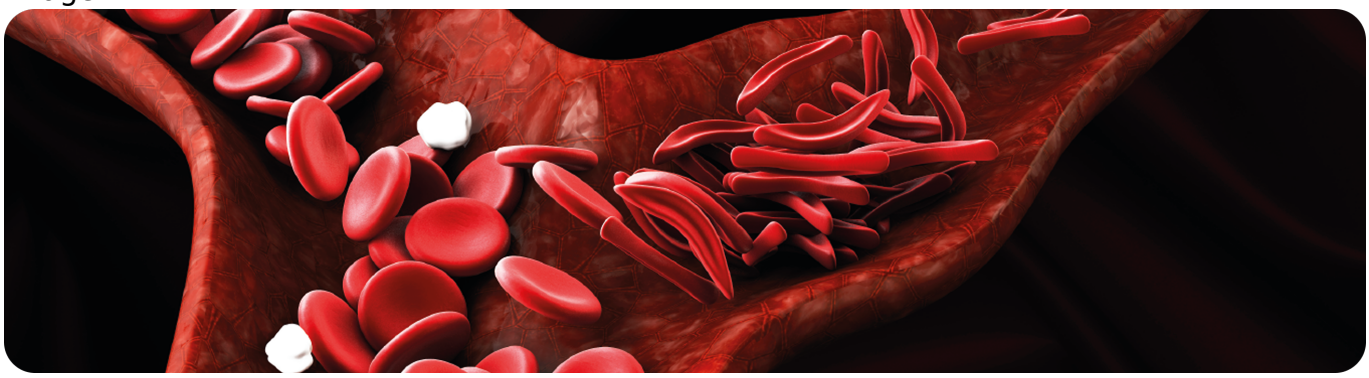
NOVARTIS

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
Image



Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

1. Was ist die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)?

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene erworbene klonale, nicht-maligne Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen. Sie führt zu einem Verlust von komplement-inhibierenden Proteinen auf der Zelloberfläche. Dieser Verlust ist verantwortlich für die häufigsten Symptome der Erkrankung, darunter Hämolyse, Thrombophilie und Knochenmarkinsuffizienz.[1] Die PNH ist eine chronische und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung.[2]

2. Epidemiologie

Weltweit beträgt die Inzidenz von PNH 1–1,5 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner pro Jahr.[3] Die Prävalenz liegt basierend auf Schätzungen aus den USA bei 12–13 Fällen pro 1 Million Einwohner.[4] Die Krankheit betrifft Menschen aller Ethnien weltweit.[5] Allerdings scheint die Bevölkerung in Asien häufiger von PNH betroffen zu sein als Einwohner westlicher Länder.[3]

Die PNH kommt in allen Altersgruppen vor, tritt jedoch nur selten bei Kindern auf.[3,5] Das Medianalter bei der Diagnosestellung liegt in den Dreissigern. Die Häufigkeit ist bei Männern und Frauen vergleichbar, wobei einige Studien darauf hindeuten, dass leicht mehr Frauen an der Krankheit leiden könnten.[5]

