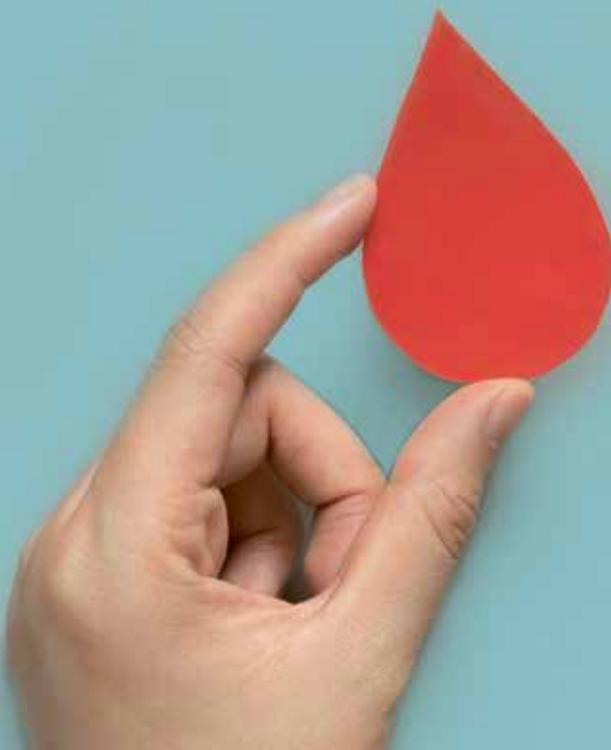




Aplastische Anämie (AA)

Paroxysmale Nächtliche
Hämoglobinurie (PNH)



Gib
niemals
auf!

Informationen für Patienten mit Aplastischer
Anämie und/oder PNH und ihre Angehörigen



Herausgeber:

Aplastische Anämie & PNH e.V.
Postfach 52 03 25
D – 12593 Berlin

Autoren:

Dr. med. Ferras Alashkar
Rainer Göbel
Ulrike Göbel
Dr. med. Britta Höchsmann
Prof. Dr. med. Alexander Röth

5. Auflage (Juni 2023)

Grafische Gestaltung: Denise und Florian Malecki, degagee.de

Diese Broschüre hat einen Wert von 8,95 € und wird kostenlos abgegeben.



Inhalt

1	Vorwort	5
2	Knochenmark	6
2.1	Funktion des Knochenmarks	8
2.2	Knochenmark-Stammzellen und ihre Umgebung	10
2.3	Funktionsstörungen des Knochenmarks (Knochenmarkinsuffizienz)	11
3	Aplastische Anämie (AA)	12
3.1	Was ist eine AA?	14
3.1.1	Allgemeines	14
3.1.2	Vorkommen (Epidemiologie)	14
3.1.3	Entstehung (Pathogenese)	14
3.1.4	Diagnosekriterien und Klassifizierung	16
3.2	Symptome der AA	18
3.2.1	Blutarmut (Anämie)	18
3.2.2	Verstärkte Infektanfälligkeit	18
3.2.3	Blutungen	19
3.3	Diagnostik der AA	20
3.4	Klinischer Verlauf der AA	23
3.5	Therapie der AA	24
3.5.1	Übersicht	24
3.5.2	Immunsuppressive Therapie (IST)	26
3.5.3	Allogene Transplantation	30
3.5.4	Weitere Therapieoptionen	33
3.5.5	Unterstützende (Supportive) Therapie	35
3.6	Prognose	45
3.7	Register	46

4	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	48
4.1	Was ist eine PNH?	50
4.1.1	Allgemeines	50
4.1.2	Vorkommen (Epidemiologie)	50
4.1.3	Entstehung (Pathogenese)	50
4.2	Symptome der PNH	52
4.2.1	Verminderte Zellzahlen (Zytopenien)	52
4.2.2	Auswirkungen der Hämolyse	53
4.2.3	Erschöpfung (Fatigue)	54
4.2.4	Thromboseneigung (Thrombophilie)	54
4.3	Diagnostik der PNH	55
4.4	Klinischer Verlauf der PNH	57
4.4.1	Allgemeines	57
4.4.2	Blutgerinnsel (Thrombosen/Thromboembolien)	57
4.4.3	Nierenfunktionsstörung	58
4.4.4	Verminderung von Zellzahlen (Zytopenien)	59
4.5	Therapie der PNH	59
4.5.1	Übersicht	59
4.5.2	Spezifische Therapie der PNH	61
4.5.3	Symptomatische Therapie	65
4.5.4	Heilung der PNH	68
4.5.5	Ausblick	69
4.6	Prognose	69
4.7	Kinderwunsch/Schwangerschaft	70
4.8	Register	71
5	Studien	72
6	Spezialisierte Ärzte und Zentren	74
7	Erfahrungsberichte	84
8	Glossar	98
9	Quellen & Bildnachweise	118



Hinweis: Im Folgenden verwenden wir aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form. Selbstverständlich sind dabei Personen jedweden Geschlechts gemeint.

1

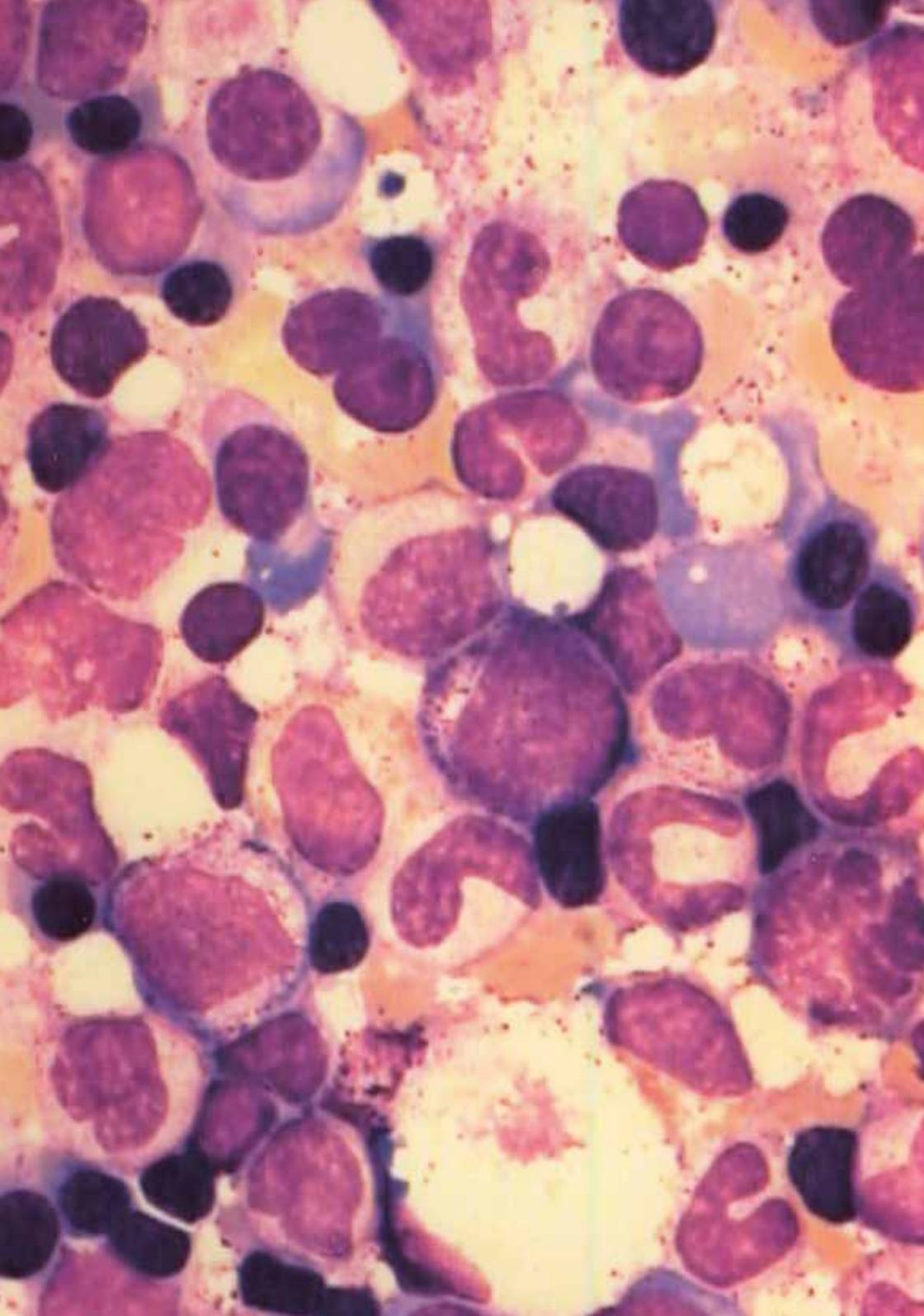
Vorwort

Liebe Patienten und Angehörige,

mit dieser Broschüre möchten wir Sie über die Krankheitsbilder „Aplastische Anämie“ (AA) und „Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie“ (PNH) informieren. Die Broschüre wurde mit Experten in einer für Laien verständlichen Sprache verfasst. Sie soll Ihnen umfassende Kenntnisse über Entstehung, Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten vermitteln. Damit wollen wir die Basis für ein gutes Gespräch zwischen Ihnen und Ihrem Arzt legen. Am Ende der Broschüre finden Sie ein Glossar mit Erläuterungen zu den wichtigsten Fachbegriffen, die wir im Text *kursiv* markiert haben.

Haben Sie Fragen, Anregungen oder Vorschläge zu dieser Broschüre oder darüber hinaus? Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie mit uns in Kontakt treten. Kontaktmöglichkeiten finden Sie am Ende der Broschüre.

Wir wünschen Ihnen alles Gute!



2

Knochenmark

- Funktion
- Knochenmark-Stammzellen
- Funktionsstörungen

2

2.1 Funktion des Knochenmarks

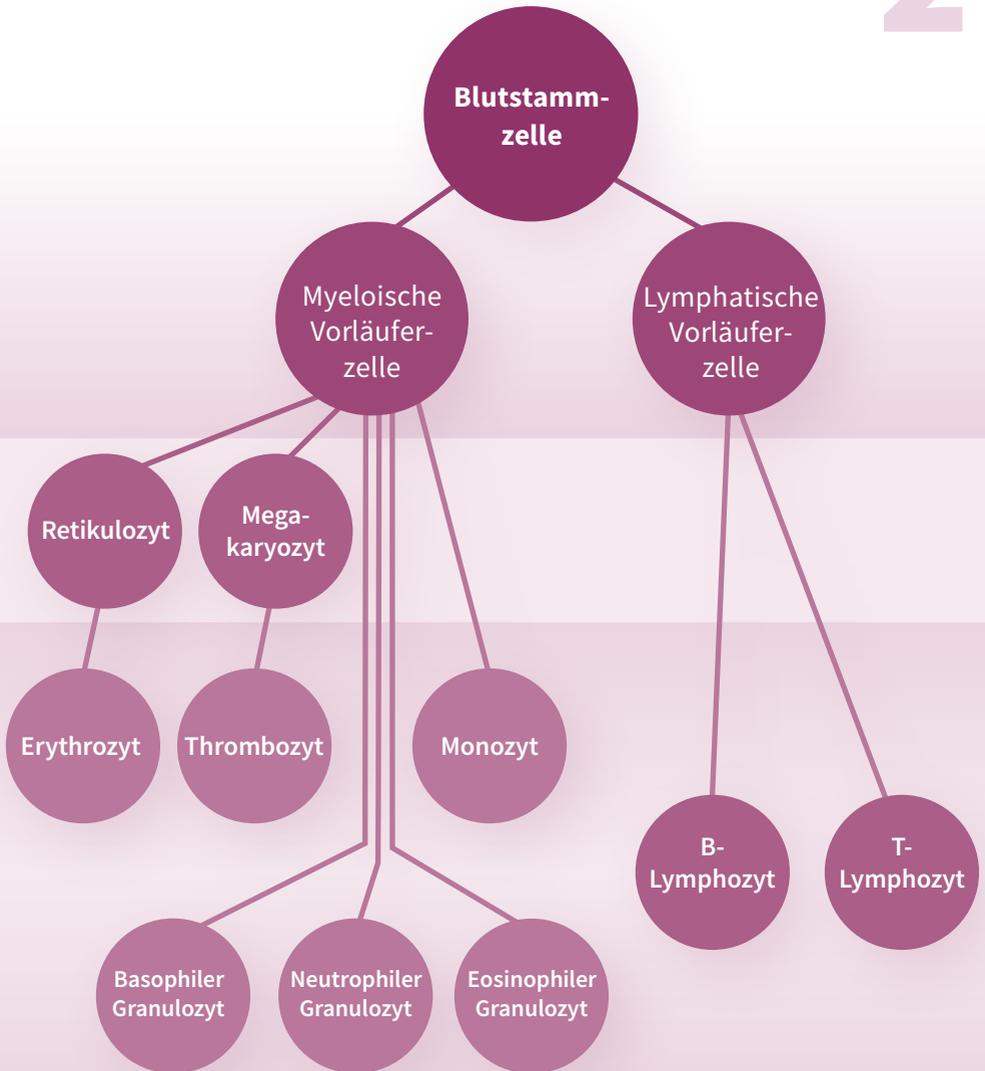


Im Inneren der flachen Knochen befindet sich das Knochenmark, in dem sämtliche Blutzellen hergestellt werden. Man unterscheidet die drei Zellreihen **rote Blutkörperchen** (*Erythrozyten*), **weiße Blutkörperchen** (*Leukozyten*) und **Blutplättchen** (*Thrombozyten*).

- Die **roten Blutkörperchen** enthalten den Blutfarbstoff *Hämoglobin*, der ihnen ihre charakteristische rote Farbe verleiht. Das *Hämoglobin* ist wichtig für den Transport von Sauerstoff aus den Lungen in das Körpergewebe (*peripheres Gewebe*) und für den Rücktransport von Kohlendioxid von der *Peripherie* zu den Lungen.
- Die **weißen Blutkörperchen** dienen der Immunabwehr und schützen den Körper vor Infektionen, z.B. durch Viren, Bakterien, Pilze. Sie lassen sich in *Granulozyten* und *Lymphozyten* unterteilen.
- Die **Blutplättchen** sind wichtig für die Blutstillung.

Das Knochenmark produziert ständig neue Blutzellen, die nach einem Reifeprozess ins Blut gelangen (siehe Abbildung 1). Sie haben nur eine begrenzte Lebensdauer: Bei *Erythrozyten* beträgt die Lebensdauer ca. 4 Monate, bei *Leukozyten* nur wenige Stunden und bei *Thrombozyten* einige Tage.

Normalerweise werden durch Regelungsmechanismen so viele neue Blutkörperchen produziert, wie der Körper benötigt. So kann die Produktion der roten Zellen gesteigert werden, wenn ihre Zahl beispielsweise durch eine Blutarmut (*Anämie*) oder eine Blutung vermindert ist. Hat der Körper eine Infektion zu bekämpfen, produziert das Knochenmark vermehrt weiße Blutkörperchen.



↑ *Abbildung 1: Schematische Darstellung der Blutbildung (vereinfacht)*

2

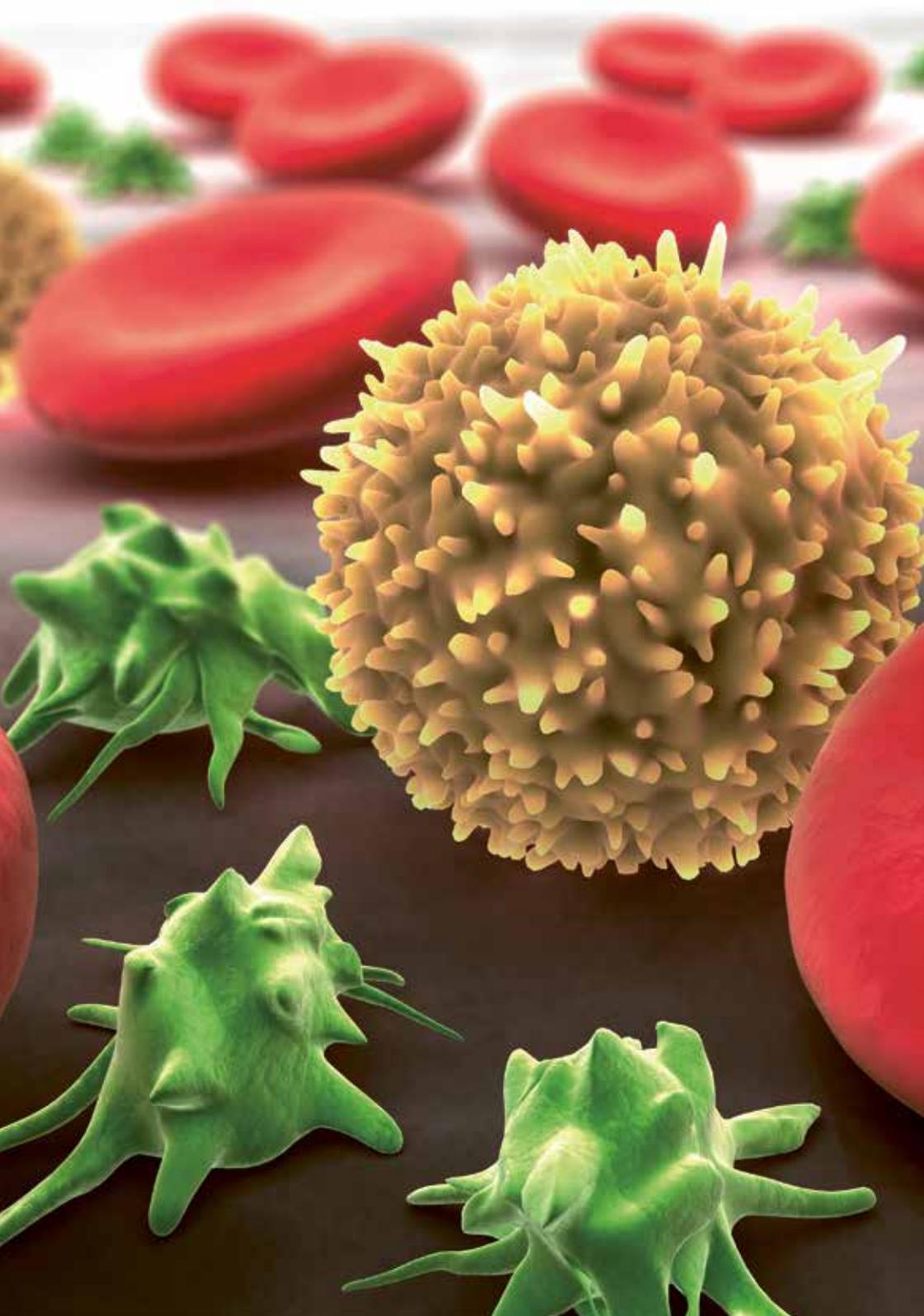
2.2 Knochenmark-Stammzellen und ihre Umgebung

Das Knochenmark enthält eine sehr kleine Anzahl von Blutstammzellen, aus denen sich neue Blutzellen bilden. Es werden nicht nur voll ausgereifte Zellen, sondern auch immer wieder neue Stammzellen produziert, um diesen ständigen Zyklus der Neubildung aufrechtzuerhalten.

Wenn die Stammzelle keinen Schaden hat und die Umgebung der Stammzelle, die sogenannte Stammzellnische, intakt ist, kann eine normale Produktion gesunder Blut- und Stammzellen stattfinden. Ist auch nur eine der beiden Komponenten fehlerhaft, führt dies zu einer Störung der Zellproduktion bis hin zum kompletten Knochenmarkversagen.

2.3 Funktionsstörungen des Knochenmarks (Knochenmarkinsuffizienz)

Wenn die Zellproduktion im Knochenmark gestört ist, kann keine ausreichende Anzahl an Blutzellen gebildet werden (*Knochenmarkhypoplasie*). Je nachdem, ob die Bildung von *Erythrozyten*, *Leukozyten* oder *Thrombozyten* gestört ist, treten Symptome wie Blässe, Infektneigung oder Blutungen auf. Ist die Bildung aller drei Zellreihen gestört (*Panzytopenie*), spricht man von einem Knochenmarkversagen (*Knochenmarkaplasie*).



3

3.1 Was ist eine AA?



3.1.1 Allgemeines

Die Aplastische Anämie ist eine nicht bösartige (nicht *maligne*) hämatologische Erkrankung. Ihr liegt eine Störung der Knochenmarkfunktion zugrunde, bei der es zu einer verminderten Bildung von Blutzellen kommt.

Je nach Ursache einer Aplastischen Anämie unterscheidet man angeborene (z.B. *Diamond-Blackfan-* oder *Fanconi-Anämien*, *Telomeropathien*) von erworbenen Formen. Beide Formen können in jedem Lebensalter auftreten.

Störungen der Blutbildung nach einer Chemotherapie oder Bestrahlung werden nicht als Aplastische Anämie bezeichnet.



3.1.2 Vorkommen (Epidemiologie)

Die Krankheitshäufigkeit (*Inzidenz*) liegt in Mitteleuropa bei 2-3 Neuerkrankungen pro 1 Million Menschen und Jahr. Damit gehört die Aplastische Anämie zu den sehr seltenen Erkrankungen. Die meisten Betroffenen erkranken zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr sowie oberhalb des 60. Lebensjahres, wobei beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind.



3.1.3 Entstehung (Pathogenese)

Studien zufolge greift bei der erworbenen Aplastischen Anämie ein Teil des eigenen *Immunsystems* Zellen im Knochenmark an. Es handelt sich dabei um eine Unterart der *Lymphozyten*, die durch diesen Autoimmunprozess die Bildung neuer Blutzellen verhindert. In einigen Fällen der

erworbenen Aplastischen Anämie vermutet man Arznei- oder giftige (*toxische*) Stoffe (ca. 20 %) oder eine Virusinfektion (ca. 5 %) als Ursache.

In den meisten Fällen einer erworbenen Aplastischen Anämie (ca. 75 %) lässt sich eine Ursache für die Entstehung der Erkrankung jedoch nicht ermitteln, sodass der Ursprung der Erkrankung ungeklärt (*idiopathisch*) bleibt.

Es gibt jedoch auch Fälle, bei denen eine angeborene Veränderung für das Auftreten oder den Verlauf einer Aplastischen Anämie verantwortlich ist.

Neuere Studien zeigen, dass ein relevanter Teil der Patienten mit anscheinend erworbener Aplastischer Anämie an einer angeborenen Form leidet, die sich erst spät klinisch zeigt. Aktuell liegt der Anteil der angeborenen Fälle, die erst im Erwachsenenalter erkannt werden, bei 5-15 % aller Aplastischen Anämien bei Erwachsenen. Es ist anzunehmen, dass dieser Anteil durch die besseren Untersuchungsmöglichkeiten weiter ansteigen wird. Relevant ist dies, da sich bei dieser Patientengruppe die Therapieempfehlung von den Fällen mit erworbener Aplastischer Anämie unterscheidet. Dies ist insbesondere in Hinblick auf eine Stammzelltransplantation von Bedeutung.

3.1.4 Diagnosekriterien und Klassifizierung

Damit man bei einer Erkrankung von einer Aplastischen Anämie ausgehen kann, müssen die folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Die Anzahl der Zellen im Knochenmark (*Zellularität*) liegt bei weniger als 25 % gegenüber gesundem Knochenmark, wobei die Bewertung anhand einer *Knochenmarkbiopsie* erfolgt. Die Zellproduktion kann im Rahmen der Erkrankung vermindert sein (*hypoplastisch*) oder komplett fehlen (*aplastisch*).
- Verminderung von zwei (*Bizytopenie*) bzw. drei Zellreihen (*Tri-* bzw. *Panzytopenie*) in unterschiedlicher Ausprägung im Blutausstrich.
- Es gibt keinen Anhalt für eine Bindegewebs(neu-)bildung im Knochenmark (*Fibrose*) bzw. einen Knochenmarkbefall durch bösartige (*maligne*) oder knochenmarkfremde Zellen.
- Zusätzlich dürfen keine bedeutenden Zellveränderungen (*Dysplasien*) der Blutbildung (*Hämatopoese*) vorliegen.
- Es wurde kürzlich keine Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt, die eine Störung der Knochenmarkfunktion (*Knochenmarkinsuffizienz*) erklären könnte.
- Es fand kein Kontakt mit radioaktiver Strahlung statt.

Die Unterteilung der Aplastischen Anämie erfolgt anhand der Blutwerte (→ Tabelle 1 auf der nächsten Seite)

- Nicht-Schwere Aplastische Anämie = nSAA/MAA („non-severe AA“)/Mäßig schwere Aplastische Anämie („Moderate AA“)
- schwere Aplastische Anämie = SAA („severe AA“)
- sehr schwere Aplastische Anämie = vSAA („very severe AA“)

und ist von entscheidender Bedeutung für Prognose und Therapie.

		Neutrophile Granulozyten	Thrombozyten	Retikulozyten
nSAA	nicht schwere Aplastische Anämie = nSAA („non-severe AA“)	< 1,2 G/l	< 70 G/l	< 60 G/l
SAA	schwere Aplastische Anämie = SAA („severe AA“)	< 0,5 G/l	< 20 G/l	< 20 G/l
vSAA	sehr schwere Aplastische Anämie = vSAA („very severe AA“)	< 0,2 G/l *	< 20 G/l	< 20 G/l

↑ Tabelle 1: Klassifikation der Aplastischen Anämie anhand des Blutbilds (Zellzählung und -ausstrich). Zwei von drei Kriterien müssen erfüllt sein.

*Für die Klassifikation als vSAA muss das Kriterium Granulozyten < 0,2 G/l zwingend erfüllt sein.

3

3.2 Symptome der AA

3.2.1 Blutarmut (Anämie)

Eine Verminderung an Sauerstoff-transportierenden roten Blutzellen (*Erythrozyten*) kann insbesondere bei körperlicher Belastung Schwäche, Müdigkeit und Kurzatmigkeit bis hin zu Herzrasen hervorrufen. Außerdem fallen Patienten mit *Anämie* häufig durch Blässe insbesondere der Handinnenflächen auf, wobei das Vorhandensein einer Blässe nicht als Beweis einer Blutarmut zu verstehen ist.

3.2.2 Verstärkte Infektanfälligkeit

Durch eine verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen (*Leukozyten*) ist der Körper verstärkt infektgefährdet. Da das körpereigene Abwehrsystem bei einer erniedrigten Zahl an *neutrophilen Granulozyten*, einer Unterart der weißen Blutkörperchen, nicht ausreichend funktioniert, kann ein solcher Infekt innerhalb von Stunden einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen und zu einer Blutvergiftung führen.

Daher ist es wichtig, dass Sie bei Auftreten von Fieber sofort Ihren behandelnden Arzt informieren. Fieber ist definiert als eine Körpertemperatur von über 38 °C zweimalig innerhalb einer Stunde im Ohr gemessen bzw. über 38,3 °C einmalig im Ohr gemessen.

3.2.3 Blutungen

Bei einer erniedrigten Anzahl der Blutplättchen (*Thrombozyten*) kann die Blutstillung gestört sein. Dann kommt es zu Zahnfleischbluten und den sogenannten *Petechien*, kleinen punktförmigen Einblutungen in der Haut, oder Blutergüssen (*Hämatomen*). Diese können auch spontan, also ohne vorausgegangene Verletzung, auftreten. Bei einer gestörten Blutstillung kann bereits eine relativ leichte Blutung oder Verletzung (z.B. beim Zahnarztbesuch) bedrohlich werden. Auch bei Blutungen sollten Sie sich daher zeitnah an Ihren behandelnden Arzt wenden, damit dieser entscheiden kann, ob spezielle Maßnahmen (z.B. *Thrombozytentransfusion*) notwendig sind.

3

3.3 Diagnostik der AA

Bei Vorliegen einer oder mehrerer der oben genannten Beschwerden und Symptome lässt der Hausarzt eine Untersuchung des Blutes durchführen. Wird dabei eine Unregelmäßigkeit des Blutbilds festgestellt, sollte der Patient an einen spezialisierten Facharzt mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie überwiesen werden.

Dort wird eine Reihe weiterer Untersuchungen vorgenommen:

- Krankengeschichte (*Anamnese*), auch der Familie, einschließlich einer ausführlichen Erfassung der eingenommenen Medikamente
- körperliche Untersuchung, z.B. *Anämie*- und Blutungszeichen
- Zelluntersuchungen
 - › mikroskopisches *Differenzialblutbild*
 - › *Retikulozyten*
 - › PNH (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie)-Diagnostik (eine relevante Zahl an PNH-Zellen ist bei bis zu 70 % der AA-Fälle nachweisbar), siehe Kapitel 4.3
- Klinische Chemie
 - › *Hämolyse*-Parameter: insbesondere *LDH*, Haptoglobin, Bilirubin
 - › Gerinnung: Quick-Wert, PTT, Fibrinogen
 - › Leberfunktionsparameter: AST, ALT und AP
 - › Nierenfunktionsparameter: *Kreatinin*, Harnsäure
 - › Blutzucker (Blutglukose)
 - › Gesamteiweiß, Elektrophorese, Immunglobuline

- Entzündungsparameter CRP
- Vitamin B12- und Folsäurespiegel
- Eisenstatus: *Ferritin*. Bei *Ferritin*-Werten > 1000 ng/ml weitere Abklärung von möglichen Organschäden durch eine mögliche Eisenüberladung
- Virusdiagnostik: Hepatitis A, B, C; HIV, EBV, CMV, Parvovirus B19
- Antinukleäre und Anti-DNA-Antikörper
- Funktionsdiagnostik
 - Herz- und Oberbauch-Ultraschall (*Sonografie*)
 - Röntgenuntersuchung des Brustkorbs (*Thorax*)
 - EKG
- Spezielle Untersuchungen
 - *HLA-Typisierung* des Patienten und seiner Geschwister
 - Bestimmung der *Telomerlängen*
 - Bei Verdacht auf ein sonstiges „angeborenes“ *Knochenmarkinsuffizienz-Syndrom* weiterführende Diagnostik, z.B. Chromosomenbruchanalyse bei Verdacht auf *Fanconi-Anämie*, Gentests

Bestätigt sich eine erniedrigte Zahl einer oder mehrerer Blutzellreihen, ohne dass eine Ursache für einen erhöhten Verbrauch oder Abbau dieser Blutzellen bekannt ist, sollte dringend eine Untersuchung des Knochenmarks erfolgen. Auf diese Weise kann festgestellt werden, ob eine Blutbildungsstörung oder eine andere Ursache vorliegt.

Dazu wird eine *Knochenmarkpunktion* durchgeführt, die ambulant erfolgen kann. Dem Patienten wird dabei unter Lokalanästhesie (Lokalanästhesie) mit einer Hohlnadel (*Jamshidi-Nadel*) meist aus dem Beckenknochen ein Knochenzylinder entnommen (*Knochenmarkbiopsie*, Knochenmarkstanze).

3

Dieser ist ca. 1,5 cm lang bei einem Durchmesser von 2-3 mm und wird mikroskopisch untersucht und beurteilt (*Histologie*).

Außerdem werden Blut, Knochenmark- und Fettmarkteile („Markbröckel“) gewonnen (*Knochenmarkaspiration*), die auf einem Objektträger ausgestrichen, getrocknet, gefärbt und ebenfalls unter dem Mikroskop in ihrer Gesamtheit bzw. in ihrer Lage zueinander beurteilt werden (*zytologische* Untersuchung).

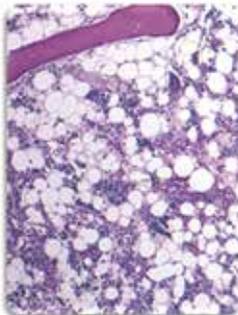
Zusätzlich können an den Knochenmarkzellen genetische Untersuchungen durchgeführt werden, deren Ergebnisse z.B. die Unterscheidung von anderen Erkrankungen erleichtern können.

Da die einzelnen Laborschritte bei der Herstellung der Knochenmark*histologie* zeitintensiv sind, braucht es ca. 1–2 Wochen, bis ein vollständiges Ergebnis vorliegt. Zeigt sich eine verminderte Bildung von zwei oder drei Zellreihen (*Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten*) entsprechend der Diagnosekriterien in Kapitel 3.1.4 ohne das gleichzeitige Vorliegen von krankhaft veränderten Zellen (z.B. Leukämiezellen) und ohne dass eine Chemotherapie oder Strahlentherapie vorangegangen ist, spricht man von einer Aplastischen Anämie.

Knochenmark bei Aplastischer Anämie



Gesundes Knochenmark



← *Abbildung 2: Knochenmarkbefund bei einem Patienten mit Aplastischer Anämie im Vergleich zu gesundem Knochenmark. Im erkrankten Knochenmark sind vor allem Bindegewebe und Fettzellen erkennbar. Im gesunden Mark heben sich die Blutzellen als unterschiedlich gefärbte kleine Punkte von den großen weißen Fettzellen ab. Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Universitätsklinikums Essen.*

Ziel dieser zahlreichen Untersuchungen ist es,

- andere Erkrankungen auszuschließen,
- die möglichen Ursachen abzuklären (*Ätiologie*),
- den Schweregrad der Aplastischen Anämie festzustellen,
- die Prognose zu ermitteln.

Bei Patienten mit sehr schwerer und schwerer Aplastischer Anämie, die unter 50 Jahre alt und die bei guter körperlicher Verfassung sind, ist es sinnvoll, direkt bei Diagnosestellung eine sogenannte *HLA-Typisierung* des Patienten durchzuführen. Sind Geschwister vorhanden, sollten diese ebenfalls typisiert werden, um ihre Eignung für eine Stammzellspende festzustellen.

3.4 Klinischer Verlauf der AA

Ohne spezifische Therapie verläuft die Aplastische Anämie im Erwachsenenalter bei bis zu 70 % der Fälle tödlich. Es besteht die Möglichkeit, dass die Aplastische Anämie in ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine Akute Myeloische Leukämie (AML) übergeht. Außerdem kann bei AA-Patienten eine PNH-spezifische *Mutation* vorliegen, sodass auch Symptome und Therapienotwendigkeit einer Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) relevant werden können.

3

3.5 Therapie der AA

3.5.1 Übersicht

Hämatologische Spontanheilungen (spontane *Remissionen*) kommen bei schwerem Knochenmarkversagen praktisch nicht vor.

Eine Notwendigkeit zur Behandlung besteht bei

- sehr schwerer (vSAA) und schwerer Aplastischer Anämie (SAA)
- nicht schwerer Aplastischer Anämie (nSAA) mit deutlicher Erniedrigung mindestens einer Zellreihe (*Zytopenie*), die regelmäßigen *Transfusionsbedarf* bedingt oder zu einer Gefährdung durch Infekte oder Blutungen führt

Während es vor einigen Jahrzehnten kaum eine Aussicht auf Heilung oder langfristige Besserung gab, gibt es heute vielversprechende Möglichkeiten. Zur Behandlung stehen vorrangig zwei Therapiemaßnahmen zur Verfügung: die sogenannte *immunsuppressive* Therapie (IST) und die Stammzelltransplantation (SZT) bzw. Knochenmarktransplantation (KMT). Darüber hinaus gibt es für bestimmte Untergruppen von Patienten spezielle Therapien. Welche davon für einen bestimmten Patienten infrage kommt, ist abhängig von der Schwere der Erkrankung, dem Alter und möglichen Begleiterkrankungen des Patienten sowie vom Grad der sogenannten HLA-Übereinstimmung (*HLA-Kompatibilität*) mit einem verwandten oder nicht verwandten möglichen Knochenmarkspender.

Besteht eine Therapie*indikation*, sollte die Behandlung mög-

3

Behandlungsschema Aplastische Anämie

(vSAA, SAA, therapiebedürftige nSAA, keine Telomeropathie)



↑ *Abbildung 3: Vereinfachtes Behandlungsschema. Den vollständigen Therapiealgorithmus finden Sie auf der Website der Onkopedia-Leitlinie unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/aplastische-anaemie/@@view/html/index.html>*

3

lichst schnell begonnen werden, um das Fortschreiten der Erkrankung und deren mögliche Komplikationen (z.B. ausgeprägte *Anämie*, Infektionen, Blutungen und Gerinnungsstörungen) zu vermeiden. Daher ist eine frühzeitige Therapieplanung in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum wichtig.

Der Therapieablauf für Patienten mit sehr schwerer, schwerer und behandlungsbedürftiger nicht schwerer Aplastischer Anämie wird in → Abbildung 3 (siehe vorherige Seite) dargestellt.

3.5.2 Immunsuppressive Therapie (IST)

Antithymozytenglobulin (ATG) und Ciclosporin (CsA)

Da sich bei erworbenen Aplastischen Anämien das körpereigene *Immunsystem* gegen das eigene Knochenmark wendet, ist oftmals eine *immunsuppressive* Therapie angezeigt, vor allem bei:

- Patienten mit vSAA oder SAA > 50 Jahre
- Patienten ohne *HLA-identen* (Geschwister-)Spender
- Patienten mit vSAA oder SAA < 50 Jahre in schlechtem körperlichen Zustand
- Patienten mit nSAA/MAA mit Gefährdung durch schwere *Zytopenie* in mindestens einer Zellreihe

Bei der *immunsuppressiven* Therapie handelt es sich zumeist um eine Kombination aus den Medikamenten *Antithymozytenglobulin* und *Ciclosporin*. Dadurch kann sich das Knochenmark wieder erholen. Im Verlauf der Therapie kommt es zunächst meist kurzfristig zu einer Verschlechterung der Blutbildsituation, ehe eine Besserung eintritt.

ATG ist ein *Antikörper*, der die überaktiven, knochenmarkschädigenden *T-Lymphozyten* zerstört. Üblicherweise wird

ATG für 4–5 Tage als *Infusion* in eine große *Vene* über einen zentralen *Venenkatheter* (ZVK) gegeben. Während der ATG-Therapie sollte der *Thrombozytenwert* ggf. mittels *Thrombozytentransfusion* auf 30 G/l angehoben bzw. dort gehalten werden, da es unter der Therapie zu einem raschen *Thrombozytenabfall* kommen kann. Für eine ATG-Therapie muss man mit einem stationären Aufenthalt von ca. 1-2 Wochen rechnen. Nebenwirkungen der ATG-Therapie können allergische Reaktionen wie Hautausschlag und Fieber sein. Zur Unterdrückung von akuten Nebenwirkungen des ATG wird zusätzlich für eine kurze Zeit ein Kortisonpräparat, z.B. Prednison oder Prednisolon, verabreicht.

Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für bestimmte Erreger, sodass diesbezügliche Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden müssen.

Ein weiterer wesentlicher Faktor für das Therapieansprechen der Erkrankung ist das *Ciclosporin*, das die Ausschüttung immunstimulierender Stoffe hemmt. Bei CsA werden regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt, um ggf. durch eine Dosisanpassung die optimale Wirkung zu erzielen. Dabei wird ein *Talspiegel* von 170–225 ng/ml im Blut angestrebt. Für einen stabilen Wirkspiegel sollte die Medikamenteneinnahme sehr regelmäßig in einem festen zeitlichen Abstand von 12 Stunden erfolgen.

Mögliche Nebenwirkungen der CsA-Therapie sind Infektionen, Verschlechterung der Nierenfunktion, Erhöhung des Blutdrucks, Zahnfleischwucherung (*Gingivahyperplasie*), Vermehrung des Haarwuchses, Muskelkrämpfe, Sensibilitätsstörungen oder Zittern (*Tremor*). Die Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosis und verschwinden üblicherweise bei Beendigung der CsA-Therapie wieder.

CsA wird als Kapsel oder Saft für mindestens 12 Monate ein-

3

genommen. Bei einem sehr guten und stabilen Therapieansprechen ist es für das Absetzen wichtig, die CsA-Dosis sehr langsam und schrittweise auszuschleichen, um einen Krankheitsrückfall zu vermeiden. Bei einem Teil der Patienten muss CsA jedoch länger oder dauerhaft gegeben werden, um den Therapieerfolg aufrechtzuerhalten.

Durch die intensivierete *immunsuppressive* Therapie kann bei etwa 50–75 % der Patienten eine Heilung (*komplette Remission, CR*) oder zumindest eine deutliche Besserung (*partielle Remission, PR*) erzielt werden, bei der *Transfusionsunabhängigkeit* und eine deutliche Reduktion des Infektions- und Blutungsrisikos bestehen. Es dauert etwa 2-4 Monate, bei manchen Patienten auch 6 Monate, bis eine Besserung der Blutwerte eintritt. Das Ziel ist die Beendigung der klinischen Beschwerden und Risiken. Dafür ist in den meisten Fällen eine vollständige Normalisierung der Blutwerte, die häufig nicht erreicht wird, nicht nötig.

Bei fehlendem Ansprechen kann eine Wiederholung der *immunsuppressiven* Therapie nach 4-6 Monaten erwogen werden.

Bei einem Rückfall (*Rezidiv*) ist eine Wiederholung der *immunsuppressiven* Therapie möglich, da die Chance auf ein erneutes Ansprechen bei 30-60 % liegt.

Begleitend zu einer spezifischen Therapie sollte jeder Patient eine sogenannte unterstützende (*supportive*) Therapie erhalten (siehe Kapitel 3.5.5).

Alemtuzumab

Es gibt auch andere Medikamente, die über den gleichen Mechanismus der *Immunsuppression* wirken. Dazu gehört z.B. Alemtuzumab, ein *Antikörper*, der gegen T-Lymphozyten wirkt. Dieses Medikament wird bei der Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) oder der Multiplen Sklerose (MS) eingesetzt, konnte aber auch bei der Aplastischen Anämie in Studien gerade bei älteren Patienten gute Ansprechraten zeigen. Ein Vorteil dieses Medikaments ist, dass es nur unter die Haut gespritzt wird, dafür also kein stationärer Aufenthalt notwendig ist. Wenn der Patient früher eine Infektion mit dem *Cytomegalie-Virus (CMV)* hatte, sollte dieser Blutwert regelmäßig kontrolliert werden, da diese Virusinfektion unter Therapie wieder auftreten kann.

Patienten, bei denen andere Therapien nicht wirkten, zeigten unter Alemtuzumab Ansprechraten von 37-48 %.

3

3.5.3 Allogene Transplantation

Bei Patienten bis zu einem Alter von ca. 50 Jahren (wichtig ist der Allgemeinzustand, „das biologische Alter“) mit einer schweren oder sehr schweren Aplastischen Anämie (SAA oder vSAA) und Verfügbarkeit eines Geschwisterspenders, der in den Gewebsverträglichkeitsstrukturen (*HLA*) mit dem Patienten vollständig übereinstimmt (*HLA-ident*), ist die bevorzugte Behandlung (*Erstlinientherapie*) eine allogene Transplantation.

Patienten, die jünger als 30 Jahre alt sind, können auch die Stammzellen eines nicht verwandten *HLA-identen* Spenders (Fremdspenders) erhalten, wenn sie keinen *HLA-identen* Familienspender besitzen. Wichtig ist, dass eine sogenannte Feintypisierung (mindestens 10 *HLA*-Antigene) vorgenommen wird und Spender und Empfänger in dieser komplett identisch sind.

In den letzten Jahren konnte die Komplikationsrate bei der *HLA-identen* Fremdspendertransplantation deutlich reduziert werden. Die *HLA-idente* Fremdspendertransplantation wird daher auch zunehmend bei Patienten angewandt, die jünger als 50 Jahre sind und nicht auf eine *immunsuppressive* Behandlung angesprochen haben.

Das Ziel der allogenen Transplantation ist es, das nicht funktionsfähige Knochenmark des Patienten durch gesunde Stammzellen eines Spenders zu ersetzen. Hierfür wird zuerst durch verschiedene Maßnahmen (Chemotherapie, *Antikörpertherapie*, Bestrahlung) das Knochenmark des Patienten zerstört. Diese sogenannte *Konditionierung* wird in den Tagen direkt vor der Transplantation durchgeführt.

Parallel hierzu erfolgt die Sammlung neuer, gesunder Stammzellen bei einem gesunden, verwandten oder nicht verwandten freiwilligen Spender.

Die Stammzellen können mittels *Knochenmarkbiopsie* unter Narkose direkt aus dem Knochenmark gewonnen werden. Durch die Einstiche in den Beckenkamm zur Entnahme des Knochenmarks kann es zu Blutergüssen und Schmerzen kommen, die mehrere Tage anhalten. Zusätzlich besteht das allgemeine Narkoserisiko.

Alternativ dazu wird dem Spender an mehreren Tagen ein Medikament gespritzt, das die *Granulozytenbildung* stimuliert (*G-CSF*). Die dadurch vermehrt erzeugten Blutstammzellen wandern aus dem Knochenmark ins Blut. Diese sogenannten *peripheren* Blutstammzellen (*PBSZ*) werden dann wie bei einer Blutplasmaspende mit einem speziellen Gerät entnommen (*Apherese*). Bei dem Verfahren kann es zu grippeähnlichen Beschwerden und Schmerzen kommen. Werden die Stammzellen direkt aus dem Knochenmark gewonnen, spricht man von einer Knochenmarktransplantation (KMT), erfolgt die Stammzellgewinnung mittels *Apherese*, nennt man es Stammzelltransplantation (SZT).

Studien deuten darauf hin, dass eine Therapie der Aplastischen Anämie mit Stammzellen aus dem *peripheren* Blut mit vermehrten Komplikationen wie z.B. *akuten* oder *chronischen* Abstoßungsreaktionen einhergehen kann. Wenn möglich, sollten daher Stammzellen verwendet werden, die direkt aus dem Knochenmark gewonnen wurden.

Unabhängig davon, wie die Stammzellen gewonnen wurden, werden sie gereinigt und auf Infektionserreger untersucht. Anschließend erhält der Patient die gespendeten Stammzellen. Die Transplantation selbst verläuft wie eine *Bluttransfusion*. Wenn alles gut geht, „wachsen“ die Spen-

3

derstammzellen an und führen zu einer normalen Knochenmarkfunktion und Blutbildung. Für eine Transplantation ist ein stationärer Aufenthalt von mindestens 4 Wochen erforderlich.

Während der Transplantation erhält der Patient Medikamente zur Vorbeugung (*Prophylaxe*) von Infektionen durch Bakterien und Pilze. Außerdem werden ein Kortisonpräparat, z.B. Prednisolon, und *Ciclosporin (CsA)* zur Beeinflussung des *Immunsystems* über mehrere Monate gegeben.

Mögliche Komplikationen durch die Transplantation sind:

- *Toxische* Nebenwirkungen während der *Konditionierungstherapie*
- Infektionen
- *Graft versus Host-Disease (GvHD)*
- Transplantatabstoßung

■ *Graft versus Host-Disease (GvHD)*: Hierbei reagiert das gespendete *Immunsystem* gegen die körpereigenen Zellen. Dies kann kurzzeitig (*akut*) oder später und langanhaltend (*chronisch*) erfolgen, sodass unter Umständen eine dauerhafte Unterdrückung des *Immunsystems* (*immunsuppressive Therapie*) notwendig werden kann.

3.5.4 Weitere Therapieoptionen

Danazol

Bei manchen Patienten mit Aplastischer Anämie liegt eine seltene angeborene Störung vor, bei der die Enden der Chromosomen (*Telomere*) verkürzt sind, was als *Telomeropathie* bezeichnet wird. Die Verkürzung der *Telomere* führt zu einer Zellteilungsstörung und damit zu einer verringerten Bildung von Blutzellen im Knochenmark.

Für Danazol, eine synthetische Variante des männlichen Sexualhormons Testosteron, konnte gezeigt werden, dass es eine Verlängerung der *Telomere* bewirken kann. Dies kann zu einer Verbesserung der Symptome bis hin zu einer Normalisierung der Blutbildung führen.

Eltrombopag (Revolade®)

Seit 2015 ist Eltrombopag bei erwachsenen Patienten mit erworbener schwerer Aplastischer Anämie (SAA) zugelassen, wenn sie

- entweder auf eine vorangegangene *immunsuppressive* Therapie nicht angesprochen haben oder
- stark vorbehandelt und
- für eine Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Aufgrund sehr guter Ansprechraten in klinischen Studien wurde Eltrombopag in den USA bereits in Kombination mit hATG und CsA für die Erstlinienbehandlung der Aplastischen Anämie zugelassen. Eine Zulassung für die Erstbehandlung liegt in der EU nicht vor. Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hämatolo-

3

gie und Medizinische Onkologie jedoch die Verwendung von Eltrombopag bei der Erstlinientherapie der erworbenen SAA/vSAA im Rahmen ihrer Leitlinien.

Eltrombopag wirkt auf die Steuerung der Blutstammzell- und *Thrombozytenbildung* ein. Das Medikament aktiviert das *Thrombopoetin*, das die Bildung der *Thrombozyten* und des Bluts (*Hämatopoese*) steuert. Die Wirkdosis bei der SAA beträgt 150 mg/Tag. Es konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Eltrombopag bei den meisten Patienten sowohl eine Verbesserung der *Thrombozyten-* als auch der *Erythrozyten-* und *Neutrophilenwerte* zu verzeichnen ist. Ebenso kam es unter Eltrombopag zu einer Verbesserung bzw. Normalisierung der *Knochenmarkzellularität*. Bei Patienten mit zuvor regelmäßigem *Transfusionsbedarf* verlängerte sich die Anzahl der Tage bis zur nächsten *Transfusion* bzw. sie wurden *transfusionsunabhängig*.

Sonstiges

Therapien ohne nachgewiesene Wirksamkeit, z.B. Steroid-*Monotherapie* oder *Monotherapie* mit *hämatopoetischen* Wachstumsfaktoren, sollten unterlassen werden, da sie nur Zeitverlust bedeuten und die Ausgangssituation des Patienten im Hinblick auf eine der bewährten Therapiemöglichkeiten wesentlich verschlechtern können.

3.5.5 Unterstützende (Supportive) Therapie

Die Vorbeugung und Behandlung von Infektionen, die Vermeidung von Blutungen, die individuell angepasste *Transfusionsstrategie* und die Behandlung einer Eisenüberladung sind bei der unterstützenden Therapie von besonderer Bedeutung. Diese Maßnahmen konnten in den vergangenen Jahren verbessert werden und tragen zu einer verbesserten Überlebenschance bei, auch wenn durch die Behandlung kein komplettes Ansprechen erreicht wird.

Infektionen

Bei fieberhaften Infektionen sollte unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden, um eine Diagnose zu stellen und eine Therapie einzuleiten.

In bestimmten Fällen kann der vorbeugende Einsatz von Antibiotika gegen Bakterien und von Antimykotika gegen Pilze sinnvoll sein.

- Bei Patienten mit schwerer *Neutropenie* (*Granulozyten-/Neutrophilenzahl* $< 0,5$ G/l)
- Bei Patienten unter *Antithymozytenglobulin*-Therapie (ATG) oder Alemtuzumab sollte eine zusätzliche Vorbeugung gegen weitere Erreger (z.B. *Pneumocystis jirovecii*, *Cytomegalie-Virus*) durchgeführt werden.

Außerdem sollten bei erniedrigter *Granulozyten-/Neutrophilenzahl* ($< 0,5$ G/l) verschiedene Verhaltensmaßnahmen beachtet werden:

- Kontakt mit Menschen meiden, die an Infektionen erkrankt sind
- engen körperlichen Kontakt zu Tieren meiden

3

- große Menschenansammlungen meiden, insbesondere in den Wintermonaten
- übliche Hygienemaßnahmen durchführen, z.B. Händewaschen, Mundpflege, bei rohen Lebensmitteln auf Frische und Reinigung achten
- engen Kontakt mit Pilzsporen meiden, v.a. Gartenarbeit, keine Biotonne reinigen oder Kompost umsetzen

In sehr seltenen Fällen, z.B. bei schweren Infektionen, kann der Einsatz der *hämatopoetischen* Wachstumsfaktoren *G-CSF* bzw. *GM-CSF* zur Anregung der körpereigenen Immunabwehr oder die *Transfusion* von Konzentraten weißer Blutkörperchen (*Granulozytenkonzentrate*) erwogen werden.

Blutungen

Durch die reduzierte Zahl an Blutplättchen können schwere, auch lebensbedrohliche Blutungen bei Aplastische Anämie-Patienten auftreten. Es kann sowohl zu einer verstärkten oder verlängerten Blutung bei Verletzungen oder Operationen kommen als auch zu plötzlichen Blutungen ohne erkennbare Ursache.

Umso wichtiger ist es, die Funktion der vorhandenen *Thrombozyten* nicht durch Medikamente einzuschränken. Solche Medikamente sind z.B. *Thrombozytenaggregationshemmer*, da diese das Zusammenklumpen der Blutplättchen verhindern und daher die Blutstillung stören.

- Weitergehende Informationen dazu finden Sie in der Broschüre „Infektionen? Nein danke! Wir tun was dagegen!“ von M. Exner und A. Simon und der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe: → www.leukaemie-hilfe.de/infothek/eigene-publikationen/informationbroschueren

Der Einsatz von *Thrombozytenaggregationshemmern* wie z.B. Acetylsalicylsäure (ASS) ist daher insbesondere bei sehr niedriger *Thrombozytenzahl* als äußerst kritisch zu bewerten und sollte sorgfältig abgewogen werden.

Bei Frauen mit starken Auswirkungen ihrer Menstruationsblutungen kann zudem zur Vermeidung von übermäßigen Blutverlusten bei bestehendem *Thrombozytenmangel* die Menstruationsblutung mittels einer Hormon-Therapie, z.B. durchgehende Gabe der Pille oder 3-Monats-Spritze, vorübergehend ausgeschaltet werden. Das wesentliche Mittel zur Vermeidung von Blutungen und Therapie bestehender Blutungen ist die *Transfusion* von *Thrombozytenkonzentraten*.

Blutübertragungen (Transfusionen)

Transfusionen sind bei vielen Patienten zur Sicherung einer ausreichenden körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität sowie zur Vermeidung von Blutungskomplikationen erforderlich. Sie können bei entsprechenden Symptomen (*Anämie*, Blutungen) vorübergehend die fehlenden Blutzellen ersetzen. Dabei wird nicht das gesamte Blut übertragen (*transfundiert*), sondern nur jeweils die Zellart, die benötigt wird (rote Blutkörperchen oder Blutplättchen).

- Für die Herstellung eines Konzentrats wird nach einer Blutspende das Blut zunächst untersucht, um übertragbare Infektionen auszuschließen, dann werden die weißen Blutkörperchen entfernt, und im Anschluss werden die verschiedenen Blutbestandteile aufgetrennt und konzentriert. Familienmitglieder sind als Blutspender nicht zulässig, da gerade in diesen sogenannten gerichteten Spenden besondere Risiken liegen.

Übertragung von roten Blutkörperchen (Erythrozytenkonzentraten /EK-Transfusion)

Um eine gute Verträglichkeit zu gewährleisten, wird das verwendete Präparat nicht nur nach der Blutgruppe (A, B, AB, 0) und dem Rhesusfaktor ausgesucht, sondern jedes einzelne Präparat wird individuell für den jeweiligen Patienten ausgetestet. Dafür wird bei einer Verträglichkeitsprobe, der sogenannten Kreuzprobe, Blut des Patienten mit Blut aus dem *Erythrozytenkonzentrat (EK)* gemischt und untersucht. Insbesondere wenn *Antikörper* vorliegen, kann es länger dauern, ein geeignetes *Erythrozytenkonzentrat* zu finden. Ist ein Patient *Cytomegalie-Virus-(CMV-)*negativ und besteht die Möglichkeit einer späteren Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, sollten *CMV*-negative Konzentrate gegeben werden.

Generell sollten *Erythrozytenkonzentrate* zurückhaltend eingesetzt werden, da sie zu einer Überladung des Körpers mit Eisen führen können. Indikationen für eine Transfusion von *Erythrozytenkonzentraten* sind:

- ausgeprägte Leistungsminderung verbunden mit Müdigkeit oder im Rahmen einer Kurzatmigkeit, z.B. unter körperlicher Belastung, und in Abhängigkeit von den jeweiligen Begleiterkrankungen, z.B. Herzinsuffizienz
- ein sehr niedriger Hämoglobinwert (< 8 g/dl)

Generell gilt bezüglich der *Transfusionstherapie*:

So viel wie nötig, so wenig wie möglich!

Die *Transfusionsindikation* muss daher anhand folgender Punkte individuell für jeden Patienten abgewogen werden:

- klinische Symptome (z. B. Herzfrequenz, Atemfrequenz, Kurzatmigkeit, Blutungszeichen, Fieber, Infektion)
- subjektive Beschwerden (z. B. deutliche Leistungsminde- rung, Müdigkeit, Schwäche, Kopfschmerzen, Pochen in den Ohren)
- individuelle Begleiterkrankungen/Vorgeschichte (z.B. Herzinsuffizienz, Blutung...)
- Medikamente/Therapien (z.B. ATG-Therapie, operativer Eingriff)
- Möglichkeit zur Überwachung und kurzfristigen *Transfu- sion* (ambulant/stationär)

Die zurückhaltende *Transfusionsstrategie* gilt vor allem für Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplanta- tion geplant ist. Bei geplanter Stammzelltransplantation sollen keinesfalls *Transfusionen* von Blutprodukten von An- gehörigen erfolgen.

Übertragung von Blutplättchen (Thrombozytenkonzent- raten/TK-Transfusion)

Bei Blutungen können *Konzentrate* von Blutplättchen (*Thrombozytenkonzentrate, TK*) übertragen werden, um Komplikationen zu vermeiden. Da Blutungen bei niedrigen *Thrombozytenzahlen* lebensbedrohliche akute Notfälle sein können, muss in diesen Fällen sofort gehandelt werden. Sind die *Thrombozytenzahlen* sehr niedrig, können *Thrombozyten- konzentrate* auch vorbeugend gegeben werden. Die Lebens- spanne von Blutplättchen beträgt nur wenige Tage. Bei einer sehr geringen bis fehlenden Produktion von *Thrombozyten* im Knochenmark kann die Gabe von *Thrombozytenkonzent- raten* daher mehrmals pro Woche nötig sein.

Thrombozyten tragen Gewebemerkmale (*HLA-Marker*), die für jede Person unterschiedlich sind. Bei einem Teil der Patien-

3

ten treten *Antikörper* gegen diese *HLA*-Marker auf. Dies kann spontan, im Rahmen von Erkrankungen oder nach Schwangerschaften geschehen. Liegen solche *HLA*-Antikörper vor, werden die *transfundierten* Blutplättchen sofort zerstört, es kommt zu keinem ausreichenden *Thrombozytenanstieg* nach einer *Transfusion* eines *Thrombozytenkonzentrats*. Für diese Patienten müssen *spezielle HLA-kompatible Thrombozytenkonzentrate* hergestellt werden von Spendern mit passenden *HLA*-Merkmalen.

Die Indikation für eine Transfusion von Thrombozytenkonzentraten besteht:

- bei *Thrombozyten*-Werten < 20 G/l und Fieber $>38^{\circ}$ C, Infektionen, Blutungszeichen oder einer Vorgeschichte von schweren Blutungen (WHO Grad 3 oder 4) sowie bei *Alloimmunisierung* (*HLA*-Antikörper, siehe oben)
- wenn keine Risiken vorliegen, die die Blutungsgefahr erhöhen (z.B. Fieber, Infektionen, schwere Blutung in der Vorgeschichte, *Alloimmunisierung*) kann auch erst bei *Thrombozyten*werten < 5 G/l *transfundiert* werden. Voraussetzung dafür sind regelmäßige und engmaschige Kontrollen (z. B. mindestens einmal pro Woche), das Fehlen von Blutungszeichen (z.B. *Petechien*), und die Möglichkeit einer raschen *Transfusion* bei Blutungszeichen.
- „Patienten-individueller Grenzwert“: Viele Patienten haben einen stabilen Grenzwert, bei dessen Unterschreiten stärkere Blutungszeichen auftreten.
- Vor und während der *ATG*-Therapie soll der *Thrombozyten*wert auf 50 G/l angehoben werden, da es unter *ATG*-Infusion zu einem raschen *Thrombozyten*abfall kommen kann.
- Vor Operationen oder Eingriffen sollte der behandelnde Arzt unbedingt vorab über die Aplastische Anämie informiert werden und am besten ein aktuelles Blutbild vorgelegt bekommen!

Eisenüberladung

Mit jedem *Erythrozytenkonzentrat* wird mehr als die 100fache Menge an Eisen aufgenommen, als täglich mit der Nahrung zugeführt wird. Da der menschliche Körper Eisen nicht aktiv ausscheiden kann, lagert es sich in verschiedenen Organen, v.a. Leber, Herz, Niere, Knochenmark ab (→ Abbildung 4) und kann sie schädigen. Patienten mit Aplastischer Anämie oder Myelodysplastischem Syndrom (MDS) haben bereits ohne *Transfusionen* ein Risiko für eine Eisenüberladung, da durch die schlechte Knochenmarkfunktion die Neubildung von *Erythrozyten* schon vermindert ist und das Eisen nicht vollständig für die Bildung neuer roter Blutkörperchen verwendet werden kann.

In der Regel sind in den ersten Monaten nach Diagnose noch keine Speichereisen (*Ferritin*)- bzw. Lebereisenwerte erreicht, die eine sofortige Therapie zur Bindung und Ausscheidung des überschüssigen Eisens (*Chelattherapie*) erfordern. Man sollte daher bis mindestens 6 Monate nach Einleitung der Therapie abwarten. Bei andauernder regelmäßiger *Transfusionsbedürftigkeit* ist bei Serum*ferritin*-Spiegeln über 1.000 µg/l eine *Chelattherapie* angezeigt. Dies gilt insbesondere auch für Transplantationskandidaten, da eine Eisenüberladung mit höherer transplantationsverbundener Sterblichkeit (*Mortalität*) und höherer Krankheitshäufigkeit (*Morbidität*) einhergeht.

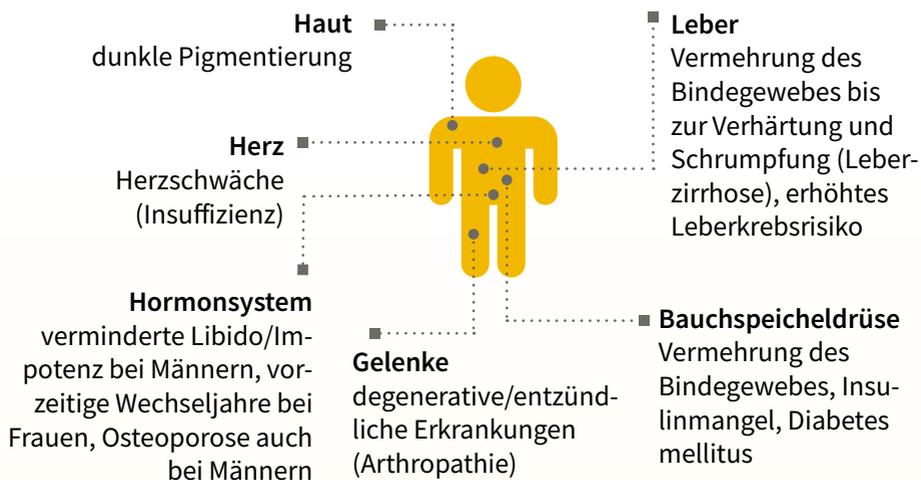
Die heutzutage eingesetzten Medikamente zur Behandlung einer Eisenüberladung sind im Allgemeinen gut verträglich. Zu den wesentlichen Nebenwirkungen gehören Übelkeit, Durchfälle und Nierenfunktionsstörungen, die sich jedoch nach Absetzen zurückbilden.

Wenn das Serumferritin unter 1.000 µg/l ist, kann bei *transfusionsbedingter Eisenüberladung* eine Unterbrechung der Behandlung in Abhängigkeit vom individuellen *Transfusionsbedarf* in Erwägung gezogen werden. Dies sollte jedoch immer in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen.

Bei *Transfusionsfreiheit* und ausreichend hohem *Hämoglobinwert* ist die Aderlasstherapie (Menge individuell, z. B. mit geringen Mengen wie 100 ml pro Entnahme) als nebenwirkungsarme effektive Therapiemöglichkeit der Eisenüberladung zu empfehlen.

Generell ist die Eisenüberladung regelmäßig zu überprüfen und die Therapie anzupassen.

- Weitergehende Informationen dazu finden Sie in der Broschüre „Transfusionsbedingte Eisenüberladung“ der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe:
➔ www.leukaemie-hilfe.de/infothek/eigene-publikationen/informationsbroschueren



↑ *Abbildung 4: Komplikationen einer Eisenüberladung*

3

Aktivitäten

Bei Patienten mit Aplastischer Anämie sind körperliche Aktivitäten und Bewegung in Abhängigkeit von den Blutwerten und dem Befinden sinnvoll. Es sollte jedoch darauf geachtet werden, dass keine Überforderung auftritt. Daher ist es ratsam, Sport unter Pulskontrolle zu betreiben. Dies ist insbesondere bei Vorliegen einer *Anämie* wichtig, da bei einer Verminderung der *Erythrozyten* der Körper häufig versucht, diesen Mangel durch einen gesteigerten Herzschlag auszugleichen, was zu einer zu starken Belastung des Herzens führen kann. Bei *Thrombozytopenie* sollte unbedingt auf verletzungsträchtige Sportarten, z.B. Kampfsport oder Klettern, verzichtet werden.

Rehabilitation

Sollte aufgrund der Aplastischen Anämie eine Teilnahme am „normalen“ Leben nicht mehr wie gewohnt möglich sein, können eine Rehabilitationsmaßnahme, ambulante Physiotherapie bzw. Krankengymnastik oder eine psychologische oder psychotherapeutische Betreuung sinnvoll sein. Diese Maßnahmen sollten individuell auf den Patienten abgestimmt werden.

Sind intensive Therapiemaßnahmen geplant, ist es sinnvoll, die Rehabilitationsmaßnahmen erst nach diesen Therapien durchzuführen. Krankengymnastik bzw. Physiotherapie oder eine psychologische beziehungsweise psychotherapeutische Betreuung sind auch therapiebegleitend hilfreich.

Bei der Wiedereingliederung eines an Aplastischer Anämie erkrankten Kindes nach Abschluss der *immunsuppressiven* Therapie bzw. Transplantation kann wegen der hohen psychosozialen Belastung der Familien eine familienorientierte Maßnahme in einer pädiatrisch-onkologischen Nachsorgeeinrichtung sinnvoll sein.

3.6 Prognose

Je höher die *Granulozytenzahl* und je geringer das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ist, desto besser ist die Prognose.

Bei den im Folgenden genannten Daten zum Überleben nach verschiedenen Therapien handelt es sich um statistische Daten. Dies bedeutet, dass sie nicht automatisch auf den einzelnen Patienten zu übertragen sind. Diese Auflistung soll nur einen Überblick darüber geben, wie sich die Möglichkeiten und das Überleben in den letzten Jahren verbessert haben. Es gibt häufig Untergruppen, die hier nicht berücksichtigt sind. Bei allen spezifischen Therapieformen sind die Ergebnisse für Patienten unter 20 Jahren deutlich besser als für Patienten über 20 Jahre. Das Gleiche gilt für Patienten unter 40/50 Jahren gegenüber Patienten über 40/50 Jahre. Bei den Stammzelltransplantationen sind die Ergebnisse erheblich besser, wenn der Spender Stammzellen direkt aus dem Knochenmark und nicht die aus dem Blut gewonnenen *peripheren* Stammzellen zur Verfügung stellt.

Veröffentlichten Daten zufolge beträgt das Gesamtüberleben bei der SAA/vSAA nach 3-6 Jahren und getrennt nach den verschiedenen spezifischen Therapieformen:

- nach allogener SZT von *HLA-identem* Familienspender 75–90 %
- nach allogener SZT von *HLA-identen* nicht verwandten Spendern 65–73 %
- nach ATG/CsA-Therapie 76–96 %

3

3.7 Register

Patienten mit dem Nachweis eines *PNH-Klons*

können in das internationale PNH-Register (PNH Registry) über das Universitätsklinikum Essen aufgenommen werden, damit weitere Erkenntnisse über diese Gruppe von AA-Patienten gewonnen werden können.

- Bei Interesse oder Rückfragen wenden Sie sich bitte per E-Mail an

Prof. Dr. med. **Alexander Röth**

→ alexander.roeth@uk-essen.de

Patienten mit einer *Telomeropathie*

können in das AA-BMF-Register im Universitätsklinikum Aachen aufgenommen werden, damit Erkenntnisse über diese Untergruppe von AA-Patienten gewonnen werden können.

- Bei Interesse oder Rückfragen wenden Sie sich bitte per E-Mail an

Prof. Dr. med. **Tim H. Brümmendorf**

→ tbruemendorf@ukaachen.de



4

4.1 Was ist eine PNH?



4.1.1 Allgemeines

Die Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist ebenso wie die Aplastische Anämie keine bösartige, aber eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Ihr liegt ein erworbener Defekt der blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks zugrunde, der nicht vererbbar ist.



4.1.2 Vorkommen (Epidemiologie)

Die Krankheitshäufigkeit (*Inzidenz*) liegt bei 1-2 Neuerkrankungen pro 1 Million Menschen und Jahr. Infolge der Vielfältigkeit der Beschwerden muss man jedoch davon ausgehen, dass die PNH zu selten diagnostiziert wird, da sie oft nicht erkannt wird. Am häufigsten wird die Erkrankung zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr diagnostiziert, wobei beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen sind. Eine familiäre Häufung liegt nicht vor.



4.1.3 Entstehung (Pathogenese)

Die PNH kommt durch eine genetische Veränderung (*Mutation*) blutbildender Stammzellen im Knochenmark zustande. Diese Veränderung ist nicht von Geburt an vorhanden, sondern entsteht erst im Laufe des Lebens (*somatische Genmutation*) und kann nicht an die Nachkommen vererbt werden. Es können gesunde und kranke Zellen gleichzeitig nebeneinander vorliegen (Mosaik). Diese *Genmutation* liegt typischerweise in einem

speziellen Abschnitt des Erbguts, dem PIG-A-Gen, und betrifft eine oder mehrere blutbildende Stammzellen des Knochenmarks. Das Gen erzeugt einen Biokatalysator (*Enzym*), der normalerweise für die Produktion eines speziellen Ankersystems, dem *Glykosylphosphatidylinositol-Anker (GPI-Anker)*, benötigt wird. Dieser befindet sich an der Zellmembran und dient der Befestigung zahlreicher Eiweiße (*Proteine*) auf der Zellmembran, die u.a. der Regulation des *Immunsystems* dienen. Auf diese Weise schützen sie die Zellen z.B. vor einem Angriff durch einen bestimmten Teil des *Immunsystems*, dem sogenannten **Komplementsystem**, indem sie die Zellen als nicht-fremd markieren.

Zwei dieser *Proteine* spielen dabei eine besonders wichtige Rolle:

- Complement Decay Accelerating Factor (DAF, CD55)
- Protectin (MAC-IP: Membrane Attack Complex Inhibitory Protein, MIRL: Membrane Inhibitor of Reactive Lysis, CD59)

Eine Verminderung oder das komplette Fehlen der *GPI*-verankerten *Proteine* auf der Zellmembran der *Erythrozyten*, *Leukozyten* und *Thrombozyten* macht diese Zellen anfälliger für die Zerstörung durch das *Komplementsystem*. Dabei kommt es zu einem Platzen der *Erythrozyten* in den Blutgefäßen (*intravasale Hämolyse*) und zu einer Aktivierung der Blutplättchen, was zu *Thrombosen* führen kann.

- Das *Komplementsystem* dient dem Körper zur Abwehr von Infektionserregern, Parasiten, fremden Molekülen etc. Wenn es aktiviert wird, beginnt ein fortschreitender kaskadenartiger Prozess (*Komplementkaskade*), der mit der Zerstörung der Zielzelle enden kann.

4

4.2 Symptome der PNH

4.2.1 Verminderte Zellzahlen (Zytopenien)

Blutarmut (Anämie)

Der Zerfall der roten Blutkörperchen (*Hämolyse*) kann zu einer Blutarmut (*Anämie*) führen und damit dem Fehlen von Sauerstofftransportern (*Hämoglobin*).

Zu den Symptomen zählen:

- Blässe der Haut (unspezifisches Zeichen)
- Leistungsabfall, Konzentrationsschwäche, Depression, Müdigkeit, schwere Beine, rasche Ermüdung
- Kurzatmigkeit (*Dyspnoe*) unter Belastung infolge einer verminderten Zahl von Sauerstofftransportern
- Schwindel, Ohrensausen, gesteigerte Herzfrequenz (*Tachykardie*), Brustenge (*Angina pectoris*), Sehstörungen



Die *Anämie* kann so stark sein, dass die *Transfusion* roter Blutkörperchen (*Erythrozytenkonzentrate*) notwendig wird.

Weitere verringerte Zellreihen

Neben der roten Zellreihe können auch andere Blutzellreihen vermindert (*Zytopenie*) sein wie z.B. die Blutplättchen (*Thrombozytopenie*) oder die Granulozyten (*Neutropenie*). Dies ist meist Ausdruck der begleitenden Aplastischen Anämie.

4.2.2 Auswirkungen der Hämolyse

Durch den Zerfall der roten Blutkörperchen fällt vermehrt der Gallenfarbstoff Bilirubin im Blut an. Dadurch kann es zu einer Gelbfärbung der Haut und der weißen äußeren Haut des Augapfels (*Sklera*) kommen. Man spricht dann auch von einer Gelbsucht (*Ikterus* bzw. *Sklerenikterus*).

Zusätzlich wird beim Zerfall der roten Blutkörperchen *Hämoglobin* freigesetzt. Bei einem sehr hohen Anfall an freiem *Hämoglobin* kann dies über die Niere ausgeschieden werden und führt zu einem dunklen, rotbraunen oder sogar schwarzen Urin (*Hämoglobinurie*).

Über verschiedene Zwischenschritte führt das freie *Hämoglobin* zu einer verringerten Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO). Stickstoffmonoxid wird für die Erschlaffung der glatten Muskulatur benötigt, die sich z. B. im Magen-Darm-Trakt oder in der Lunge befindet. Ist es nicht ausreichend verfügbar, führt dies zur Anspannung der glatten Muskulatur u.a. mit Krämpfen, einer Engstellung von Gefäßen und einem dadurch erhöhten Blutdruck.

Durch diesen Wirkmechanismus werden zahlreiche der klinischen Symptome der PNH erklärt:

- Starke, oft krisenhafte Bauchschmerzen
- Verkrampfung der Speiseröhre mit Schluckstörungen (*Dysphagie*)
- Bluthochdruck
- Hochdruck im Lungenkreislauf (*pulmonale Hypertonie*) mit Luftnot
- Einschränkung der Nierenfunktion
- Erektionsstörungen (*erektile Dysfunktion*)

4

4.2.3 Erschöpfung (Fatigue)

Unter *Fatigue* versteht man eine unnatürlich andauernde Müdigkeit oder Erschöpfung, die die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit deutlich beeinträchtigen kann. Sie ist dadurch gekennzeichnet, dass auch durch vermehrte Ruhe oder Schlaf keine oder nur eine unzureichende Besserung eintritt.

Mögliche Ursachen für die *Fatigue* sind neben einer *Anämie* und der Zerstörung der roten Blutkörperchen mit dem daraus resultierenden Mangel an Stickstoffmonoxid (NO) Störungen des *Immunsystems* oder des Stoffwechsels.

4.2.4 Thromboseneigung (Thrombophilie)

Eine der gefährlichsten Folgen des Mangels an Stickstoffmonoxid ist die Ausbildung von Blutgerinnseln (*Thrombosen*). U.a. werden die Blutplättchen durch den NO-Mangel aktiviert und verursachen so auf unnatürliche Weise Gerinnsel. Sie können in den verschiedensten Stellen des Körpers, z.B. in der Leber oder dem Gehirn, sowohl in blutversorgenden (*Arterien*) als auch in den blutzurückführenden Gefäßen (*Venen*) auftreten.

Die Symptome und Beschwerden der PNH können dauernd vorliegen. Zusätzlich kann es bei einer Aktivierung des *Komplementsystems* durch Infekte, Schwangerschaft oder Stress zu einer weiteren Verstärkung der Symptome bis hin zum stark gesteigerten Zerfall der roten Blutkörperchen (*hämolytische Krise*) kommen. Dieser Zustand kann unbehandelt lebensbedrohlich sein. Blutgerinnsel können die kleinen Nierengefäße verstopfen, was zum akuten Nierenversagen führen kann, und das Risiko für *Thrombosen* während dieser *hämolytischen Krisen* ist erhöht. In diesen Phasen werden häufig Blutkonserven (*Erythrozytenkonzentrate, EKs*) benötigt.

4.3 Diagnostik der PNH

Die Untersuchungsmethode der Wahl für die Diagnostik der PNH ist die sogenannte *Durchflusszytometrie*. Diese Methode ist sehr empfindlich und kann daher auch eine sehr kleine Anzahl an krankhaft veränderten Zellen nachweisen. Außerdem können der Anteil der betroffenen Zellen (*PNH-Klongröße*) und die betroffenen Zellarten (z. B. *Erythrozyten* oder *Granulozyten*) sehr genau bestimmt werden. Für diese Untersuchung wird Blut aus der *Vene* (*peripheres Blut*) verwendet.

Bei Erstdiagnose sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden:

- Krankengeschichte (*Anamnese*), auch der Familie, einschließlich gezielter Befragung zu PNH-typischen Symptomen (siehe Kapitel 4.2 „Symptome der PNH“)
- körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung der o.g. speziellen Aspekte: *Anämie*-Zeichen, Gelbsucht (*Ikterus*), Hinweise auf *akute* oder frühere *Thrombosen*, Blutungszeichen, konstitutionelle Auffälligkeiten wie bei angeborenen Aplastischen *Anämien* (siehe dort), Vergrößerung der Milz (*Splenomegalie*)
- Zelluntersuchungen
 - › mikroskopisches *Differenzialblutbild*
 - › *Retikulozyten*
- Klinische Chemie
 - › *Hämolyse*-Parameter: insbesondere *LDH*, Haptoglobin, Bilirubin
 - › Nierenfunktionsparameter: *Kreatinin*, Harnstoff
 - › Vitamin B12- und Folsäurespiegel

4

- Eisenstatus: *Ferritin*, *Transferrin*, *Transferrinsättigung*, *Retikulozyten-Hämoglobin*. Bei *Ferritin*-Werten > 1000 µg/l sollte eine Abklärung von möglichen Organschäden durch eine Eisenüberladung durchgeführt werden.
- *BNP*-Wert im Blutserum zur Einschätzung der Funktion der rechten Herzkammer
- Funktionsdiagnostik
 - Ultraschall des Bauchraums (*Abdomen*)
 - Lungenfunktion
 - EKG

Eine Knochenmarkdiagnostik mit *Zytologie*, *Zytogenetik* und *Histologie* sollte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durchgeführt werden. Das ist besonders wichtig, wenn gleichzeitig eine *Zytopenie* eines so hohen Ausmaßes besteht, dass der Verdacht auf eine *PNH* in Zusammenhang mit einer anderen hämatologischen Erkrankung, z. B. *Aplastischer Anämie* oder *Myelodysplastischem Syndrom (MDS)*, besteht.

Bei Nachweis von *PNH*-Zellen (*PNH-Klon*) oder der Diagnose eines Knochenmarkversagensyndroms sollten Kontrollen insbesondere in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose alle 6 Monate sowie bei neu aufgetretenen Beschwerden durchgeführt werden. Der relative Anteil des *PNH-Klons* (*PNH-Klongröße*) an der Gesamtzahl der Knochenmarkzellen kann schwanken und ist für den weiteren Verlauf der Erkrankung sowie die Festlegung und Kontrolle der Therapie wichtig.

4.4 Klinischer Verlauf der PNH

4.4.1 Allgemeines

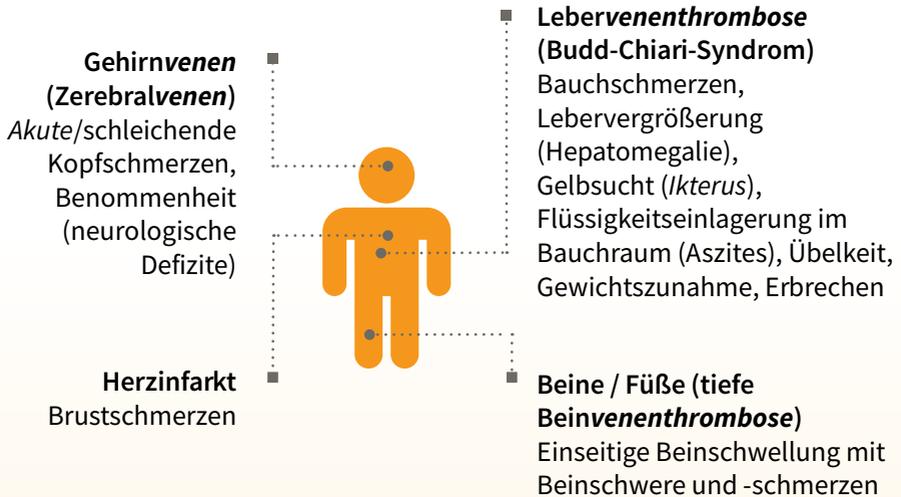
Die Beschwerden und Probleme der PNH können sehr unterschiedlich sein und zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die oben genannten Symptome führen. Durch die beschriebenen Mechanismen der Erkrankung kann es u.a. zu einem Bluthochdruck, einem Hochdruck im Lungenkreislauf (*pulmonale Hypertonie*) und Nierenfunktionsstörungen kommen. Diese Veränderungen können zu dauerhaften Schäden führen und bedürfen einer stetigen Verlaufskontrolle.

4.4.2 Blutgerinnsel (Thrombosen/Thromboembolien)

Die gefürchtetste Komplikation der PNH ist die Entstehung von Blutgerinnseln (*Thrombosen/Thromboembolien*), die zu Verstopfungen von Blutgefäßen führen können. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer *Thrombose* betrug in Studien ohne eine spezielle Therapie der PNH über 30 % innerhalb von 10 Jahren. Zudem entwickeln ungefähr 30-50 % aller PNH-Patienten ohne spezifische Therapiemaßnahmen im Verlauf ihrer Erkrankung *Thrombosen*.

Thromboembolische Komplikationen sind bei der PNH ursächlich für bis zu 67 % aller Todesfälle aufgrund der PNH. Die Wahrscheinlichkeit, eine *Thrombose* zu erleiden, hängt möglicherweise auch von der Menge der PNH-Zellen ab, wobei auch für Patienten mit Nachweis von nur wenigen PNH-Zellen ein erhöhtes *Thromboserisiko* besteht.

Thrombosen bei PNH-Patienten treten an typischen und weniger typischen Stellen auf:



↑ *Abbildung 5: Auftreten von Thrombosen bei PNH-Patienten*

4.4.3 Nierenfunktionsstörung

Bei zwei Drittel aller Patienten mit PNH findet sich eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Es überwiegen eine gestörte Filterfunktion und dadurch eine verschlechterte Reinigung des Blutplasmas durch die Nieren. Als Parameter für die Nierenfunktion wird die sogenannte *Kreatinin-Clearance* bestimmt, die die Dauer angibt, in der das Blutplasma vom *Kreatinin*, einem Muskelabbauprodukt, gereinigt wird. Sowohl die Filterfunktion als auch die *Kreatinin-Clearance* können sich im Verlauf der Krankheit verschlechtern.

4.4.4 Verminderung von Zellzahlen (Zytopenien)

Die deutliche Verminderung der Blutzellen aufgrund einer begleitenden Knochenmarkerkrankung ist mit 20 % die zweithäufigste Ursache für schwerwiegende Komplikationen. Etwa 15 % der Patienten entwickeln im Verlauf eine Aplastische Anämie mit dem Fehlen aller drei Blutzellreihen (*Panzytopenie*). Umgekehrt kann auch zuerst eine Aplastische Anämie vorliegen, auf deren Boden sich dann eine PNH entwickelt.

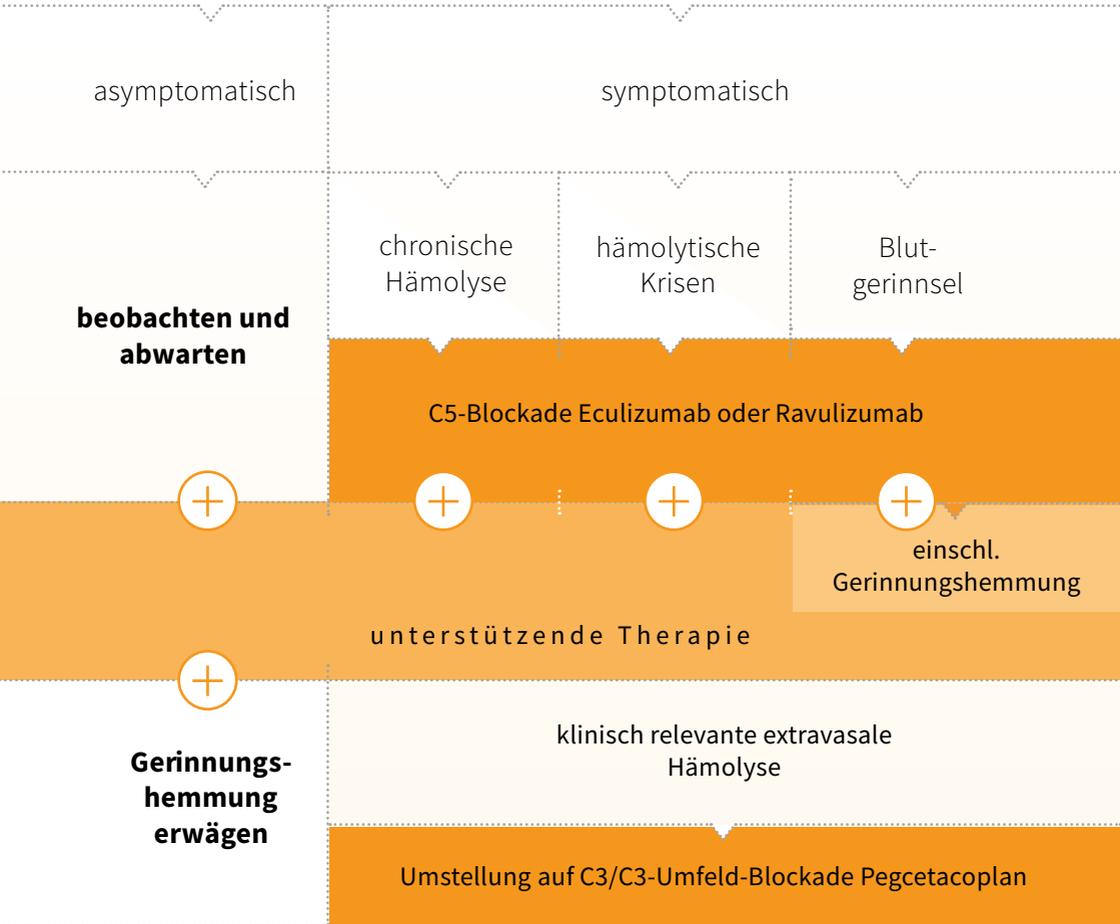
4.5 Therapie der PNH

4.5.1 Übersicht

Die Behandlung der PNH hängt von der Ausprägung der Beschwerden und den Symptomen ab. Liegen keine relevanten Beschwerden vor, ist es gerechtfertigt, nur engmaschige Kontrollen durchzuführen. Unterstützende (*supportive*) Maßnahmen und eine medikamentöse Hemmung der Blutgerinnung (*Antikoagulation*), üblicherweise auch Blutverdünnung genannt, können erwogen werden. Durch die *Antikoagulation* wird das Blut nicht bildlich verdünnt, sondern sie verhindert die Verstopfung („Verdickung“) der Gefäße durch Blutgerinnsel. Bei der symptomatischen PNH hängt die Behandlungsform u.a. von der Schwere der Blutzerstörung (*Hämolyse*) und dem Vorliegen von Blutgerinnseln ab. In der folgenden Grafik wird das Behandlungskonzept der *hämolytischen* PNH dargestellt.

4

Behandlungsschema Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)



↑ Abbildung 6: Quelle <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlige-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>

4.5.2 Spezifische Therapie der PNH

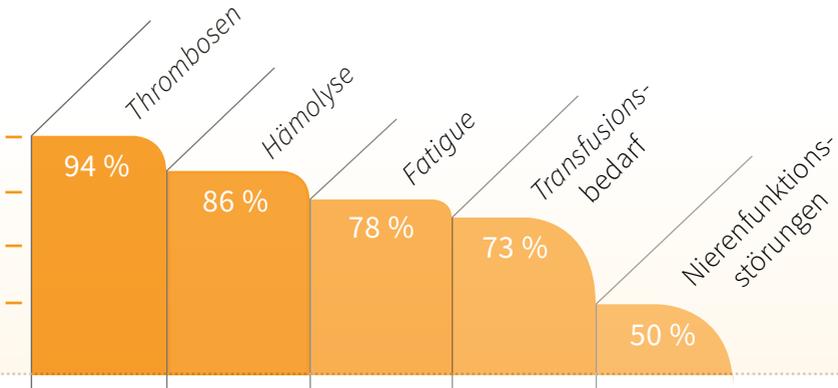
Da das *Komplementsystem* (siehe 4.1.3) die krankhaft veränderten roten Blutkörperchen angreift, kann man durch die Hemmung eines Teils davon die Zerstörung unterdrücken.

Die seit längerem zugelassenen zielgerichteten Therapien der PNH sind der 2007 eingeführte Antikörper Eculizumab (Soliris[®]) und dessen langwirksame Form Ravulizumab (Ultomiris[®]), die 2019 zugelassen wurde. Diese beiden Wirkstoffe blockieren die Aktivität des Proteins C5 des *Komplementsystems*. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Eculizumab bzw. Ravulizumab durch diese Blockade die Zerstörung der roten Blutkörperchen in den Blutgefäßen (*intravasale Hämolyse*) stark reduziert.

Es zeigte sich dadurch eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität bei den mit Eculizumab/Ravulizumab behandelten PNH-Patienten. Dies war sogar bei den Patienten zu beobachten, bei denen keine Normalisierung der *Hämoglobinwerte* eintrat. Das spricht dafür, dass neben der Besserung der *Anämie* ein Teil der Wirkung auf die Blockade der Blutzerstörung (*Hämolyse*) selbst zurückzuführen ist.

4

Verbesserung der PNH-Komplikationen



↑ Abbildung 7: Wirkung von Eculizumab in der Behandlung der PNH, Quelle: 1. Hillmen P et al. NEJM 2006; 355:1233-1243; 2. Schubert J et al. BJH 2008; 142:263-272; 3. Hillmen P et al. Blood 2007, 110:4123-4128; 4. Brodsky A et al. Blood 2008; 111:1840-1847; 5. Hillmen P et al., Am J Hematol 2010;8:553-559; 6. Fachinformation Soliris® (Eculizumab).

Als weitere Folge der verringerten Auflösung der roten Blutkörperchen kam es zu einer deutlichen Abnahme des *Transfusionsbedarfs*, der *Anämie*, der Erschöpfung (*Fatigue*), der krisenhaften Bauchschmerzen sowie zu einer Verringerung des Bluthochdrucks (*arterieller Hypertonus*) und Lungenhochdrucks (*pulmonale Hypertonie*). Außerdem war in den Studien eine Verbesserung oder sogar Normalisierung der Nierenfunktion nach einer evtl. vorherigen Nierenfunktionsstörung beschrieben worden.

Medizinische Gründe für eine Therapie mit Eculizumab/ Ravulizumab sind u. a.:

- Blutgerinnsel
- Krisenhafte Bauchschmerzen
- *Hämolytische Krisen*
- PNH-bedingte Störung der Nierenfunktion
- *Transfusionsbedürftigkeit*
- mit PNH einhergehender Lungenhochdruck (*pulmonale Hypertonie*)

Ziel einer Therapie ist die Vermeidung schwerwiegender, lebensbedrohlicher Komplikationen und Folgeschäden der betroffenen Organe. Die Gabe von Eculizumab/Ravulizumab erfolgt als *Infusion* in eine *Vene (intravenös)* und kann ambulant durchgeführt werden. Üblicherweise wird die *Infusion* von Eculizumab in den ersten 4 Wochen einmal wöchentlich zur Aufsättigung und im Anschluss alle 2 Wochen als Erhaltungstherapie gegeben.

Dagegen muss Ravulizumab zur Aufsättigung zweimal im Abstand von 2 Wochen gegeben werden und danach nur noch alle 8 Wochen in Erhaltungstherapie. Im Gegensatz zu Eculizumab erfolgt die Dosierung von Ravulizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Die Laufzeit der *Infusion* richtet sich wiederum nach der Dosierung.

Die Daten der Zulassungsstudien und aktuelle Auswertungen zur Langzeittherapie zeigen, dass es sich insgesamt um sehr gut verträgliche Therapien handelt. Als sehr häufige Nebenwirkung können Kopfschmerzen auftreten, was nur zu Beginn der Therapie vorkommt. Infektionen, Blutbildverän-



Bei Fieber (Temperatur > 38,0 °C), Hautausschlag, starkem Krankheitsgefühl oder Nackensteife ist es entscheidend, dass schnellstmöglich eine „Stand-by-Therapie“ (z.B. Ciprofloxacin 750 mg) erfolgt und sofort ein Arzt aufgesucht wird, um die weitere Diagnostik und ggf. eine erweiterte Antibiotikatherapie einzuleiten. Seit April 2019 soll Ciprofloxacin nur noch bei schweren Infektionen eingesetzt werden. Angesichts einer lebensbedrohlichen Infektion mit *Meningokokken* ist der einmalige Einsatz dieses Medikaments in diesem Fall gerechtfertigt. Als Alternative käme eine „Stand-by-Therapie“ mit Amoxicillin/Clavulansäure 1000 mg in Frage.

4

derungen, Schlaflosigkeit, Magen-Darm-Beschwerden, Hautprobleme, grippeähnliche Symptome, *Fatigue* und weitere werden als häufige Nebenwirkungen genannt.

Aufgrund der Hemmung des *Komplementsystems* kann sich der Körper nur unzureichend gegen bestimmte Bakterien (*Meningokokken*) schützen, die eine Blutvergiftung oder eine bakterielle Hirnhautentzündung verursachen können. Daher ist unter einer Therapie mit Eculizumab/Ravulizumab zwingend eine Schutzimpfung gegen *Meningokokken* notwendig. Es wird empfohlen, mit zwei verschiedenen Impfstoffen (Menveo®/Nimenrix® und Bexsero®/Trumenba®) möglichst viele der *Meningokokkenstämme* (A, C, W135, Y zu Therapiebeginn und B unter laufender Therapie) abzudecken, wobei trotzdem kein 100%iger Schutz erreicht wird. Die Schutzimpfungen sollten alle drei Jahre aufgefrischt werden.

In Studien war auffällig, dass PNH-Patienten nach den ersten Gaben der Eculizumab/Ravulizumab-Dosen verstärkt über Kopfschmerzen klagten. Dies ist ein Zeichen für die gute Wirksamkeit des Medikaments. Durch die Abnahme des Zellzerfalls der roten Blutkörperchen ist wieder mehr Stickstoffmonoxid (NO) verfügbar, die Blutgefäße können sich erweitern, aber der Körper muss sich erst wieder an diesen Normalzustand gewöhnen.

Durch die Therapie mit Eculizumab/Ravulizumab wird jedoch die Anzahl der kranken Zellen nicht vermindert oder die Erkrankung geheilt. Im Gegenteil, durch den *Antikörper*-Schutz zerfallen weniger der krankhaft veränderten roten Blutkörperchen, die somit vermehrt vorliegen. Ein Anstieg der Anzahl dieser PNH-*Erythrozyten* ist also ein Zeichen für eine wirksame Therapie. Das Einhalten des regelmäßigen Therapieintervalls (alle 14 ± 2 Tage für Eculizumab bzw. alle 8 ± 1 Wochen für Ravulizumab) ist unerlässlich, um den kontinuierlichen Schutz der kranken Zellen zu gewährleisten und

die erwähnten Komplikationen der PNH (*Durchbruchhämolyse*) zu vermeiden.

Durch den verminderten Zerfall der kranken roten Blutkörperchen wird weniger oder kein *Hämoglobin* und damit kein Eisen mehr über den Urin ausgeschieden. Durch den Wegfall dieses *chronischen* Verlusts an Eisen über die Niere beobachtet man bei einigen PNH-Patienten unter einer Eculizumab/Ravulizumab-Therapie einen Anstieg der Eisenspeicher. Diese sollten daher regelmäßig, insbesondere bei begleitender relevanter Aplastischer Anämie, kontrolliert werden, um eine eventuell laufende Behandlung mit Eisentabletten frühzeitig abzusetzen und bei Bedarf das überschüssige Eisen durch eine sogenannte *Chelattherapie* zu entfernen.

Trotz der erfolgreichen Unterdrückung der Zellzerstörung innerhalb der Blutgefäße (*intravasale Hämolyse*) durch Eculizumab/Ravulizumab findet nun neu ein langsamer Abbau der krankhaft veränderten roten Blutkörperchen außerhalb der Gefäße (*extravasale Hämolyse*) statt, ausgelöst durch eine Beladung mit Vorstufen des *Komplementsystems*. Diese kann durch spezielle Blutuntersuchungen (u.a. *Coombs-Test*) nachgewiesen werden. Neue Therapiestrategien versuchen, dies durch eine frühe Blockade des *Komplementsystems* zu vermeiden, z.B. das ebenfalls zugelassene Pegcetacoplan (Aspaveli®) und das in klinischer Erprobung befindliche Iptacopan.

4.5.3 Symptomatische Therapie

Neben der spezifischen PNH-Therapie mit Eculizumab/Ravulizumab/Pegcetacoplan gibt es weitere Möglichkeiten zur Behandlung der auftretenden Beschwerden.

Bei *Anämie*-Symptomen können *Erythrozytenkonzentrate* verabreicht werden. Auch wenn durch die *Transfusion*

4

geringe Mengen an *Komplement*faktoren zugeführt werden, kommt es dabei nicht zu einer Verstärkung der *Komplement*-vermittelten *Hämolyse*. Dies gilt auch für den Einsatz von *Thrombozytenkonzentraten* (vergleiche Kapitel 3.5.5 Blutübertragungen).

Steht eine PNH nicht im direkten Zusammenhang mit einem Knochenmarkversagen, nennt man sie „klassische PNH“.

Unbehandelt kommt es dabei häufig zu einem Eisenmangel durch den ständigen Verlust von *Hämoglobin* über die Nieren. Da Eisen für die Bildung roter Blutkörperchen notwendig ist, muss es in diesen Situationen zugeführt werden. Eisen kann in Form von Tabletten oder als *Infusion* über die *Vene* gegeben werden. Orale Präparate sollten täglich oder jeden zweiten Tag auf nüchternen Magen eingenommen werden. Des Weiteren sollte das Eisen nicht gleichzeitig mit Antibiotika oder Arzneimitteln zur Neutralisierung der Magensäure (*Antazida*) eingenommen werden. Wird eine entsprechende Eisenbehandlung begonnen, muss die Therapieentscheidung für die Eisenergänzung regelmäßig überprüft werden. Hierzu eignet sich die Kontrolle des *Ferritin*werts im Rahmen der ärztlichen Kontrolluntersuchungen.

Durch die kompensatorisch verstärkte Neubildung der roten Blutkörperchen liegt ein vermehrter Bedarf an Folsäure und ggf. auch Vitamin B12 vor. Hier sollte generell eine Ergänzung mit z.B. 5 mg Folsäure pro Tag erfolgen. Vitamin B12 sollte in Abhängigkeit vom vorher gemessenen Spiegel bei einem Mangel gegeben werden.

In früheren Studien konnte beobachtet werden, dass das Risiko für *Thrombosen* mit der Menge der PNH-Zellen und der Stärke der *hämolytischen* Aktivität einhergeht. Beträgt der Anteil *GPI*-gestörter *Granulozyten* mehr als 50 % und/oder der *LDH*-Wert mehr als das 1,5fache des oberen Normwerts,

nimmt das Auftreten von *Thrombosen* deutlich zu. Wurde solchen Patienten eine vorbeugende Gerinnungshemmung verabreicht, entwickelten sie erheblich seltener *Thrombosen*.

Daher gelten folgende Empfehlungen:

- Über den Einsatz eines gerinnungshemmenden Medikaments sollte bei jedem Patienten individuell entschieden werden.
- Unter einer Eculizumab/Ravulizumab-Therapie ist eine vorbeugende Gerinnungshemmung nicht notwendig.
- Sollte vor einer Eculizumab/Ravulizumab-Therapie eine vorbeugende Gerinnungshemmung begonnen worden sein, kann erwogen werden, diese nach der Normalisierung der *hämolytischen* Aktivität während der Eculizumab-/Ravulizumab Therapie zu beenden. Von einem eigenständigen Absetzen ist jedoch strengstens abzuraten.
- Wenn bereits eine *Thrombose* aufgetreten ist, sollte eine Gerinnungshemmung durchgeführt werden. Die Dauer hängt von der Lokalisation der *Thrombose* und dem Verlauf ab.
- Bei Risikosituationen wie z.B. Bettlägerigkeit, längerfristiger Bewegungseinschränkung (Gips), Operationen oder längeren (> ca. 4-6 Stunden) Bus- oder Flugreisen sollte in Abhängigkeit von den aktuellen *Thrombozyten*werten vorbeugend eine Gerinnungshemmung (z.B. als Spritze oder Tablette) durchgeführt werden.
- Bakterielle Infektionen sollten frühzeitig erkannt und konsequent mit einem Antibiotikum behandelt werden, da es im Rahmen von Infekten zu einer akuten Verschlechterung der PNH mit einer *hämolytischen Krise* kommen kann.

4

- Bei einer *hämolytischen Krise* soll eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (*Hydrierung*) erfolgen. Ggf. sind eine antibiotische Therapie, *Transfusionen* und Eculizumab/Ravulizumab-Gaben sowie – bei Gefahr für die Nieren – eine Blutwäsche (*Dialyse*) erforderlich.
- In Ausnahmefällen kann bei begleitender Knochenmarkfunktionsstörung (*Knochenmarkinsuffizienz*) oder nach Entwicklung einer nierenbedingten (*renalen*) *Anämie* die Gabe blutbildender (*hämatopoetischer*) Wachstumsfaktoren, z.B. *Erythropoetin* oder *G-CSF*, sinnvoll sein.
- Steht das Knochenmarkversagen (*Aplasie*) gegenüber der PNH im Vordergrund, sollte ggf. eine *immunsuppressive* Therapie oder eine Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation erfolgen (siehe Kapitel 3.5).

Außerdem sollte mit dem behandelnden Hämatologen der aktuelle Impfstatus besprochen werden, insbesondere im Hinblick auf Impfungen gegen Lungenentzündung durch Pneumokokken und Grippe durch Influenza-Viren.

4.5.4 Heilung der PNH

Die einzige Therapie der PNH mit Aussicht auf eine Heilung (*kurativer Ansatz*) ist die allogene Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation. Allerdings geht sie mit einer erheblichen Komplikations- (*Morbiditäts-*) und Sterblichkeits- (*Mortalitäts-*)rate einher. Daher sollte die Therapieentscheidung (*Indikation*) für eine Transplantation sehr streng gestellt werden, insbesondere seit der Verfügbarkeit der *Antikörpertherapie* mit Eculizumab/Ravulizumab bzw. Pegce-tacoplan.

Medizinische Gründe für eine Stammzelltransplantation sind

- wiederkehrende, lebensbedrohliche *thromboembolische* Komplikationen, die auf eine anderweitige Therapie nicht ansprechen
- eine sehr schwere, nicht durch eine Therapie beeinflussbare (*refraktäre*) *hämolytische Anämie*, die *Transfusionen* erforderlich macht
- Vorliegen eines *PNH-Klons* bei einer Aplastischen Anämie (AA) oder einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS), wenn AA oder MDS bereits einen Transplantationsgrund darstellen
- Übergang in eine Aplastische Anämie, wenn eine *immunsuppressive* Therapie nicht indiziert ist, oder ein Myelodysplastisches Syndrom

4.5.5 Ausblick

Derzeit werden viele neue Substanzen, die das *Komplementsystem* hemmen, in klinischen Studien geprüft. Zuletzt wurde im Dezember 2021 der C3-Komplementinhibitor Pegcetacoplan (Aspaveli®) als subkutane *Infusion* für PNH-Patienten zugelassen, die unter einer mindestens 3-monatigen Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab noch immer eine relevante *Anämie* haben. Weitere Medikamente, insbesondere Tabletten-/Kapseltherapien (z.B. Iptacopan), zeigen vielversprechende Ergebnisse.

4.6 Prognose

Durch die deutliche Reduktion der *thromboembolischen* Ereignisse unter der Therapie mit Eculizumab/Ravulizumab haben PNH-Patienten annähernd die gleiche Lebenserwartung wie die Normalbevölkerung.

4

4.7 Kinderwunsch/ Schwangerschaft

Bis vor wenigen Jahren hat man PNH-Patientinnen von Schwangerschaften abgeraten, da häufig lebensbedrohliche Komplikationen bei Mutter und Kind beobachtet wurden. Da unter der *Antikörper*therapie dieses Risiko deutlich verringert ist, wird das Thema Familienplanung wieder bedeutsam. Zwischenzeitlich liegen Berichte zu Schwangerschaften unter Eculizumab-Therapie vor und zeigen sehr ermutigende Ergebnisse, wobei die Fallzahlen begrenzt sind. Die Schwangerschaften verliefen im Wesentlichen komplikationslos und alle Kinder waren gesund. Dennoch sollte bei einem entsprechenden Kinderwunsch bzw. bei einer Schwangerschaft die Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum mit hämatologischen und gynäkologischen Fachbereichen erfolgen, um das individuelle Risikoprofil der Patientin zu klären und ggf. auch die Dosis von Eculizumab anzupassen.

4.8 Register

Da es sich bei der PNH um eine extrem seltene Erkrankung handelt, können relevante Informationen zur Erkrankung und Therapie nur über die Auswertung der Daten möglichst vieler PNH-Patienten auf internationaler Ebene gewonnen werden.

Zu diesem Zweck wurde das Internationale PNH-Patientenregister aufgelegt. Es dokumentiert nach Patienteneinwilligung alle 6 Monate Daten zum Verlauf der Erkrankung und zur Lebensqualität in anonymisierter Form. Da nur über solche Informationen neue Erkenntnisse zu der Erkrankung gewonnen und eine weitere Verbesserung der Therapie erreicht werden können, sollten sich möglichst alle PNH-Patienten bereiterklären, ihre Daten dem Register zur Verfügung zu stellen.

■ MACHEN SIE MIT!

Bei Interesse oder Rückfragen wenden Sie sich bitte per E-Mail an

Prof. Dr. med.
Alexander Röth
→ alexander.roeth@uk-essen.de

Prof. Dr. med.
Hubert Schrezenmeier
→ h.schrezenmeier@blutspende.de



Weitergehende Informationen zu klinischen Studien finden Sie in der Broschüre „Therapiestudien in der Hämato-Onkologie“ der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe sowie der Kompetenznetze Leukämien und Maligne Lymphome unter

➔ www.leukaemie-hilfe.de/infothek/eigene-publikationen/informationsbroschueren

5 Studien

Während bis vor einigen Jahren nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung standen, laufen heute Zulassungsstudien für neue Medikamente sowohl bei der Aplastischen Anämie als auch der PNH. Informationen zu Studien finden Sie auf unserer Website unter → www.aa-pnh.org/erkrankungen/klinische-studien/ sowie unter Nutzung der Suchfunktion auf folgenden Internetseiten:

**Deutsches Register
Klinischer Studien**

→ www.drks.de

**European Medicines
Agency, EU Clinical
Trials Register**

→ www.clinicaltrialsregister.eu

**National Institutes of
Health, U.S. National
Library of Medicine**

→ www.clinicaltrials.gov

Stiftung Lichterzellen

→ www.lichterzellen.de/für-patienten-1/lies-dich-schlau/studien/

**World Health
Organization,
International Clinical
Trials Registry Platform**

→ <https://trialsearch.who.int/>



6

Spezialisierte Ärzte und Zentren

- Deutschland
- Österreich
- Schweiz

6

Liste spezialisierter Ärzte & Zentren

in Deutschland, Österreich und der Schweiz mit Angabe von Fallzahlen, Teilnahme an Studien und Publikationen, sortiert nach Ländern und Orten.

DEUTSCHLAND

Ort	Klinik	Fallzahlen AA		Fallzahlen PNH		Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
		0-9	10+	0-9	10+		
Aachen	Universitätsklinikum Aachen* Medizinische Klinik IV Hämatologie und Onkologie Pauwelsstraße 30 D - 52074 Aachen		✓		✓	✓	✓
							✓
							✓
							✓
	gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch, Türkisch, Ungarisch, weitere auf Anfrage						

* Betreuung bei AA und PNH mehr als 50 Patienten pro Jahr

Ort	Klinik	Fallzahlen AA		Fallzahlen PNH		Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
		0-9	10+	0-9	10+		
Berlin	<p>Charité – Universitätsmedizin Berlin</p> <p>CVK: Campus Virchow-Klinikum Centrum für Tumormedizin CC14 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie Augustenburger Platz 1 D - 13353 Berlin</p> <p>gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch, weitere auf Anfrage</p>		✓		✓	✓	✓
Dresden	<p>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden</p> <p>Ambulanzzentrum Fetscherstraße 74 D - 01307 Dresden</p> <p>monatliche Sprechstunde nicht-maligne Hämatologie</p> <p>gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch, weitere auf Anfrage</p>	✓		✓		✓	✓

6

Ort	Klinik	Fallzahlen AA		Fallzahlen PNH		Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
		0-9	10+	0-9	10+		
Essen	Universitätsklinikum Essen* Ambulanz für PNH und AA Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation Westdeutsches Tumorzentrum Hufelandstraße 55 D - 45147 Essen gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch, weitere auf Anfrage		✓		✓	✓	✓
Hamburg	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Onkologisch-Hämatologische Ambulanz des UCCH Martinistraße 52 D - 20246 Hamburg gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch, Italienisch		✓		✓	✓	✓

* Betreuung bei AA und PNH mehr als 50 Patienten pro Jahr

Ort	Klinik	Fallzahlen AA		Fallzahlen PNH		Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
		0-9	10+	0-9	10+		
Hannover	<p>Medizinische Hochschule Hannover</p> <p>Zentrum Innere Medizin Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation Carl-Neuberg-Straße 1 D - 30625 Hannover</p> <p>gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch</p>	✓		✓		✓	
Riesa	<p>Elblandklinikum Riesa</p> <p>Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin Weinbergstraße 8 D - 01589 Riesa</p> <p>gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch</p>	✓		✓		✓	

6

Ort	Klinik	Fallzahlen AA		Fallzahlen PNH		Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
		0-9	10+	0-9	10+		
Ulm	Universitätsklinikum Ulm* Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH (IKT) Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm Helmholtzstraße 10 D - 89081 Ulm gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch, weitere auf Anfrage		✓		✓	✓	✓

* Betreuung bei AA und PNH mehr als 50 Patienten pro Jahr

ÖSTERREICH

		Fallzahlen AA	Fallzahlen PNH	Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
		0-9	10+		
Linz	<p>Ordensklinikum Linz</p> <p>Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH Abteilung für Innere Medizin I Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und medizinische Onkologie Fadingerstraße 1 A - 4020 Linz</p> <p>in der Klinik gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch, Spanisch, Türkisch, weitere auf Anfrage</p>	✓	✓	✓	
Wien	<p>Allgemeines Krankenhaus Wien</p> <p>Universitätsklinik für Innere Medizin I Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie Währinger Gürtel 18-20 A - 1090 Wien</p> <p>in der Klinik gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch</p>		k.A.	✓	✓

6

SCHWEIZ

Ort	Klinik	Fallzahlen AA		Fallzahlen PNH		Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
		0-9	10+	0-9	10+		
Basel	Universitätsspital Basel (USB) Zentrum für Stammzelltransplantation Klinik für Hämatologie Petersgraben 4 CH - 4031 Basel gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch		✓	✓		✓	✓
	Prof. Dr. med. Jakob Passweg Tel.: +41 61 265 4254 Jakob.Passweg@usb.ch Dr. med. Beatrice Drexler Tel.: +41 61 265 2525 Beatrice.Drexler@usb.ch						
Basel	Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB) Onkologie/Hämatologie Spitalstrasse 33 CH - 4056 Basel gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch	✓		✓		✓	✓
	Prof. Dr. med. Thomas Kühne Tel.: +41 61 704 1212 Fax: +41 61 704 1213 thomas.kuehne@ukbb.ch Prof. Dr. med. Nicolas von der Weid Tel.: +41 61 704 1212 Fax: +41 61 704 1213 nicolas.vonderweid@ukbb.ch						

SCHWEIZ

Ort	Klinik	0-9 10+	0-9 10+	Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
Zürich	UniversitätsSpital Zürich (USZ) Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie Rämistrasse 100 CH - 8091 Zürich	0-9 10+	0-9 10+	✓	✓
	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Stefan Balabanov Tel.: +41 44 255 3782 Fax: +41 44 255 4568 stefan.balabanov@usz.ch Dr. med. Marina Bissig Tel.: +41 44 255 8139 Fax: +41 44 255 4568 marina.bissig@usz.ch gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch	k.A.			
Zürich	Universitäts-Kinderklinik Zürich (UZH) Pädiatrische Hämatologie/Onkologie FMH, FAMH Steinwiesstrasse 75 CH - 8032 Zürich	✓	✓	✓	
	PD Dr. med. Markus Schmugge Liner Tel.: +41 44 266 7307 Fax: +41 44 266 7171 markus.schmugge@kispi.uzh.ch gesprochene Sprachen: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch				

6

Fallzahlen AA

Fallzahlen PNH

Teilnahme an Studien

Publikationen zu AA/PNH



7

Erfahrungsberichte

- von Johanna
- von Ulrike Göbel

Erfahrungsberichte

Von Johanna

Mit 17 Jahren bin ich in der 12. Klasse für ein Highschooljahr in die USA gegangen. Während meines Auslandsaufenthaltes merkte ich, dass mir die hohe Luftfeuchtigkeit und Temperaturen in Texas sehr zu schaffen machten. Auch den Unterschied zu den stark klimatisierten Klassenräumen empfand ich als sehr anstrengend. Ich schlief viel und brauchte für meine Schulaufgaben deutlich mehr Zeit als meine Mitschüler. Mir selbst ist das auch aufgefallen, allerdings habe ich eher gedacht, dass das jetzt wohl so zu mir gehört und ich einfach mit den Umstellungen wie dem Wetter und den vielen neuen Menschen nicht so ganz zurechtkomme. Meine damals schon bekannte Migräne wurde stärker und ich war oft einfach so müde, dass ich nicht zur Schule gehen konnte. Nur wegen Müdigkeit und der allgemeinen Erschöpfung, die ich zu der Zeit noch gar nicht richtig benennen konnte, wollte ich mich auch nicht immer in der Schule krankmelden. Also habe ich mich oft völlig erschöpft zur Schule geschleppt, denn ich wollte ja auch immer dabei sein und ein bisschen unangenehm war mir meine nachlassende Belastbarkeit auch. So verging die Zeit in Texas und nach einem trotzdem einzigartigen und aufregendem Jahr bin ich Mitte 2010 wieder zurück nach Hamburg geflogen. Meiner Mutter fiel schnell auf, dass ich verändert und sehr viel erschöpfter war als noch vor meinem Auslandsaufenthalt. Obwohl ich den Grund gar nicht so richtig begreifen konnte, habe ich mich dann im Juli 2010 doch dazu bringen lassen, mal ein Blutbild bei meiner damaligen Hausärztin zu machen. Meine Blutwerte sahen soweit ganz in Ordnung aus. Mein Hb war bei

12,1 g/dl, Leukozyten bei 6,7 Mrd/l, nur meine Thrombozyten waren mit 129 Mrd/l etwas verringert. Ein halbes Jahr später wurde erneut Blut abgenommen mit einem ähnlichen Ergebnis, nur dass meine Thrombozyten nochmal etwas runtergegangen sind und bei 104 Mrd/l lagen. Meine Ärztin überwies mich an eine niedergelassene Hämatologie-Praxis in Hamburg, die deutlich mehr Parameter kontrollierten – unter anderem auch meine LDH, die da schon bei 446 U/l war. Meine niedrigen Thrombozyten konnte man sich nicht wirklich erklären und so wurde ich mit einer immunbedingten Thrombozytopenie wieder verabschiedet. Meine Blutwerte wurden auf Empfehlung der Hämatologie weiterhin kontrolliert und hielten sich soweit ganz gut. Bis 2014 schwankten meine Thrombozyten zwischen 80-100 Mrd/l herum, mein Hb hielt sich um und bei 11-12 g/dl und meine Neutrophilen fielen mit den Jahren auf 1 Mrd/l ab.

Mir ging es weiterhin so wie auch schon in der Zeit, als ich in den USA war. Ich hatte schon immer einen stabilen sozialen Kreis an Freunden und Familie um mich herum und so habe ich mit viel Unterstützung von außen auch mein Abitur gemeistert. In Texas hatte ich angefangen Fußball zu spielen, was bei 35 Grad auf dem Rasen schon sehr anstrengend war, mir aber trotzdem Spaß gemacht hat. Vor allem der Teamsport hat's mir angetan und im FSJ, das ich 2012 nach meinem Abi machte, habe ich eine Freundin kennengelernt, die schon seit Jahren in einer Mannschaft spielte, die dringend Zuwachs suchte. Das passte perfekt und da ich ja auch aus meiner Erschöpfung rausfinden wollte, war Sport für mich die Lösung. Allerdings stellte sich nie so richtig eine Leistungsverbesserung ein, sodass ich nicht wirklich fitter wurde. Ein bisschen wunderte ich mich, dass ich so viele

7

blaue Flecken bekam und mein rechter Fuß, mit dem ich geschossen habe, nach dem Training immer komplett blau war. Meine Gedanken dazu waren, dass das wohl jede/r haben müsste, wenn er/sie Fußball spielt.

Mein FSJ auf einer Kinderstation lief auch schleppend. Auffällig war, dass ich mich oft gar nicht richtig konzentrieren konnte und mich die Arbeit dort viel mehr schlauchte als die anderen FSJler/innen. Eine unserer Aufgaben war es, die frischen Betten für die Kinder aus dem Bettenkeller zu holen. Wir haben uns oft noch kurz da hingesezt, wobei ich meistens eingeschlafen bin. Eine Freundin und FSJlerin stand Wache und ich konnte kurz powernappen (wir wurden nie erwischt 😊). In der Zeit habe ich mit Freunden auch oft Kurztrips gemacht und irgendwie wurde es auch normal, dass Johanna jede freie Minute auf Reisen nutzte, um zu schlafen.

Im Februar 2014 habe ich meine Ausbildung zur Speditionskauffrau begonnen und 2017 beendet. Die Erschöpfung, fehlende Leistungsstärke, Konzentrationsschwäche und Müdigkeit zogen sich wie ein roter Faden da durch. Mit viel Verständnis und Hilfe meiner Mitschüler/innen habe ich aber alles immer irgendwie gepackt. Während der Ausbildung hatte ich 2015 dann noch einen Blinddarmdurchbruch, bei dem im OP wohl auffiel, dass ich mehr Blut verliere, als normal ist. Mir wurde nochmal geraten, das weiter abklären zu lassen, was ich dann auch tat. Ein befreundeter Hämatologe aus der Familie schaute sich mein Blut genauer an, konnte aber bis auf eine Faktor V Leiden Mutation (angeborener Gendefekt, bei dem es zu Störungen der Blutgerinnung kommt und der ein erhöhtes Risiko für Thrombosen mitbringt) nicht mehr feststellen. Wegen des erhöhten Thromboserisikos sollte ich

die Antibabypille nicht einnehmen und vor einer Flugreise eine Prophylaxe nehmen.

Mein Blutbild war weiterhin stabil. Nach Beendigung meiner Ausbildung wurde ich 2017 bei der Spedition fest angestellt und begann parallel dazu mein Studium in Flensburg. Ich habe mich sehr gefreut in eine neue Stadt zu ziehen, konnte das Segeln auch wieder weiter machen und hatte richtig viel Spaß. Das Lernen fiel mir schwer, aber ich boxte mich so durch und konnte die ersten Semester auch ganz gut bewältigen.

Anfang 2019 (ich bin gerade 26 geworden) sind eine Freundin und ich in den Semesterferien nach Thailand geflogen, um dort ein paar Wochen zu reisen. Die Hitze und die hohe Luftfeuchtigkeit haben mich allerdings wieder sehr erschlagen und so mussten wir die ersten Tage in Bangkok im Hotel verbringen, weil mir alles zu viel wurde. Wir freuten uns aber auf die Inseln und die Abkühlung, also flogen wir weiter und fuhren dann auf die abgelegensten Inseln Thailands, was super schön war. Ich merkte aber immer mehr, dass ich schlechter Luft bekam und habe mir Sorgen gemacht. Durch das erhöhte Thromboserisiko (Faktor V Leiden Mutation) hatte ich ohnehin schon mehr Sorgen beim Fliegen und dann auch noch die Luft und die sehr viel stärker werdende Erschöpfung. Also machte ich noch in Thailand einen Termin für eine Kontrolle bei meinem Hämatologen in Hamburg ab. Ich habe einen Termin bei einer anderen Ärztin in der Praxis bekommen, die gleich gesehen hat, dass da was nicht stimmen kann. Meine Thrombozyten waren mittlerweile nur noch bei 60 Mrd/l, mein Hb bei knapp über 10 g/dl und meine Leukozyten, aber vor allem neutrophile Granulozyten deutlich vermindert. Sie

7

wollte noch in derselben Woche eine Knochenmarkpunktion und -stanze machen, die ich aber nicht so richtig für nötig hielt und zwischendurch auch wieder abgesagt habe (aber am Ende dann gemacht habe). Meine LDH lag mittlerweile schwankend zwischen 600-700 U/l und nach einer Durchflusszytometrie kam dann auch schnell die Diagnose PNH mit einem Klon von 55%. Ich sollte zügig mit einer täglichen Thromboseprophylaxe starten und dann auch mit dem gerade neu zugelassenen Ravulizumab behandelt werden.

Für mich war die Diagnose PNH ein großer Schreck und ich war sehr traurig darüber, jetzt wohl eine so schwere Erkrankung für immer zu haben. Ich informierte mich, habe die Internetseiten der Lichterzellen und des Aplastische Anämie & PNH-Vereins rauf und runter gelesen, bin Facebookgruppen beigetreten und habe alles an Informationen aufgesogen, die ich bekommen konnte. Ich habe schnell verstanden, dass ich Experte meiner Erkrankung werden muss, und habe mich durch die vielen Informationen sicherer gefühlt. Ich kam dann auch schnell mit den Patientenvertretungen in Kontakt und habe erfahren, dass es in Deutschland ein paar Ärzte gibt, die sich schwerpunktmäßig mit dieser seltenen Erkrankung beschäftigen. Ich machte einen Termin in Aachen ab und wurde dort auch nochmal punktiert, denn es war noch nicht ganz klar (obwohl ja eigentlich schon sehr sichtbar im Blutbild), ob ich auch die Aplastische Anämie habe. In Aachen wurde ich gut informiert und es wurde sich lange Zeit genommen. Auch hier wurde mir geraten mit Ravulizumab anzufangen und auch die Aplastische Anämie behandeln zu lassen.

Ich wechselte von der Hämatologie-Praxis in die Uniklinik und entschied mich für eine Behandlung mit Ciclosporin. Für

mich mit der moderaten Aplastischen Anämie kam die EMAA-Studie infrage, bei der gleichzeitig zu Ciclosporin Eltrombopag gegeben wird, um die Stammzellen im Knochenmark ein bisschen zu aktivieren. Ich bekam die ersten sechs Monate das Placebo. Das war auch ziemlich schnell klar, denn meine Blutwerte veränderten sich nicht gravierend. Und auch der Hb stieg nicht wirklich an durch das Ravulizumab. Mir ging es weiterhin auch nicht besser, im Gegenteil. Ich hatte noch mehr mit Kopfschmerzen zu kämpfen, musste mich mehr ausruhen und dazu kamen auch noch die Nebenwirkungen von Ciclosporin.

Mit der Entscheidung einer Behandlung wuchs natürlich auch die Hoffnung, dass es mir bald besser ging und ich mein zunächst pausiertes Studium wieder aufnehmen kann. So richtig wollte mir das aber nicht gelingen und ich versuchte immer mal was zu schaffen, merkte aber auch, dass ich einfach zu erschöpft bin. In der Zwischenzeit zog ich wieder aus Flensburg zurück in meine Heimat Hamburg, um näher bei der Familie zu sein. Kurz darauf begann die Pandemie und nachdem der Sommer 2020 erstmal ganz schön war, bekam ich immer mehr Kopfschmerzen. Mitte Juli bemerkte ich morgens, dass meine linke Körperhälfte vom Hals abwärts bis zum Knie taub war. Ich rief schnell die 112 und kam direkt mit in die Zentrale Notaufnahme (ZNA). Ich habe mir schon oft überlegt und Sätze vorbereitet, die ich in solchen Momenten sagen würde und versuchte den Ärzten zu erklären, dass ich eine PNH habe und es zu schweren Thrombosen kommen kann. Nach langen sechs Stunden Wartezeit, in denen ich in der ZNA schon mit sehr viel Übelkeit und Erbrechen zu tun hatte, wurde endlich ein MRT gemacht, bei dem dann eine Thrombose im Sinus sagittalis superior – einer Vene im

Gehirn – mit Beteiligung einer Brückenvene rechts frontal gesehen wurde. Ich kam sofort auf die Stroke Unit und wurde streng überwacht. Übelkeit und Erbrechen hörten nur langsam auf und ich freute mich einfach nur über ein Bett und eine Dusche. Ich durfte duschen und merkte, dass sich meine linke Seite stark anfang zu krampfen. Mein Brustkorb und in meinem Kopf krampfte es sehr stark und es kamen schnell Pfleger dazu, die mich gerade noch so auffangen konnten, bevor ich bewusstlos wurde. Für mich fühlte sich das an und mir war ziemlich klar, dass ich gerade sterbe. Nachdem ich aufgewacht bin, war ich einfach nur glücklich und habe auch immer wieder ausgesprochen, dass ich mich freue zu leben. Ich glaube, so ein Glücksgefühl hatte ich noch nie in meinem Leben vorher. Ich wurde auf ein Antiepileptikum eingestellt und bekam zum Glück auch nie wieder einen epileptischen Anfall. Allerdings wurde ich sehr ängstlich, traute mich gar nicht mehr allein im Badezimmer zu duschen und war sehr verunsichert. Schon lange vorher haben meine Schwester und ich eine Reise mit einem Camper geplant, die wir dann trotz meiner Angst auch direkt nach dem Klinikaufenthalt gemacht haben. Ich hatte immer wieder Panikattacken, aber konnte aus der Reise trotzdem ganz viel Kraft tanken. Mit Hilfe meiner Psychotherapeutin konnte ich die Ängste auch wieder loswerden und war ungefähr ein Jahr nach der Sinusvenenthrombose frei von Panikattacken.

Die Sinusvenenthrombose kam, nachdem ich vier Monate in der Studie behandelt wurde und somit musste aufgedeckt werden, ob ich das Studienmedikament bekomme oder nicht. Ich war in der Placebogruppe und es wurde beschlossen, dann direkt mit Eltrombopag anzufangen. Ob die Thrombose von der PNH kam oder von der Faktor V Leiden

Mutation ist schwer zu sagen. Vielleicht war es auch eine ungünstige Kombi aus beidem?

Ciclosporin in der Kombi mit Eltrombopag half sehr, sodass meine Werte soweit erstmal gut waren und ich begann, das Eltrombopag abzusetzen und das Ciclosporin etwas auszuschieben.

Mitte 2022 gingen meine Thrombozyten hoch bis 180 Mrd/l, die Leukozyten waren stabil um die 2 Mrd/l herum, nur mein Hb wollte nicht so richtig ansteigen. Der war bei 9,1 g/dl und ich merkte auch, dass es mir nach wie vor nicht gut ging. Die Fatigue wurde mit der Zeit immer stärker, sodass an Studieren und Arbeiten gar nicht zu denken war. Ich versuchte täglich an die frische Luft zu gehen, konnte sonst aber nicht viel machen, weil mich die Fatigue richtig fest im Griff hatte.

Ende 2021 war dann klar, dass ein neues Medikament, ein C3-Komplementinhibitor zugelassen wird, der auch die extravasale Hämolyse verhindert und Anfang 2022 verfügbar sein soll. Für mich war das ein großer Lichtblick und ich fing im Mai 2022 an, mir zwei Mal die Woche Pegcetacoplan subkutan über die Bauchdecke zu applizieren. Es dauerte gar nicht lange, bis es anfang zu wirken und ich merkte schon nach 1,5 Wochen, dass diese schwere körperliche Fatigue viel besser wurde und auch mein Hb hochging. Ich konnte mein Leben so viel mehr genießen und hatte einen richtig schönen Sommer 2022.

Die kognitive Fatigue ist allerdings immer noch stark und mein Studium fällt mir schwer. Ich setze mein Studium an einer privaten Hochschule fort, habe ein Teilstipendium

bekommen und kann somit ganz in Ruhe meine Prüfungen ablegen.

Das Reduzieren von Ciclosporin ist nicht ganz einfach und meine Werte sinken schnell, sind aber noch soweit in Ordnung. Wie die Behandlung da weitergeht, schaue ich noch.

Mir hat es sehr geholfen, mich von Anfang an zu vernetzen und auszutauschen. Ich habe viel Sicherheit gewonnen, indem ich mich immer weiter informiert habe und auch jetzt noch viel lese, recherchiere und alles an Informationen mitnehme. Ich bin nach wie vor regelmäßig mit Dr. Panse in Aachen in Kontakt und werde dort mitbetreut. Außerdem habe ich zu beiden Patientenvertretungen viel Kontakt und bin sehr froh, dass wir so tolle Unterstützung bekommen und beide viel zur Forschung an den Erkrankungen und Behandlungen beitragen. Die PNH und Aplastische Anämie sind Teil meines Lebens geworden und auch immer wieder vordergründig. Ich mache mir viele Gedanken, wie es weitergeht und welche Behandlungen ich für mich möchte und was meine Wünsche fürs Leben sind und bin froh, dass mir die Aplastische Anämie die Zeit dafür „gibt“. Ich versuche auf meinen Körper zu hören, gebe bei Erschöpfung nach und nehme trotzdem auch die schönen Dinge des Lebens mit. Ich habe noch viele Reisen vor und möchte mein Studium beenden und (wenn auch nicht in Vollzeit) arbeiten.

März 2023

Kontakt gern per E-Mail: → johannahamburg1@web.de

Von Ulrike Göbel

Erste Unregelmäßigkeiten in meinem Blutbild wurden im März 1999 in Form einer Thrombozytopenie festgestellt, als ich Blut spenden wollte (Ironie des Schicksals?). Körperliche Symptome wie eine erhöhte Blutungsneigung waren mir bis dahin nicht aufgefallen. Wenige Wochen später veränderten sich allerdings auch die Erythrozyten- und die Leukozytenwerte; ich wurde anämisch, und bei den Leukozyten war eine Verschiebung zugunsten der Lymphozyten zu verzeichnen. Zwei Knochenmarkpunktionen brachten zunächst keine eindeutige Diagnose, sodass „ins Blaue“ therapiert wurde, bis im Oktober 1999 eine weitere Punktion die Diagnose „sehr schwere Aplastische Anämie (vSAA)“ ergab.

Zu dem Zeitpunkt war ich bereits transfusionsabhängig und wurde am Tag der Diagnose umgehend ins Krankenhaus bestellt, um das erste ATG zu erhalten sowie mit der Ciclosporin-Therapie zu beginnen, die bis zum Sommer 2007 fortgesetzt wurde. Das ATG (vom Kaninchen) schlug nicht an; ich erhielt weiterhin Transfusionen (Thrombozyten ca. alle 6, Erythrozyten ca. alle 14 Tage) und zur Unterstützung des schwachen Immunsystems zahlreiche Prophylaktika. Mir blieb nichts weiter übrig, als zu warten und zu hoffen, dass das Knochenmark sich doch noch erholen würde.

Im Februar 2000 wurde die PNH diagnostiziert, die zu dem Zeitpunkt jedoch keine Rolle spielte, da erst einmal die Behandlung der Aplastischen Anämie im Vordergrund stand. Hierfür erhielt ich zwei Monate später das zweite ATG, dieses Mal vom Pferd. Im Juni 2000, zwei Monate nach der Therapie, begann das Knochenmark mit einer zaghaften Thrombozytenproduktion, die reichte, um die Transfusionen zu beenden, und auch die Gabe der Infekt-Prophylaktika wurde

sukzessive eingestellt. Die letzten fremden Erythrozyten erhielt ich zunächst im Januar 2001; gleichzeitig kam die erste sichtbare PNH-Krise.

Bis 2002 hatten sich meine Blutwerte zunehmend stabilisiert, doch drückte der Hämoglobinwert bereits die anhaltenden PNH-Krisen aus. Deren Symptome konnten durch die regelmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentraten (seit Herbst 2005) und Prednisolon zwar vorübergehend gemildert werden, doch schränkten sie die Lebensqualität erheblich ein. Vor allem das ausgeprägte Schwächegefühl belastete mich, häufig verbunden mit dem gefühlten Felsen, der auf meinen Bauch drückte. Daher habe ich im Juni 2010 mit der Therapie des Antikörpers Eculizumab begonnen. Seither sind die Hämoglobinurien verschwunden, was eine große Erleichterung ist, da ich die PNH-typischen Symptome seltener und viel schwächer spüre. Dennoch benötigte ich weiterhin Transfusionen und fühle mich nur sehr eingeschränkt leistungsfähig.

Seit 2000 bin ich erwerbsunfähig verrentet. Ich habe die damit verbundene finanzielle Sicherheit und „Freizeit“ genutzt und von 2001 bis 2006 in Teilzeit Geschichte an einer englischen Fernuniversität studiert und damit nachgeholt, was ich immer schon machen wollte. Das Studium hat mir viel Spaß gemacht, aber der Leistungsdruck hat mir auch sehr zugesetzt und mir gezeigt, dass ich auf Dauer kaum konzentriert arbeiten kann.

Mein Arbeitgeber hat während der gesamten Zeit meiner Erkrankung zu mir gehalten und beschäftigt mich seit 2001 für wenige Stunden pro Woche. Dies gibt mir die Möglichkeit, neben meinem ehrenamtlichen Engagement ein wenig am

Berufsleben teilzuhaben und auch dort soziale Kontakte zu pflegen. Dieses Entgegenkommen schätze ich sehr.

Mit der Zulassung von Ravulizumab im Juli 2019 hat sich bereits mein Wunsch erfüllt, statt 14tägig nur noch alle acht Wochen zur Infusion in eine Praxis oder Klinik gehen zu müssen. Jedoch macht mir die Fatigue weiterhin zu schaffen, obwohl sich jetzt auch meine Erythrozytenwerte stabilisiert haben und ich kaum noch Konzentrate benötige. Meine Hoffnung setze ich in die Medikamente, die die Hämolyse weitreichender verhindern als die C5-Inhibitoren und von denen sich bereits einige in der klinischen Erprobung befinden.

Seit Januar 2022 nehme ich an einer klinischen Studie teil, in der ein neues PNH-Medikament erprobt wird. Damit bin ich sehr zufrieden, da ich die Therapie zwei Mal täglich in Kapselform einnehmen kann und nicht mehr regelmäßig für Infusionen in eine Klinik oder Praxis fahren muss. So habe ich ein Stück Freiheit wiedergewonnen.

Noch nicht erfüllt hat sich mein Wunsch, die zum Teil lähmende Fatigue abschütteln zu können, und auch Schmerzen im Rücken und in den Extremitäten treten immer wieder auf. Aber ich gebe die Hoffnung nicht auf, dass sich diese Einschränkungen auch noch bessern.

März 2023

Kontakt gern per E-Mail: → ug-sh@web.de

8

Glossar

Abdomen	Bauchregion
Alloimmunisierung	Sensibilierung gegen fremde Antigene; kann während Schwangerschaften auftreten
akut	plötzlich auftretend, schnell verlaufend
Anämie	Blutarmut; Verminderung der roten Blutkörperchen oder ihres Blutfarbstoffgehalts; als Folge von Blutverlusten, verminderter Blutfarbstoffbildung, verminderter Blutkörperchenbildung durch Erkrankungen des Knochenmarks, von vermehrtem Blutkörperchenzerfall durch Vergiftungen und Stoffwechselstörungen. Anämie führt zu einer verminderten körperlichen Belastungsfähigkeit.
Anämie, hämolytische	Form der → <i>Anämie</i> , die durch einen gesteigerten Abbau bzw. Zerfall der roten Blutkörperchen entsteht. Dies führt zu einer Verkürzung der Lebensdauer der → <i>Erythrozyten</i> . Je nach Ort des Zerfalls kann zwischen → <i>Hämolyse</i> innerhalb der Blutgefäße (→ <i>intravasal</i>) und außerhalb der Blutgefäße (→ <i>extravasal</i>) unterschieden werden.
Anamnese	Krankengeschichte, Entwicklung von Symptomen
Angina pectoris	Anfallsartige Schmerzen/Engegefühl in der Brust durch eine vorübergehende Durchblutungsstörung des Herzens im Rahmen einer Herzkranzgefäßkrankung

Antazida	Arzneimittel zur Neutralisierung der Magensäure
Antikoagulation	Hemmung der Blutgerinnung
Antikörper	Eiweiß, das normalerweise vom → <i>Immunsystem</i> zur Abwehr eines in den Körper eingedrungenen Keims oder einer anderen Gefahr gebildet wird; ein Antikörper bindet gezielt an bestimmte Oberflächenstrukturen des Eindringlings und löst dadurch eine Reihe weiterer Immunreaktionen aus, die letztlich zur Abtötung und Beseitigung des Keims führen.
Antithymozytenglobulin / Anti-T-Zell-Globulin	ATG; → <i>Immunsuppressives</i> Gemisch von → <i>Antikörpern</i> , gewonnen von Kaninchen oder Pferd. Es bewirkt v.a. durch Unterdrückung der zirkulierenden T- → <i>Lymphozyten</i> eine Abnahme der → <i>Lymphozytenzahl</i> (Lymphozytopenie) und wird u.a. zur Therapie der Aplastischen Anämie und zur → <i>Prophylaxe</i> und Therapie von → <i>GvHD</i> im Rahmen einer Stammzelltransplantation verabreicht.
Apherese	Gezielte Entfernung bestimmter Bestandteile aus dem Blut mithilfe eines speziellen Apparats
Aplasie / aplastisch	Zustand des funktionsunfähigen Knochenmarks, das keine Blutzellen produzieren kann
Arterie	Blutgefäß, das vom Herz wegführt (Ausnahme: Herzkranzarterien) und in dem sauerstoffreiches Blut transportiert wird (Ausnahme: Lungenarterie)
Arterielle Hypertonie / arterieller Hypertonus	→ <i>Hypertonie, arterielle</i>

8

ATG	→ <i>Antithymozytenglobulin</i>
Ätiologie	Ursache einer Krankheit
Bizytopenie	Mangel an Blutzellen in zwei Zellreihen
BNP	Brain Natriuretic Peptide; Hormon, das im Herz gebildet wird und die Nieren zur Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung anregt
Chelattherapie	Therapie zur Ausleitung von überschüssigem Eisen, das z.B. durch vermehrte → <i>Transfusionen</i> von → <i>Erythrozytenkonzentraten</i> eingelagert wurde
chronisch	über lange Zeit bestehend und anhaltend
Ciclosporin	auch Cyclosporin A, CsA; → <i>Immunsuppressives</i> Medikament, das u.a. zur Therapie der Aplastischen Anämie und zur Vorbeugung einer → <i>GvHD</i> -Erkrankung verabreicht wird. In hoher Dosierung und langfristiger Verabreichung sind seine hauptsächlichsten Nebenwirkungen Bluthochdruck, Zittern der Hände und eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Damit die → <i>toxischen</i> Nebenwirkungen möglichst gering gehalten werden, müssen regelmäßig die Blutspiegel von CsA bestimmt werden.
CMV	→ <i>Cytomegalie-Virus</i>
Coombs-Test	Test zum Nachweis bestimmter → <i>Antikörper</i> gegen rote Blutkörperchen
CR	→ <i>Remission, komplette</i>
CsA	→ <i>Ciclosporin</i>

Cytomegalie-Virus	CMV; Virus der Herpesgruppe, das bei organtransplantierten und > <i>immunsupprimierten</i> Patienten schwerwiegende Komplikationen verursachen kann. Der Erreger ist in der Bevölkerung weit verbreitet. Das Virus bleibt nach Erstinfektion lebenslang im Körper und kann bei Schwächung des → <i>Immunsystems</i> reaktiviert werden.
Dehydrierung	auch Dehydratation; Flüssigkeitsmangel im Körper
Dialyse	Blutreinigung bei eingeschränkter oder ausgefallener Funktion der Nieren
Diamond-Blackfan-Anämie	auch Diamond-Blackfan-Syndrom, DBA; schwere → <i>chronische</i> Blutarmut, die meist bereits im frühen Kindesalter auftritt
Differenzialblutbild	Routineuntersuchung, die die zelluläre Zusammensetzung der weißen Blutkörperchen (→ <i>Leukozyten</i>) des Blutes angibt. Durch mikroskopische Auszählung eines Blutausrichs werden die prozentualen Anteile der einzelnen Blutzelltypen bestimmt. Die weißen Zellen des normalen Blutes umfassen die → <i>Granulozyten</i> (→ <i>neutrophile</i> , <i>eosinophile</i> , <i>basophile</i>), die → <i>Lymphozyten</i> und die <i>Monozyten</i> . Das Differenzialblutbild spielt für die Diagnostik von Blutkrankheiten, aber auch Infektionen und Entzündungen eine wichtige Rolle. Die Bestimmung des Differenzialblutbilds ist u.a. zur Abklärung einer → <i>Leukozytopenie</i> oder <i>Leukozytose</i> erforderlich.

8

Durchbruchhämolyse	schwere → <i>Hämolyse</i> mit stark ausgeprägten Beschwerden, behandlungsbedürftig
Durchflusszytometrie / durchflusszytometrisch	Messverfahren, das die Analyse von Zellen ermöglicht, die in hohem Tempo einzeln an einer elektrischen Spannung oder einem Lichtstrahl vorbeifließen. Je nach Form, Struktur und/oder Färbung der Zellen werden unterschiedliche Effekte erzeugt, aus denen die Eigenschaften der Zelle abgeleitet werden können. Es wird zur Diagnose der PNH verwendet.
Dysfunktion, erektil	Sexualfunktionsstörung, bei der keine bzw. keine ausreichend lange Erektion des Penis erfolgt
Dysphagie	Schluckstörung
Dysplasie / dysplastisch	Fehlgestaltung. Entartete Zellen können „dysplastisch“, d.h. fehlgestaltet, aussehen. Bei Zellen äußert sich die Dysplasie vor allem darin, dass es nicht zu einer normalen Ausreifung (Differenzierung) kommt.
Dyspnoe	Kurzatmigkeit, Atemnot
EK	→ <i>Erythrozytenkonzentrat</i>
Enzym	Ferment, Biokatalysator; → <i>Protein</i> (Eiweiß), durch dessen Wirkung die gesamten chemischen Umwandlungen im Organismus ermöglicht werden (Stoffwechsel). Fast für jede Reaktion haben die Zellen eines Organismus ein besonderes Enzym.
Epidemiologie	Lehre von der Häufigkeit und Verteilung von Krankheiten in Bevölkerungsgruppen

Erektile Dysfunktion	→ <i>Dysfunktion, erektil</i>
Erstlinientherapie	Therapie der ersten Wahl, die in einer Leitlinie als am besten geeignet beschrieben ist
Erythropoetin / Epo	in der Niere gebildeter, heute gentechnologisch herstellbarer und als Medikament verfügbarer Wirkstoff, der die Bildung von roten Blutkörperchen anregt. Bei bestimmten Formen von Blutmangel wird dieser Stoff verabreicht.
Erythrozyt / Ery	rotes Blutkörperchen; Erythrozyten machen den Großteil der zellulären Blutbestandteile aus. Sie werden im Knochenmark gebildet, enthalten den roten Blutfarbstoff → <i>Hämoglobin</i> und haben beim Gesunden eine Lebenserwartung von ca. 120 Tagen. Der → <i>Hämoglobingehalt</i> im Blut ist eine wichtige Messgröße, die darüber Auskunft gibt, ob bei einem Patienten z.B. eine Blutarmut (→ <i>Anämie</i>) vorliegt. Die Funktion des → <i>Hämoglobins</i> und damit der Erythrozyten ist der Transport von Sauerstoff, der in der Lunge aufgenommen wird, und Kohlendioxid, das in der Lunge wieder abgegeben wird.
Erythrozytenkonzentrat	EK; Blut mit konzentrierten roten Blutkörperchen, das durch Blutspende gewonnen wurde
Erythrozytopenie	Mangel an roten Blutkörperchen
extravasal	außerhalb der Blutgefäße
Fanconi-Anämie	Erbkrankheit, bei der rote und weiße Blutkörperchen verringert gebildet und beschleunigt abgebaut werden

8

Fatigue	starke Müdigkeit, Erschöpfung oder erhöhtes Ruhebedürfnis; oft ein Symptom, das verschiedene → <i>chronische</i> Erkrankungen begleitet
Ferritin	→ <i>Protein</i> , das Eisen speichert; bei häufiger → <i>EK</i> -Gabe ist die Beobachtung des Werts erforderlich, um ggf. eine → <i>Chelattheapie</i> einzuleiten.
Fibrose	krankhafte Vermehrung des Bindegewebes im Knochenmark oder in einem Organ
G-CSF	→ <i>Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor</i>
Gingivahyperplasie	Zahnfleischwucherung; kann bei Gabe von → <i>Ciclosporin</i> auftreten
GPI-Anker	→ <i>Glykosylphosphatidylinositol-Anker</i>
Glykosylphosphatidylinositol-Anker	GPI-Anker; befestigt → <i>Proteine</i> an der Zellmembran; die → <i>Proteine</i> CD55 und CD59 schützen z.B. die roten Blutkörperchen vor vorzeitigem Zerfall

Graft versus
Host-Disease

GvHD; Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung; Reaktion des Transplantats gegen den Empfänger. Das mit einer Fremdspende (z.B. Stammzellen) transplantierte → *Immunsystem* des Spenders kann die Körperzellen des Empfängers als fremd erkennen und angreifen. Man unterscheidet die akute GvHD (Grad 1–4) von der → *chronischen* GvHD (begrenzte und ausgedehnte Form). Die → *akute* Form beobachtet man in den ersten 2-3 Monaten nach Transplantation, später die → *chronische* Form. Die → *chronische* Form geht oft aus der → *akuten* Form hervor, kann aber auch neu auftreten. Symptome können sein: Hautrötung, Juckreiz, Hautabschilferung, Schleimhautentzündungen, Gelbsucht, Durchfall, Bauchschmerzen, Organversagen. Zur Therapie werden → *immunsuppressiv* wirksame Medikamente verabreicht (u.a. → *CsA*, → *ATG*, Kortison).

Granulozyt

Untergruppe der weißen Blutkörperchen. Sie zerstören eindringende Bakterien, welche Krankheiten verursachen können.

Granulozyt,
neutrophiler

Untergruppe der → *Granulozyten* mit wichtiger Funktion in der Abwehr von Bakterien- und Pilzinfektionen

8

Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor	G-CSF; Gentechnologisch herstellbares Medikament, das die Bildung von → <i>Granulozyten</i> fördert und zu einer Ausschwemmung von Stammzellen aus dem Knochenmark in das Blut führt. Er ist relativ gut verträglich, kann aber bei einem kleinen Teil der Patienten vorübergehend zu Fieber und Gliederschmerzen führen.
GvHD	→ <i>Graft-versus-Host-Disease</i>
Hämatom	Bluterguss
Hämatopoese / hämatopoetisch	Blutbildung
Hämoglobin	Hb; Farbstoff der roten Blutkörperchen, der aus dem eisenhaltigen Farbstoff Häm und einem Eiweißanteil, dem Globin besteht; dient der Bindung, dem Transport und der Abgabe von Sauerstoff und Kohlendioxid; Referenzwerte: Frauen 12-16 g/dl bzw. 7,5-9,9 mmol/l, Männer 14-18 g/dl bzw. 8,7-11,2 mmol/l
Hämoglobinurie	Ausscheidung von → <i>Hämoglobin</i> über den Urin, was zur Dunkelfärbung führt; kann bei starker Ausprägung zu einem akuten Nierenversagen führen
Hämolyse / hämolytisch	Zerfall der roten Blutkörperchen
Hämolyse, extravasale	Zerfall der roten Blutkörperchen außerhalb der Blutgefäße
Hämolyse, intravasale	Zerfall der roten Blutkörperchen innerhalb der Blutgefäße
Hämolytische Anämie	→ <i>Anämie, hämolytische</i>
Hämolytische Krise	→ <i>Krise, hämolytische</i>

Haplo-Identität / haploident	Übereinstimmung der → <i>HLA</i> -Merkmale (A, B, C, DRB1, DQB1) von einem der beiden Elternteile
Hb	→ <i>Hämoglobin</i>
Histologie	Gewebelehre; Teilgebiet der Medizin, das die Gewebsstruktur menschlicher Organe im mikroskopischen Bereich erforscht
HLA	→ <i>Human Leucocyte Antigene</i>
Human Leucocyte Antigene	HLA; Menschliches Leukozytenantigen; Eiweißstruktur auf der Oberfläche der meisten Körperzellen. Sie dienen dem → <i>Immunsystem</i> u.a. zur Unterscheidung zwischen „körpereigen“ und „körperfremd“.
HLA-Identität / -ident	komplette Übereinstimmung der 10 wichtigsten → <i>HLA</i> -Merkmale (A, B, C, DRB1, DQB1)
HLA-Kompatibilität / -kompatibel	Da der nicht verwandte Spender nie komplett „identisch“ sein kann, spricht man in diesem Zusammenhang von → <i>HLA</i> -kompatibel.
HLA-System	humanes Leukozyten-Antigen-System; ein für die Immunabwehr wichtiges Regulationssystem des Organismus. Die → <i>HLA-Typisierung</i> ist bei der Vorbereitung der allogenen Transplantation extrem wichtig. Je ähnlicher das → <i>HLA</i> -System von Spender und Empfänger ist, desto niedriger ist das Risiko einer Transplantatabstoßung und → <i>GvHD</i> und desto größer ist die Chance für eine erfolgreiche allogene Stammzelltransplantation.
HLA-Typisierung	Untersuchung der → <i>HLA</i> -Merkmale A, B, C, DRB1 und DQB1 für die Stammzelltransplantation

Hydrierung	therapeutischer Ersatz von Körperflüssigkeitsmangel z.B. bei hohem Blutverlust oder massiven Durchfällen. Um Flüssigkeitsverluste schnell ausgleichen zu können, wird die Substitution meistens als → <i>Infusion</i> durchgeführt.
Hypertonie, arterielle / Hypertonus, arterieller	Bluthochdruck; Krankheitsbild, bei dem der Blutdruck des → <i>arteriellen</i> Gefäßsystems → <i>chronisch</i> erhöht ist. Ein systolischer Blutdruck von mehr als 140 mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck von mehr als 90 mmHg gilt als Hypertonie. Nicht in dieser Definition eingeschlossen sind vorübergehende Blutdruckerhöhungen durch Erkrankung, Medikamente, Schwangerschaft oder bei körperlicher Anstrengung.
Hypertonie, pulmonale	Lungenhochdruck; Merkmal von Krankheiten, die durch einen Anstieg des Blutdrucks im Lungenkreislauf und oft einen zunehmenden Anstieg des Gefäßwiderstands in den Lungen- → <i>arterien</i> gekennzeichnet sind. Die Patienten leiden unter stark eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit, Kreislaufstörungen und Müdigkeit.
Hypoplasie / hypoplastisch	Fehl-/Unterentwicklung des Knochenmarks oder eines Organs
idiopathisch	ohne erkennbare Ursache
Ikterus	Gelbsucht; gelbliche Verfärbung der Haut und Schleimhäute
Immunsuppression / immunsuppressiv	Unterdrückung des → <i>Immunsystems</i>

Immunsystem	Abwehrsystem; System, das den Körper in die Lage versetzt, Infektionen abzuwehren, und das ihn befähigt, zwischen eigenem und fremdem Gewebe zu unterscheiden. Beim Menschen besteht das Immunsystem aus spezialisierten Proteinen (→ <i>Antikörpern</i>), Immunzellen (weißen Blutkörperchen) und Immunorganen. Es ist der Träger der Immunantwort unseres Körpers.
Indikation	Grund, eine medizinische Maßnahme durchzuführen
Infusion	Verabreichung einer Flüssigkeit über die → <i>Vene</i>
intravasal	innerhalb der Blutgefäße
intravenös	i.v.; Injektion eines Medikaments in eine → <i>Vene</i> hinein
Inzidenz	Häufigkeit der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr
i.v.	→ <i>intravenös</i>
Jamshidi-Nadel	Stanznadel für die <i>Knochenmarkbiopsie</i>
Klon	Gesamtheit der Zellen, die alle von einer einzigen Mutterzelle abstammen und somit alle dieselben Eigenschaften haben
Knochenmarkaspiration	Ansaugen von Zellen und Markbröckeln aus dem Knochenmark, meist aus dem Beckenkamm, mittels einer Hohlnadel
Knochenmarkbiopsie	Entnahme einer Gewebeprobe aus dem Knochenmark, meist aus dem Beckenkamm, mittels einer Stanze. Bei dieser Methode können noch genauere Untersuchungen durchgeführt werden als bei einer → <i>Knochenmarkaspiration</i> , da zusätzlich der Knochenstanzzyylinder gewonnen wird.

Knochenmark-hyperplasie	Knochenmark mit zu vielen Zellen
Knochenmark-hypoplasie	Knochenmark mit zu wenig Zellen
Knochenmark-insuffizienz	verminderte Produktion von Blutzellen im Knochenmark
Knochenmark-punktion	Einstechen mit einer Hohlnadel durch den Knochen bis in das Knochenmark, meist am Beckenkamm, zur Entnahme von Untersuchungsmaterial; kann als → <i>Knochenmark-aspiration</i> oder → <i>Knochenmarkbiopsie</i> ausgeführt werden.
Komplement-kaskade	nach Aktivierung des → <i>Komplementsystems</i> erfolgt ein kaskadenartiger Ablauf zur Immunabwehr
Komplementsystem	Sammlung von Plasma- → <i>proteinen</i> zur Immunabwehr von Mikroorganismen
komplette Remission	→ <i>Remission, komplette</i>
Konditionierung	Vorbereitung eines Patienten auf die Stammzelltransplantation in Form einer hochdosierten Chemotherapie (Hochdosis-therapie) und ggf. Ganzkörperbestrahlung. Dabei muss das → <i>Immunsystem</i> des Empfängers so stark unterdrückt werden, dass das Transplantat des Spenders ohne Abstoßungsrisiken anwachsen kann.
Kontraindikation	Gegenanzeige; Grund, der gegen die Durchführung einer Behandlungsmaßnahme spricht

Kreatinin	stickstoffhaltiges Stoffwechselendprodukt, das über die Nieren ausgeschieden wird. Ein erhöhter Kreatininspiegel im Blut zeigt eine gestörte Nierenfunktion an.
Krise, hämolytische	plötzlich eintretende, massive Hämolyse. Mögliche Anzeichen sind Fieber, Schüttelfrost, Kreislaufstörungen bis zum Kollaps, Bauch-, Rücken- und Kopfschmerzen, dunkelgefärbter Urin und später die Gelbfärbung der Haut.
kurativ	heilend, auf Heilung ausgerichtet
Laktatdehydrogenase	> <i>LDH</i> ; Marker im Blut, der auf einen Zellschaden hinweist
LDH	→ <i>Laktatdehydrogenase</i>
Leukozyt, Leuko	weißes Blutkörperchen. In Form und Funktion sehr unterschiedliche Zellen. Die Leukozyten sind für die Abwehr von Krankheitserregern und die Beseitigung von Trümmern zuständig, die durch den Zerfall von Körperzellen anfallen.
Leukozytopenie	Mangel an weißen Blutkörperchen
Lymphozyt	Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die bei der Abwehr von Krankheiten und Fremdstoffen mitwirken
maligne	bösartig; charakterisiert ein abnormes Wachsen der Zellen

Meningokokken	Bakterien, die den Nasen-Rachen-Raum besiedeln und zu schweren Krankheiten, z.B. Hirnhautentzündung, führen können; werden durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch beispielsweise beim Anhusten, Niesen oder Küssen übertragen. Es sind 13 Meningokokken-Gruppen bekannt (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W-135, X, Y und Z), in Deutschland wird bei Meningokokken-Infektionen am häufigsten Gruppe B nachgewiesen. Meist sind Kleinkinder/Säuglinge betroffen. Da die Todesrate bis zu 10 % beträgt, ist eine frühe Antibiotikatherapie entscheidend. Eine Impfung ist möglich gegen Meningokokken der Gruppen A, B, C, W-135 und Y.
Monotherapie	medikamentöse Therapie mit nur einem Wirkstoff
Morbidität	Krankheitshäufigkeit; Beschwerden und Komplikationen durch eine Krankheit oder unter Therapie
Mortalität	Sterblichkeit
Mutation	Veränderung des Erbmaterials (Gen)
Neutropenie	Mangel an → <i>neutrophilen Granulozyten</i>
Neutrophiler / neutrophiler Granulozyt	→ <i>Granulozyt, neutrophiler</i>
Panzytopenie	→ <i>Trizytopenie</i>
partielle Remission	→ <i>Remission, partielle</i>
Pathogenese	Entstehung und Entwicklung einer Erkrankung

PBSC / PBSZ	→ <i>periphere</i> Blutstammzellen, aus dem Englischen: peripheral blood stem cells
Peripherie / peripher	Bereich außerhalb eines Zentrums oder der Entstehung; peripheres Blut ist zirkulierendes Blut
Petechie	winzige, lokalisierte, rote, punktförmige Einblutungen aus kleinen Blutgefäßen dicht unter der Haut. Sie sind häufig durch einen Mangel an Blutplättchen (→ <i>Thrombozyten</i>) bedingt.
Pneumocystis jirovecii	verbreiteter Pilzerreger, der insbesondere bei immungeschwächten Personen eine Lungenentzündung hervorrufen kann
PNH-Klon	sämtliche Blutzellen, die von der PNH-typischen → <i>Mutation</i> betroffen sind; die Größe des PNH-Klons ist ein Maß für die Ausprägung der Erkrankung
PR	→ <i>Remission, partielle</i>
Progression	Fortschreiten der Erkrankung
Prophylaxe / prophylaktisch	Vorbeugung bzw. Vorsorge
Protein	Eiweiß; wird aus Aminosäuren zusammengesetzt
Pulmonale Hypertonie	→ <i>Hypertonie, pulmonale</i>
refraktär	Eine Erkrankung ist therapierefraktär, wenn sie auf die Therapie nicht anspricht.

Remission	Abnahme oder Verschwinden der Symptome einer Erkrankung, jedoch ohne zwangsläufiges Erreichen einer Heilung. Unterschieden wird darüber hinaus zwischen Voll- (→ <i>komplette</i>) und Teil- (→ <i>partielle</i>) <i>Remission</i> .
Remission, komplette	CR (engl.: complete remission); vollständige Remission; komplette Rückbildung der Erkrankungszeichen
Remission, partielle	PR (engl.: partial remission); teilweise Remission; Rückgang der Krankheitszeichen um mindestens 50 %
renal	die Niere betreffend
Retikulozyt	junges, noch nicht voll ausgereiftes Blutkörperchen als Vorläufer der → <i>Erythrozyten</i>
Rezidiv	Wiederauftreten der Erkrankung nach einer beschwerde- und symptomfreien Zeit
Sklera	weiße Augenhaut, umschließt das Auge vollständig und schützt es
Sklerenikterus	gelbliche Verfärbung der weißen Augenhaut
somatisch	den Körper betreffend
Sonografie	Echografie, Ultraschall; bildgebende Untersuchungsmethode

Splenomegalie	Vergrößerung der Milz über ihre normalen Maße hinaus z.B. bei Leukämien und Lymphomen, Infektionen mit Bakterien oder Viren, rheumatischen Erkrankungen, Speicherkrankheiten. Eine vergrößerte Milz kann Blutzellen einlagern und einen allgemeinen Mangel an Blutzellen (→ <i>Panzytopenie</i>) verursachen. Die Therapie der Splenomegalie erfolgt durch die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung. In seltenen Fällen muss die vergrößerte Milz chirurgisch entfernt werden.
supportiv	unterstützend
Tachykardie	Herzrasen; beschleunigter Puls über 100 Schläge pro Minute bei Erwachsenen
Talspiegel	Konzentration eines Wirkstoffs im Blut/Serum, gemessen zum Zeitpunkt unmittelbar vor der folgenden regulären Einnahme
Telomer	Enden von Chromosomen, die sich bei jeder Zellteilung verkürzen
Telomeropathie	Erkrankung, bei der die → <i>Telomere</i> verkürzt sind
Thorax	Brustkorb, Brustraum
Thromboembolie / thromboembolisch	ein in die Blutbahn verschlepptes Blutgerinnsel; führt zum Verschluss des betroffenen Blutgefäßes, welches dann entsprechende Organe nicht mehr versorgen kann
Thrombophilie	→ <i>Thromboseneigung</i>

Thrombopoetin	Hormon zur Anregung des Wachstums der → <i>Thrombozyten</i>
Thrombose	Gefäßerkrankung, bei der sich ein Blutgerinnsel in einem Blutgefäß bildet; kann in allen Gefäßen auftreten, am häufigsten in → <i>Venen</i> , speziell in den tiefen Beinvenen
Thrombozyt / Thrombo	Blutplättchen; kleinste Form der Blutkörperchen, deren Hauptaufgabe in der Aufrechterhaltung der Blutgerinnung liegt.
Thrombozytenkonzentrat	TK; Blut mit konzentrierten Blutplättchen, das von einem Blutspender stammt
Thrombozytopenie	Mangel an Blutplättchen
TK	→ <i>Thrombozytenkonzentrat</i>
Toxizität / toxisch	Giftigkeit
Transfusion / transfundieren	Übertragung von Blut oder Blutbestandteilen
Tremor	Zittern
Trizytopenie	Panzytopenie; Mangel an Blutzellen aller drei Zellreihen (→ <i>Erythrozyten</i> , → <i>Leukozyten</i> , → <i>Thrombozyten</i>)
Vene	Blutgefäß, das zum Herz hinführt und in dem sauerstoffarmes Blut transportiert wird (Ausnahme: <i>Lungenvene</i>)
Zellularität	Zellgehalt im Knochenmarkausstrich
Zweitlinientherapie	nach Versagen oder Unverträglichkeit der → <i>Erstlinientherapie</i> durchgeführte Behandlung gemäß einer Leitlinie

Zytogenetik / zytogenetisch	Teilgebiet der Genetik, in dem mikroskopisch die Zahl und der Aufbau der Chromosomen einer sich teilenden Zelle untersucht werden
Zytologie / zytologisch	Zellenlehre, das Gebiet der allgemeinen Biologie, das den Bau und die Funktionen der Zelle erforscht
Zytopenie	Zellzahlverminderung im Blut, z.B. → <i>Erythro-</i> , → <i>Leuko-</i> , Granulo-, Lympho- oder → <i>Thrombozytopenie</i>

9

Quellen & Bildnachweise

Quellenangaben:

Bertz H, Finke J. Aplastische Anämien. In: Berger DP, Mertelsmann R (Hrsg.) Rotes Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie. 6., überarbeitete Aufl., ecomed MEDIZIN 2017

Hubert Schrezenmeier, Tim Henrik Brümmendorf, Hans Joachim Deeg, Britta Höchsmann, Sigrid Machherndl-Spandl, Jens Panse, Jakob Passweg, Alexander Röth, Jörg Schubert, Bernhard Wörmann. Aplastische Anämie. Stand November 2022. Leitlinien Onkopedia, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/aplastische-anaemie/@@view/html/index.html>

Jörg Schubert, Peter Bettelheim, Tim Henrik Brümmendorf, Britta Höchsmann, Jens Panse, Alexander Röth, Hubert Schrezenmeier, Georg Stüssi. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Stand Juni 2023. Leitlinien Onkopedia, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@view/html/index.html>

Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD), Fragen & Antworten. <https://www.zkrd.de/fragen-antworten/>

Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe (Hrsg.). Kleines Wörterbuch für Leukämie- und Lymphompatienten. 7., überarbeitete Aufl., Bonn Februar 2019
https://www.leukaemie-hilfe.de/fileadmin/user_upload/dlh-broschueren/DLH_Glossar_2019_Web.pdf

Vielen Dank an die Stiftung Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe für die Erlaubnis, Auszüge aus dem Wörterbuch nutzen zu dürfen.

Verwendete Bilder:

Broschüre Außenseite: stock.adobe.com, Orawan

S. 6: Kapitelbild Knochenmark: Rainer Göbel

S. 12: Kapitelbild AA: fotolia.de (by Adobe), psdesign1, peter-schreiber.media

S. 20: Abbildung AA-/gesundes Knochenmark: Universitätsklinikum Essen

S. 40: Kapitelbild PNH: fotolia.de (by Adobe), psdesign1, peter-schreiber.media

S. 62: Kapitelbild Studien: stock.adobe.com, Alexander Raths

S. 66: Kapitelbild spezialisierte Ärzte und Zentren: fotolia.de (by Adobe), Robert Kneschke

S. 72: Kapitelbild Erfahrungsberichte: stock.adobe.com, Antonio-guillem



Aplastische Anämie & PNH e.V.
Postfach 52 03 25
12593 Berlin

☎ +49 30 549 09 40 80
🖨 +49 30 549 09 40 89
✉ info@aa-pnh.org
🏠 www.aa-pnh.org

Bankverbindung:
IBAN: DE97 7005 4306 0055 1186 99
BIC: BYLA DE M1 WOR
Sparkasse Bad Tölz-Wolfratshausen

www.aa-pnh.org

