intravenösen Gaben. Für Crovalimab gibt es keine Daten zur Anwendung bei Schwangeren.

Anwendung von Crovalimab (siehe auch Fachinformationen):

- Verfügbar in Röhrchen 1 ml entsprechend 170 mg, 2 ml entsprechend 340 mg

- Gewichts-abhängige Dosierung
- Tag 1: 1.000 mg i.v. für Körpergewicht 40 bis <100 kg; 1.500 mg für KG \geq 100 kg
- Tag 2, Woche 2,3,4: 340 mg s.c. für alle gleichermaßen)
- Ab Woche 5: 680 mg s.c. bei KG 40 bis < 100 kg, 1020 mg bei KG \geq 100 kg
- Serumkonzentration zur vollständigen C5 Inhibition: 100 μ g/ml
- Geschätzte Halbwertszeit 53,1 Tage
- Bioverfügbarkeit nach subkutaner Applikation 83,0 %
- Verdünnung zur i.v.-Gabe mit 100 oder 200 ml NaCl 0,9%, Rate 500 mg/30 Minuten
- Bei i.v.-Gabe ist die Anwendung eines in-line Filters empfohlen
- Haltbarkeit: im Kühlschrank
- Haltbarkeit bei Raumtemperatur vorübergehend bis zu 20 Stunden unproblematisch
- Haltbarkeit der zur i.v.-Applikation verdünnten Lösung Temperatur von 2 bis 8°C 4 Stunden
- Intravenöse Infusion mit 0,2 μ m Filter über 25 bis 45 Minuten, gefolgt von „Nachspülung“

Beim Wechsel der Therapie von Eculizumab und Ravulizumab auf Crovalimab ist zu beachten, dass es aufgrund der unterschiedlichen Bindungsepitope zur vorübergehenden Ausbildung von Immunkomplexen (DTDC = drug-target-drug complexes) kommen kann. Diese Immunkomplexe bestehen in unterschiedlicher Größe bei noch vorhandener Präsenz der vorausgehenden Antikörper (Eculizumab/Ravulizumab) mit Maximum im Stadium des Antigen-Antikörper-Äquilibrium etwa ab 1 Woche nach Start Crovalimab gefolgt von einem graduellen Rückgang der Manifestationen [65]. Die Manifestationsorte sind zumeist Haut-Vaskulitiden und seltener Arthralgien. Bei milder Manifestation ist eine vorübergehende Behandlung mit Steroid-haltiger Hautcreme ausreichend. Bei stärkeren Beschwerden auch Steroide systemisch (Prednisolon 20 bis 30 mg).

Die speziell aufgelegte Studie zum Wechsel von Ravulizumab auf Crovalimab unter besonderer Berücksichtigung der Ausbildung und Wirkung der DTDC ist noch nicht abschließend ausgewertet. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass aufgrund der langen Halbwertszeiten beider Substanzen die Beschwerden durch DTDC stärker und länger anhaltend auftreten können.

6.2.3.2 Risiken und Probleme unter Inhibition der Komplement-Komponente C5 (Eculizumab, Ravulizumab bzw. Crovalimab)

- Aufgrund der Hemmung der terminalen Komplementstrecke besteht ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit kapselbildenden Bakterien insbesondere Meningokokken [66], entsprechend sollte mit Therapiebeginn eine Meningokokken-Schutzimpfung erfolgen (siehe Kapitel 6.2.3.6).
- Bei Hinweisen auf eine akute Meningokokken-Infektion (insbesondere Fieber, aber auch Kopfschmerzen u. a. mit Übelkeit oder Erbrechen, Nackensteifigkeit, Hautausschlag, Verwirrtheitszustand) umgehende ärztliche Abklärung im Rahmen des Risikoplans (Notfallausweis!). Weiterhin ist eine Stand-by-Therapie mit 750 mg Ciprofloxacin oder Amoxicillin/Clavulansäure bei Hinweisen auf eine Meningokokken-Infektion (plötzliches Fieber, Vigilanzstörungen, Kreislaufinsuffizienz etc.) sinnvoll.
- Unter Therapie mit Eculizumab/Ravulizumab/Crovalimab sollten insbesondere regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, Retikulozyten, Hämolyseparameter (insbesondere LDH und Bilirubin), Eisenparameter (insbesondere Ferritin), PNH-Klonggröße, Folsäure, Vitamin B₁₂ und monospezifischer Coombs-Test zum Nachweis von Komponenten des Komplement-

faktors C3 auf der Erythrozytenoberfläche als Hinweis auf eine extravasale Hämolyse erfolgen [67].

- Klinische relevante Durchbruchhämolysen sind durch einen relevanten Anstieg des LDH-Wertes und klinische Symptome gekennzeichnet. Diese können aufgrund einer Unterdosierung (pharmakokinetisch) oder durch komplementverstärkende Faktoren/Umstände (pharmakodynamisch; z. B. Infektionen, Schwangerschaft) bedingt sein (siehe Kapitel 6.2.3.8).
- Bei einer gleichzeitigen Gabe von Hyperimmunglobulinen kann es sowohl bei Eculizumab und Ravulizumab durch den induzierten Hyperkatabolismus zu einem Abfall der therapeutischen Antikörperspiegel kommen und damit zu einer Durchbruchhämolyse. Die betroffenen Pat. sollten daher engmaschig überwacht werden hinsichtlich eines Durchbruchs bzw. eine zusätzliche Dosis von Eculizumab bzw. Ravulizumab erhalten.
- Bei einem etwaigen Abbruch/Beendigung der Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab sollten engmaschige Kontrollen von Blutbild und Hämolyseparametern zur Früherkennung etwaiger schwerwiegender Hämolysen oder Hämolyse-assoziiierter Komplikationen erfolgen [68].

6.2.3.3 Beurteilung des Therapieansprechens auf die C5-Inhibitoren

Die Anti-C5-Antikörper Eculizumab, Ravulizumab und Civalimab können aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse der PNH beeinflussen. Die extravasale Hämolyse entsteht erst unter Therapie mit C5-Inhibitoren und bleibt demnach unbeeinflusst und bestimmt neben anderen Faktoren (Schwere des begleitenden Knochenmarkversagens, CR1-Polymorphismus etc.) das klinische Ansprechen unter diesen Therapien. Die Beurteilung des Ansprechens unter C5-Komplementinhibition kann beurteilt werden anhand des Transfusionsbedarfs, des LDH-, des Hämoglobin-Wertes sowie der Retikulozytenzahl (Absolutwert) [67]. Das hämatologische Therapieansprechen bei PNH-Pat. wurde seitens der severe aplastic anemia working party (SAAWP) der EBMT erarbeitet und sollte die Grundlage der Beurteilung sowohl des individuellen Ansprechens vor möglicher Therapieumstellung als auch der Maßstab innerhalb von klinischen Studien sein.

Tabelle 6: Mögliche Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter Anti-Komplement-Therapie bei PNH

Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten
Vollständiges Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	und ≤150/nl
Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	oder >150/nl
Gutes Ansprechen	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Geringfügiges Ansprechen [^]	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl		
	Reduktion um ≥50%	<10 g/dl		
Kein Ansprechen [^]	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°

Legende:

ULN=Obergrenze des Normalbereichs, AA=Aplastische Anämie, BMF=Knochenmarkversagenssyndrom

*A. und B. sind Untergruppen ohne oder mit relevanter intravasaler Hämolyse

°Insbesondere bei Retikulozyten unter 60/nl wird eine Knochenmarkdiagnostik empfohlen

^Für Pat., die die Transfusion von EKs ablehnen gilt: Geringfügiges Ansprechen: Hämoglobin ≥ 6 g/dl - < 8 g/dl, kein Ansprechen: Hämoglobin < 6 g/dl

Zur Beurteilung sollte von Hämoglobin, LDH und Retikulozyten der Medianwert über 6 Monate beurteilt werden

6.2.3.4 Extravasale Hämolyse unter terminaler Komplement-Inhibition

Nach Einführung der terminalen Komplement-Inhibition zur Behandlung der symptomatischen hämolytischen PNH konnte eine signifikante Verbesserung des Überlebens der Pat. erreicht werden. Ein wesentlicher Grund für diese Verbesserung ist der günstige Effekt auf die abnorme Thrombophilie, die sich bei vielen Pat. auch Lebens-terminierend auswirkt. Unter effektiver terminaler Komplement-Inhibition kommt es bei den Pat. zu einer Verlagerung der Hämolyse von intravasal nach extravasal. Diese extravasale Hämolyse (EVH) kann bei einem Teil der Pat. klinisch relevant werden und eine Umstellung (oder Hinzunahme) auf einen (eines) proximalen Komplementinhibitors erforderlich machen.