3. Pathophysiologie

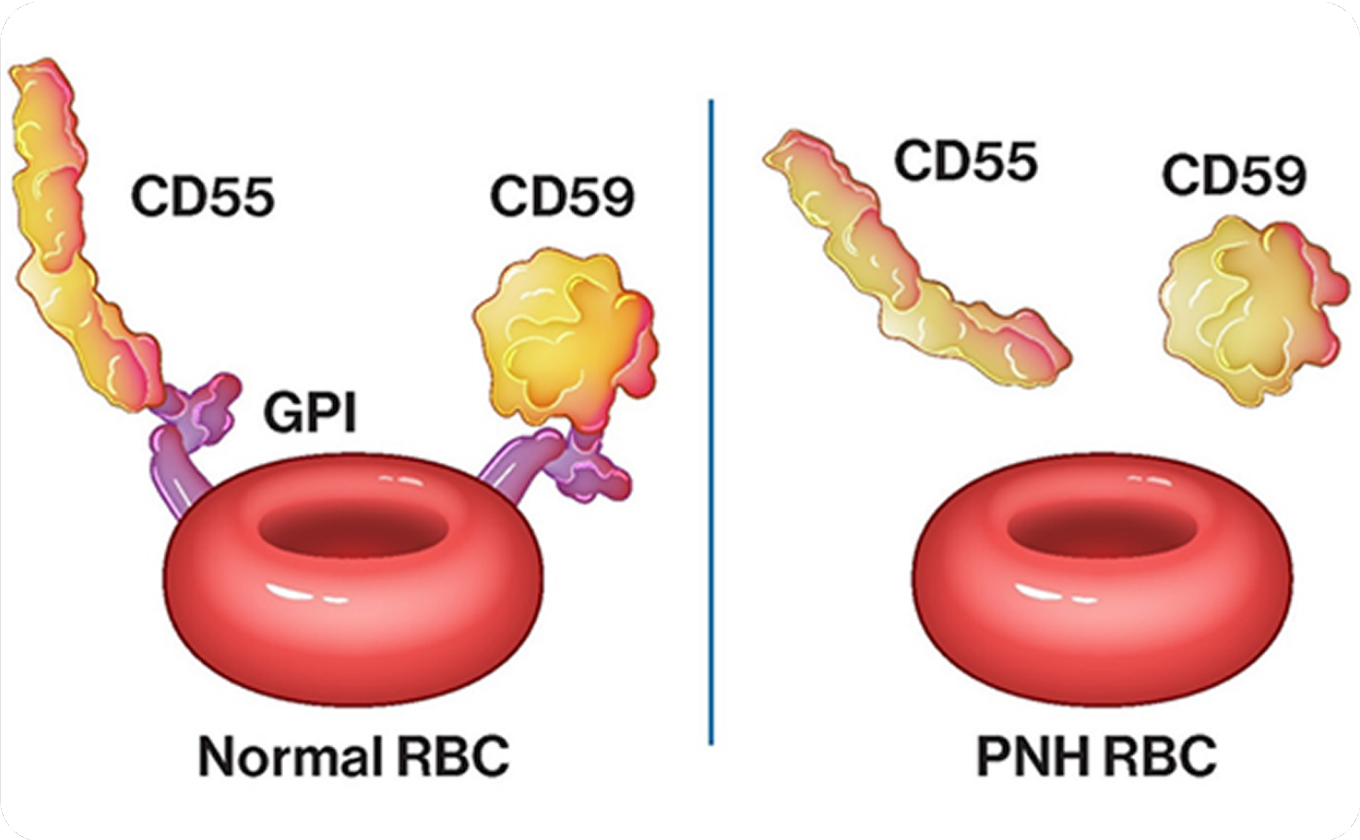
Ursache der Krankheit ist eine somatische Mutation des *Phosphatidyl-Inositol-Glykan Klasse A (PIGA)*-Gens auf dem X-Chromosom einer oder mehrerer hämatopoetischer Stammzellen.[3] Dieses Gen kodiert für die Phosphatidylinositol-N-Acetylglucosaminyltransferase, die den ersten Schritt der Glycosylphosphatidylinositol(GPI)-Anker-Biosynthese katalysiert.[2,3] Der GPI-Anker ist verantwortlich für die Fixierung verschiedenster Oberflächenproteine in der Plasmamembran. Zu diesen gehören u.a. der Complement Decay Accelerating Factor (CD55) und der Membran Inhibitor of Reactive Lysis (CD59). Beide Proteine sind Inhibitoren des Komplementsystems; ihre Rolle ist es, Blutzellen vor einer unkontrollierten komplementvermittelten Zelllyse zu schützen.[6]

Eine *PIGA*-Mutation resultiert somit in einem Mangel an komplementregulierenden Faktoren auf der Oberfläche von hämatopoetischen Stammzellen und daraus hervorgehenden Zelllinien (Abbildung 1).[1] Insbesondere CD55/CD59-defiziente Erythrozyten sind anfällig für eine komplementvermittelte Hämolyse.[3] Diese findet hauptsächlich intravasal (vermittelt durch den Membranangriffskomplex MAK) statt. Aber sie kann auch extravasal im

retikuloendothelialen System der Leber und Milz durch eine C3b-vermittelte Opsonierung der Erythrozyten und nachfolgender Phagozytose passieren.[3,7] Durch das freigesetzte Hämoglobin kommt es zur Depletion von Stickstoffmonoxid, was als Auslöser für viele der beobachteten PNH-Symptome gilt.[8]

Abbildung 1: Fehlende komplement-inhibierende Proteine (CD55 und CD59) auf der Zelloberfläche von roten Blutkörperchen (RBC) bei der PNH aufgrund einer somatischen PIGA Mutation, wodurch kein GPI-Anker gebildet werden kann.

