

Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH)

Vortrag bei DGHO-Jahrestagung in Berlin, 02.10.2010
in der Sitzung „nicht-maligne Hämatologie“

H.Schrezenmeier

Institut für Transfusionsmedizin Universität Ulm
und
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH
DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

Helmholtzstraße 10
89081 ULM

e-mail: h.schrezenmeier@blutspende.de

Einleitung: Klinische Manifestation der PNH (Folien 1-8)

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine nicht-maligne, erworbene monoklonale oder oligoklonale Störung der Hämatopoiese, welche durch folgende klinische Trias charakterisiert ist: korpuskuläre hämolytische Anämie; thrombophile Diathese und hämatopoietische Insuffizienz (Folie 3).

Die Komplikationen der PNH führen zu einer Verschlechterung der Lebenserwartung der Patienten. In einer Studie der französischen Arbeitsgruppe war die Lebenserwartung der Patienten mit klassischer PNH 22 Jahre nach Diagnose. Haupttodesursache waren thrombembolische Komplikationen, gefolgt von Infektionen (Folie 4).

Nach Daten des International PNH Registry waren 56% der PNH-Patienten im Jahr vor Aufnahme in das Register Erythrozyten-transfusionsbedürftig. Patienten mit klassischer PNH benötigten im Mittel 7.7 Erythrozytenkonzentrate und Patienten mit PNH im Kontext einer aplastischen Anämie benötigten 9.5 Erythrozytenkonzentrate in den letzten 12 Monaten vor Aufnahme in das Register. Es gab eine Subgruppe von Patienten, welche einen Transfusionsbedarf von mehr als 20 Erythrozytenkonzentrat in 12 Monaten hatte (Folie 5).

Aber auch ein hoher Anteil der nicht-transfusionsbedürftigen PNH-Patienten zeigt typische PNH-assoziierte Symptome: über 90% der Patienten klagen über chronische Fatigue. Knapp der Hälfte bis zu zwei Drittel der Patienten berichten über Dysphagie, erektile Dysfunktion, abdominelle Schmerzen oder Dyspnoe (Folie 6).

Bei PNH sind klinische Symptome wie Fatigue oder Dyspnoe ausgeprägter als nach dem Ausmaß der Anämie erwartet. Die Ursache dieser Diskrepanz zwischen Hämoglobinwerten und klinischer Symptomatik war lange unklar. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die chronische intravasale Hämolyse zu einer Depletion von Stickstoffmonoxid (NO) führt. Die Hämolyse führt sowohl zu einem erhöhten Abbau von Hämoglobin als auch zu einer geringen Neusynthese. Das durch die Hämolyse freigesetzte Hämoglobin wird unter Verbrauch von NO zu Methämoglobin abgebaut. Aus den hämolysierenden Erythrozyten wird auch Arginase freigesetzt, welche mit der NO-Synthase um das Substrat L-Arginin konkurriert (Folie 7). NO ist ein zentraler Regulator des Tonus der glatten Muskulatur im Gastrointestinaltrakt und ebenso in den Gefäßwänden und hemmt die Thrombozytenaggregation sowie den Gerinnungsfaktor XIII. Eine ausgeprägte NO-Depletion kann zu gastrointestinalen Spasmen, pulmonaler Hypertonie oder erektiler Dysfunktion führen und trägt auch zum multifaktoriellen Geschehen der Thrombophilie bei PNH bei (Folie 8).

Therapieoptionen – Übersicht (Folie 10)

Die einzige derzeit verfügbare Therapie mit kurativem Therapieziel ist die allogene Stammzelltransplantation von einem verwandten oder einem unverwandten Spender (siehe unten).

Alle weiteren Therapieoptionen bei PNH sind nicht kurativ. Innerhalb dieser Gruppe sind symptomorientierte Therapien sowie die einzige zur Zeit zugelassene zielgerichtete Therapie der PNH mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab zu unterscheiden (Folie 10).

Die symptomorientierten Therapien umfassen die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten nach klinischer Symptomatik und Hämoglobin-Wert. Aufgrund der Hämolyse kommt es zu kompensatorischer Steigerung der Erythropoese mit erhöhtem Bedarf an Vitamin B12 und Folsäure. Die Serumspiegel dieser Vitamine sollten kontrolliert werden. Bei Bedarf ist eine Substitution erforderlich. Dies gilt insbesondere für Folsäure. Als Folge der chronischen Hämoglobinurie und Hämosiderinurie kann ein Eisenmangel entstehen und eine Eisensubstitution erforderlich werden. Infektionen sollten frühzeitig konsequent behandelt werden, um eine Infektbedingte Komplementaktivierung gering zu halten. Meist sind es Infekte, welche bei PNH hämolytische Krisen auslösen. Aufgrund der thrombophilen Diathese kann eine thromboseprophylaxe erforderlich werden. Dies gilt insbesondere bei einem Anteil von mehr als 50% GPI-defizienten Granulozyten. Mehrere retrospektive Studien haben gezeigt, dass bei Überschreiten dieser Grenze das Risiko für thromboembolische Komplikationen deutlich zunimmt. In Kasuistiken und kleinen Fallserien wurde über einen Hämoglobinanstieg durch Therapie mit Erythropoietin oder Androgenen berichtet.