Der Hintergrund für diese Verlagerung ist die Anreicherung von Produkten der proximalen Kaskade auf den GPI-defizienten – aber durch C5-Inhibition geschützten – Erythrozyten, denen das CD59-Molekül als terminaler Komplement-Regulator sowie das CD55-Molekül zur Regulation der proximalen Kaskade fehlt. Unter dem medikamentösen Einsatz der terminalen Komplement-Inhibitoren finden sich Produkte von C3 als C3d und C3c auf der Oberfläche der defekten Erythrozyten. Damit kann die Opsonisierung und Beseitigung dieser Zellen durch Makrophagen erfolgen, die die dazu gehörigen Komplement-Rezeptoren exprimieren und vor allem in der Leber (Kupffer-Zellen) lokalisiert sind [69, 70]. Im Gegensatz zur intravasalen Hämolyse (IVH) findet dieser Prozess weitgehend außerhalb der Gefäße statt.

Eine signifikante EVH führt bei etwa einem Drittel der Pat. zu ausgeprägten Symptomen wie persistierende Anämie bis hin zur persistierenden Transfusionspflichtigkeit, Retikulozytose und einer offensichtlich damit verbundenen signifikanten Einschränkung des Allgemeinzustandes mit ausgeprägter Fatigue [40]. Bei der Betrachtung der persistierenden Anämie unter terminaler Komplement-Inhibition sind eine Markinsuffizienz sowie auch Effekte möglicher persistierender Durchbruchhämolysen abzugrenzen. Begünstigende Faktoren für den Grad der Ausprägung bei den Trägern die Merkmale der extravasalen Hämolyse sind Varianten im Genom des Komplement-Rezeptors 1 (CR1) auf den Erythrozyten sowie der Komplement-Komponente 3 (C3) [71]. Insgesamt muss jedoch festgehalten werden, dass es sich bei der Ausprägung der Manifestation der extravasalen Hämolyse um eher quantitative Unterschiede handelt. Minimale EVH unter terminaler Komplement-Inhibition kann auch unterhalb des Detektionslevels stattfinden. So können auch bei wenig symptomatischen Pat. unter terminaler Komplement-Inhibition die Produkte C3c und C3d in niedrigerer Dichte durchflusszytometrisch festgestellt werden.

6.2.3.5 Inhibitoren der proximalen Komplement-Kaskade

Eine kürzlich zugelassene Substanz ist Danicopan. Danicopan ist ein kleines Molekül mit hoher Affinität zu Faktor D aus dem Amplifikationsweg der proximalen Komplement-Kaskade. Als Inhibitor von Faktor D wird Danicopan als Zusatz (add-on) oral zur laufenden Therapie mit den C5-Inhibitoren Eculizumab oder Ravulizumab verabreicht. Bei einem Pat.-Kollektiv, die unter der terminalen Inhibition weiterhin nur einen Hämoglobinwert von unter kleiner oder gleich 9,5 g/dl erreichten, dazu eine signifikante Retikulozytose aufwiesen, hat diese zusätzliche Gabe zu einer signifikanten Verbesserung des Hämoglobinwertes und der Transfusionsfreiheit geführt [72-74]. Ebenso war unter der kombinierten Behandlung auch eine deutliche Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Fatigue zu verzeichnen. Aufgrund des hohen molekularen Umsatzes von Faktor D im Blutplasma ist eine dreimal tägliche Einnahme des oralen Danicopan erforder-

lich. Danicopan ist seit dem 23.04.2024 zur Behandlung von PNH-Pat. als add-on zu Eculizumab und Ravulizumab zugelassen, die unter terminaler Komplement-Inhibition eine residuale hämolytische Anämie aufweisen.

- In den durchgeführten klinischen Studien hat sich für die Pat. ein hoher Gewinn an Lebensqualität ergeben.
- Durch die fortgeführte Therapie mit dem terminalen Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) ist diese Therapievariante im Hinblick auf potenzielle Durchbruchhämolysen relativ sicher. Das heißt, dass selbst bei Unregelmäßigkeiten der oralen Einnahme von Danicopan keine schweren Durchbruchhämolysen zu erwarten sind.
- Regelmäßige Einnahme von Danicopan dreimal pro Tag verlangt viel Einsatz der Pat..
- Die fortbestehende Retikulozytose ohne komplette mittlere Normalisierung in der Alpha-Studie lässt insgesamt einen nicht vollständigen Effekt auf die extravasale Hämolyse bei den Pat. vermuten. Gleiches gilt für die nicht vollständige Regression der C3d-Beladung auf den GPI-defizienten Erythrozyten.
- Danicopan ist als 50 mg und als 100 mg Filmtablette verfügbar
- Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 150 mg 3 x täglich im Abstand von je 8 Stunden
- Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis auf 200 mg 3 x täglich erhöht werden (diese Dosiserhöhung erfolgte im Rahmen der Alpha-Studie bei etwa 70% der Pat.)
- Danicopan ist ein BCRP-Inhibitor (Breast Cancer Resistance Protein), somit kommt es bei der gleichzeitigen Gabe von BCRP-Substraten wie Rosuvastatin und Sulfasalazin zu Medikamenteninteraktionen. Ebenso interagieren p-gp (P-Glycoprotein)-Substrate wie Fexofenadin, Edoxaban Digoxin, Dabigatran.
- Bei Pat. mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich
- Bei $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ sollte die Anfangsdosis auf 100 mg 3x täglich und die gesteigerte Dosis auf 150 mg 3x täglich reduziert werden.
- Bei klinisch signifikantem Anstieg der ALT empfiehlt sich eine schrittweise Reduktion der erreichten Dosis 2x täglich für 3 Tage bzw. 1x täglich für 3 Tage. Bei weiter bestehendem Anstieg bzw. klinischer Symptomatik ist eine Beendigung der Therapie zu erwägen.

Iptacopan als kleines Molekül, welches das aktive Zentrum der Serin-Protease Faktor B aus dem Amplifikationsweg der proximalen Komplement-Kaskade bindet und inhibiert, kann durch orale Einnahme eine ausreichende Bioverfügbarkeit erreichen. Iptacopan wurde ursprünglich auch als orales add-on in die klinischen Studien zur Behandlung der extravasalen Hämolyse eingeführt. Aufgrund der Pharmakokinetik von Iptacopan und der sehr vorteilhaften Pharmakokinetik wurde die Phase III Zulassungsstudie APPLY ohne die gleichzeitige Gabe des terminalen Inhibitors konzipiert. Dabei wurden die Pat. mit einer fortbestehenden Anämie unter terminaler Komplementinhibition mit einem Hämoglobinwert unter 10,0 g/dl und einer signifikanten Retikulozytose eingeschlossen. Auch hier hatte sich eine signifikante Verbesserung der Hämoglobinwerte sowie ein Abfall der Retikulozyten im Mittel in den Normbereich ergeben. Ebenso konnte verzeichnet werden, dass der Anteil der GPI-defizienten Erythrozyten sich dem der Neutrophilen und Monozyten angeglichen hat, was aussagt, dass die fortbestehende Hämolyse kontrolliert ist. Ebenso ist die nahezu Normalisierung der Fatigue-Werte nach dem Wechsel auf Iptacopan herauszuheben. Iptacopan ist auch zur Behandlung Therapie naiver PNH-Pat. zugelassen (siehe Kapitel [6.2.3.7](#))

Iptacopan ist seit dem 01.06.2024 durch die EMA für die Behandlung der hämolytischen PNH zugelassen.