Image



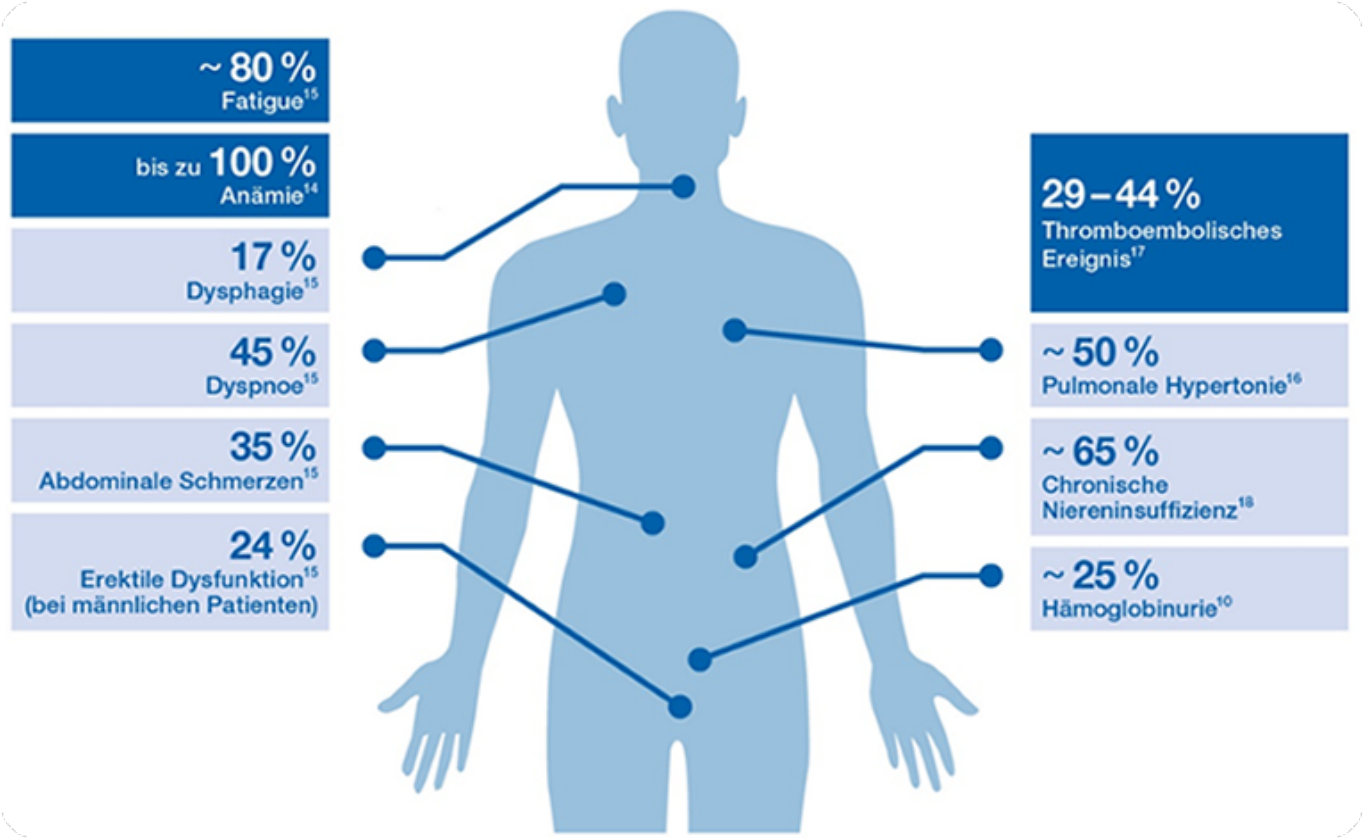
Die klinische Manifestation der PNH erfordert nicht nur das Vorhandensein der *PIGA*-Mutation. Auch die Persistenz und Expansion des mutierten Klons ist erforderlich. Die genauen Mechanismen, welche eine klonale Expansion begünstigen, sind nicht abschliessend geklärt. Es wird angenommen, dass verschiedene Faktoren eine Rolle spielen könnten. Eine der Hypothesen ist eine Autoimmunreaktion gegen gesunde GPI-positive hämatopoetische Stammzellen. Darüber hinaus werden auch weitere genetische Mutationen als mögliche Faktoren diskutiert, die dem PNH-Klon einen intrinsischen Wachstumsvorteil verschaffen könnten.[3,9]