Bei einem kleinen Teil der Patienten können Kortikosteroide im akuten hämolytischen Schub das Ausmaß der Hämolyse begrenzen. Ein positiver Effekt im Langzeitverlauf ist nicht belegt.

Im Folgenden werden die zielgerichtete Therapie durch Komplementinhibition sowie die allogene Transplantation ausführlicher besprochen.

Komplementinhibition mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab (Folien 11-21)

Eculizumab ist ein monoklonaler, humanisierter Antikörper, welcher die Spaltung des Komplementfaktors C5 in der gemeinsamen Endstrecke der verschiedenen Komplementaktivierungswege hemmt (Folie 11). Es entsteht kein C5a und C5b und die weitere Komplementkaskade, welche ansonsten zur Bildung des terminalen Membranattackkomplexes (C5b-C9) führen würde, ist blockiert. Die Spaltprodukte der früheren Komplementfaktoren, welche wichtige Mediatoren in der Abwehr von Infektionen sind, werden dagegen nicht gehemmt.

Eculizumab wurde in mehreren Studien (Pilotstudie; prospektive, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie TRIUMPH; Langzeitstudie SHEPHERD und EXTENSION) bei Patienten mit PNH untersucht (Folie 12) und zeigte folgende Wirkungen:

- Die intravasale Hämolyse wurde weitgehend unterdrückt. Die LDH-Werte, welche bei den Studienpatienten im Median etwa 2.200 U/L betragen, wurden bereits nach 2-3 Dosen von Eculizumab normalisiert oder nahezu normalisiert. Dieser Effekt hielt auch im Langzeitverlauf an (Folie 13)
- In der placebo-kontrollierten Studie TRIUMPH wurden nur transfusionsbedürftige Patienten aufgenommen. Mehr als die Hälfte der Patienten im Eculizumab-Arm blieb bis zum Studienende nach 26 Wochen transfusionsfrei. Dagegen hatten im Placeboarm nach 4 Wochen bereits die Hälfte der Patienten und nach 14 Wochen alle Patienten eine erneute Erythrozytentransfusion benötigt (Folie 14).
- Bei den Patienten, welche trotz Eculizumab-Therapie noch Erythrozytentransfusionen erhielten, war der Transfusionsbedarf um 44% reduziert (Folie 14) und diese Reduktion war unabhängig von der Transfusionsfrequenz vor Eculizumab-Therapie nachweisbar. Insbesondere auch Patienten mit sehr hohem Transfusionsbedarf (mehr als 25 Einheiten Erythrozytenkonzentrate in den letzten 12

Monaten vor Studieneinschluss) konnte der Transfusionsbedarf deutlich gesenkt werden (Folie 15).

- Unter Eculizumab kam es im Vergleich zu Placebo zu einem raschen Rückgang des gesteigerten NO-Verbrauchs. Gleichzeitig trat eine signifikante Besserung von Dyspnoe-Symptomatik ein und die vorbestehende Erhöhung von NT-proBNP, einem Laborindikator für pulmonale Hypertonie, ging zurück. Auch diese Besserung trat rasch bereits innerhalb der ersten 2 Wochen der Eculizumab-Therapie ein, d.h. bevor es zu einem Anstieg des Hämoglobinwertes gekommen war (Folie 16). Dies wird durch die unmittelbare Unterdrückung der intravasalen Hämolyse und damit auch der NO-Depletion erklärt (siehe oben Folien 7 und 8).
- Unter Eculizumab kam es zu einer deutlichen Besserung der Lebensqualität und der Fatigue-Symptomatik, gemessen mit dem EORTC-QLQ-C30 und dem FACIT-Fatigue Fragenbogen (Folie 17). Eine Besserung um Score-Punkte im FACIT-Fatigue Score gilt als eine klinisch bedeutsame Besserung. Mit positiven Veränderungen zwischen 10 und 12 Punkten war die Besserung unter Eculizumab sehr ausgeprägt. Auch dieser Effekt war im Langzeitverlauf (SHEPHERD-Studie über 52 Monate) stabil (Folie 17).
- In einer Post-hoc Analyse der Daten aus den klinischen Studien (siehe Folie 12) wurde eine Inzidenz von 7,37 schwerwiegenden thromboembolischen Komplikationen / 100 Patientenjahre ermittelt. Unter Eculizumab ging diese um 85% auf 1,07 Ereignisse pro 100 Patientenjahre zurück. Dieser Effekt von Eculizumab war auch in mehreren Subgruppenanalysen nachweisbar, insbesondere auch bei Patienten, welche bereits eine antithrombotische Therapie erhielten (Folie 18). Dieser Effekt von Eculizumab hat wahrscheinlich mehrere Ursachen. Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass während Eculizumab-Therapie verschiedene Marker der Hämostase und der endothelialen Aktivierung zurückgehen (Prothrombinfragmente, D-Dimere, Plasmin-Antiplasmin-Komplexe; lösliches ICAM-1, Tissue-Plasminogenaktivator, von Willebrand-Faktor)(Folie 19).
- Eculizumab war in den Studien gut verträglich (Folie 20). Die häufigste unerwünschte Wirkung sind Kopfschmerzen, welche nach den ersten Infusionen auftreten können.
- Die Inhibition des Komplementfaktors C5 durch Eculizumab erhöht das Risiko für Meningokokken-Infektionen. Mindestens 14 Tage vor Einleitung einer Eculizumab-Therapie ist daher obligat eine Meningokokken-Impfung durchzuführen. Empfohlen wird eine konjugierter, tetravalenter Impfstoff. Diese Impfung bietet allerdings keinen absoluten Schutz gegen Meningokokken-Infektionen, da hierdurch nur die Serogruppen A,C,W und Y erfasst werden. Dagegen sind die Mehrzahl der Infektionen in Europa durch die Serogruppe B bedingt. Die Patienten müssen daher ausführlich über dieses Risiko informiert werden, damit sie bei Symptomen, welche den Verdacht auf eine Meningokokken-Infektion begründet, sofort einen Arzt konsultieren (Folie 21).