- In allen durchgeführten klinischen Studien ergibt sich für die Pat. nach dem Wechsel von der terminalen komplement-Inhibition ein hoher Gewinn an Lebensqualität innerhalb der Beobachtungszeiträume.
- Die unter Therapie mit Iptacopan vollständige Normalisierung der mittleren Retikulozytenzahlen sowie die Angleichung des Anteils der GPI-defizienten Erythrozyten an den der Neutrophilen und Monozyten demonstriert die effektive Suppression der Hämolyse.
- Gerade im Hinblick auf den teils dramatischen Anstieg der GPI-defizienten Erythrozyten ergibt sich die Notwendigkeit einer hohen Adhärenz und Compliance der Pat. für die regelmäßige Einnahme des Medikamentes.
- In den durchgeführten klinischen Studien sind bislang nur wenig Durchbruchhämolysen berichtet worden [75] (11 Ereignisse/100 Pat.-Jahre in der APPLY Studie, 5.2 Ereignisse/100 Pat.-Jahre in der APPOINT Studie). Diese wurden in vier Fällen als mild, in fünf Fällen als moderat ausgeprägt und in einem Fall als schwer (im Rahmen einer schweren Corona-Infektion) beschrieben.
- Bei Beschränkung auf die proximale Seite der Komplement-Inhibition mittels Iptacopan bedarf es einer besonderen Adhärenz und Compliance der PNH- Pat., um schwere Durchbruchhämolysen bedingt durch fehlerhafte Medikamenteneinnahme zu vermeiden.
- Das signifikante Absinken der mittleren Werte für die Retikulozyten auf Normalwerte innerhalb der klinischen Studien weist auf eine vollständig erreichte Suppression der Hämolyse hin.
- Iptacopan ist als 200 mg Kapsel verfügbar, die zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden eingenommen wird.
- Bei Pat., die von Eculizumab zu Iptacopan wechseln, sollte die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 1 Woche nach der letzten Eculizumab-Dosis eingeleitet werden.
- Bei Pat., die von Ravulizumab zu Iptacopan wechseln, sollte die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 6 Wochen, besser aber 4 Wochen nach der letzten Ravulizumab-Dosis eingeleitet werden.
- Bei leichter bis mittelschwerer Funktionsstörung der Leber und Niere ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Zur Einnahme bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Dialyse) bzw. Leberfunktionsstörung liegen aktuell keine Daten vor.
- Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, P-gP, BCRP und OATP1B1/3 wurde nicht klinisch untersucht. Daher wird die gleichzeitige Anwendung wegen der Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen.
- In vitro-Daten zeigten, dass Iptacopan das Potenzial für eine zeitabhängige Hemmung von CYP2C8 hat und die Exposition empfindlicher CYP2C8-Substrate, wie Repaglinid, Dasabuvir oder Paclitaxel, erhöhen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan und empfindlichen CYP2C8-Substraten wurde nicht klinisch untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit empfindlichen CYP2C8-Substraten erforderlich ist.
- Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clopidogrel (einem moderaten CYP2C8-Inhibitor) stiegen die C_{max} und die AUC von Iptacopan um 5 % bzw. 36 % an. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin (einem starken OATP1B1/1B3-Inhibitor und einem P-gP- und BCRP-Inhibitor) wurde ein Anstieg der C_{max} und der AUC von Iptacopan um 41 % bzw. 50 % beobachtet. In Gegenwart von Iptacopan stieg die C_{max} von Digoxin (einem P-gp-Substrat) um 8 % an, während die AUC unverändert blieb. Die C_{max} und AUC von Rosuvastatin (einem OATP-Substrat) veränderten sich in Gegenwart von Iptacopan nicht.
- Bei oraler Verabreichung werden etwa 2 Stunden nach Gabe Iptacopan-Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht. Bei Anwendung des empfohlenen Dosierungsschemas von 200

mg zweimal täglich stellt sich innerhalb von ungefähr 5 Tagen der Steady-State ein, wobei die Akkumulation gering ist (1,4-fach). Die Pharmakokinetik von Iptacopan ist durch eine geringe bis mäßige inter- und intraindividuelle Variabilität gekennzeichnet.

- Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Iptacopan beträgt nach Gabe von 200 mg Iptacopan zweimal täglich im Steady-State ungefähr 25 Stunden.
- Ein Wechsel bei signifikanter extravasaler Hämolyse unter Eculizumab oder Ravulizumab erfolgt am besten in der Mitte des letzten Dosierungsintervalls (siehe oben), also eine Woche nach letzter Eculizumab- und 4 Wochen nach letzter Ravulizumab-Gabe.

Die bereits am längsten zugelassene Substanz aus der Reihe der proximalen Komplement-Inhibitoren ist Pegcetacoplan, ein direkter Inhibitor von C3 und C3b, welches zusammen mit dem Fragment Bb und Properdin die C5-Konvertase aus dem alternativen Komplement-Weg bildet. In einer Phase III Studie konnte bei den PNH-Pat. mit fortbestehender Anämie (Hämoglobin < 10,5 g/dl) unter Therapie mit Eculizumab sowie einer signifikanten Retikulozytose die Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab in der Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Pat. gezeigt werden [76- 79]. Pegcetacoplan ist seit Dezember 2021 zugelassen für die Pat., die unter C5-Blockade für mindestens drei Monate eine symptomatische Anämie aufweisen, die auf dem Boden einer extravasalen Hämolyse entstanden ist. Dabei sollte eine neu aufgetretene Knochenmarkinsuffizienz jedoch ausgeschlossen werden. Inzwischen wurde die Zulassung erweitert auf Therapie naive Pat. (siehe Kapitel 6.2.3.7)

Die Therapieeinleitung erfolgt innerhalb der sogenannten vierwöchentlichen „run-in Phase“ [79]. Dabei werden die C5-Inhibitoren mit Pegcetacoplan für vier Wochen wie in der Pegasus-Studie überlappend gegeben. Bei den Pat. sind es zwei weitere Gaben von Eculizumab für jeweils zwei Wochen, bei Ravulizumab sind es die letzten vier Wochen des letzten Behandlungsintervalls. Die Dosierung von Pegcetacoplan beträgt 1080 mg. Diese Dosis wird in einem Volumen von 20 ml per Pumpe subkutan appliziert.

- Als pegyliertes Polypeptid muss die Substanz parenteral appliziert werden und ist für subkutane Gaben entwickelt worden. Die Einzeldosis beträgt 1.080 mg, gelöst in 20 ml Flüssigkeit. Das Volumen wird per Pumpe über 30 Minuten subkutan appliziert. Zur Anwendungshilfe ist ein Video im Netz verfügbar (Aspaveli® Anwendungsvideo | Sobi Österreich). In den USA ist bereits die Applikation des Medikamentes über das Enfuse-System zugelassen, wodurch sich die Applikation deutlich vereinfacht. In Europa steht diese Applikationsform noch aus.
- Die Gabe des Medikamentes ist durch die Pat. selbst möglich. Um hier eine Kontinuität und Sicherheit zu erreichen, ist jedoch eine hohe Adhärenz und Zuverlässigkeit der Pat. erforderlich.
- Nach dem Wechsel vom Inhibitor der terminalen Komplement-Kaskade auf Pegcetacoplan ist in den für die Zulassung des Medikamentes relevanten klinischen Studien ein signifikanter Gewinn an Lebensqualität erreicht worden.
- In der Zulassungsstudie Pegasus ist das Auftreten von Durchbruchhämolysen bei einigen Pat. gesehen worden, die deshalb die Teilnahme an der Studie protokollgemäß beendet haben. Substanzklassen-bedingt können die Durchbruchhämolysen bei der proximalen Inhibition intensiver ausfallen. Der rationale Umgang zur Behandlung und Vermeidung von Durchbruchhämolysen ist kürzlich publiziert worden (siehe Kapitel 6.2.3.8).
- Pegcetacoplan ist in 20 ml Durchstechflaschen à 1.080 mg verfügbar. Jede Durchstechflasche enthält auch 820 mg Sorbitol.
- Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane Infusion von 1.080 mg verabreicht. Die zweimal wöchentliche Dosis muss an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche appliziert werden.

- In den ersten 4 Wochen wird Pegcetacoplan bei Umstellung vom terminalen Komplement-Inhibitor als zweimal wöchentliche subkutane Dosen von 1.080 mg zusätzlich zur aktuellen Dosis des C5-Inhibitors an Pat. verabreicht, um das Risiko für eine Hämolyse bei abruptem Absetzen der Behandlung zu minimieren. Dies ist aktuell nur getestet für Eculizumab, welches in der gemeinsamen run-in Phase zweimal gegeben wird und Ravulizumab, bei dem der Start von Pegcetacoplan in die zweite Hälfte (4 Wochen vor der nächsten Gabe) fällt. 4 Wochen nach dem Start von Pegcetacoplan müssen Pat. den C5-Inhibitor absetzen und anschließend die Behandlung als Monotherapie mit Pegcetacoplan fortsetzen.
- Das Dosierungsschema kann bei Bedarf auf 1.080 mg alle drei Tage geändert werden (z. B. Tag 1, Tag 4, Tag 7, Tag 10, Tag 13 usw.) (siehe Kapitel [6.2.3.8](#)).
- Die typische Infusionsdauer beträgt etwa 30 Minuten (bei Infusion an zwei Stellen) bzw. etwa 60 Minuten (bei einer Infusionsstelle). Die Infusion muss sofort nach Aufziehen dieses Arzneimittels in die Spritze begonnen werden. Die Verabreichung muss innerhalb von 2 Stunden nach Vorbereitung der Spritze erfolgen.
- Bei gesunden Freiwilligen liegt die mediane Zeit zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) nach einer einzelnen subkutanen Dosis zwischen 108 und 144 Stunden (4,5 bis 6,0 Tage).
- Die Bioverfügbarkeit einer subkutanen Dosis von Pegcetacoplan wird auf der Basis von PK-Populationsanalysen auf 77 % geschätzt.
- Die mediane effektive Eliminations-Halbwertszeit (t_{1/2}) beträgt 8,0 Tage gemäß Schätzungen mittels populationspharmakokinetischer Analyse.
- Eine schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik (PK) von Pegcetacoplan; daher ist keine Dosisanpassung von Pegcetacoplan bei Pat. mit Nierenfunktionsstörung erforderlich. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Pegcetacoplan bei Pat. mit Dialyse-pflichtiger terminaler Niereninsuffizienz vor.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegcetacoplan bei Pat. mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht; es wird jedoch keine Dosisanpassung empfohlen, da nicht davon ausgegangen wird, dass eine Leberfunktionsstörung die Clearance von Pegcetacoplan beeinflusst.
- Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf In-vitro-Daten hat Pegcetacoplan ein geringes Potenzial für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen.