4. Klinisches Bild

Die namensgebende nächtliche Hämoglobinurie ist nur bei etwa 25% der Patienten nachweisbar.[10] Viele PNH-Patienten haben keine klinisch augenscheinliche Hämoglobinurie oder allenfalls intermittierende Episoden, die keine Beziehung zum Tag-Nacht-Rhythmus aufweisen.[11] Bei einer Mehrheit der Patienten stehen die Beschwerden der chronischen hämolytischen Anämie (Fatigue, Schwäche und Belastungsdyspnoe) im Vordergrund.[12]

Abbildung 2: PNH-Symptome

Image



Bleibt die PNH unbehandelt, kann sie sich über Jahrzehnte hinziehen. Früher lag die mediane Überlebenszeit bei supportiver Behandlung zwischen 10 bis 20 Jahren. Das Krankheitsgeschehen wurde massgeblich durch thromboembolische Ereignisse, gefolgt von unkontrollierten Infektionen wegen Neutropenien und Blutungsereignissen (aufgrund schwerer Thrombozytopenien) bestimmt. In seltenen Fällen kann eine spontane Remission eintreten.[11]

Die PNH hat einen signifikanten Einfluss auf das Berufsleben der Betroffenen. So ergab eine Analyse der Ausgangsdaten von Patienten der prospektiven *International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry* Studie:[19]

- **⅓** der Patienten hatte in einem Zeitraum von 6 Monaten aufgrund der PNH Fehlzeiten am Arbeitsplatz.*
- **1 von 7** PNH-Patienten konnte gar nicht oder nur in Teilzeit arbeiten.*

* Es wurden Ausgangsdaten von Patienten im Alter von 18-59 Jahren berücksichtigt.

5. Diagnose und Laboranalytik

Eine schnelle Erkennung der Anzeichen und Symptome der PNH sowie eine frühe Diagnose sind für eine verbesserte Patientenbehandlung unerlässlich.

Bei Verdacht auf eine PNH werden folgende Abklärungsschritte empfohlen:

Image

Anamnese[12,20]	**Befragung zu PNH-typischen Symptomen wie Fatigue, Hämoglobinurie, thrombotischen Ereignissen, Dyspnoe, Bauch-/Rücken-/Thorax-/Kopfschmerzen, Dysphagie, erektiler Dysfunktion, Blutungszeichen.**
Körperliche Untersuchung[12]	**Hinweise für eine Anämie, pulmonale Hypertonie, akute oder vorangegangene Thrombosen, Splenomegalie, Blutungsanzeichen, Ikterus.**
Laboruntersuchungen[12,14,21]	
Blutbild	Anämie ± Leukopenie ± Thrombozytopenie
Retikulozytenzählung	
Differenzialblutbild	
Hämolyseparameter	Laktatdehydrogenase (LDH), Bilirubin, Haptoglobin
Coombs-Test	Zum Ausschluss der Autoimmunhämolyse.
Immunphänotypisierung	**Goldstandard für die PNH-Diagnose. Ziel:** • Nachweis einer signifikanten Population von Blutzellen mit reduzierter oder fehlender Expression GPI-verankerter Proteine. • Quantifizierung der GPI-defizienten Zellpopulation.
Eisenstatus	Eisenmangel (verursacht durch Hämoglobinurie/ Hämosiderinurie)
Vitamin B12	
Folsäure in Erythrozyten	
Leberwerte	
Gerinnungsstatus	
Knochenmarkpunktion	Bei weiteren Zytopenien und v.a. assoziierter Knochenmarkerkrankung.
Bildgebung	• Transthorakale Echokardiographie mit Frage nach pulmonaler Hypertonie.[22] • Sonografie des Oberbauches mit Frage nach Zeichen stattgehabter Thrombosen.