Allogene Stammzelltransplantation (Folien 22-28)

Obwohl die PNH durch eine allogene Stammzelltransplantation geheilt werden kann, wird nur ein kleiner Teil der PNH-Patienten transplantiert. Die Transplantation bei PNH hat eine hohe transplantationsassoziierte Morbidität und Mortalität. Die publizierten monozentrischen Fallserien berichten über sehr unterschiedliche Ergebnisse. In retrospektiven Registerstudien der CIBMTR und der EBMT lag das Überleben bei

lediglich 56% zwei Jahre nach Transplantation bzw. 68% fünf Jahre nach Transplantation.

Die „International PNH Interest Group“ (IPIG) empfiehlt eine allogene Transplantation daher nur bei gleichzeitiger ausgeprägter hämatopoietischer Insuffizienz oder schweren Komplikationen der PNH (Folie 23).

In einer retrospektiven Analyse der Aplastic Anemia Working Party der EBMT bei 211 transplantierten Patienten (siehe Patientencharakteristika in Folien 24 und 25) betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit fünf Jahre nach allogener Transplantation lediglich 68% (Folie 26). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Transplantationen von HLA-identen Geschwisterspendern oder unverwandten Spendern (Folie 27). Eine Auswertung der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit davon, welche PNH-Komplikation bei den Patienten der führende Grund für die Transplantation war, ist auf Folie 28 dargestellt.

Derzeit wird in Zusammenarbeit zwischen der EBMT Aplastic Anemie Working Party und der französischen Arbeitsgruppe eine Matched-Pair-Analyse von transplantierten und nicht-transplantierten Patienten durchgeführt. Ziel ist es, die im Einzelfall oft sehr schwierige Entscheidung zwischen diesen beiden Therapiestrategien in Zukunft zu erleichtern und prognostische Faktoren für den Verlauf mit bzw. ohne Transplantation zu entwickeln (R.Peffault deLatour, H.Schrezenmeier, G.Socie).

Zusammenfassung und Ausblick (Folie 29-30):

Die Verfügbarkeit von Eculizumab als zielgerichtete, krankheitsmodifizierende Therapie hat neue Therapiemöglichkeiten für die PNH eröffnet.

Gleichzeitig sind neue Fragen entstanden, v.a. zur Sequenz und Kombination der verfügbaren Therapien und zur Auswirkung von Eculizumab auf den langfristigen Verlauf, insbesondere das Langzeitüberleben (Folie 29).

Um eine Datenbasis zur Beantwortung all dieser Fragen bei der sehr seltenen Erkrankung PNH zu schaffen, sollten die Patienten möglichst im Internationalen PNH-Register erfasst werden. Das Internationale PNH-Register ist eine offene, globale, multizentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie, welche Daten zum klinischen Verlauf, Therapien und Lebensqualität bei Patienten mit GPI-defizienten Zellpopulationen und bei Patienten mit klinischer PNH unabhängig von deren Therapien erfasst (Folie 30 und 31). Der Autor dieses Vortrages steht als Nationaler Koordinator für das Register gerne für weitere Informationen zur Verfügung (h.schrezenmeier@blutspende.de).