6.2.3.6 Erforderliche Impfungen und Vorgehen bei Einleitung einer terminalen und einer proximalen Komplement-Inhibitoren

Vor Einleitung der Therapie mit allen Inhibitoren der Komplement-Kaskade muss der Impfstatus der Pat. geprüft werden. Eine Impfung gegen kapselbildende Bakterien ([Abbildung 3](#) bis [Abbildung 7](#)), Meningokokken (sowohl tetravalenter Impfstoff gegen die Bakterienstämme A, C, W und Y, als auch gegen Stamm B) ist zur Therapie mit den terminalen Inhibitoren obligat. Bei den proximalen Inhibitoren kommen noch Impfungen gegen Pneumokokken (obligat) und Hämophilus influenzae (empfohlen) hinzu. Da die Impfstoffe insbesondere die gegen Meningokokken Typ B ist zu Beginn eine begleitende antibiotische Prophylaxe empfohlen. Eine zeitliche Empfehlung findet sich jeweils abhängig von dem eingesetzten Medikament jeweils in den folgenden [Abbildungen 3](#) bis [Abbildung 7](#).

Abbildung 3: Therapieschema für den Einsatz von Eculizumab

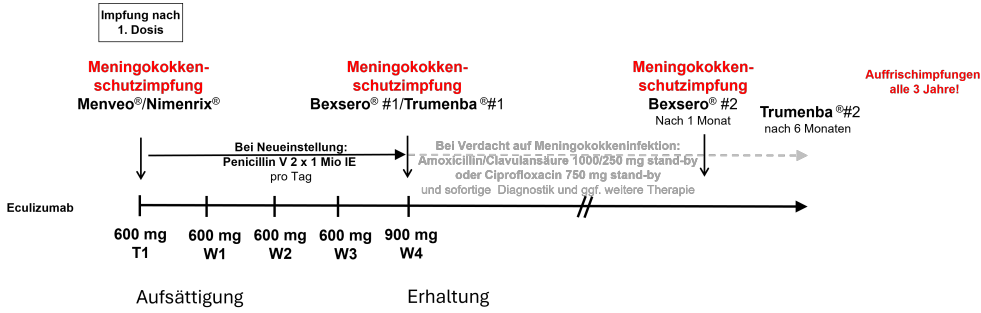


Abbildung 4: Therapieschema zur Neueinstellung auf Ravulizumab

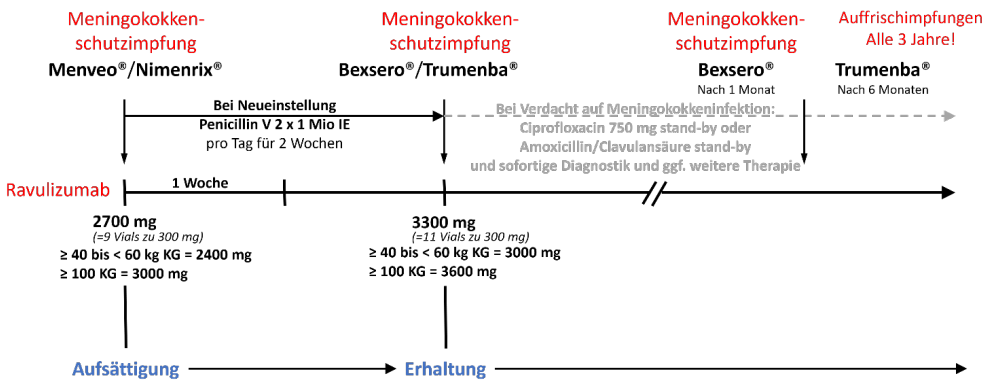


Abbildung 5: Therapieschema zur Neueinstellung auf Crovalimab

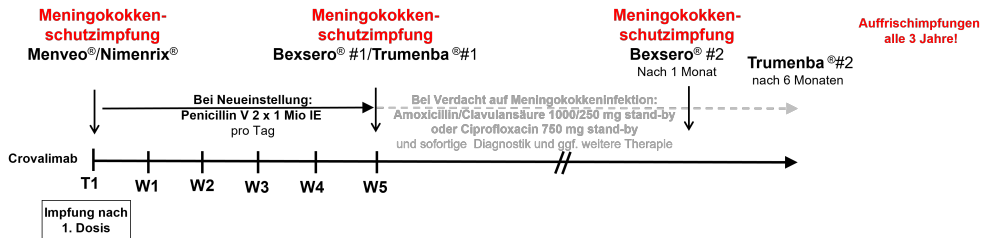


Abbildung 6: Therapieschema zur Neueinstellung auf Pegcetacoplan

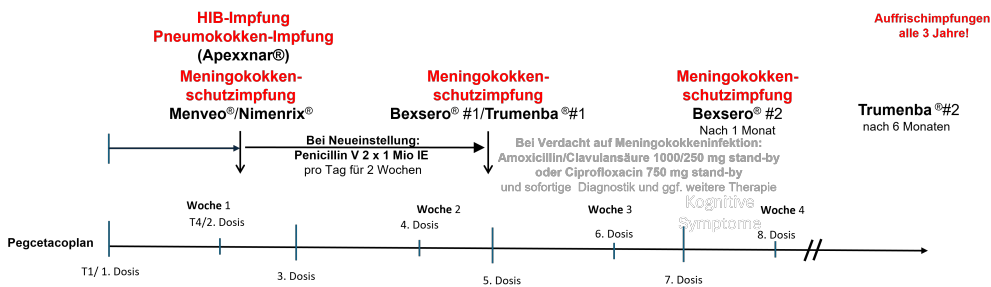
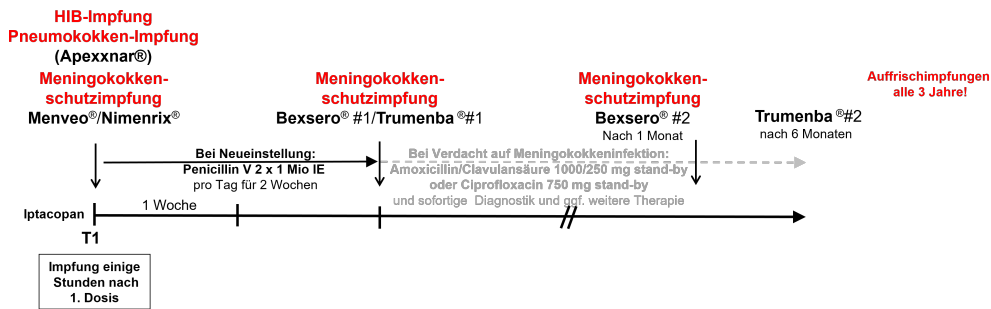


Abbildung 7: Therapieschema zur Neueinstellung auf Iptacopan



Bei Anwendung bzw. Umstellung von PNH-Pat. von einem terminalen zu einem proximalen Komplement-Inhibitor ist eine zusätzliche Impfung gegen Pneumokokken (Konjugatimpfstoff PVC20 Apexxnar) obligat. Ebenso ist die Impfung gegen Haemophilus influenzae Typ b (Hib) vor Umstellung empfohlen (siehe jeweilige Fachinformation). Das entspricht den Empfehlungen der AGIHO. Der Impfstoff gegen Haemophilus (z.B. Hiberix®) außerhalb einer Mehrfachimpfung ist in Deutschland zwar zugelassen, muss jedoch importiert werden. Dabei empfiehlt sich entweder der Kontakt mit der zuständigen Krankenkasse oder einem spezialisierten Impfzentrum. Eine Überbrückung bis zum Zeitpunkt der Aufsättigung des neuen Inhibitors ist für Pat., die bereits mit dem terminalen Inhibitor behandelt sind, ist nicht erforderlich, da für diese Pat. bereits der aufgesättigte Inhibitions-Staus gegeben ist. Deshalb kann die Impfung der Umstellung vorangestellt werden und unter laufender terminaler Inhibition keine hämolytischen Krisen auslösen.