Die Testergebnisse erlauben die Klassifikation von Patienten in drei Gruppen (Empfehlung der *International PNH Interest Group*):[10,12,23]

Klassifikation der PNH	Beschreibung	Behandlung
Klassische PNH	• Schwere intravasale Hämolyse. • Kein Hinweis auf eine andere Knochenmarkerkrankung.	• Anti-Komplement-Therapie.
PNH im Kontext anderer Knochenmark-erkrankungen	• Milde intravasale Hämolyse. • Vorhandene Knochenmarkerkrankung (z.B. aplastische Anämie oder myelodysplastisches Syndrom). • Variable Grösse der GPI-defizienten Zellpopulation, meistens klein (< 50 %).	• Fokussierung auf die Knochenmarkerkrankung. • Patienten mit grosser GPI-defizienter Zellpopulation können von einer Anti-Komplement-Therapie profitieren.

Subklinische PNH	• Keine Hinweise auf eine intravasale Hämolyse. • Häufig in Zusammenhang mit einer anderen Knochenmarkerkrankung (aplastische Anämie, myelodysplastisches Syndrom). • Kleine GPI-defiziente Zellpopulation (< 10 %).	• Keine spezifische PNH-Therapie notwendig. • Fokussierung auf die Knochenmarkerkrankung • Follow-up.

6. Welche Behandlungen gibt es heute?

Ziel der Behandlung der PNH ist es, die klinische Symptomatik und krankheitsbedingten

Komplikationen zu reduzieren oder zu verhindern. Dann kann sich die Lebensqualität der Patienten verbessern.[24]

Die Behandlung richtet sich nach der Klassifikation der PNH.[10] Für die klassische PNH kommen drei Therapieansätze infrage:

Hemmung des Komplementsystems

Die komplementhemmenden Antikörper Eculizumab und Ravulizumab sind die Standardbehandlung für die klassische PNH.[25] Beide inhibieren das terminale Komplementsystem. Dafür binden sie spezifisch und mit hoher Affinität den Komplementfaktor C5. Sie verhindern dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b, blockieren damit die nachfolgende Bildung des Membranangriffkomplexes (MAK) sowie schliesslich die Zelllyse.[23,26,27]

Aufgrund ihres Wirkmechanismus' reduzieren Eculizumab und Ravulizumab jedoch nur die intravasale Hämolyse.[25] Die Bildung der C3-Fragmente C3a und C3b in der frühen Komplementaktivierungskaskade bleibt weiterhin bestehen, wodurch es zur C3-vermittelten Opsonierung der CD55/CD59-defizienten Erythrozyten kommen kann. Dies führt zu einer extravasalen Hämolyse vor allem in Milz und Leber.[23,25] Ein Teil der Patienten ist daher auch unter Eculizumab und Ravulizumab weiterhin anämisch sowie teils auch anhaltend auf Bluttransfusionen angewiesen und/oder leidet weiterhin an PNH-assoziierten Symptomen – was die Lebensqualität stark beeinträchtigt.[25,28]

Neue Ansätze zur Behandlung von Menschen, die nur inadäquat auf die Standardtherapie mit einem C5-Inhibitor ansprechen, nutzen Komplementinhibitoren. Diese blockieren das Komplementsystem proximaler und können sowohl die intravasale als auch extravasale Hämolyse reduzieren. Potenzielle Angriffspunkte dafür sind z.B. der Komplementfaktor C3, Faktor D und Faktor B.[12]

Supportive Therapien

- Eisensupplementierung bei Eisenmangel.[13]
- Folsäure-Supplementierung zur Unterstützung der verstärkten Neubildung von Erythrozyten.[13]
- Antikoagulanzien bei Patienten mit Vorgeschichte für Thromboembolien oder zur Prophylaxe.[20]
- Regelmässige Surveillance bezüglich Aktivität der Erkrankung.[1]

Stammzelltransplantation

Die einzige Therapie der PNH mit kurativem Potential ist die allogene Stammzelltransplantation. Diese ist jedoch mit hohen Risiken verbunden und wird deshalb nicht als Initialtherapie für die klassische PNH empfohlen. Sie kann hier in Ausnahmefällen in Betracht gezogen werden, z.B. wenn Komplement-inhibierende Medikamente nicht zur Verfügung stehen oder der Patient nicht darauf anspricht.[29] Eine Stammzelltransplantation sollte bei Patienten mit PNH und schwerem Knochenmarkversagen in Erwägung gezogen werden.[3]

Referenzen

1. Hillmen, P. *et al*. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med*. **384**, 1028–1037 (2021).

2. Cançado, R. D. *et al*. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol. Transfus. Cell Ther*. **43**, 341–348 (2021).

