

# PAROXYSMALE NÄCHTLICHE HÄMOGLOBINURIE (PNH)

## SCHWERWIEGENDE KOMPLEMENT-VERMITTELTE HÄMOLYTISCHE ERKRANKUNG

Die Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, chronische, progressive, schwächende und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen, die durch komplement-vermittelte Hämolyse (Zerstörung der roten Blutkörperchen) gekennzeichnet ist.<sup>1,2</sup> PNH kann sich in jedem Lebensalter bemerkbar machen, das mediane Alter bei Vorstellung liegt jedoch bei Anfang 30.<sup>1,3</sup> Ohne spezifische Therapie versterben 20-35 % der PNH-Patienten trotz bestmöglicher supportiver Therapie (einschließlich Bluttransfusionen und Antikoagulanzen) innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose.<sup>2,4,5</sup>

## CHRONISCHE KOMPLEMENT-AKTIVIERUNG ALS FOLGE

Bei Patienten mit PNH fehlen aufgrund einer erworbenen Mutation in einer oder mehreren blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks bestimmte Proteine (Glycophosphatidylinositol [GPI]-Ankerproteine) auf der Oberfläche von Blutzellen. Dadurch kommt es zu einem Verlust von GPI-verankerten komplement-regulierenden Proteinen (CD55 und CD59) insbesondere auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen (Erythrozyten).

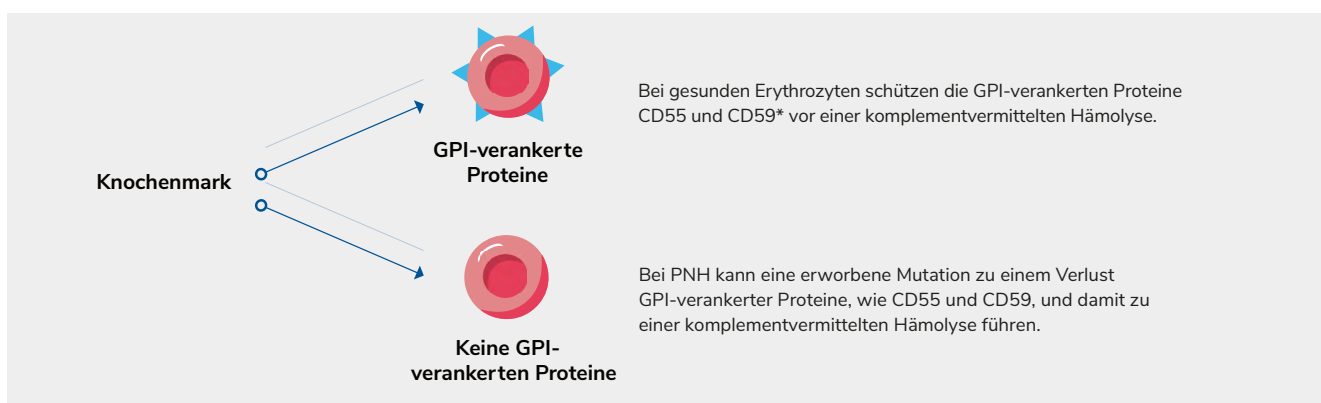


Abb. 1: PNH wird durch erworbene Mutation in den hämatopoetischen Stammzellen ausgelöst<sup>6-10</sup> (Abb. aus Fachkreisebereich alexion.de)

Die regulierenden Proteine binden normalerweise an die GPI-Oberflächenproteine und schützen so die roten Blutkörperchen vor dem Komplement-System, einem Teil des körpereigenen Immunsystems. Fehlen diese Proteine, kommt es zu einer

unkontrollierten chronischen Aktivierung des Komplement-Systems: Die roten Blutkörperchen werden für fremde Eindringlinge gehalten, angegriffen und zerstört.<sup>7-9,11</sup>