Bei Impfung im Rahmen einer Neueinstellung von unbehandelten PNH- Pat. mit einem proximalen Komplement-Inhibitor (Iptacopan oder Pegcetacoplan) kann die Impfung entweder unmittelbar oder besser einen Tag nach der Erstapplikation erfolgen. Dazu können alle Impfstoffe bis auf die gegenüber Meningokokken zusammen appliziert werden. Des Weiteren gelten auch die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission zur Impfung immungeschwächter Pat. unter besonderer Berücksichtigung von Influenza und anderen respiratorischen Virus-Erkrankungen.

Für alle Pat. unter Komplement-Inhibition ist grundsätzlich zu erwägen, dass sie eine sogenannte stand-by Medikation bei sich tragen (pill in the pocket), um im Falle eines plötzlichen Auftretens von Fieber und Unwohlsein eine erste Antibiotikagabe zu sich nehmen zu können. Dafür eignet sich Amoxicillin/Clavulansäure 1.000/250 mg. Im Falle einer Allergie gegenüber Aminopenicillinen kann auch auf Ciprofloxacin 750 mg ausgewichen werden.

6.2.3.7 Proximale Komplement-Inhibition als Erstlinienbehandlung

Die Zulassung von Iptacopan sowie die Zulassungserweiterung von Pegcetacoplan lassen eine Therapie beider Substanzen bereits als Erstlinienbehandlung für die hämolytische PNH zu. Für einige Pat. ist diese Behandlung sicher eine sehr attraktive Therapiewahl, die eine selbst gesteuerte Einnahme erlaubt und dazu mit einem sicheren Lebensqualitätsgewinn versehen ist.

Eine ausreichende Evidenzlage für eine Entscheidung, welche Pat. primär mit terminaler Komplement-Inhibition und welche mit proximaler Inhibition im Erstlinieneinsatz behandelt werden sollte, existiert jedoch nicht. Die Zulassungsstudie „PRINCE“ für Pegcetacoplan ist zwar eine randomisierte Phase III Studie gewesen, der Vergleichsarm jedoch war nicht der bisherige Therapiestandard (SOC, standard of care) im Sinne der terminalen Komplement-Inhibition. Die APPOINT-Studie für Iptacopan war eine nicht randomisierte Phase II Studie.

Die genomische Keimbahn-Bestimmung der Varianten in den Genen für den Komplement-Rezeptor 1 (CR1) und die Komplement-Komponente 3 (C3) sind aktuell nicht allgemein verfügbar. Somit ist auch im Vorfeld eines Erstlinien-Therapiestarts nicht ersichtlich, welche Pat. mit

hämolytischer PNH unter terminaler Komplement-Inhibition eine signifikante und beeinträchtigende extravasale Hämolyse entwickeln wird.

Aktuell sind noch keine ausreichenden Langzeitdaten zur proximalen Komplement-Inhibition vor allem im Hinblick auf Infektionen und unerwarteter immunologischer Effekte vorliegend. Somit ist insbesondere in dieser Therapielinie eine besondere Vorsicht gegenüber den neuen Substanzen sinnvoll. Ein Einschluss der Pat. in das Internationale PNH-Register zur frühzeitigen Erfassung auch unerwünschter Effekte sollte möglichst für alle betroffenen Pat. erfolgen. Dies kann im Rahmen eine konsiliarischen Mitbetreuung durch ein spezialisiertes Zentrum mit Zugang zu dem Register erfolgen.

6.2.3.8 Durchbruchhämolysen unter proximaler Komplement-Inhibition

Als Durchbruchhämolyse ("breakthrough hemolysis", BTH) bezeichnet man das Wiederauftreten einer IVH unter laufender Komplementinhibition. Bisher existiert noch keine weltweit einheitliche Definition einer BTH, im Rahmen eines Expertenkonsensustreffens wurde die folgende Definition als eine mögliche Beschreibung festgelegt [80]: Ein Abfall des Hämoglobins ≥ 1.5 g/dl mit einem Neuanstieg einer vorher stabilen LDH auf mehr als das 1,5-Fache des oberen Grenzwertes (oder ein deutlicher Anstieg gegenüber 2 x vorher gemessenen Werten) und das Auftreten neuer oder die Verschlechterung bisheriger Symptome.

Grundsätzlich wird zwischen pharmakokinetischer (PK BTH) und pharmakodynamischer BTH (PD BTH) unterschieden. Eine PK BTH entsteht durch suboptimale Dosispiegel eines Komplementinhibitors, bei einer PD-BTH wird ein so genanntes Komplement-verstärkendes Ereignis ("complement amplifying condition", CAC) als Auslöser gesehen, auch wenn dieses nicht immer genau identifiziert werden kann. Eine kürzlich gezeigte Analyse von 182 Pat. aus Italien und Großbritannien zeigt, dass eine BTH bei 75% aller PNH-Pat. beschrieben wird, wobei Infektionen die häufigste Ursache einer BTH darstellen.

Eine BTH kann grundsätzlich unter jeder Komplementinhibition auftreten. Bei isolierter proximaler Komplementinhibition kommt es aber durch die eindruckliche Wirksamkeit der proximalen Komplementinhibition und den Schutz GPI-defizienter Erythrozytenpopulation vor IVH und EVH regelhaft zur Ausweitung des Erythrozytenklons auf Werte $> 90\%$. Andererseits führt die Lücke auf der proximalen Komplement-Seite zu einer amplifizierenden Aktivität der C3/C5-Konvertase, so dass die Bildung von Membran-Angriffskomplexen sich dramatisch verstärken kann. Aufgrund dieser zwei Faktoren kann somit die BTH deutlich größer und kräftiger ausfallen [81].

Das Management einer BTH kann im Rahmen dieser Leitlinie nicht vollumfänglich dargestellt werden. In dringenden Fällen wird geraten, mit den Autoren der Leitlinie Kontakt aufzunehmen. Zudem ist die Beratung im Rahmen der vierwöchentlich stattfindenden Onlinekonferenz für Pat. mit AA oder PNH möglich (Teams-basierte Online-Konferenz. Bei Interesse Kontaktaufnahme mit Frau Schifflers; Tel.: 0241 80-38664; jschifflers@ukaachen.de).

Grundsätzlich sollte - so klinisch darstellbar - zwischen PK BTH und PD PTH unterschieden werden. Bei suboptimaler KomplementinhibitorKonzentration kann z.B. die Dosis von Eculizumab erhöht oder das Dosisintervall verkürzt werden. Dies ist bei Ravulizumab typischerweise nicht notwendig und bei rezidivierenden BTH unter Ravulizumab sollte nach anderen Gründen (genetische Polymorphismen in Komplementregulatoren, CACs) gesucht werden.

Für die Behandlung von BTH unter proximaler Komplementinhibition existieren für Pegcetacoplan inzwischen so genannte real-life Daten [82] sowie eine post-hoc Analyse der PEGASUS Pat. [83]. Bei akuter BTH mit signifikantem LDH Anstieg (> 2 x oberer Normwert) und Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl sollte neben der Behandlung des CAC (soweit möglich) eine Dosisintensivierung mit Gaben von 1080 mg Pegcetacoplan an drei Tagen (alternativ eine einmalige iv-Gabe) gefolgt von einer intensivierten Erhaltung mit drei Gaben pro Woche erfolgen. Diese Intensivie-

rung oberhalb von der Gabe alle drei Tage ebenso wie die intravenöse Applikation steht jedoch außerhalb der bestehenden Zulassung. Bei entsprechender Klinik ist eine EK-Transfusion ebenfalls sinnvoll, hierdurch erfolgt neben der Hämoglobinoptimierung auch eine Verdünnung des PNH-Klons und damit eine Verringerung ungeschützter Erythrozyten. LDH, Hb, Bilirubin und Retikulozyten sollten bei Pat. mit BTH engmaschig monitoriert werden.

Eine therapeutische Antikoagulation sollte bei relevanter BTH ebenfalls in Betracht gezogen werden und ist im Fall eines thromboembolischen Ereignisses klar indiziert.

Im Einzelfall kann zu Behandlung einer massiven BTH und klinischer Verschlechterung trotz Dosisintensivierung eine zusätzliche Gabe eines terminalen Komplementinhibitors notwendig sein (außerhalb der Zulassung); bei Pat. mit massiver BTH ist dringend die Kontaktaufnahme mit einem in der Behandlung von PNH Pat. erfahrenden Zentrum angeraten.

Für BTH unter Iptacopan existieren noch keine einheitlichen Vorgaben, grundsätzlich gelten aber auch hier Behandlung eines möglichen CAC, Transfusion, Flüssigkeitsgabe und ggf. die Notwendigkeit einer zusätzlichen terminalen Komplementinhibition (außerhalb der Zulassung) als mögliche Behandlungsstrategien.

