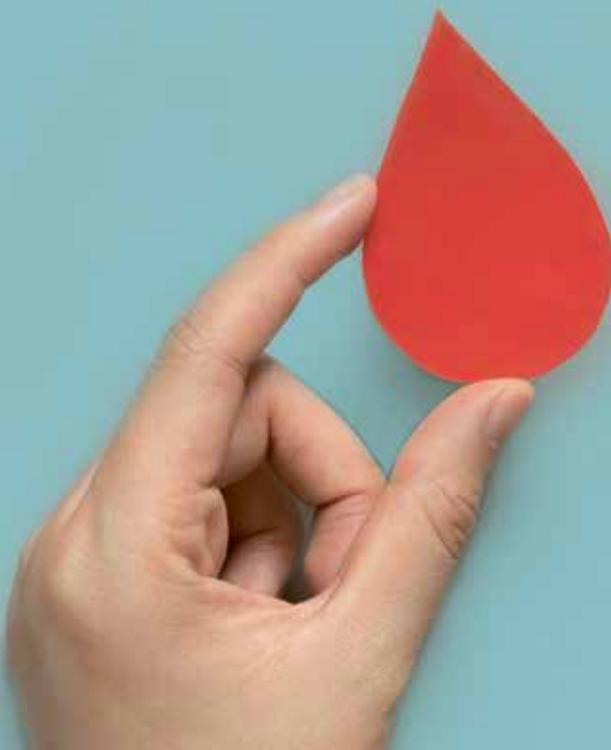




APLASTISCHE ANÄMIE (AA)

PAROXYSMALE NÄCHTLICHE  
HÄMOGLOBINURIE (PNH)



Gib  
niemals  
auf!

Informationen für Patienten & Angehörige



**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

**Lektorat:**

Dr. rer. nat. Michael Schwendler

4. Auflage (September 2021)

Grafische Gestaltung: Denise und Florian Malecki, degagee.de

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



# Inhalt

<b>1</b>	<b>Vorwort</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Knochenmark</b>	<b>6</b>
2.1	Funktion des Knochenmarks	8
2.2	Knochenmark-Stammzellen und ihre Umgebung	10
2.3	Funktionsstörungen des Knochenmarks (Knochenmarkinsuffizienz)	11
<b>3</b>	<b>Aplastische Anämie (AA)</b>	<b>12</b>
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	15
3.2	Symptome der AA	16
3.2.1	Blutarmut (Anämie)	16
3.2.2	Verstärkte Infektanfälligkeit	17
3.2.3	Blutungen	17
3.3	Diagnostik der AA	18
3.4	Klinischer Verlauf der AA	21
3.5	Therapie der AA	22
3.5.1	Übersicht	22
3.5.2	Immunsuppressive Therapie (IST)	24
3.5.3	Allogene Transplantation	28
3.5.4	Weitere Therapieoptionen	31
3.5.5	Unterstützende (Supportive) Therapie	33
3.6	Prognose	39
3.7	Register	40

<b>4</b>	<b>Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)</b>	<b>42</b>
4.1	Was ist eine PNH?	44
4.1.1	Allgemeines	44
4.1.2	Vorkommen (Epidemiologie)	44
4.1.3	Entstehung (Pathogenese)	44
4.2	Symptome der PNH	46
4.2.1	Verminderte Zellzahlen (Zytopenien)	46
4.2.2	Auswirkungen der Hämolyse	47
4.2.3	Erschöpfung (Fatigue)	48
4.2.4	Thromboseneigung (Thrombophilie)	48
4.3	Diagnostik der PNH	49
4.4	Klinischer Verlauf der PNH	51
4.4.1	Allgemeines	51
4.4.2	Blutgerinnsel (Thrombosen/Thromboembolien)	51
4.4.3	Nierenfunktionsstörung	52
4.4.4	Verminderung von Zellzahlen (Zytopenien)	53
4.5	Therapie der PNH	53
4.5.1	Übersicht	53
4.5.2	Spezifische Therapie der PNH	55
4.5.3	Symptomatische Therapie	59
4.5.4	Heilung der PNH	62
4.5.5	Ausblick	63
4.6	Prognose	63
4.7	Kinderwunsch/Schwangerschaft	63
4.8	Register	64
<b>5</b>	<b>Studien</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>Spezialisierte Ärzte und Zentren</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>Erfahrungsberichte</b>	<b>76</b>
<b>8</b>	<b>Glossar</b>	<b>84</b>
<b>9</b>	<b>Quellen &amp; Bildnachweise</b>	<b>104</b>