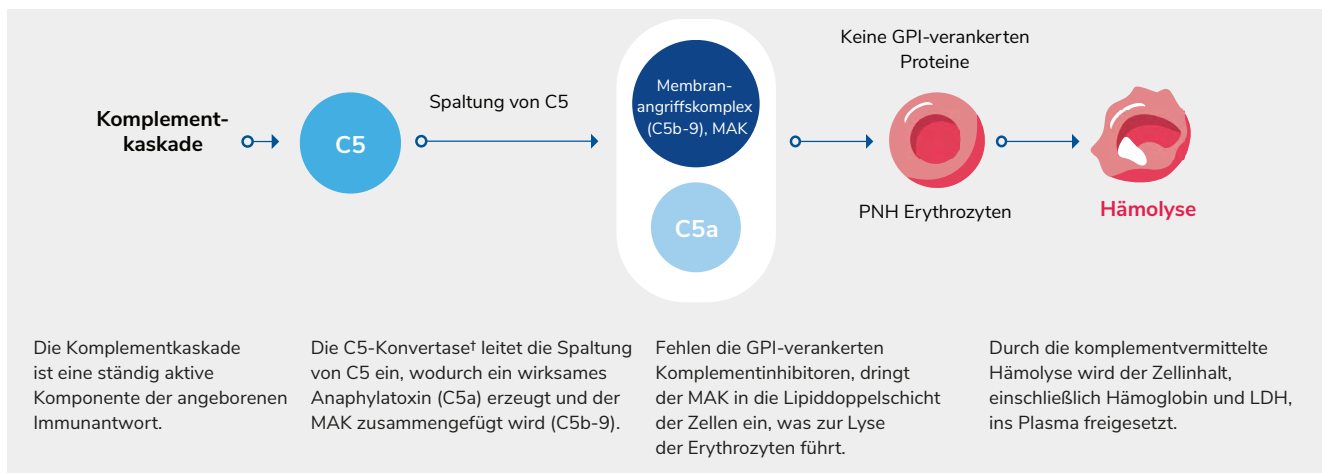


Abb. 2.: Das ständig aktive Komplement-System greift GPI-defiziente Erythrozyten an<sup>8-10</sup> (Abb. aus Fachkreisebereich alexion.de)

### UNVORHERSEHBARE, LEBENSBEDROHLICHE KOMPLIKATIONEN<sup>4</sup>

PNH ist eine komplexe Erkrankung, deren Anzeichen und Symptome sehr variabel sind. Patienten mit PNH können daher eine Vielzahl an Anzeichen und Symptomen aufweisen.<sup>12-18</sup>