Da Danicopan in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab gegeben wird, zeigen bisherige Daten nur wenige, selbstlimitierende BTH-Ereignisse.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Schwangerschaft

Schwangerschaften bei PNH-Pat. sind mit einer hohen maternalen und fetalen Letalität verbunden mit einem erhöhten Risiko für atypische Thrombosen (11,6 % bzw. 7,2 % [84]) und stellen in jedem Fall eine Hochrisiko-Schwangerschaft dar [85, 86]. In Fallberichten wurde über erfolgreiche Schwangerschaften unter Eculizumab berichtet ohne Hinweise auf Teratogenität bei jedoch kleiner Fallzahl. Eine laufende Therapie mit Eculizumab sollte bei Diagnose einer Schwangerschaft nicht unterbrochen werden. Bei Kinderwunsch von PNH-Pat. sollte unter Abwägung aller Risiken und Komplikationen individuell eine Therapie mit Eculizumab erwogen werden. Ggf. muss aufgrund von Durchbruchhämolyse in der Schwangerschaft eine Dosisanpassung erfolgen (bis zu 900 mg wöchentlich). Daten zum Einsatz von Ravulizumab sowie allen weiteren neu zugelassenen Komplement-Inhibitoren in der Schwangerschaft liegen im Gegensatz zu Eculizumab bislang nicht ausreichend vor. Bei Schwangerschaft bzw. bereits bei Kinderwunsch sollte daher vorerst keine Therapie mit diesen Substanzen erfolgen.

7 Psychosoziale Betreuung und Rehabilitation

Die Mehrzahl der betroffenen Pat. steht im Berufsleben, hat eine Lebenserwartung von Jahrzehnten vor sich und steht vor der Herausforderung, diese chronische Krankheit in ihr Leben zu integrieren. Zur Unterstützung gehören auch Maßnahmen im psychosozialen Bereich. Diese schließen nicht nur die direkt von der Krankheit Betroffenen, sondern auch die Angehörigen und das soziale Umfeld mit ein. Professionelle Gespräche mit Psychologen erleichtern die Verarbeitung der Diagnose und den Umgang mit der Krankheit. Pat. sollen auf Angebote der Patientenorganisationen hingewiesen werden.

Die Pat. sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Pat. berücksichtigt werden (§9 SGB IX).

Eine weitere Herausforderung sind die sozialen und finanziellen Belastungen bei Vorliegen der Diagnose einer hämolytischen PNH. Entlastungen und Umstrukturierungen am Arbeitsplatz, Härtefallregelungen, steuerliche Erleichterungen u.a. können wirksam helfen. PNH- bzw. PNH/AA-Pat. steht ein Schwerbehindertenausweis zu. Besonders relevant bei der Festlegung des Grads der Behinderung sind die Auswirkungen der Erkrankung und der aktuelle Therapiebedarf.

9 Literatur

1. 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. DOI:10.1055/s-2008-1055440
2. Wilmanns JC: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria first described in 1882 by Paul Strübing: An example of cooperation between clinical and basic research. *Blut* 45(6):367-373, 1982. DOI:10.1007/BF00320547
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 333(19):1253-1258, 1995. DOI:10.1056/NEJM199511093331904
4. 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(35):25347-25351, 1992. PMID:1460030
5. Colden MA, Kumar S, Munkhbileg B et al.: Insights Into the Emergence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Front Immunol* 12:830172, 2021. DOI:10.3389/fimmu.2021.830172
6. Krawitz PM, Höchsmann B, Murakami Y et al.: A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by a germline mutation and a somatic mutation in PIGT. *Blood* 122(7):1312-1315, 2013. DOI:10.1182/blood-2013-01-481499
7. 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(4):703-711, 1993. DOI:10.1016/0092-8674(93)90250-t
8. Oni SB, Osunkoya BO, Luzzatto L.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. *Blood* 36(2):145-152, 1970. PMID:5448520
9. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K et al.: Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(9):5209-5214, 1999. DOI:10.1073/pnas.96.9.5209
10. Luzzatto L, Risitano AM: Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 182(6):758-776, 2018. DOI:10.1111/bjh.15443
11. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y et al.: Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 108(13):4232-4236, 2006. DOI:10.1182/blood-2006-05-025148
12. Shen W, Clemente MJ, Hosono N et al.: Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest* 124(10):4529-4538, 2014. DOI:10.1172/jci74747
13. Pagliuca S, Gurnari C, Hercus C et al.: Molecular landscape of immune pressure and escape in aplastic anemia. *Leukemia* 37(1):202-211, 2023. DOI:10.1038/s41375-022-01723-w
14. 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(17):1091-1097, 1985. DOI:10.1056/nejm198504253121704

15. 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(17):1184-1189, 1990. DOI:10.1056/nejm199010253231707
16. Rother RP, Bell L, Hillmen P et al.: The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama* 293(13):1653-1662, 2005. DOI:10.1001/jama.293.13.1653
17. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P: Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 121(25):4985-4996, 2013; quiz 5105. DOI:10.1182/blood-2012-09-311381
18. 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(11):3283-3288, 1995. PMID:7756661
19. Lee JW, Jang JH, Kim JS et al.: Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *International journal of hematology* 97(6):749-757, 2013. DOI:10.1007/s12185-013-1346-4
20. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C et al.: Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma* 12(3-4):167-175, 1994. DOI:10.3109/10428199409059587
21. Shah YB, Priore SF, Li Y et al.: The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. *Blood Adv* 5(16):3216-3226, 2021. DOI:10.1182/bloodadvances.2021004201
22. Socié G, Rosenfeld S, Frickhofen N et al.: Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Seminars in hematology* 37(1):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(2):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(8):553-559, 2010. DOI:10.1002/ajh.21757
25. 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. *Br J Haematol* 158(3):409-414, 2012. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09166.x
26. Parker C, Omine M, Richards S et al.: Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 106(12):3699-3709, 2005. DOI:10.1182/blood-2005-04-1717
27. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ et al.: Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 99(7):1505-1514, 2020. DOI:10.1007/s00277-020-04052-z
28. Mulherin BP, Yeh M, Al-Adhami M et al.: Normalization of Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan. *Drugs R D* 24(2):169-177, 2024. DOI:10.1007/s40268-024-00463-9
29. Schwartz CE, Borowiec K, Min J et al.: Fatigue Item Response among Hemoglobin-Normalized Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: PEGASUS Trial Results at 16 and 48 Weeks. *J Clin Med* 13(6):1703, 2024; DOI:10.3390/jcm13061703
30. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L et al.: Predictors for improvement in patient-reported outcomes: post hoc analysis of a phase 3 randomized, open-label study of eculizumab and ravulizumab in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol* 103(1):5-15, 2024. DOI:10.1007/s00277-023-05483-0

31. Panse J, Wilson K, Fishman J et al.: Fatigue and health-related quality of life in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A post hoc analysis of the pegcetacoplan PEGASUS trial data. *Eur J Haematol* 111(1):72-83, 2023. DOI:[10.1111/ejh.13969](https://doi.org/10.1111/ejh.13969)
32. Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN et al.: Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *J Blood Med* 13:327-335, 2022. DOI:[10.2147/JBM.S339660](https://doi.org/10.2147/JBM.S339660)
33. Groth M, Singer S, Niedeggen C et al.: Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. *Ann Hematol* 96(2):171-181, 2017. DOI:[10.1007/s00277-016-2867-8](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2867-8)
34. Niedeggen C, Singer S, Groth M et al.: Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-a report on phase III. *Ann Hematol* 98(7):1547-1559, 2019. DOI:[10.1007/s00277-019-03681-3](https://doi.org/10.1007/s00277-019-03681-3)
35. Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I et al.: ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom* 94(1):23-48, 2018. DOI:[10.1002/cyto.b.21610](https://doi.org/10.1002/cyto.b.21610)
36. Chan RC, Leung RH, Posadas A et al.: High sensitivity 8-color flow cytometry assay for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria granulocyte and monocyte detections. *Biomed Rep* 8(3):224-234, 2018. DOI:[10.3892/br.2018.1047](https://doi.org/10.3892/br.2018.1047)
37. Schrezenmeier H, Bettelheim P, Panse J et al.: Recommendations for the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a German-Austrian consensus. *LaboratoriumsMedizin* 35(6):315-327, 2011. DOI:[10.1515/jlm.2011.060](https://doi.org/10.1515/jlm.2011.060).et
38. Brando B, Gatti A, Preijers F.: Flow Cytometric Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pearls and Pitfalls - A Critical Review Article. *EJIFCC* 30(4):355-370, 2019. PMID:[31814811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814811/)
39. Illingworth AJ, Marinov I, Sutherland DR.: Sensitive and accurate identification of PNH clones based on ICCS/ESCCA PNH Consensus Guidelines-A summary. *Int J Lab Hematol* 41(Suppl 1):73-81, 2019. DOI:[10.1111/ijlh.13011](https://doi.org/10.1111/ijlh.13011)
40. Babushok DV: When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021(1):143-152, 2021. DOI:[10.1182/hematology.2021000245](https://doi.org/10.1182/hematology.2021000245)
41. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS et al: Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med* 12(6):682-687, 2006. DOI:[10.1038/nm1419](https://doi.org/10.1038/nm1419)
42. Leung LL, Morser J: Plasmin as a complement C5 convertase. *EBioMedicine* 5:20-21, 2016. DOI:[10.1016/j.ebiom.2016.03.015](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.03.015)
43. Brecher ME, Taswell HF: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. *Transfusion* 29(8):681-685, 1989. DOI:[10.1046/j.1537-2995.1989.29890020439.x](https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1989.29890020439.x)
44. Parker CJ: Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:21-29, 2011. DOI:[10.1182/asheducation-2011.1.21](https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.21)
45. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U et al: Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 110(12):4123-4128, 2007. DOI:[10.1182/blood-2007-06-095646](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095646)
46. Gerber GF, DeZern AE, Chaturvedi S et al: A 15-year, single institution experience of anti-coagulation management in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients on terminal