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

# 1

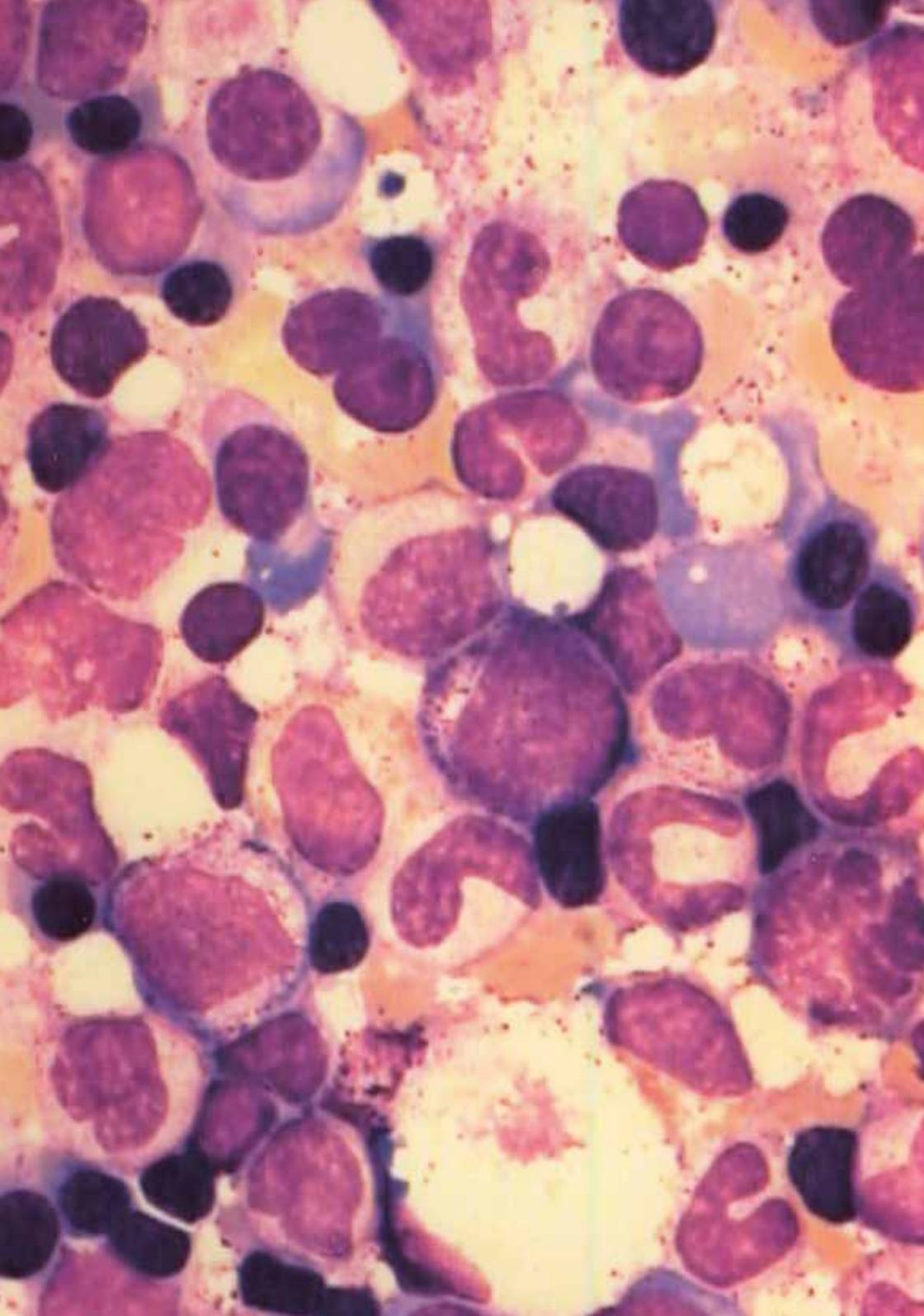
## Vorwort

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

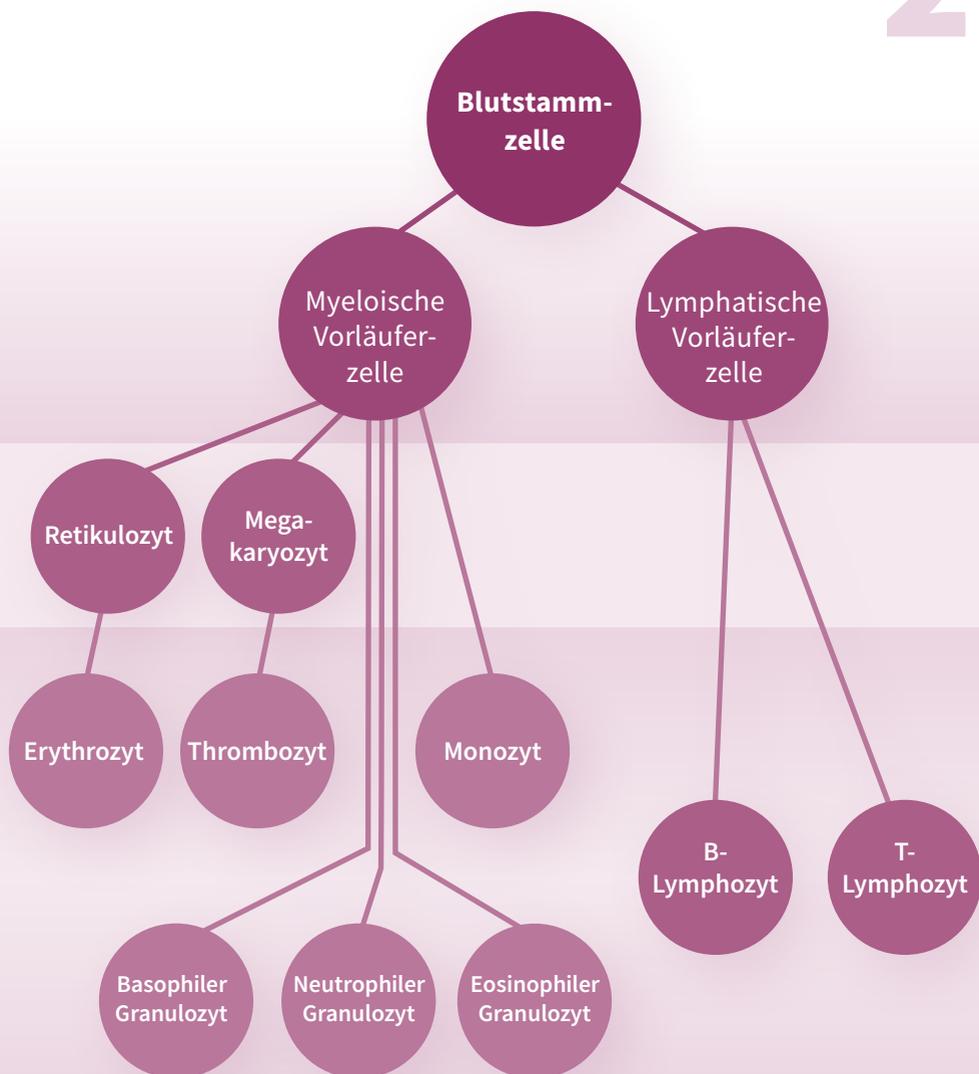


Im Inneren der flachen Knochen befindet sich das Knochenmark, in dem sämtliche Blutzellen hergestellt werden. Man unterscheidet die drei Zellreihen **rote Blutkörperchen** (*Erythrozyten*), **weiße Blutkörperchen** (*Leukozyten*) und **Blutplättchen** (*Thrombozyten*).

- 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

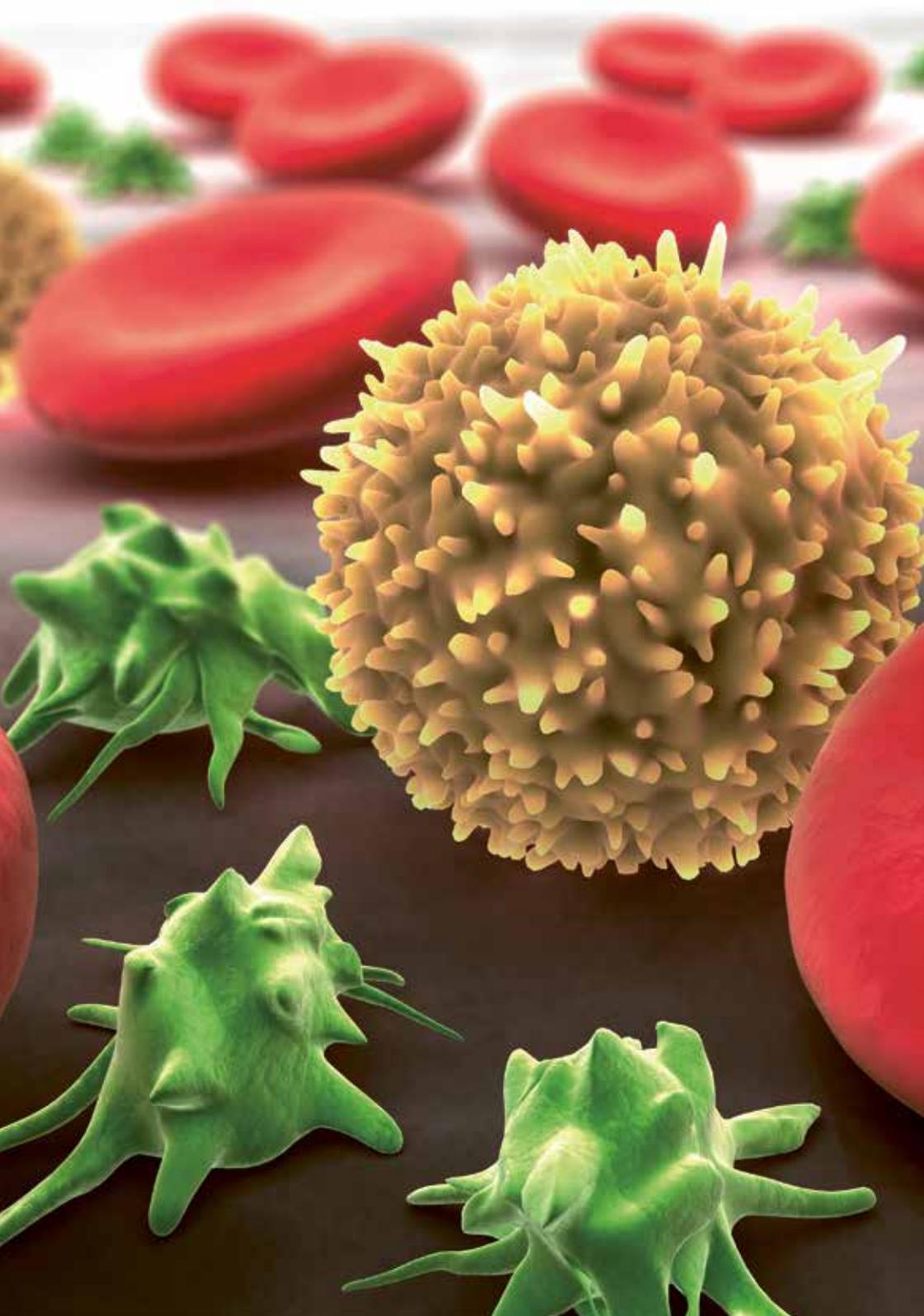
## 2.2 Knochenmark-Stammzellen und ihre Umgebung

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 Zeitpunkt des Auftretens einer Aplastischen Anämie im Hinblick auf das Lebensalter unterscheidet man angeborene (z.B. *Diamond-Blackfan-* oder *Fanconi-Anämien*) von erworbenen Formen. Letztere können in jedem Lebensalter auftreten.



### 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 eine Unterart der *Lymphozyten* des eigenen *Immunsystems* Zellen im Knochenmark an und verhindert durch diesen Autoimmunprozess die Bildung neuer Blutzellen.

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

einigen Fällen vermutet man Arzneistoffe, giftige (*toxische*) Stoffe oder eine Virusinfektion als Ursache.

### 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 Blutausschlag.
- Es gibt keinen Anhalt für eine Bindegewebs(neu-)bildung im Knochenmark (*Fibrose*) bzw. einen Knochenmarkbefall durch bösartige (*maligne*) oder knochenmarkfremde Zellen.
- Es wurde kürzlich keine Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt, die eine Störung der Knochenmarkfunktion (*Knochenmarkinsuffizienz*) erklären könnte.
- Zusätzlich dürfen keine bedeutenden Zellveränderungen (*Dysplasien*) der Blutbildung (*Hämatopoese*) vorliegen.

Die Unterteilung der Aplastischen Anämie erfolgt anhand der Blutwerte (→ Abbildung 2 auf der nächsten Seite) in **nicht schwere, schwere** und **sehr schwere Aplastische Anämie** und ist von entscheidender Bedeutung für Prognose und Therapie.

# 3

		Neutrophile Granulozyten	Thrombozyten	Retikulozyten
<b>nSAA</b>	<b>nicht schwere Aplastische Anämie</b> = nSAA („non-severe AA“)	< 1,0 G/l	< 50 G/l	< 20 G/l
<b>SAA</b>	<b>schwere Aplastische Anämie</b> = SAA („severe AA“)	< 0,5 G/l	< 20 G/l	< 20 G/l
<b>vSAA</b>	<b>sehr schwere Aplastische Anämie</b> = vSAA („very severe AA“)	< 0,2 G/l *	< 20 G/l	< 20 G/l

↑ *Abbildung 2: 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.*

## 3.2 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-Diagnostik (ein *PNH-Klon* 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
  - › 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
  - Bei Verdacht auf ein „angeborenes“ *Knochenmarkinsuffizienz-Syndrom* weiterführende Diagnostik, z.B. Chromosomenbruchanalyse bei Verdacht auf *Fanconi-Anämie*, *Telomerlängenbestimmung* bei Verdacht auf eine *Telomeropathie*, 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). Dieser ist ca. 1,5 cm lang bei einem Durchmesser von 2-3 mm und wird mikroskopisch untersucht und beurteilt (*Histologie*).

# 3

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).

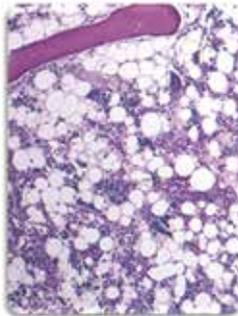
Zusätzlich können an den Knochenmarkzellen genetische Untersuchungen durchgeführt werden, deren Ergebnisse z.B. die Unterscheidung von anderen Erkrankungen erleichtern können.

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 3: 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 bei guter körperlicher Verfassung sind, ist es sinnvoll, direkt bei Diagnosestellung eine sogenannte *HLA-Typisierung* des Patienten durchzuführen. Sind Geschwister vorhanden, können sie 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.

# 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
- Übergang (*Progression*) einer nSAA in eine SAA

Bei nSAA kann man meist zunächst abwarten, ohne eine intensive Therapie durchzuführen.

Während es vor einigen Jahrzehnten kaum eine Aussicht auf Heilung oder langfristige Besserung gab, gibt es heute vielversprechende Optionen. 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 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.

## Behandlungsschema Aplastische Anämie

(vSAA, SAA, therapiebedürftige nSAA, keine Telomeropathie)



↑ *Abbildung 4: 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

Besteht eine Therapie*indikation*, sollte die Behandlung möglichst 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 4 (siehe vorherige Seite) dargestellt.

## 3.5.2 Immunsuppressive Therapie (IST)

### **Antithymozytenglobulin (ATG) und Ciclosporin (CsA)**

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

- Patienten mit vSAA oder SAA > 40-50 Jahre
- Patienten ohne *HLA-identen* (Geschwister-)Spender
- Patienten mit nSAA 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. Als häufigste Komplikationen können Fieber oder allergische Reaktionen und selten auch Infektionen auftreten.

Zur Unterdrückung von akuten Nebenwirkungen des *ATG* wird zusätzlich für eine kurze Zeit ein Kortisonpräparat, z.B. Prednison oder Prednisolon, verabreicht.

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 eine Mindestkonzentration von 100–200 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 oder Zittern (*Tremor*).

*CsA* wird als Kapsel oder Saft für mindestens 12 Monate eingenommen. 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

# 3

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. In den meisten Fällen lässt sich eine vollständige Normalisierung der Blutwerte nicht erreichen. Bei fehlendem Ansprechen kann eine Wiederholung der *immunsuppressiven* Therapie nach 4-6 Monaten erwogen werden.

Das Risiko für einen Rückfall der Erkrankung (*Rezidiv*) lag früher bei ca. 35 %, als das langsame CsA-Ausschleichen noch nicht üblich war. Unter sehr langsamer CsA-Reduktion ist das Rückfallrisiko geringer. Bei einem *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).

- Aktuelle Daten zeigen, dass von Pferden gewonnenes Serum (Pferde-ATG, hATG) deutlich besser wirkt als Kaninchen-ATG (rATG). Allerdings ist das einzige zugelassene Pferde-ATG (hATG)-Präparat (Lymphoglobulin®) im Jahr 2007 in der EU vom Markt genommen worden, sodass das Medikament derzeit aus dem Nicht-EU-Ausland importiert werden muss. Aufgrund der fehlenden Zulassung in der EU ist es ratsam, die Kostenübernahme im Vorfeld mit der jeweiligen Krankenkasse zu klären. Eine Neuzulassung von Pferde-ATG in der EU wurde von dem Hersteller beantragt, die Genehmigung ist derzeit nicht absehbar.

### **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 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 18 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 gemacht 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, sodass diese zunehmend angewandt wird, insbesondere bei Patienten bis 40 Jahre, die nicht auf eine *immunsuppressive* Behandlung ansprechen.

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.

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 vom Verfahren der Gewinnung der Stammzellen werden diese gereinigt und auf Infektionserreger untersucht. Anschließend erhält der Patient die gesunden Stammzellen. Die Transplantation selbst verläuft wie eine *Bluttransfusion*. Wenn alles gut geht, „wachsen“ die Spenderstammzellen an und führen zu einer normalen Knochenmarkfunktion und Blutbildung. Für eine Transplantation ist ein stationärer Aufenthalt von mindestens 4 Wochen erforderlich.

# 3

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.

Danazol, eine synthetische Variante des männlichen Sexualhormons Testosteron, kann möglicherweise eine Verlängerung der *Telomere* bewirken, sodass eine Verbesserung der Symptome eintreten kann bis hin zu einer normalen Blutbildung.

#### **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.

Eltrombopag wirkt auf die Steuerung der Blutstammzell- und *Thrombozyten*bildung ein. Das Medikament aktiviert das *Thrombopoetin*, das die Bildung der *Thrombozyten* und des Bluts (*Hämatopoese*) steuert. Die Startdosis beträgt 50 mg/Tag (Höchstdosis 150 mg/Tag). In der Zulassungsstudie konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Eltrom-

# 3

bopag bei einigen Patienten sowohl eine Verbesserung der *Thrombozyten-* als auch der *Erythrozyten-* und *Neutrophilen*werte zu verzeichnen war. Unter Eltrombopag kam es zu einer Verbesserung bzw. Normalisierung der Knochenmarkzellularität.

Bei Patienten mit zuvor regelmäßigem *Transfusions*bedarf verlängerte sich die Anzahl der Tage bis zur nächsten *Transfusion* bzw. sie wurden *transfusionsunabhängig*. Aufgrund sehr guter Ansprechraten in klinischen Studien wurde Eltrombopag in den USA bereits in Kombination mit hATG und CsA für die *Erstlinientherapie* der Aplastischen Anämie zugelassen. Eine Zulassung für die EU wurde ebenfalls beantragt.

## **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

#### 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).

- Hierfür 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.

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-negativ* Konzentrate gegeben werden.

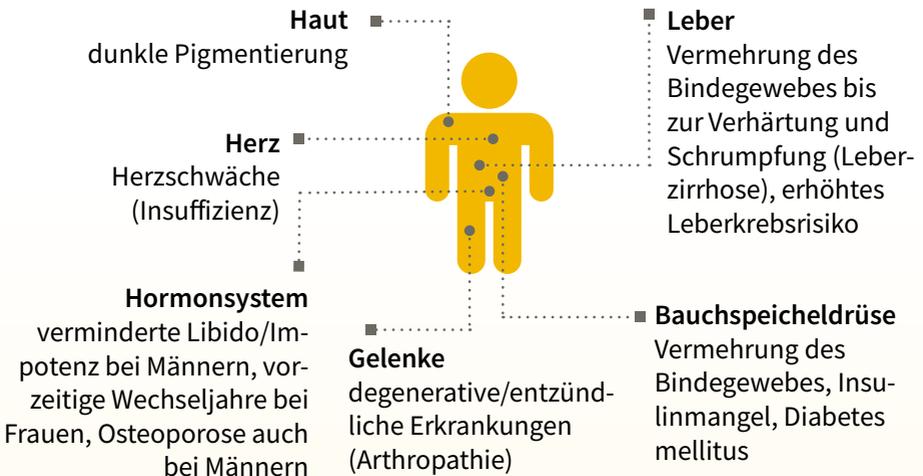
# 3

Generell sollten *Erythrozytenkonzentrate* zurückhaltend eingesetzt werden, da sie zu einer Überladung des Körpers mit Eisen führen können.

## **Indikationen für eine Transfusion 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* (< 7 g/dl)

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 5) und



↑ Abbildung 5: Komplikationen einer Eisenüberladung

kann sie schädigen. Besonders gefährdet sind Patienten mit Aplastischer Anämie oder Myelodysplastischem Syndrom (MDS), 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 mindestens 6 Monate nach Einleitung der *Immunsuppression* 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 Serum*ferritin* dauerhaft unter 500 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.

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

# 3

## Infektionen

Bei fieberhaften Infektionen sollte möglichst 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. **Außerdem sollten bei erniedrigter Granulozyten-/Neutrophilenzahl (< 0,5/nl) verschiedene Verhaltensmaßnahmen beachtet werden:**

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

- 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](http://www.leukaemie-hilfe.de/infothek/eigene-publikationen/informationbroschueren)

## Blutungen

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 *Thrombozytenkonzentrate* auch vorbeugend gegeben werden. Die Lebensspanne von Blutplättchen beträgt nur wenige Tage. Bei einer sehr geringen bis fehlenden Produktion von *Thrombozyten* im Knochenmark kann die Gabe von *Thrombozytenkonzentraten* daher mehrmals pro Woche nötig sein.

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

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

# 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 *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 verletzungsgefährliche 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 Jahren gegenüber Patienten über 40 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) am 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](mailto:alexander.roeth@uk-essen.de)

### **Patienten mit einer *Telomeropathie***

können in das *Telomeropathie*-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**

→ [tbruemmendorf@ukaachen.de](mailto:tbruemmendorf@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, erworbene und lebensbedrohliche Erkrankung. Ihr liegt ein 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 ist jedoch davon auszugehen, 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 (*Erythrozytenkonzentraten*) 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*).

### 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*).

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 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 und einer Engstellung von Gefäßen.

#### **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*). Vermutlich werden die Blutplättchen durch den NO-Mangel aktiviert und verursachen so auf unnatürliche Weise Gerinnsel. Sie können in den verschiedensten Stellen des Körpers, u.a. 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 *hämolytischer Krisen* ist erhöht. In diesen Phasen werden häufig *Erythrozytenkonzentrate* 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 geringe 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 weitere Abklärung von möglichen Organschäden durch eine mögliche Eisenüberladung
- *BNP*-Wert im Blutserum zur Einschätzung der Funktion der rechten Herzkammer
- Funktionsdiagnostik
  - Ultraschall des Bauchraums (*Abdomen*)
  - Lungenfunktion
  - EKG

Eine Knochenmarkdiagnostik mit *Zytologie*, *Zyto-genetik* 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 Knochenmarkversagenssyndroms 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 sowie die Festlegung und Kontrolle der Therapie wichtig.

## 4.4 Klinischer Verlauf der PNH

### 4.4.1 Allgemeines

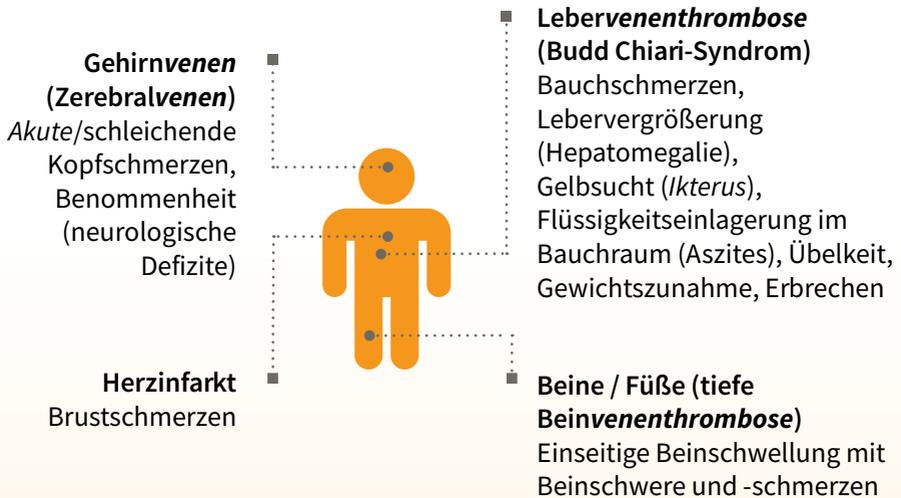
Die Beschwerden und Probleme der PNH können sehr unterschiedlich sein und zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die oben genannten Symptome führen. Durch die beschriebenen Mechanismen der Erkrankung kann es u.a. zu einem Bluthochdruck, einem Hochdruck im Lungenkreislauf (*pulmonale Hypertonie*) 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 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 6: 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 Letzteres wird die *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.

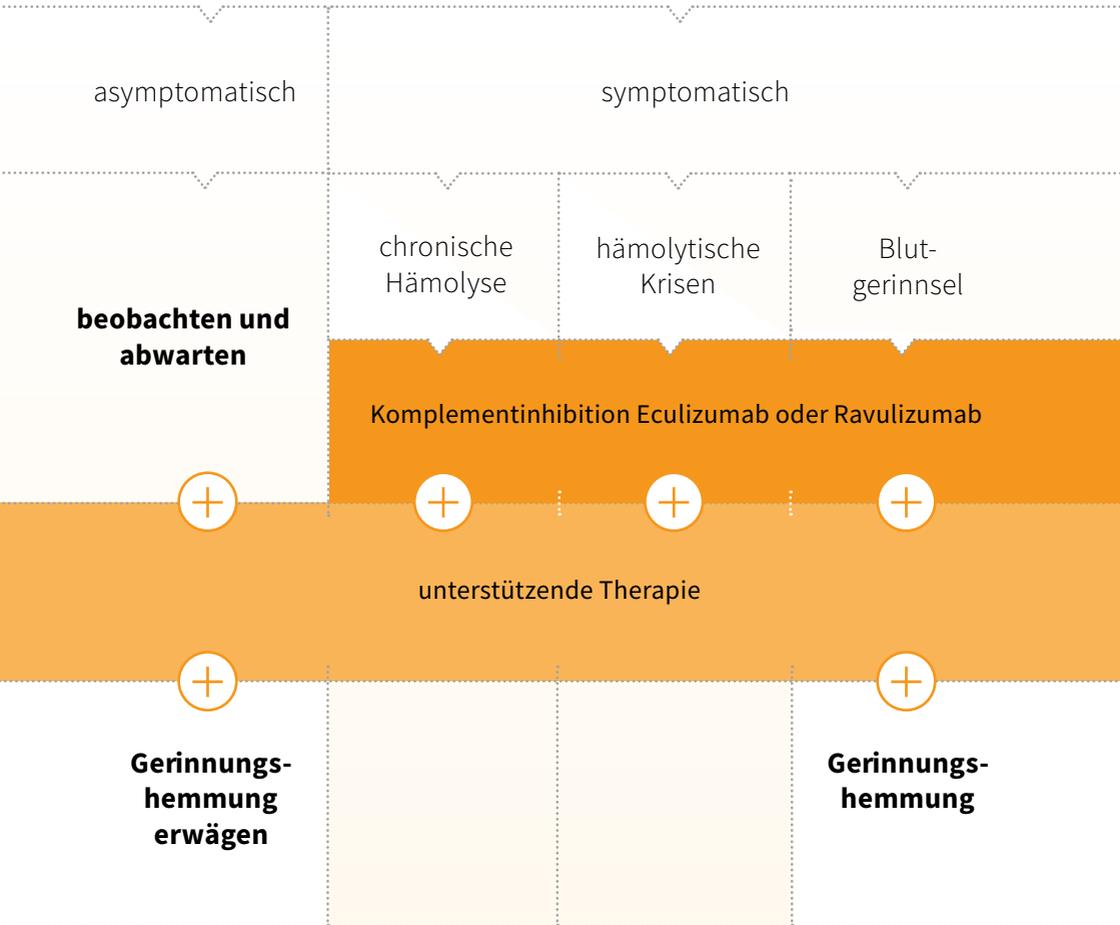
### 4.5 Therapie der PNH

#### 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*), fälschlicherweise Blutverdünnung genannt, können erwogen werden. Bei der symptomatischen PNH hängt die Behandlungsform u.a. von der Schwere der Blutzerstörung (*Hämolyse*) und dem Vorliegen von Blutgerinnseln ab.

# 4

## Behandlungsschema Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)



↑ Abbildung 7: Quelle <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-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.

Seit 2007 gab es für die PNH-Therapie lediglich den Antikörper Eculizumab (Soliris®), der alle zwei Wochen infundiert werden muss. Im Juli 2019 erfolgte die Zulassung für Ravulizumab (Ultomiris®) in der EU, das eine Weiterentwicklung von Eculizumab ist. Der neue Antikörper wird alle acht Wochen als Infusion verabreicht und ist einer Studie zufolge ebenso wirksam und verträglich wie die bisherige Standardtherapie.

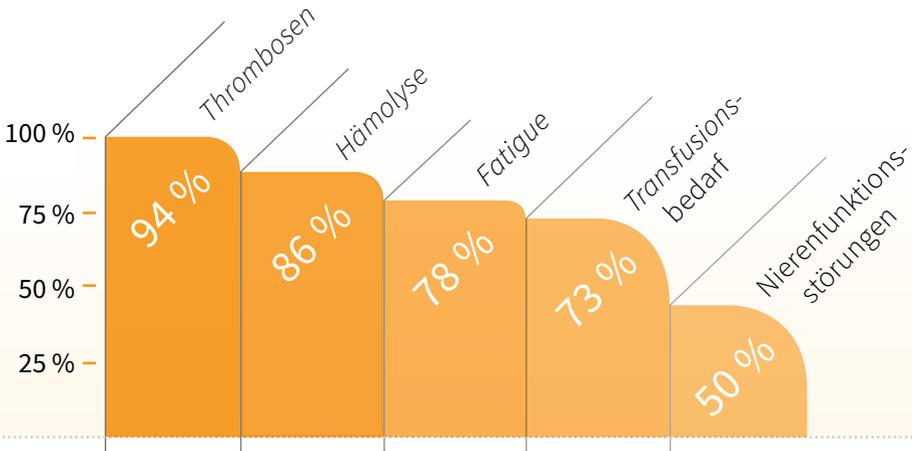
Die folgende Beschreibung bezieht sich auf Eculizumab, über das Studiendaten für einen wesentlich längeren Zeitraum vorliegen. Die Angaben zu Funktion, Vorsichtsmaßnahmen und Verhaltensempfehlungen gelten bei einer Therapie mit Ravulizumab analog!

Eculizumab blockiert die Aktivität des Proteins C5 des *Komplementsystems*. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Eculizumab durch diese Blockade die Auflösung der roten Blutkörperchen in den Blutgefäßen (*intravasale Hämolyse*) stark reduziert.

Es zeigte sich eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität bei den mit Eculizumab 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. Als weitere Folge der verringerten Auflösung der roten Blutkörperchen kam es zu einer deutlichen Abnahme

# 4

## Verbesserung der PNH-Komplikationen



↑ Abbildung 8: 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).

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

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

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

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



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

eine bakterielle Hirnhautentzündung verursachen können. Daher ist unter einer Therapie mit Eculizumab zwingend eine Schutzimpfung gegen *Meningokokken* notwendig. Es wird empfohlen, mit zwei verschiedenen Impfstoffen (Menveo®/Nimenrix® und Bexsero®/Trumenba®) möglichst viele der *Meningokokken*stämme (A, C, W135, Y zu Therapiebeginn und B unter laufender Therapie) abzudecken, wobei trotzdem kein 100%iger Schutz erreicht wird. Diese Schutzimpfungen sollten alle drei Jahre aufgefrischt werden.

In Studien war auffällig, dass PNH-Patienten nach den ersten Gaben der Eculizumab-Dosen verstärkt über Kopfschmerzen klagten. Dies ist ein Zeichen für die 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 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 *Erythrozyten* ist also ein Zeichen für eine wirksame Therapie. Das Einhalten des regelmäßigen Therapieintervalls (alle 14±2 Tage) 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 Eisen über den Urin ausgeschieden. Durch den Wegfall dieses *chronischen* Verlusts an Eisen über die Niere beobachtet man bei einigen PNH-Patienten unter einer Eculizumab-Therapie einen Anstieg der Eisenspeicher. Diese sollten daher regelmäßig, insbesondere bei begleitender 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 des Zellerfalls innerhalb der Blutgefäße (*intravasale Hämolyse*) durch Eculizumab findet ein geringgradiger Abbau der krankhaft veränderten roten Blutkörperchen außerhalb der Gefäße (*extravasale Hämolyse*) statt. Dies kann in einer speziellen Blutuntersuchung (*Coombs-Test*) nachgewiesen werden.

### 4.5.3 Symptomatische Therapie

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

Bei *Anämie*-Symptomen können *Erythrozytenkonzentrate* verabreicht werden. Auch wenn durch die *Transfusion* geringe Mengen an *Komplementfaktoren* 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

# 4

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 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-Therapie ist eine vorbeugende Gerinnungshemmung nicht notwendig.
- Sollte vor einer Eculizumab-Therapie eine vorbeugende Gerinnungshemmung begonnen worden sein, kann erwogen werden, diese nach der Normalisierung der *hämolytischen* Aktivität während der Eculizumab-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 (> 4 Stunden) Bus- oder Flugreisen sollte in Abhängigkeit von den aktuellen *Thrombozyten*werten vorbeugend eine Gerinnungshemmung 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.
- Bei einer *hämolytischen Krise* soll eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (*Hydrierung*) erfolgen. Ggf. sind eine antiinfektive Therapie, *Transfusionen* und Eculizumab-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).

# 4

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.

### **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 einer PNH neben einer Aplastischen Anämie (AA) oder einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS), wenn AA oder MDS bereits einen Transplantationsgrund darstellen
- Übergang in eine Aplastische Anämie oder ein Myelodysplastisches Syndrom

### 4.5.5 Ausblick

Derzeit werden mehrere neue Substanzen, die das *Komplementsystem* hemmen, in klinischen Studien geprüft.

## 4.6 Prognose

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

## 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 *Antikörpertherapie* 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

## 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. Mit Stand Januar 2019 wurden im weltweiten PNH-Register Daten von 2830 PNH-Patienten erhoben. In Deutschland sind es 367 PNH-Patienten, davon über 230 im Universitätsklinikum Essen. 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](mailto:alexander.roeth@uk-essen.de)

Prof. Dr. med.  
**Hubert Schrezenmeier**  
→ [h.schrezenmeier@blutspende.de](mailto: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](http://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.de/erkrankungen/klinische-studien/](http://www.aa-pnh.de/erkrankungen/klinische-studien/) sowie unter Nutzung der Suchfunktion auf folgenden Internetseiten:

Deutsches Register  
Klinischer Studien

→ [www.drks.de](http://www.drks.de)

---

European Medicines  
Agency, EU Clinical  
Trials Register

→ [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)

---

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

→ [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

---

Stiftung Lichterzellen

→ [www.lichterzellen.de/für-patienten-1/lies-dich-schlau/studien/](http://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	<b>Universitätsklinikum Aachen</b>  Medizinische Klinik IV Hämatologie und Onkologie Pauwelsstraße 30 D - 52074 Aachen		✓		✓	✓	✓
							✓
							✓

Ort	Klinik	Fallzahlen <b>AA</b>		Fallzahlen <b>PNH</b>		Teilnahme an <b>Studien</b>	<b>Publikationen</b> zu AA/PNH
		0-9	10+	0-9	10+		
Berlin	<b>Charité – Universitätsmedizin Berlin</b>  CVK: Campus Virchow- Klinikum Centrum für Tumormedizin CC14 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatolo- gie, Onkologie und Tumorimmunologie Augustenburger Platz 1 D - 13353 Berlin		✓		✓	✓	✓
Essen	<b>Universitätsklinikum Essen*</b>  Medizinische Klinik IV Hämatologie und Onkologie Klinik für Hämatologie Westdeutsches Tumorzentrum Hufelandstraße 55 D - 45147 Essen		✓		✓	✓	✓

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

# 6

Ort	Klinik	Fallzahlen AA		Fallzahlen PNH		Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
		0-9	10+	0-9	10+		
Ham- burg	<b>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</b>  Onkologisch-Hämatologische Ambulanz des UCCH Martinistraße 52 D - 20246 Hamburg		✓	✓		✓	✓
Hanno- ver	<b>Medizinische Hochschule Hannover</b>  Zentrum Innere Medizin Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation Carl-Neuberg-Straße 1 D - 30625 Hannover		✓	✓			✓
			<b>Prof. Dr. med. Michael Heuser</b> Tel.: +49 511 532 3720 Fax: +49 511 532 8049 heuser.michael@mh-hannover.de				✓

Ort	Klinik	Fallzahlen				Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
		0-9	10+	0-9	10+		
Riesa	<b>Elblandklinikum Riesa</b>  Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie Weinbergstraße 8 D - 01589 Riesa	✓		✓		✓	
Ulm	<b>Universitätsklinikum Ulm*</b>  Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH (IKT) Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm Helmholtzstraße 10 D - 89081 Ulm		✓	✓	✓	✓	✓

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

# 6

## ÖSTERREICH

	Klinik	0-9	10+	0-9	10+	Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
Ort	<b>Klinik</b>						
Linz	<b>Ordensklinikum Linz</b>  Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH Abteilung für Innere Medizin I Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und medizinische Onkologie Fadingerstraße 1 A - 4020 Linz	✓		✓		✓	
Wien	<b>Allgemeines Krankenhaus Wien</b>  Universitätsklinik für Innere Medizin I Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie Währinger Gürtel 18-20 A - 1090 Wien			k.A.		✓	✓

Fallzahlen **AA**

Fallzahlen **PNH**

Teilnahme an **Studien**

**Publikationen**  
zu AA/PNH

**Dr. med. Sigrid Machherndl-Spandl**  
Tel.: +43 732 7676 4434  
Fax: +43 732 7676 4416  
E-Mail: sigrid.machherndl-spandl@ordensklinikum.at

**Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Füreder**  
Tel.: +43 1 40400 44690 (Tagesklinik)  
Fax: +43 1 40400 40300  
wolfgang.fuereder@meduniwien.ac.at

SCHWEIZ

Ort	Klinik	Fallzahlen AA		Fallzahlen PNH		Teilnahme an Studien	Publikationen zu AA/PNH
		0-9	10+	0-9	10+		
Basel	<b>Universitätsspital Basel (USB)</b>		✓	✓		✓	
	Zentrum für Stammzelltransplantation Klinik für Hämatologie Petersgraben 4 CH - 4031 Basel	<b>Prof. Dr. med. Jakob Passweg</b> Tel.: +41 61 265 4254 Jakob.Passweg@usb.ch					✓
		<b>Dr. med. Beatrice Drexler</b> Tel.: +41 61 328 6675 Beatrice.Drexler@usb.ch					✓
Zürich	<b>Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)</b>	✓		✓		✓	
	Onkologie/Hämatologie Spitalstrasse 33 CH - 4056 Basel	<b>Prof. Dr. med. Thomas Kühne</b> Tel.: +41 61 704 1212 Fax: +41 61 704 1213 thomas.kuehne@ukbb.ch					✓
Zürich	<b>UniversitätsSpital Zürich (USZ)</b>						
	Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie Rämistrasse 100 CH - 8091 Zürich	<b>PD Dr. med. Urs Schanz</b> Tel.: +41 44 255 3758 Fax: +41 44 255 4568 urs.schanz@usz.ch					
Zürich	<b>Universitäts-Kinderklinik Zürich (UZH)</b>	✓		✓		✓	
	Pädiatrische Hämatologie/Onkologie FMH, FAMH Steinwiesstrasse 75 CH - 8032 Zürich	<b>PD Dr. med. Markus Schmutzger</b> Tel.: +41 44 266 7307 Fax: +41 44 266 7171 markus.schmutzger@kispi.uzh.ch					



# 7

## Erfahrungsberichte

- von Michael Kaiser
- von Ulrike Göbel

# Erfahrungsberichte

## Von Michael Kaiser

Als die Krankheit bei mir diagnostiziert wurde (August 1984), war ich seit einer Woche 18 Jahre alt. Das Erwachsenwerden gestaltete sich danach völlig anders als ich mir das vorgestellt hatte.

Die Einlieferung in die Klinik war dramatisch, da ich bereits sehr geschwächt war und aufgrund einer Zahnbehandlung so viel Blut verloren hatte, dass die Ärzte zunächst ein paar Tage damit beschäftigt waren, mich am Leben zu erhalten, bevor sie sich um eine Diagnose kümmern konnten. Die folgenden Wochen in der Klinik waren eine enorme seelische Belastung für mich und meine Eltern.

Im November 1984 habe ich dann die erste ATG-Therapie (Serum vom Kaninchen) bekommen, die keinerlei Erfolg brachte. Im Februar 1985 hatte ich die zweite ATG-Therapie, wobei diesmal das Serum vom Pferd kam. Jetzt hatte ich Glück: die Werte begannen langsam sich zu erholen und ich konnte im September mit einer Ausbildung beginnen. Die Behandlung erfolgte damals ohne jegliche Immunsuppressiva, sondern sehr stark mit Cortison. Die Werte haben sich dann über die Jahre so weit stabilisiert, dass ich ein „normales“ Leben führen konnte. Ich habe geheiratet, 2 Kinder bekommen, Karriere gemacht (bzw. zu viel gearbeitet!).

Ab 1995 haben sich die Werte kontinuierlich wieder verschlechtert, so dass ich im Mai 1997 erneut in die Klinik musste und meine 3. ATG-Therapie bekommen habe, diesmal mit Unterstützung durch Sandimmun®. Nach ca. 6 Mo-

naten ging ich wieder arbeiten, aber die Werte haben sich nie richtig erholt und stabilisiert.