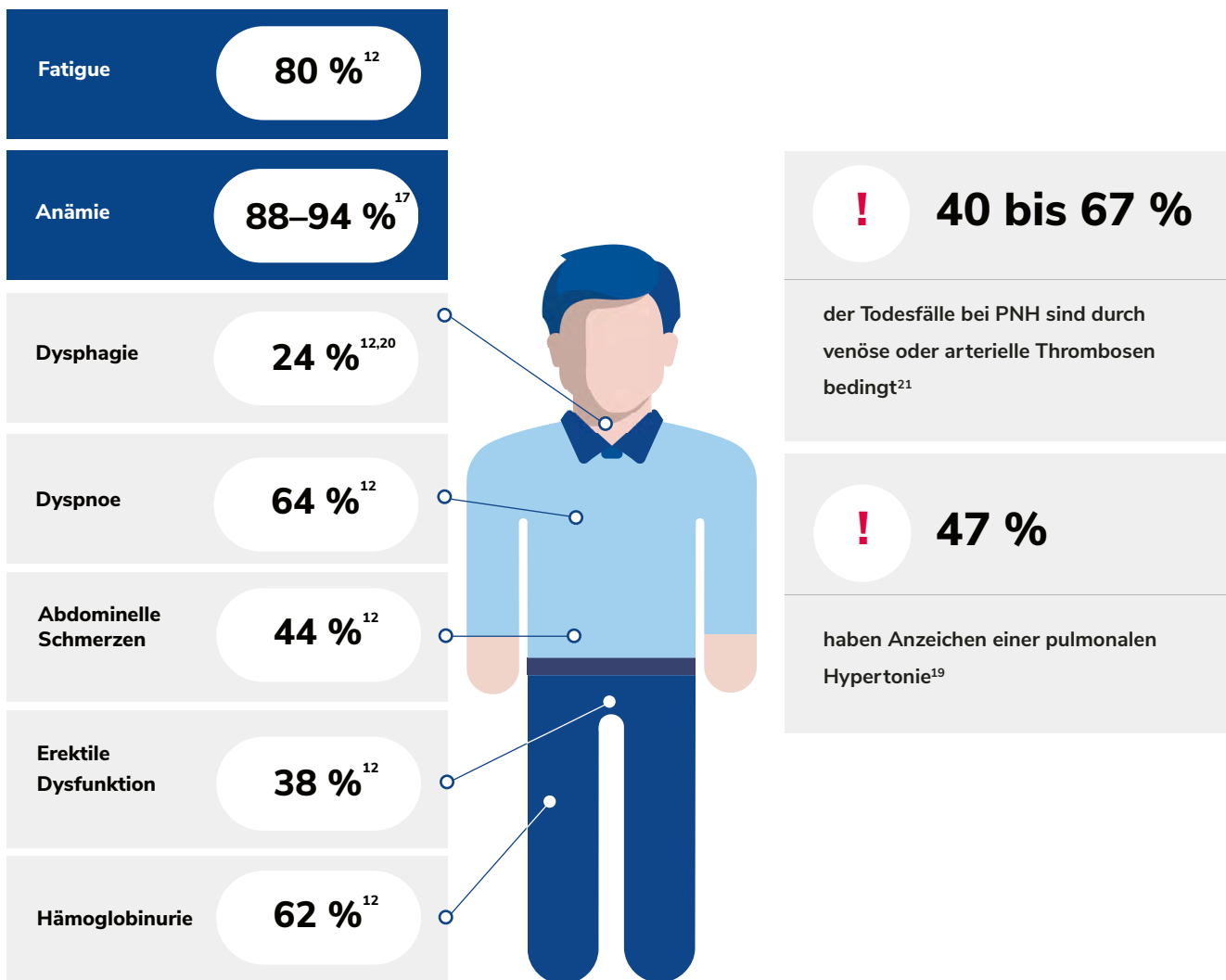


Abb.2: Symptomatik der PNH (Abb. aus Fachkreisebereich alexion.de)

Die schwerwiegendste Folge der chronischen Hämolyse bei PNH sind Thrombosen (Blutgerinnsel), die lebenswichtige Organe schädigen und zum vorzeitigen Tod führen können.<sup>21</sup> Eine Thrombose kann in den Blutgefäßen des gesamten Körpers auftreten und schon das erste thromboembolische Ereignis (TE) kann zum Tod des Patienten führen.<sup>2,3,22</sup> Auch Nierenversagen ist eine häufige Todesursache bei PNH.<sup>23,24</sup> Außerdem leiden PNH-Patienten oftmals an Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie) und unter einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.<sup>14</sup>

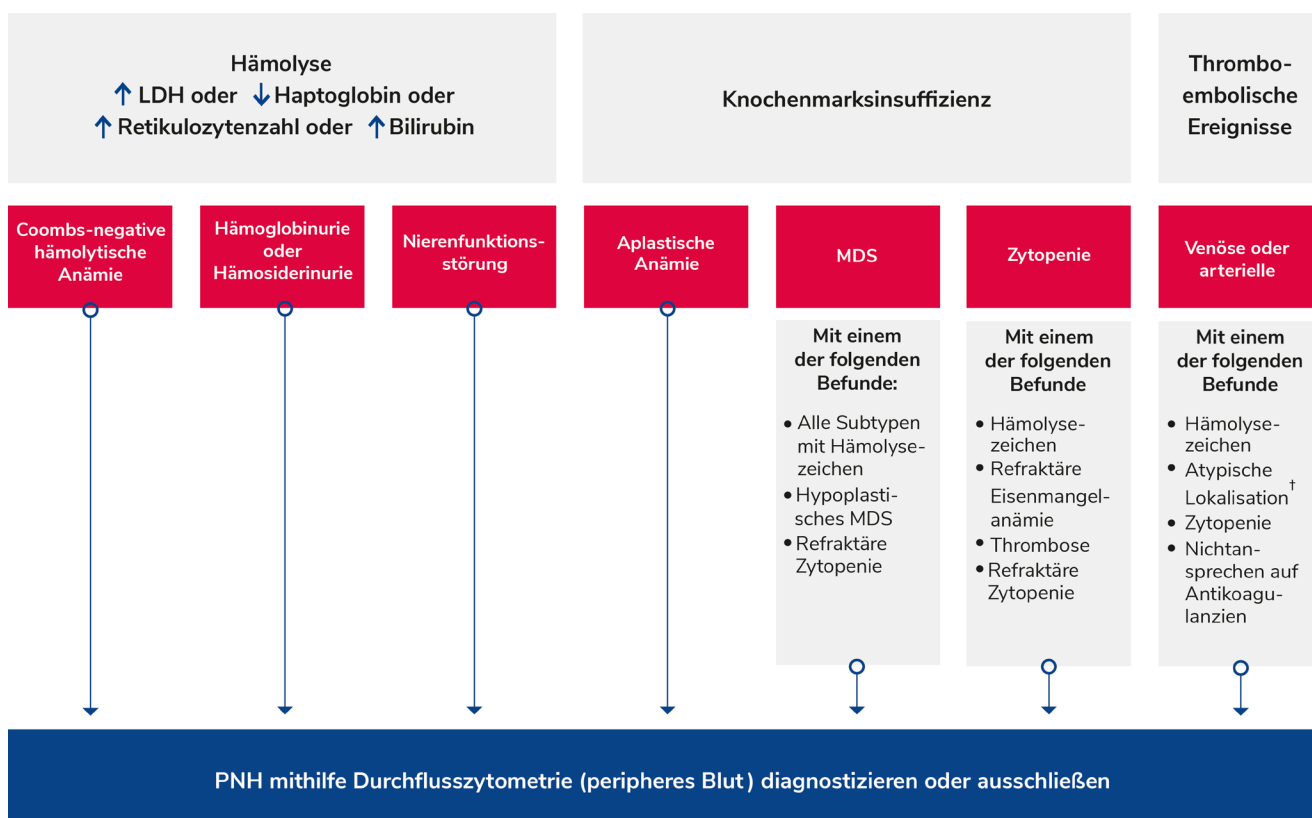
#### Frühzeitige Diagnose kann Prognose verbessern<sup>4,7,25-27</sup>

In den letzten Jahren führten neue wissenschaftliche Erkenntnisse über die Funktion des Komplement-Systems und der Pathophysiologie der PNH zu großen Fortschritten in der Diagnose und Versorgung von PNH-Patienten.<sup>18,28</sup> Angesichts der schwerwiegenden Folgen von PNH wird eine frühzeitige, korrekte Diagnose als wichtig erachtet,<sup>7,25</sup> denn auch ohne

Symptome kann die Hämolyse andauern und zu Folgeschäden und Komplikationen führen.<sup>10,29,30</sup>

PNH kann mithilfe der hochsensitiven Durchflusszytometrie und einer umfassenden klinischen Untersuchung diagnostiziert werden.<sup>7</sup> Die Diagnose ist jedoch nach wie vor eine Herausforderung: Vielen Ärzten ist nicht bewusst, wie komplex die Anzeichen und Symptome der PNH sein können, die oftmals denen anderer Erkrankungen ähneln und von Patient zu Patient variieren können.<sup>31</sup> PNH wird infolgedessen häufig nicht erkannt und die Diagnose mit einer Verzögerung von einem bis zu mehr als 5 Jahren gestellt.<sup>32</sup>

Die PNH-Leitlinien der DGHO, OeGHO und der SGH+SSH stufen bei bestimmten klinischen Erscheinungsbildern die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer PNH als erhöht ein. Diese Risikogruppen sollten mittels der Durchflusszytometrie auf PNH getestet werden. Identifiziert werden können die Hochrisikogruppen anhand folgender Kriterien:<sup>7,10,18,23,29,33-40</sup>



MDS: Myelodysplastisches Syndrom

<sup>†</sup> Atypische Lokalisationen sind u. a. Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom), andere Intraabdominelle Venen (Portal-, Milz-, Mesenterial-), zerebrale Sinus- sowie Hautvenen

Abb. 3: PNH-Hochrisikogruppen (aus Fachkreisebereich alexion.de)

#### WEITERE INFORMATIONEN ÜBER PNH ERHALTEN SIE UNTER

<https://www.alexion.de/therapiegebiete/komplementerkrankungen/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie>

## Referenzen

1. Hill A, et al. Br J Haematol. 2007 May;137(3):181-92.
2. Hillmen P, et al. NEngl J Med. 1995 Nov 9;333(19):1253-8.
3. Socié G, et al. Lancet. 1996;348:573-577.
4. Hillmen P, et al. Br J Haematol. 2013;162:62-73.
5. Loschi M, et al. Am J Hematol. 2016;91:366-370.
6. Sahin F, et al. American Journal of Blood Research. 2015; 5(1):1-9.
7. Borowitz MJ, et al. Cytometry B Clin Cytom. 2010;78B:211-230.
8. Parker CJ. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:21-29.
9. Parker CJ. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016:208-216.
10. Rother RP, et al. JAMA. 2005 Apr 6;293(13):1653-62.
11. DeZern AE and Brodsky RA. Hematol Oncol Clin North Am. 2015 Jun; 29(3): 479-494.
12. Schrezenmeier H, et al. Haematologica. 2014;99:922-929.
13. Brodsky RA. Blood Rev. 2008;22:65-74.
14. Weitz I, et al. Intern Med J. 2013;43:298-307.
15. Lee JW, et al. Int J Hematol. 2013;97:749-757.
16. Dacie JV, Lewis SM. Ser Haemat. 1972;5:3-23.
17. Nishimura J, et al. Medicine (Baltimore) 2004 May;83(3):193-207.
18. Parker C, et al. Blood. 2005 Dec 1;106(12):3699-3709.
19. Hill A, et al. Br J Haematol. 2010; 149(3):414-25.
20. Unveröffentlichte Daten. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2017.
21. Hillmen P, et al. Blood. 2007 Dec 1;110(12):4123-8.
22. Hillmen P, et al. Blood. 2007;110: Abstract 3678.
23. Hillmen P, et al. Am J Hematol. 2010;85:553-559.
24. Kim JS, et al. In: Posters of the 16th Congress of the European Hematology Association; June 9-12, 2011; London, United Kingdom. Abstract 0271.
25. Jang JH, et al. J Korean Med Sci. 2016;31:214-221.
26. Röth A, et al. European Journal of Hematology. 2018; 101(1):3-11.
27. Kelly RJ, et al. Blood. 2011; 117(25):6786-92.
28. Moyo VM, et al. Br J Haematol. 2004;126:133-138.
29. Rachidi S, et al. Eur J Intern Med. 2010;21:260-267.
30. Rosse W. In: Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd ed. Churchill Livingstone, Inc.; 2000:331-342.
31. Morado M, et al. Cytometry Part B (Clinical Cytometry). 2017; 92B:361-370.
32. Shammo JM, et al. Blood. 2015 126:3264.
33. Schubert J, et al. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). DGHO Onkologia Leitlinien. 2017.
34. Hill A, et al. Blood. 2013; 121(25):4985-96.
35. Röth A. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. CME Fortbildung, Springer Verlag. Beilage in InFo Onkologie Band 18, Heft 2. 2015.
36. Sharma VR. Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2013; 11 Suppl 13(9):1-11.
37. Schrezenmeier H, et al. Laboratoriums Medizin. 2011; 35(6):315-27.
38. Brodsky RA. Lancet. 2005; 365(9471):1647-56.
39. Brodsky RA. Blood. 2009; 113(26):6522-7.
40. De Latour RP, et al. Blood. 2008; 112:3099-106.