- complement inhibition with history of thromboembolism. *Am J Hematol* 97(2):E59-E62, 2022. DOI:10.1002/ajh.26414
47. Dragoni F, Chiarotti F, Iori AP et al: Antithrombotic therapy with rivaroxaban in five patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and thrombotic events. *Thromb J* 16:26, 2018. DOI:10.1186/s12959-018-0181-5
 48. Gurnari C, Awada H, Pagliuca S et al: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-related thrombosis in the era of novel therapies: a 2043 patient/years analysis. *Blood* 144(2):145-155, 2024. DOI:10.1182/blood.2024023988
 49. Hill A, de Latour RP, Kulasekararaj AG et al: Concomitant Immunosuppressive Therapy and Eculizumab Use in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An International PNH Registry Analysis. *Acta Haematol* 146(1):1-13, 2023. DOI:10.1159/000526979
 50. Cooper JP, Farah RJ, Stevenson PA et al: Hematopoietic Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Age of Eculizumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 25(7):1331-1339, 2019. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.01.033
 51. DeZern AE, Jones RJ, Brodsky RA: Eculizumab Bridging before Bone Marrow Transplant for Marrow Failure Disorders Is Safe and Does Not Limit Engraftment. *Biol Blood Marrow Transplant* 24(12):e26-e30, 2018. DOI:10.1016/j.bbmt.2018.07.032
 52. Nakamura Y, Takenaka K, Yamazaki H et al: Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 113(1):122-127, 2021. DOI:10.1007/s12185-020-02982-y
 53. 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(4):1840-1847, 2008. DOI:10.1182/blood-2007-06-094136
 54. Hill A, Hillmen P, Richards SJ et al: Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 106(7):2559-2565, 2005. DOI:10.1182/blood-2005-02-0564
 55. Hillmen P, Muus P, Roth A et al: Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 162(1):62-73, 2013. DOI:10.1111/bjh.12347
 56. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 355(12):1233-1243, 2006. DOI:10.1056/NEJMoa061648
 57. Hochsmann B, Sicre de Fontbrune F, Lee JW et al: Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Eur J Haematol* 109(3):197-204, 2022. DOI:10.1111/ejh.13773
 58. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 133(6):540-549, 2019. DOI:10.1182/blood-2018-09-876805
 59. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Lee LWL et al: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 133(6):530-539, 2019. DOI:10.1182/blood-2018-09-876136
 60. Kulasekararaj A, Schrezenmeier H, Usuki K et al: Ravulizumab Provides Durable Control of Intravascular Hemolysis and Improves Survival in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Long-Term Follow-up of Study 301 and Comparisons with Patients of the International PNH Registry. *Blood* 142(Suppl 1):2714, 2023. DOI:10.1182/blood-2023-189150

61. Peffault de Latour R, Brodsky RA, Ortiz S et al: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of ravulizumab and eculizumab on complement component 5 in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: results of two phase 3 randomised, multicentre studies. *Br J Haematol* 191(3):476-485, 2020. DOI:10.1111/bjh.16711
62. Roth A, Rottinghaus ST, Hill A et al: Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv* 2(17):2176-2185, 2018. DOI:10.1182/bloodadvances.2018020644
63. Nishimura JI, Usuki K, Ramos J et al: Crovalimab for treatment of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and complement C5 polymorphism: Subanalysis of the phase 1/2 COMPOSER study. *Br J Haematol* 198(3):e46-e50, 2020. DOI:10.1111/bjh.18274
64. Roth A, Nishimura JI, Nagy Z et al: The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 135(12):912-920, 2020. DOI:10.1182/blood.2019003399
65. Nishimura JI, Soubret A, Arase N et al: Mitigating Drug-Target-Drug Complexes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Switch C5 Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 113(4):904-915, 2023. DOI:10.1002/cpt.2851
66. McNamara LA, Topaz N, Wang X et al: High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep* 66(27):734-737, 2017. DOI:10.15585/mmwr.mm6627e1
67. Risitano AM, Marotta S, Ricci P et al: Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 10:1157, 2019. DOI:10.3389/fimmu.2019.01157
68. 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(6):704-714, 2011. DOI:10.1007/s12185-011-0867-y
69. 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(17):4094-4100, 2009. DOI:10.1182/blood-2008-11-189944
70. Lin Z, Schmidt CQ, Koutsogiannaki S et al: Complement C3dg-mediated erythrophagocytosis: implications for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 126(7):891-894, 2015. DOI:10.1182/blood-2015-02-625871
71. Rondelli T, Risitano AM, Peffault de Latour R et al: Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 99(2):262-266, 2014. DOI:10.3324/haematol.2013.090001
72. Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek CI et al: Danicopan As Add-on Therapy to Ravulizumab or Eculizumab Versus Placebo in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Clinically Significant Extravascular Hemolysis: Phase 3 Long-Term Data. *Blood* 142(Suppl 1):576, 2023. DOI:10.1182/blood-2023-189863
73. Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP et al: Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood* 138(20):1928-1938, 2021. DOI:10.1182/blood.2021011388
74. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW et al: Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 106(12):3188-3197, 2021. DOI:10.3324/haematol.2020.261826
75. Peffault De Latour R, Kulasekararaj A, Scheinberg P et al: Clinical Breakthrough Hemolysis (BTH) during Monotherapy with the Oral Factor B Inhibitor Iptacopan Is Generally Not Severe and Managed without Treatment Discontinuation: 48-Week Data from the Phase III

- Apply-PNH and Appoint-PNH Trials in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood* 142(Suppl 1):1338, 2023. DOI:10.1182/blood-2023-179377
76. de Castro CM, Mulherin B, Patriquin CJ et al: Efficacy and Safety Is Maintained in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Pegcetacoplan for up to 3 Years. *Blood* 142(Suppl 1):574, 2023. DOI:10.1182/blood-2023-181054
 77. Peffault de Latour R, Szer J, Weitz IC et al: Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* 9(9):e648-e659, 2022. DOI:10.1016/S2352-3026(22)00210-1
 78. Griffin M, Kelly R, Brindel I et al: Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 99(5):816-823, 2024. DOI:10.1002/ajh.27242
 79. Hillmen P, Szer J, Weitz IC et al: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 384(11):1028-1037, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2029073
 80. Dingli D, De Castro Iii C, Koprivnikar J et al: Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology* 29(1):2329030, 2024. DOI:10.1080/16078454.2024.2329030
 81. Notaro R, Luzzatto L: Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med* 387(2):160-166, 2022. DOI:10.1056/NEJMra2201664
 82. Griffin M, Kelly RJ, Panse J et al: Management of acute breakthrough hemolysis with intensive pegcetacoplan dosing in patients with PNH. *Blood Adv* 8(7):1776-1786, 2024. DOI:10.1182/bloodadvances.2023011691
 83. Peffault de Latour R, Griffin M, Kelly RJ et al: Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv* 8(11):2718-2725, 2024. DOI:10.1182/bloodadvances.2024012672
 84. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J et al: Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 373(11):1032-1039, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1502950
 85. Oliver M, Patriquin CJ: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. *J Blood Med* 14:613-628, 2023. DOI:10.2147/jbm.S431493
 86. Manning JE, Anderson RM, Hill A et al: Pregnancy outcomes in women receiving eculizumab for the management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Obstet Med* 15(1):45-49, 2022. DOI:10.1177/1753495x211019899

13 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

Ringversuche: <https://www.instand-ev.de/instand-ringversuche/ringversuchsprogramm/>

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

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

14 Anschriften der Experten

Prof. Dr. Peter Bettelheim

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

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

Pascale Olivia Burmester

Stiftung Lichterzellen
Bergstr. 154a
53129 Bonn
pascale.burmester@lichterzellen.de