Im Oktober 2000 kam dann, nach einigen privaten Turbulenzen (u.a. Trennung und Scheidung) ein erneuter Rückfall, der mich sehr hart getroffen hat. Ich wurde mit Transfusionen mehr schlecht als recht stabilisiert und zeitweise auch wieder mit Sandimmun® behandelt, ohne Erfolg. Schwierig war, die weitere Vorgehensweise festzulegen. Eine 4. ATG-Therapie schien zu riskant und wenig erfolgversprechend und eine Transplantation ziemlich aussichtslos und gefährlich bei meiner Vorgeschichte und der Tatsache, dass nur ein Fremdspender in Frage kam.

Nachdem sich mein Zustand weiter verschlechterte, haben wir uns dennoch gemeinsam (Ärzte und ich) für die KMT entschieden. Ich hatte großes Glück, es wurde bald ein geeigneter Spender gefunden und ein Termin für die KMT festgelegt. Am 25.10.01 bin ich stationär aufgenommen worden, am 09.11.01 habe ich meine neuen Stammzellen bekommen und am 30.12. wurde ich aus der Klinik entlassen. Die Zeit in der Klinik und auch die Zeit danach waren sehr schwierig und intensiv, aber inzwischen geht es mir hervorragend. Für mich war es vor allem nach der Entlassung sehr wichtig, dass ich meinen eigenen Weg gesucht und gefunden habe, und mir wieder einen gewissen Alltag verschafft habe. Die „Vorschriften“ und Einschränkungen nach einer KMT waren sehr belastend, aber auch erforderlich. Ich für meinen Teil konnte aber nicht alles 100-prozentig einhalten, da ich alleine lebte und kaum fremde Hilfe bekommen konnte. Ich hatte in der Phase seit meinem letzten Rückfall im Oktober 2000 fast keine Infekte oder sonstige Schwierigkeiten.

# 7

Das führe ich darauf zurück, dass ich trotz meiner Schwäche viel an der Luft und in Bewegung war, und dass ich bei einer sehr guten Homöopathin in Behandlung war. Ich bin überzeugt davon, dass die Homöopathie neben den hervorragenden Leistungen der Schulmedizin (hier besonderen Dank an Fr. Waterhouse vom Krankenhaus München-Schwabing und Hr. Kolb vom Klinikum Großhadern) und meiner persönlichen Anstrengung und Einstellung wesentlich dazu beigetragen hat, dass ich so lange mit der SAA leben konnte und mich nach der KMT so schnell und so nachhaltig wieder erholt habe.

Seit Anfang März 2002 bekomme ich keinerlei Medikamente mehr, die Werte haben sich toll entwickelt und sind seit über 15 Jahren stabil.

Von April 2002 bis September 2002 erhielt ich Erwerbsunfähigkeitsrente und ab 01.10.2002, nicht einmal ein Jahr nach der Transplantation, habe ich wieder meine Arbeit als kfm. Angestellter aufgenommen, zunächst mit 30 Std in der Woche.

Der Wunsch, meine vielfältigen Erfahrungen an andere weiterzugeben und nicht nur mein privates, sondern auch mein berufliches Leben komplett neu auszurichten, wurde immer stärker.

So habe ich zunächst eine Ausbildung zum „Lehrer für Bewegung, Körpererfahrung und Fitness“ absolviert und in diesem Bereich nebenberuflich Kurse gegeben. 2008 wagte ich schließlich einen großen Schritt und habe mich als Heilpraktiker für Psychotherapie selbstständig gemacht. Inzwischen bin ich in einer 20 Std-Stelle als Vorstand bei MFM Deutschland e.V. angestellt und freiberuflich als Heilpraktiker für Psychotherapie, Dozent und Qigong-Lehrer tätig.

Privat habe ich meine große Liebe kennengelernt und bin

zum dritten Mal, obwohl die Ärzte meine Unfruchtbarkeit aufgrund der Transplantation festgestellt hatten, Vater geworden.

Wichtig in allen Phasen meiner Krankheit war, dass ich immer an meine Chance geglaubt habe und trotz aller Tiefs und Rückschläge weiter gekämpft habe. Ich bin überzeugt, dass es immer einen Weg gibt, wenn man nur an sich glaubt und sich nicht aufgibt, auch wenn man mal ganz am Boden ist. Allen Betroffenen drücke ich ganz fest die Daumen, dass auch sie gemeinsam mit den Ärzten für sich einen Weg finden, mit der Krankheit zu leben und vielleicht auch wieder geheilt zu werden.

Alle Interessierten können gerne mit mir in Kontakt treten oder meine Geschichte in meiner Autobiographie „Neues, altes Rauschen“ nachlesen.

Kontakt gern per E-Mail: → [\*\*kaiser.dachau@arcor.de\*\*](mailto:kaiser.dachau@arcor.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 ein-

# 7

deutige Diagnose, sodass immunsuppressiv „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 benötige 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 auf geringfügiger Basis an zwei halben Tagen 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.

Kontakt gern per E-Mail: → [ug-sh@web.de](mailto:ug-sh@web.de)

# 8

## Glossar

Abdomen	Bauchregion
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>
ATG	→ <i>Antithymozytenglobulin</i>
Ätiologie	Ursache einer Krankheit

# 8

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>Erythrozytenkonzentrat</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 hauptsächlichen 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 immunsupprimierten 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, erektile</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
<b>G-CSF</b>	→ <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>

Haploid-Identität / haploidident	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.	→ intravenös
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
Knochenmark-aspiration	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.
Knochenmarkhyperplasie	Knochenmark mit zu vielen Zellen
Knochenmarkhypoplasie	Knochenmark mit zu wenig Zellen
Knochenmarkinsuffizienz	verminderte Produktion von Blutzellen im Knochenmark
Knochenmarkpunktion	Einstechen mit einer Hohlnadel durch den Knochen bis in das Knochenmark, meist am Beckenkamm, zur Entnahme von Untersuchungsmaterial; kann als → <i>Knochenmarkaspiration</i> oder → <i>Knochenmarkbiopsie</i> ausgeführt werden.
Komplementkaskade	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	LDH; 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.
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	vorübergehende Abnahme oder das vorübergehende 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
somatisch	den Körper betreffend
Sonografie	Echografie, Ultraschall; bildgebende Untersuchungsmethode
Splenomegalie	Vergößerung 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
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> , <i>Granulo-</i> , <i>Lympho-</i> 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 August 2018. 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 November 2017. 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/infothek/eigene-publikationen/informationsbroschueren/kleines-woerterbuch-fuer-leukaemie-und-lymphompatienten>

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 54909 4080  
🖨 +49 30 54909 4089  
✉ info@aa-pnh.de  
🏠 www.aa-pnh.de

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

[www.aa-pnh.de](http://www.aa-pnh.de)