3. Hill, A., DeZern, A. E., Kinoshita, T. & Brodsky, R. A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat. Rev. Dis. Primer* **3**, 17028 (2017).

4. Jalbert, J. J., Chaudhari, U., Zhang, H., Weyne, J. & Shammo, J. M. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood* **134**, 3407–3407 (2019).

5. National Organization for Rare Disorders. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Abrufbar unter: https://rarediseases.org/rare-diseases/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria/ Website vom 5. Januar 2023. Letzter Zugriff: 07.07.2023.

6. Ruiz-Argüelles, A. & Llorente, L. The role of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in the pathogenesis of autoimmune hemocytopenias. *Autoimmun. Rev*. **6**, 155–161 (2007).

7. Risitano, A. M. *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).

8. Hill, A. *et al*. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br. J. Haematol*. **149**, 414–425 (2010).

9. Rho, H. & Wells, R. A. A Game of Clones: The Complex Interplay of Aplastic Anaemia, Myelodysplastic Syndrome, and Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Eur. Med. J*. 108–115 (2018) doi:10.33590/emj/10312801.

10. Parker, C. J. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology* **2016**, 208–216 (2016).

11. Suttorp, N., Möckel, M., Siegmund, B. & Dietel, M. *Harrisons Innere Medizin*. (Thieme, 2022).

12. Drexler, B. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie – das Chamäleon der Hämatologie. *Pipette - Swiss Lab. Med*. 10–13 (2021).

13. Röth, A. & Dührsen, U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Eur. J. Haematol*. **87**, 473–479 (2011).

14. Schrezenmeier, H. *et al*. Empfehlungen zur Diagnostik der Paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie: deutsch – österreichischer Konsensus/Recommendations for the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a German-Austrian consensus. *LaboratoriumsMedizin* **35**, 315–327 (2011).

15. Schrezenmeier, H. *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**, 1505–1514 (2020).

16. Haw, A. & Palevsky, H. I. Pulmonary hypertension in chronic hemolytic anemias: Pathophysiology and treatment. *Respir. Med*. **137**, 191–200 (2018).

17. Hill, A., Kelly, R. J. & Hillmen, P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* **121**, 4985–4996; quiz 5105 (2013).

18. Hillmen, P. *et al*. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Hematol*. **85**, 553–559 (2010).

19. Schrezenmeier, H. et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* **99**, 922–929 (2014).

20. Röth, A. & Dührsen, U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. *Dtsch. Ärztebl*. **104**, (2007).

21. Sahin, F. *et al*. Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am. J. Blood Res*. **6**, 19–27 (2016).

22. Brugger, N. *et al*. Two-dimensional transthoracic echocardiography at rest for the diagnosis, screening and management of pulmonary hypertension. *Swiss Med. Wkly*. **151**, w20486 (2021).

23. Devalet, B., Mullier, F., Chatelain, B., Dogné, J.-M. & Chatelain, C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur. J. Haematol*. **95**, 190–198 (2015).

24. Sharma, V. R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathogenesis, testing, and diagnosis. *Clin. Adv. Hematol. Oncol. HO* **11** Suppl 13, 2–8 (2013).

25. Bektas, M., Copley-Merriman, C., Khan, S., Sarda, S. P. & Shammo, J. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *J. Manag. Care Spec. Pharm*. **26**, S14–S20 (2020).

26. Fachinformation Soliris®. Stand der Information: April 2023. www.swissmedicinfo.ch. Zuletzt eingesehen: Juli 2023.

27. Fachinformation Ultomiris®. Stand der Information: Dezember 2022. www.swissmedicinfo.ch. Zuletzt eingesehen: Juli 2023.

28. Brodsky, R. A. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* **95**, 855–856 (2010).

29. Brodsky, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* **124**, 2804–2811 (2014).

Source URL: *https://www.pro.novartis.com/ch-fr/node/751*