Ulrike Göbel

Aplastische Anämie & PNH e.V.
Postfach 52 03 25
12593 Berlin
u.goebel@aa-pnh.org

Dr. med. Britta Höchsmann

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

PD Dr. med. Jens Panse

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

Prof. 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

Prof. Dr. med. Jörg Schubert

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

PD Dr. med. Georg Stüssi

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

15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Ander finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Bettelheim, Peter	Ordensklinikum Linz-Elisabethinen	Ja Advisory Board - Janssen	Nein	Nein	Ja Mikroskopierkurs-Sysmex Vortrag - Celgene Vortrag- Novartis	Nein	Ja FACS - Analysen-Amgen	Nein
Brümmendorf, Tim Henrik	Klinik für Hämatologie und Onkologie, Uniklinik RWTH Aachen	Ja Novartis, Gilead, Pfizer	Nein	Ja 1. Combination of Imatinib (Glivec) and hypusination inhibitors and the use thereof US-Patent-US/19.12.03/ USP531563; European Patent EP2004014439 2. Method for determining a human predisposition to contract a malignant disease patent application (Epimutation of DNMT3A/ DNMT3B); 2013; EP13167411.1 3. DNA-methylation changes in PRDM8 for diagnosis of bone marrow failure syndroms); 2015; DE10 2015 121 969.7	Ja Janssen, Merck, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Incyte, SCOR, Roche, Synlab,	Ja Novartis, Pfizer, GSK, RepeatDx	Nein	Nein
Burmester, Pascale Olivia	Stiftung Lichterzellen	Ja Patient Advisory Board Pfizer Inc. Patient Advisory Board Novartis Pharma AG (alle Vergütungen gehen an die Stiftung Lichterzellen)	Nein	Nein	Ja Swedish Orphan Biovitrum GmbH Swedish Orphan Biovitrum AB (publ.) Novartis Pharma GmbH Novartis Pharma AG Alexion Pharma GmbH Pfizer Inc. Pfizer Pharma GmbH Alexion Pharmaceutical Inc. Florio GmbH Roche Pharma AG F. Hoffmann-La Roche Ltd. HCD Economics Bionical Ernas Ltd. (alle Vergütungen gehen an die Stiftung Lichterzellen)	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Ander finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Göbel, Ulrike	Commerzbank AG (angestellt) Aplastische Anämie & PNH e.V. (Vorstand, ehrenamtlich) Leukämie- & Lymphom-Selbsthilfe Berlin e.V. (Vorstand, ehrenamtlich) PNH Global Alliance (Vorstand, ehrenamtlich)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Höchsmann, Britta	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm, Universitätsklinikum Ulm DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen	Ja Advisory Boards für Alexion, Novartis, Apellis, Sobi, Roche, Omeros	Nein	Nein	Ja Vorträge Alexion, Apellis, Novartis, Sobi, Roche, Omeros	Ja Drittmittel für das Institut als Aufwandsentschädigung im Rahmen klinischer Studien Bitte Quelle angeben (siehe Text links)	Nein	Nein
Panse, Jens	Uniklinik RWTH Aachen Pauwelsstrasse 30 52074 Aachen	Ja Berater/Advisory Board: Alexion (Astra Zeneca), Apellis Pharmaceuticals, Inc., BMS, Boehringer Ingelheim, Blueprint Medicines, MSD, Novartis; Omeros, Pfizer, Samsung Bioepis Co. Ltd., Sanofi; und SOBI	Nein	Nein	Ja Alexion, Apellis, Blueprint Medicines, BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, MSD, Novartis, Omeros, Pfizer, Roche, Sanofi, Sobi	Nein	Ja Reisekosten-erstattung: Alexion, Apellis, Blueprint Medicines, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Sobi	Nein
Röth, Alexander	Universitätsklinikum Essen Hufelandstrasse 55 45147 Essen	Ja Alexion, Amgen, Apellis, BioCryst, Kira, Roche, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sobi	Nein	Nein	Ja Alexion, Grifols, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi	Nein	Ja Reisekosten-erstattung: Alexion, Sobi	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten ⁸
Schrezenmeier, Hubert	Institut für Transfusionsmedizin, Universität Ulm und Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm, DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH und Universitätsklinikum Ulm	<p>Ja</p> <p>Honorare für nachfolgende Beratungstätigkeiten gingen ausschließlich an die Einrichtung (Universitätsklinikum Ulm) Alexion Pharma Germany GmbH, Kongressbericht AHS-Meeting San Diego, 09.12. - 12.12.2023 Alexion Pharma Germany GmbH, GMA PNH Advisory Board Meeting, 07.12.2024 Novartis Pharma GmbH, Erstellung eines Therapieleitfadens zu IPTA-COPAN, 01.05.2023 - 30.03.2024 Roche Pharma AG, DACH-Advisory Board zum Thema Crovalimab (virtuell), 04.10.2023 Novartis Pharma AG, PNH Advisory Board Expert Panel Meeting & Hematology Panel Meeting (virtuell) 14.06.2023 Alexion Pharmaceuticals Inc., PNH Registry Executive committee meeting (virtuell), 25.05.2023 Sanoventis Deutschland GmbH, Advisory Board Stellungnahme AdBoard Sutimlimab Wissenschaftliche Diskussion, Hinweise zum Stellungnahmeprozess, Einschätzung des GBA-Prozesses (virtuell), 11.04.2023 Pfizer Pharma Advisory Board ATGAM bei Aplastischer Anämie (virtuell)</p>	Nein	Ja Patent wird verfolgt von Universität Ulm, wirtschaftliche Verwertungsrechte dort, ggf. Beteiligung über Arbeitnehmererfindungsgesetz. Komplementinhibition: WO2018002131A1 ("complement inhibitors and uses thereof") bisher keine Lizenzgebühren	Ja Novartis Pharmaceuticals Corporation, Satellitensymposium Looking from the past future for Patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): An exploration, 08.06.2023, Honorar 1.400,00 € Novartis Pharma GmbH, 20240515 Symposium Innovationen und Immuntherapie in der Hämatologie (virtuell), 15.05.2024, Honorar 950,00, institutionell	Ja Klinische Prüfung von Rekonvaleszenzplasma bei schwerem COVID-19 CAPSID-Studie: Rekonvaleszenzplasma bei COVID-19; Bezug zur Leitlinie: nein Forschungsunterstützung ca. 3,4 Mio. €, institutionell	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
		<p>ell), 15.02.2023 Novartis Pharma GmbH 20241127_Confounder Analyse (virtuell), 27.11.2024 Alexion Pharmaceuticals, Incl. PNH Registry Executive Meeting 2024 (virtuell), 25.11.2024 Alexion Pharmaceuticals, Inc. Global PNH Advisory Board Barcelona, 09.-10.11.2024 Omeros Corporation, OMS906 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clinical trial design AdBoard München, 10.07.2024 Alexion Pharma Germany GmbH, Kongressbericht ASH-Meeting San Diego, 07.-10.12.2024 Alexion Pharma Germany GmbH, Experteninterview rund um die Themen Therapie und Management von PNH- Patient:innen unter ULT, 24.06.2024 Alexion Pharmaceuticals, Inc. PNH Registry Exec Meeting June TBD 2024 (virtuell), 03.06.2024 Omeros Corporation, OMS906 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clinical Trial Design AdBoard München, 27.03.2024 Alexion Pharma GmbH, European Medicines Agency (EMA) Meeting (virtuell), 13.03.2024 Novartis Pharma GmbH, Advisory Board AMNOG Iptaco-</p>						

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Anderer finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
		<p>pan PNH (virtuell), 22.02.2024 Swedish Orphan Biovitrum GmbH, AdBoard "Pegcetacoplan für therapie-naive PNH-Patienten" (virtuell), 26.01.2024 Alexion Pharmaceuticals, Inc. PNH Executive Committee and NC Registry Meeting (virtuell), 10.01.2024 Alexion Pharmaceuticals, Inc., Live Webinar: Dual Inhibition in PNH, 19.11.2025 Swedish Orphan Biovitrum GmbH, Nationales AdBoard "PNH - State of the Art", 18.11.2025 Alexion Pharmaceuticals, Inc. Global Medical Affairs PNH Advisory Board, 13.11.2025 Novartis Pharma AG, PNH Management: Exploring Iptacopan and Emerging Therapies, 11.06.2025,</p>						
Schubert, Jörg	Elblandklinikum Riesa	Ja Advisory Board bei Alexion, Roche, SOBI, Novartis	Nein	Nein	Ja Alexion, Novartis, Roche, SOBI	Nein	Nein	Nein
Stüssi, Georg	Istituto Oncologico della Svizzera Italiana Ente Ospedaliero Cantonale Bellinzona, Svizzera	Ja Celgene, Daiichi, Vifor, Janssen, Gilead, Roche, AbbVie, Novartis, Kite Gilead	Nein	Nein	Nein	Ja Novartis	Nein	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines

kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

*⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

*⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft