

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) und Aplastische Anämie (AA)

15. Essener Patienten- und Angehörigenseminar

*15. Essener Patienten- und Angehörigenseminar
PNH und AA am 21.09.2024*



Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

PNH und Aplastische Anämie: Update 2024

Prof. Dr. med. Alexander Röth

Klassische Hämatologie und Hämostaseologie

Ambulanz für PNH und AA

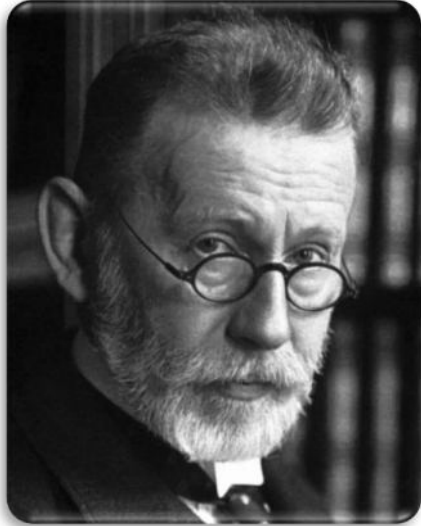
Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation

Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)

Universitätsklinikum Essen

alexander.roeth@uk-essen.de

Erstbeschreibung der Aplastischen Anämie



Paul Ehrlich
(1854-1915)

VII.
**Ueber einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über
regenerative Veränderungen des Knochenmarks.**

Von
Professor Dr. **P. Ehrlich**,
Assistent der II. medizinischen Klinik.

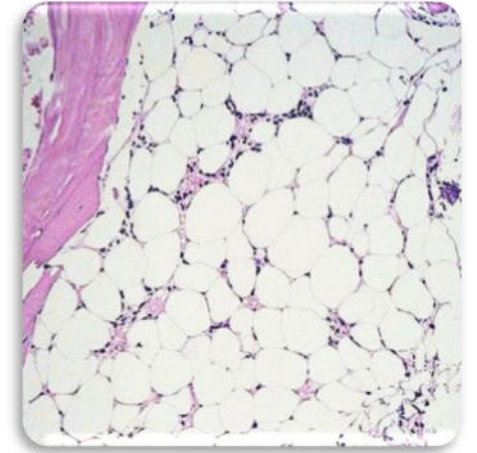
Die Literatur der perniziösen Anämie ist eine ausserordentlich grosse, sodass die Veröffentlichung einzelner Fälle, soweit sie nicht erheblich von der Norm abweichen, nur noch ein mehr lexicographisches Interesse darbietet.

Ich habe aus diesem Grunde aus der überreichen Casuistik, die ich im Laufe der Jahre sammeln konnte, nur 2 Fälle veröffentlicht, weil diese durch besondere Eigenheiten ausgezeichnet waren. Der eine von ihnen betraf die sehr seltene Combination von perniziöser Anämie mit periostalem Sarcom, während der zweite durch ein eigenartiges und ganz isolirt dastehendes Verhalten der Leucocyten, in specie der polynucleären Form, mir von principieller Bedeutung zu sein schien.¹⁾

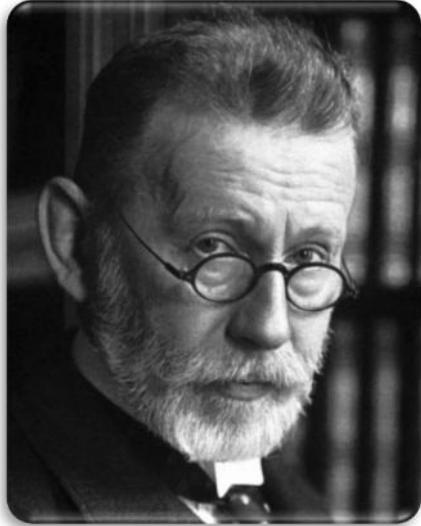
Auch im letzten Jahre habe ich an der Klinik des Herrn Geheimrath Gerhardt unter anderen einen Fall beobachten können, der einen bemerkenswerthen Blutbefund darbot und den ich deswegen mittheilen zu müssen glaube, weil er beweist, bis zu welcher Feinheit mittelst der mikroskopischen Untersuchung die Diagnostik der Bluterkrankungen gebracht werden kann.

Ausserdem dürfte sich hierbei auch Gelegenheit bieten, den Stand-

¹⁾ Siehe Charité-Annalen Jahrgang V. p. 198. und Charité-Annalen Jahrgang XII.



Erstbeschreibung "Komplement"



Paul Ehrlich
(1854-1915)

A

29. Mai 1899.

BERLINER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT.

483

Frage kommenden Immunkörper in typischer Weise zu reaktivieren¹⁾.

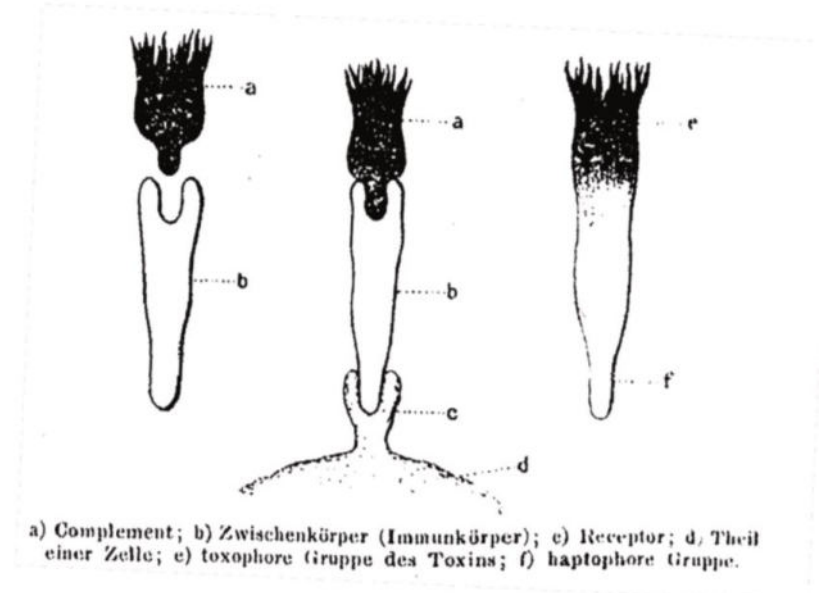
Bei einer Reihe von anderen Ziegen gelang dieser Versuch indessen nicht, indem durch das Erwärmen auf 56° das Serum seine activirende Fähigkeit vollständig einbüßte. Es war also in diesen Fällen ausschließlich ein thermolabiles Addiment vorhanden, das in gleicher Weise wie das resistente Addiment auf den Immunkörper passte. Wir kommen daher zu dem Schluss, dass der bei der Immunisirung im Serum gebildete Immunkörper durch zwei verschiedene Arten von Addimenten die sich durch ihre Resistenz gegen thermische Einflüsse unterscheiden und die beide im normalen Ziegenserum vorkommen, activirt werden kann.

Wahrscheinlich ist es, dass im Ziegenserum diese beiden

handlung das Serum einen gewissen Theil seiner Wirkungskraft einbüßt, dass aber diese durch Zusatz des gleichen, aber durch Erwärmen inactivirten Serums wieder regenerirt wird. Es sprechen diese Versuche nach unseren früheren Erfahrungen dafür, dass auch hier in dem Serum ein Analogon des Immunkörpers, ein mit zwei haptophoren Gruppen versehener Complex, der als Zwischenkörper bezeichnet werde, und ein Addiment, das wir im Folgenden mit dem allgemeineren Ausdruck Complement bezeichnen wollen, besteht, und dass von den Blutkörperchen vorwiegend der Zwischenkörper gebunden worden ist. Es erklärt sich so die Abschwächung der Wirkung durch den Defect des Zwischenkörpers, der durch Zusatz von neuen Mengen desselben — in Form von inactivem Serum — wieder ausgeglichen wird.

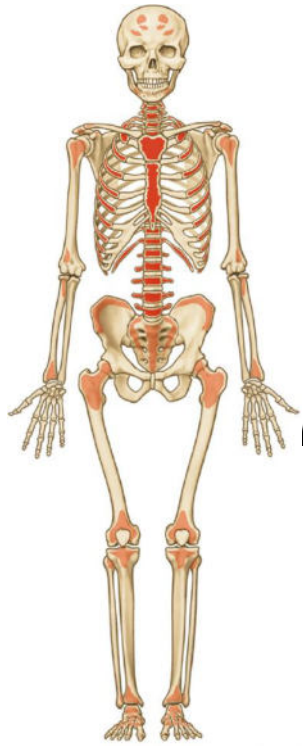
Es sprechen diese Versuche nach unseren früheren Erfahrungen dafür, dass auch hier in dem Serum ein Analogon des Immunkörpers, ein mit zwei haptophoren Gruppen versehener Complex, der als Zwischenkörper bezeichnet werde, und ein Addiment, das wir im Folgenden mit dem allgemeineren Ausdruck Complement bezeichnen wollen, besteht, und dass von den Blutkörperchen vorwiegend der Zwischenkörper gebunden worden ist. Es erklärt sich so die Abschwächung der Wirkung durch den Defect des Zwischenkörpers, der durch Zusatz von neuen Mengen desselben — in Form von inactivem Serum — wieder ausgeglichen wird.

B

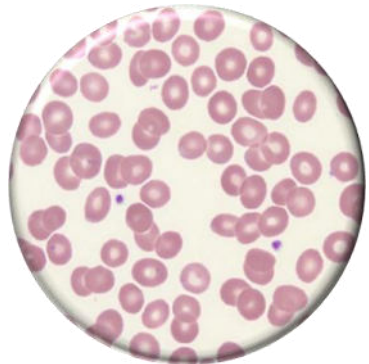


a) complement; b) intermediate part (Immunoglobulin);
c) cellular receptor; d) part of a cell, e) toxophoric group,
f) haptophoric group

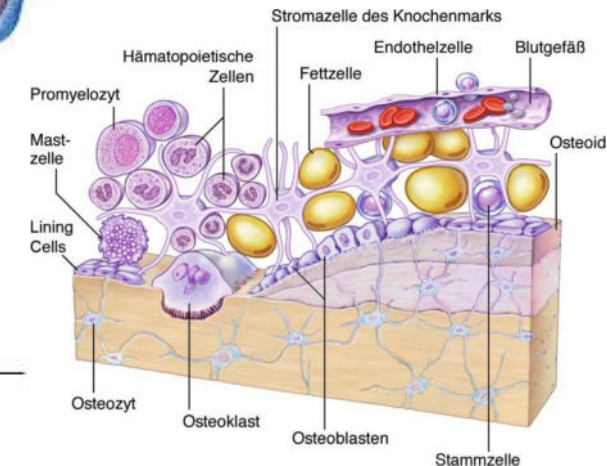
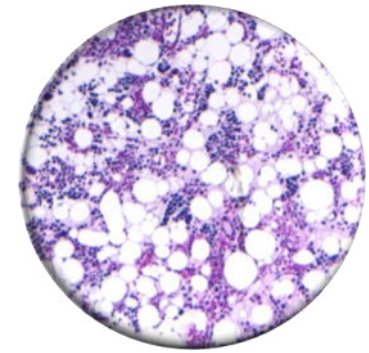
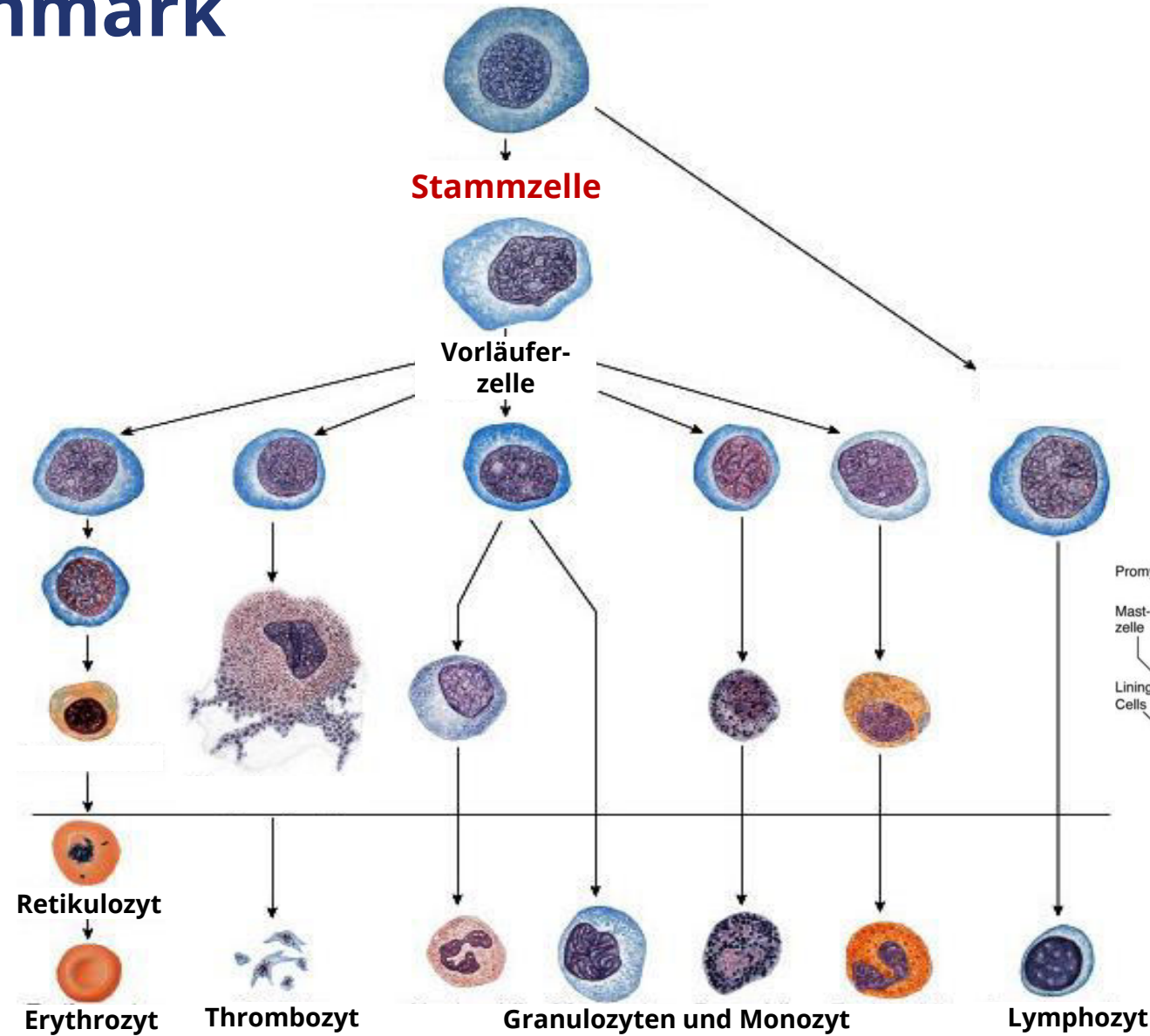
Organ Knochenmark



Knochenmark



Blut



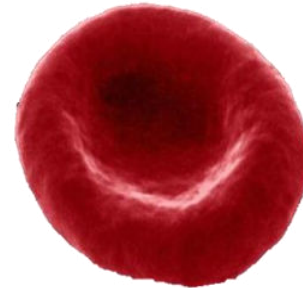
Funktionen und Aufgaben der Blutzellen

Blutgerinnung



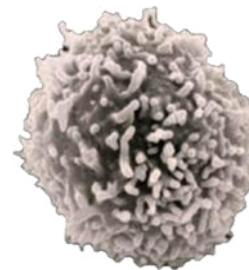
Blutplättchen
(*Thrombozyten*)

Sauerstofftransport



Roten Blutkörperchen
(*Erythrozyten*)

Immunabwehr



Abwehrzellen
(*Leukozyten*)

Die Blutproduktion in Zahlen

Neubildung	Lebensdauer
------------	-------------

$0,15 \times 10^{12}$	
-----------------------	--

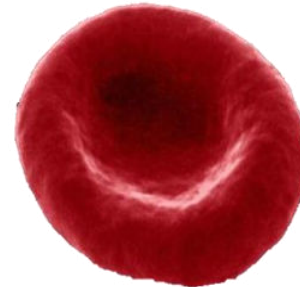
	<i>10 Tage</i>
--	----------------



Blutplättchen
(*Thrombozyten*)

$0,20 \times 10^{12}$	
-----------------------	--

	<i>120 Tage</i>
--	-----------------



Roten Blutkörperchen
(*Erythrozyten*)

$0,12 \times 10^{12}$	
-----------------------	--

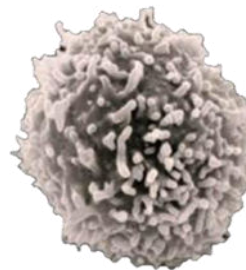
	<i>Stunden bis Tage</i>
--	-------------------------

(Granulozyten)

$0,02 \times 10^{12}$	
-----------------------	--

	<i>Tage bis Jahre</i>
--	-----------------------

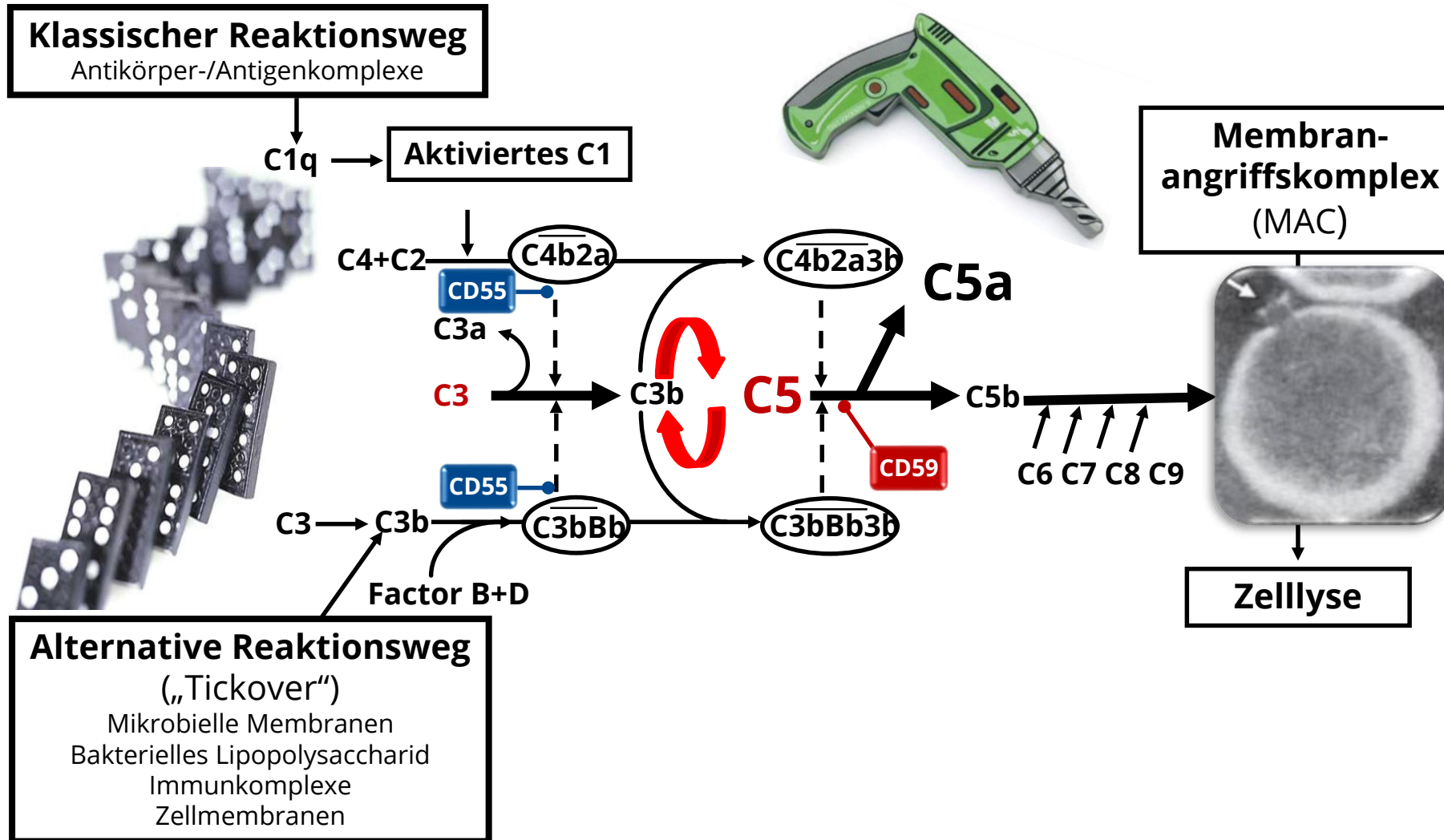
(Lymphozyten)



Abwehrzellen
(*Leukozyten*)

~ $0,5 \times 10^{12}$ neue Zellen insgesamt tgl.

Das Komplementsystem



Was kann schief gehen bei der Blutproduktion?

- Die Produktion wird eingestellt:

Aplastische Anämie (AA)

- Versand defekter Produktreihen:

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

- Qualitätsstandard der Produktion fällt:

Myelodysplastische Syndrom (MDS)

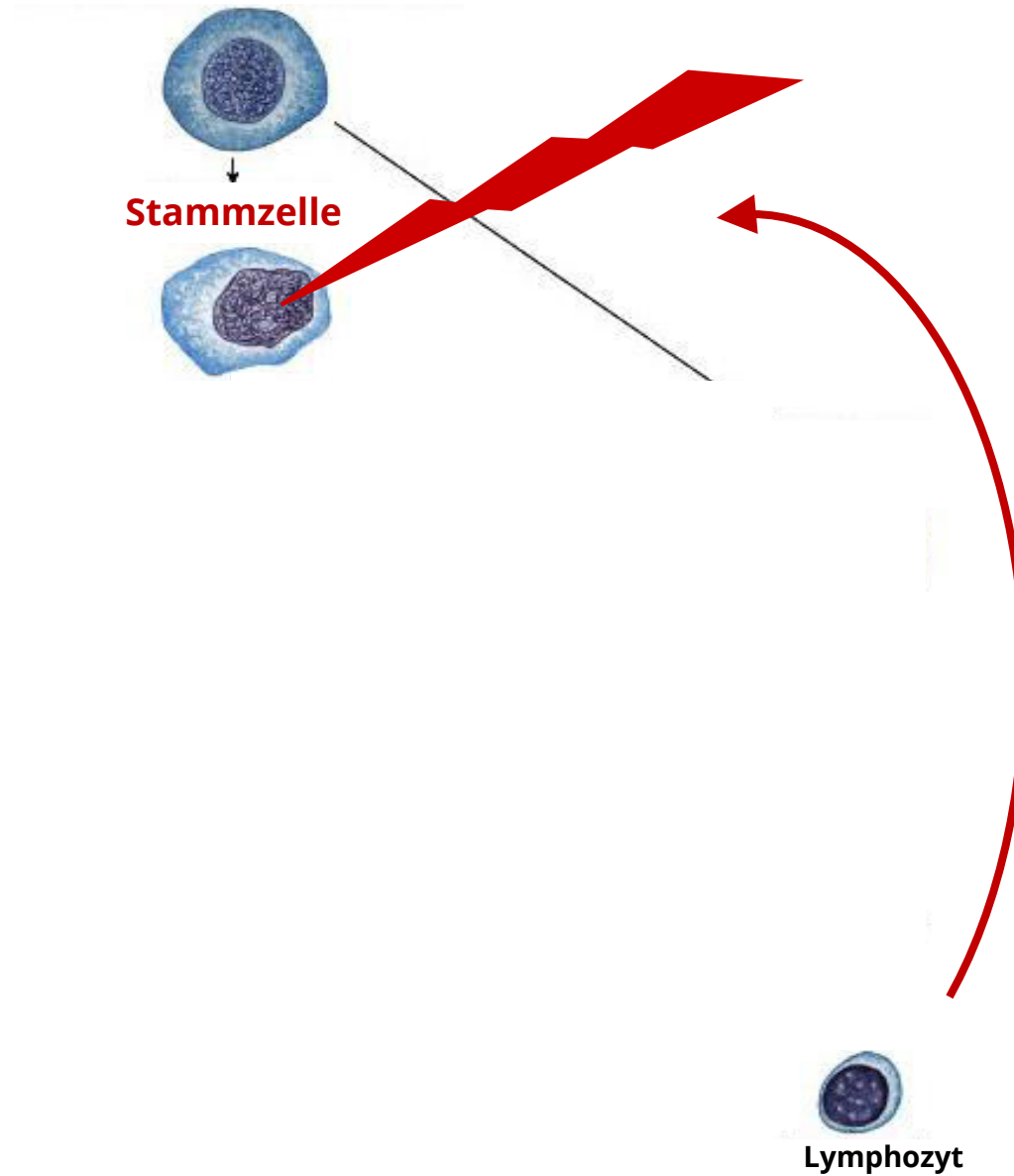
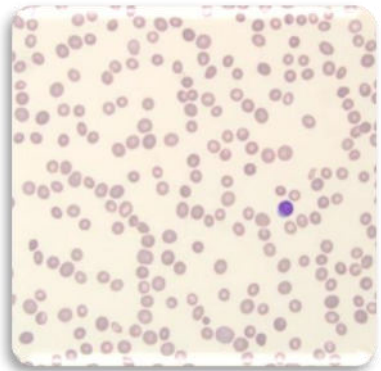
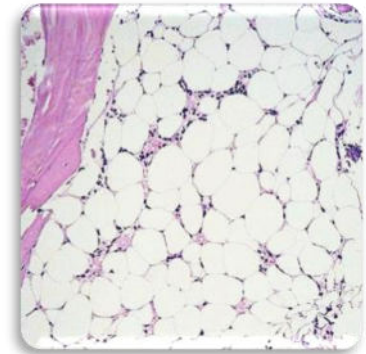
Aplastische Anämie

Knochenmark

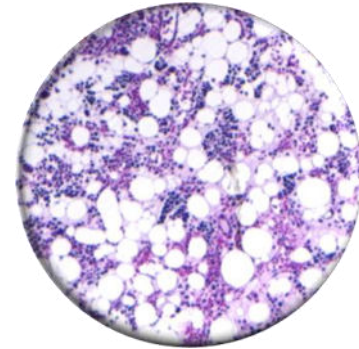
Stammzelle

Blut

Lymphozyt

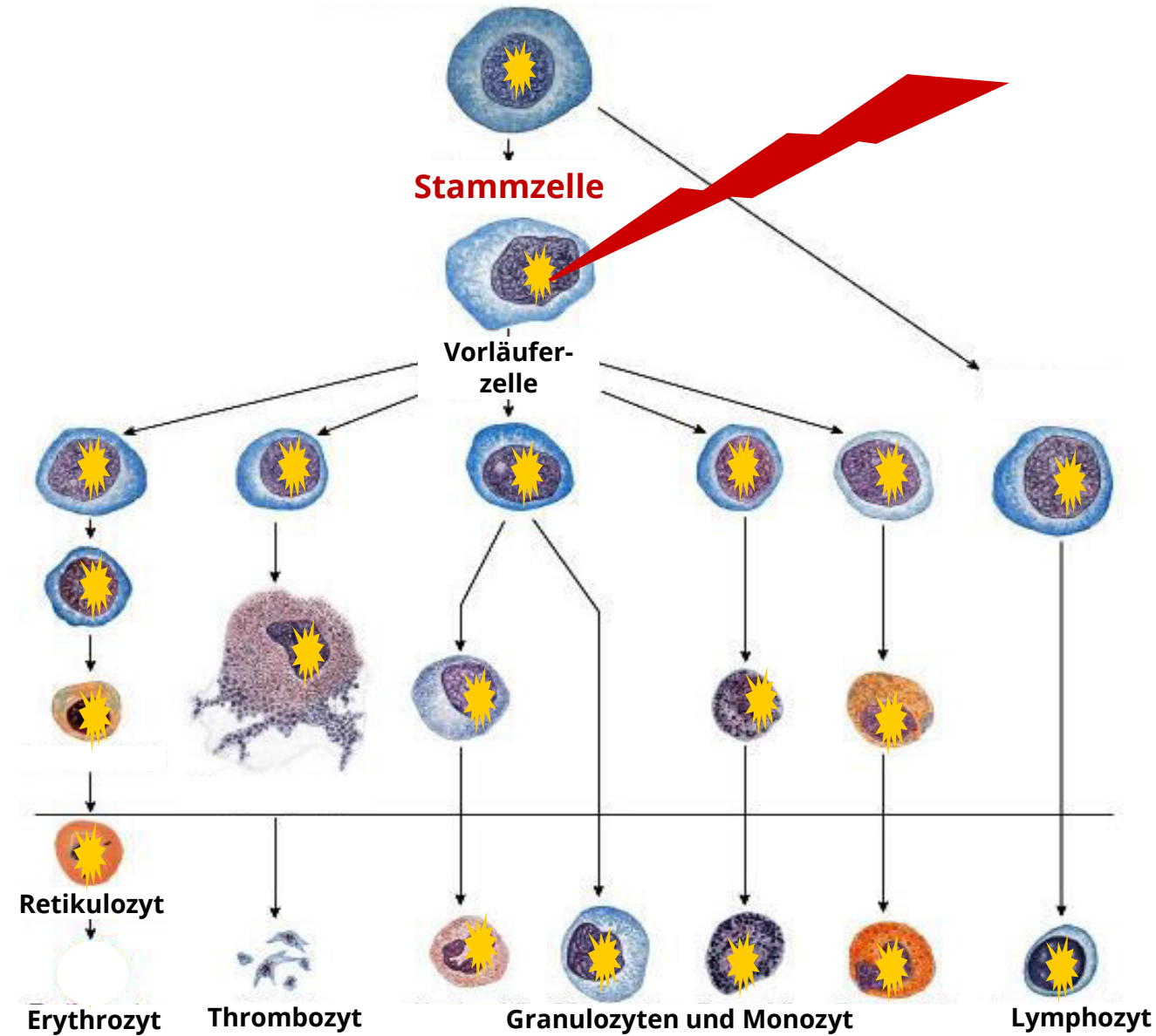


PNH



Knochenmark

Blut



Aplastische Anämie

Typische Beschwerden und Symptome

Blutungsneigung (Thrombopenie)



Wenige Blutplättchen:

- Hauteinblutungen (Petechien, Hämatome)
- Zahnfleischbluten
- Nasenbluten
- Magen- und Darmbluten
- Blutungen ins Gehirn

Blutarmut (Anämie)



Wenige Blutkörperchen:

- Blässe
- Fatigue, Abgeschlagenheit
- Luftnot
- Kopfschmerzen
- Ohrensausen
- Herzrasen
- Brustschmerzen

Abwehrschwäche (Neutropenie)



Wenige Abwehrzellen:

- Zahnfleischentzündung
- Fieber, Infektzeichen
- Lungenentzündung
- Gürtelrose
- Blutvergiftung (Sepsis)

Immunsuppression bei AA: **A C E**

hATG: ATGAM® 40 mg/kg KG/Tag (4d); rATG Lymphoglobulin® 2,5-3,5(3,75) mg/kg KG/Tag (5d)

Tag 1-4 (5)

Prednison: 1 mg/kg KG/Tag

Tag 1-14

Ausschleichen bis Tag 28

CSA: Initial 5 mg/kg KG verteilt auf 2 Dosen/Tag , anzustrebende Talspiegel (100-150(200) ng/ml)

Therapiedauer mindestens (6-) 12 Monate (Fortsetzung abhängig vom Ansprechen)

Langsames Ausschleichen...

EPAG: 150 mg/Tag (idealerweise zur Nacht)

Therapiedauer 6 Monate (Fortsetzung abhängig vom Ansprechen)

RACE-Studie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 6, 2022

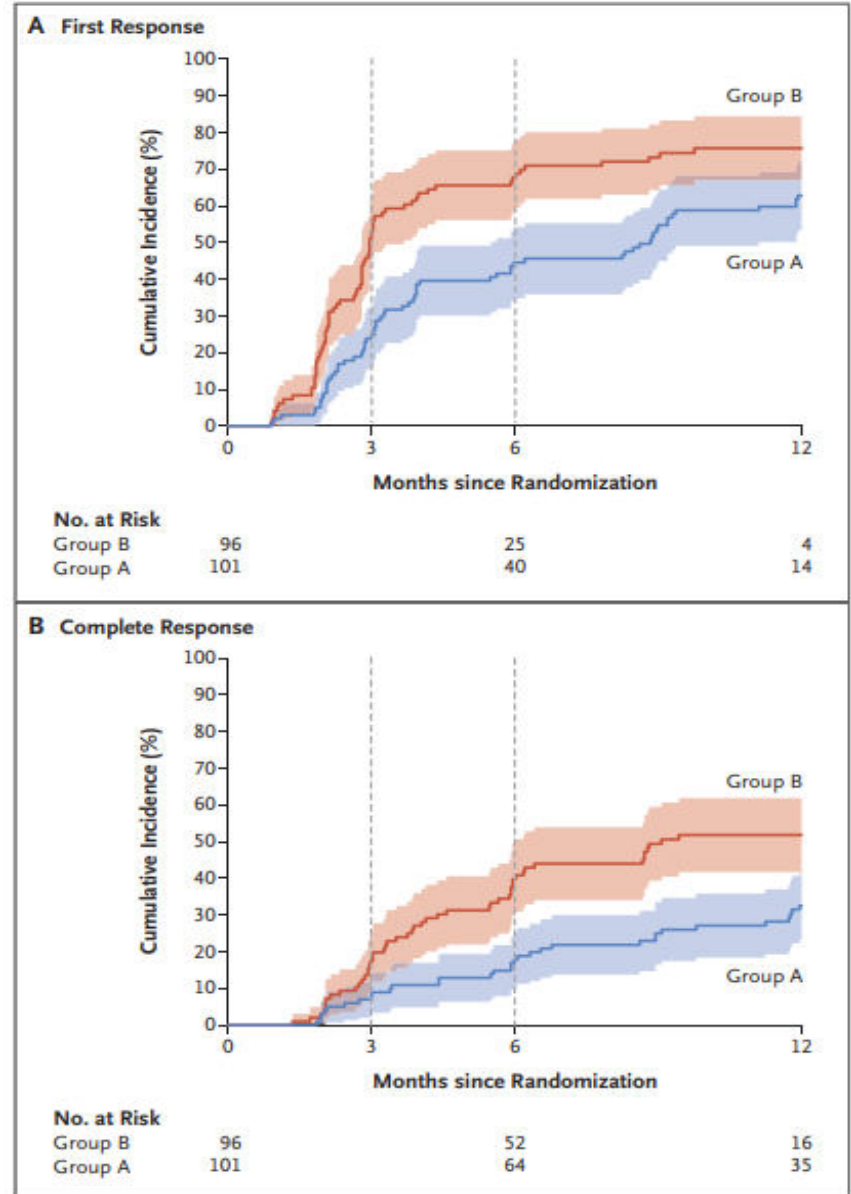
VOL. 386 NO. 1

Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia

R. Peffault de Latour, A. Kulasekararaj, S. Iacobelli, S.R. Terwel, R. Cook, M. Griffin, C.J.M. Halkes, C. Recher, F. Barraco, E. Forcade, J.-C. Vallejo, B. Drexler, J.-B. Mear, A.E. Smith, E. Angelucci, R.A.P. Raymakers, M.R. de Groot, E. Daguindau, E. Nur, W. Barcellini, N.H. Russell, L. Terriou, A.-P. Iori, U. La Rocca, A. Sureda, I. Sánchez-Ortega, B. Xicoy, I. Jarque, J. Cavenagh, F. Sicre de Fontbrune, S. Marotta, T. Munir, J.M.L. Tjon, S. Tavitian, A. Praire, L. Clement, F. Rabian, L. Marano, A. Hill, E. Palmisani, P. Muus, F. Cacace, C. Frieri, M.-T. van Lint, J.R. Passweg, J.C.W. Marsh, G. Socié, G.J. Mufti, C. Dufour, and A.M. Risitano, for the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*

Response (PR/CR)	hATG/CsA		rATG/CsA		P Value
	(n = 49) n (%)	95% CI	(n = 18) n (%)	95% CI	
at 3 mo	30 (61.2)	46.2-74.8	6 (33.3)	13.3-59.0	0.04
at 6 mo	37 (75.5)	61.1-86.7	8 (44.4)	21.5-69.2	0.02

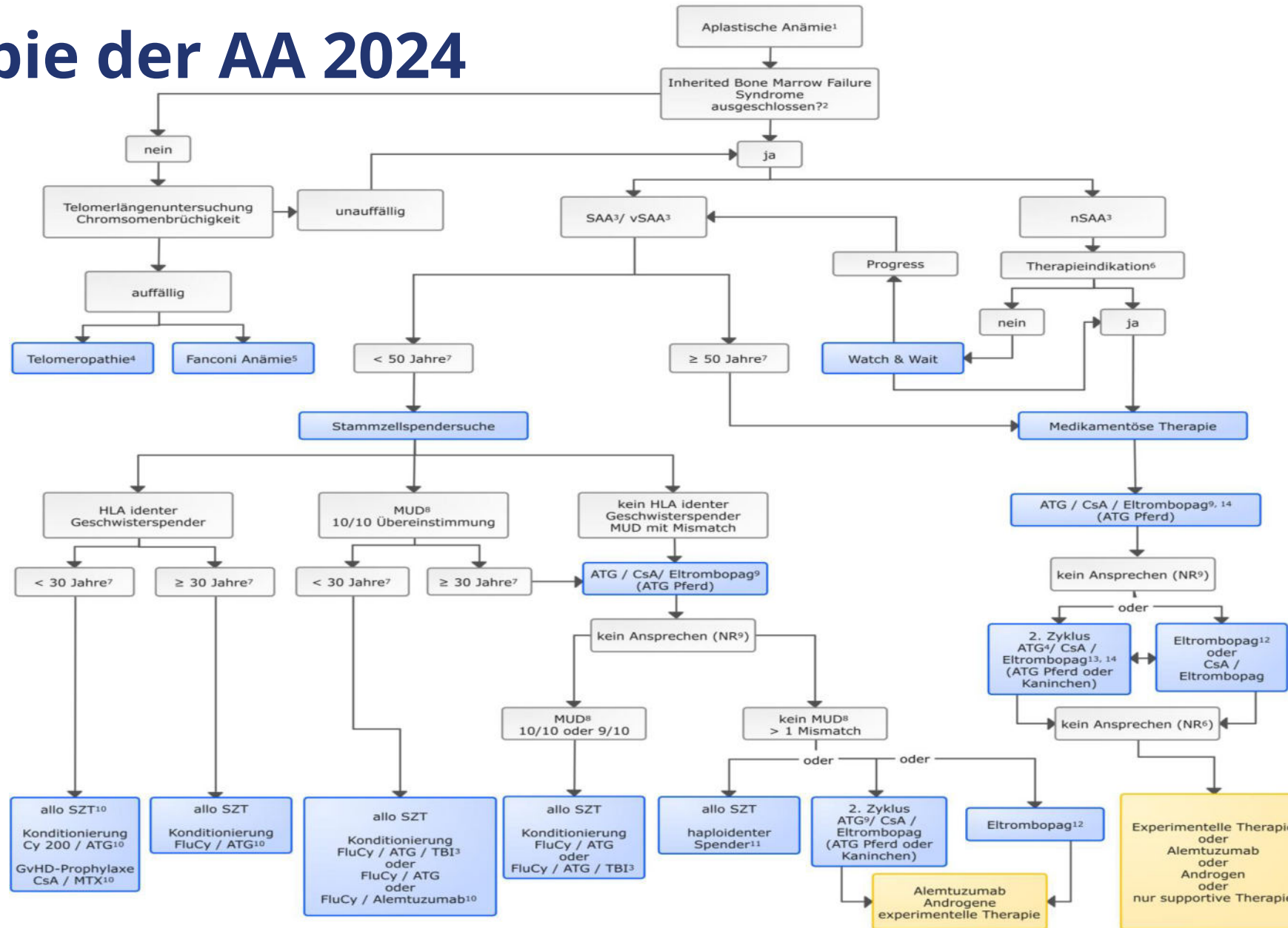
Alashkar et al., *Eur J Haematol.* 2019;103:18-25.



Therapie der AA 2024

onkopedia

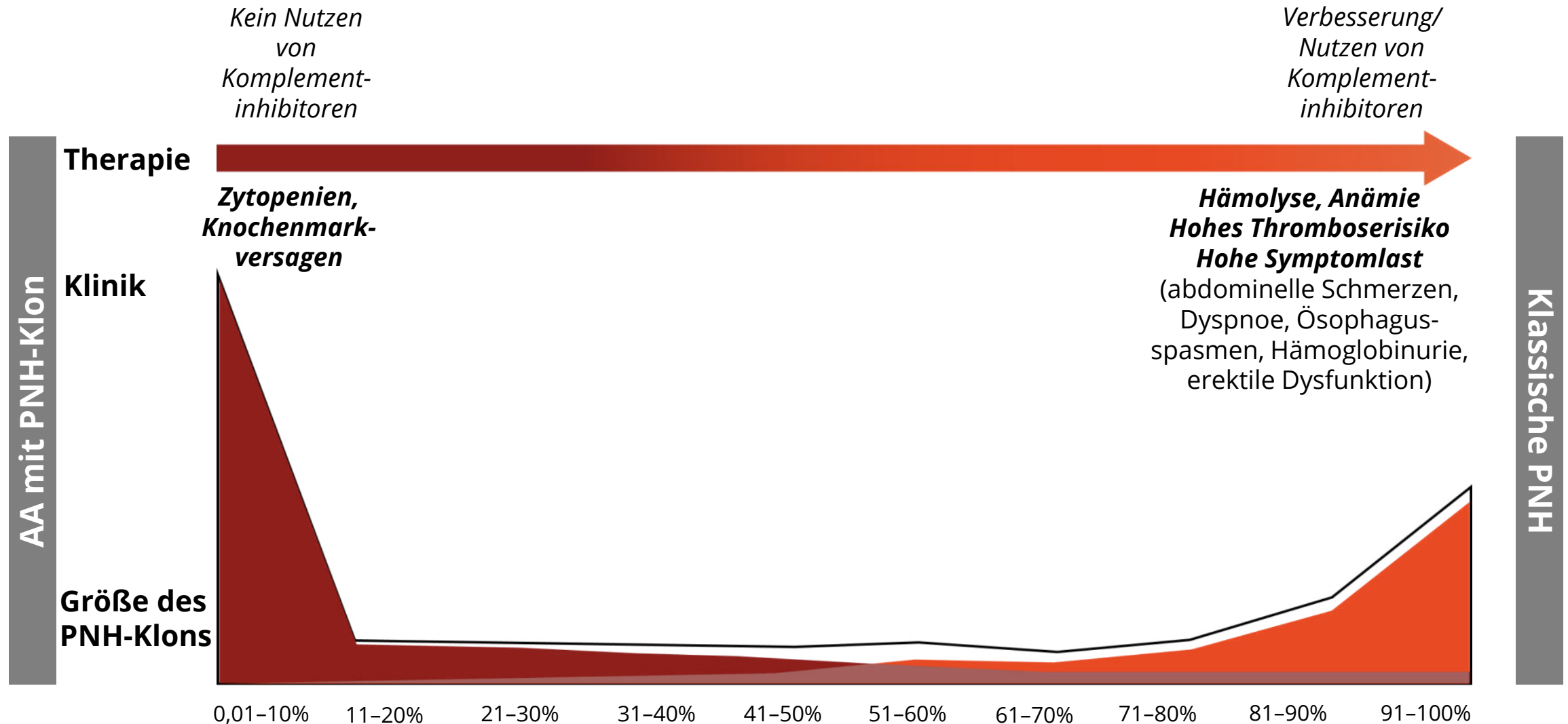
onkopedia leitlinien



Zusammenfassung Aplastische Anämie 2024

- Die **Aplastische Anämie** hat eine **sehr gute Prognose**, **entscheidend sind frühzeitige Diagnose, Diagnostik (z.B. PNH-Diagnostik)** und **konsequente, leitliniengerechte Therapie** (Stammzelltransplantation/Immunsuppression) idealerweise an einem **spezialisierten Zentrum!**
- **Pferde-ATG** (ATGAM®) ist **Standard der Erstlinientherapie** der AA, in Deutschland erfolgte 01/2022 die (Wieder-)Zulassung!
- **Verbesserung der Ergebnisse** der **Erstlinientherapie** (Pferde-ATG und CSA) durch **Eltrombopag** (Revolade®) in der **RACE-Studie** und damit neue **Standardtherapie** (Kostenübernahmeantrag notwendig da keine Zulassung für Erstlinientherapie – **schwierige Situation**).
- **Neue Therapiestrategien** (Emapalumab (Anti-Interferon-AK), Ruxolitinib (JAK1/2 Inhibitor) und autologe Tregs) befinden sich oder kommen **in klinische Studien**.

Welche Bedeutung hat ein PNH-Klon?



Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Typische Kombination von drei Symptomen

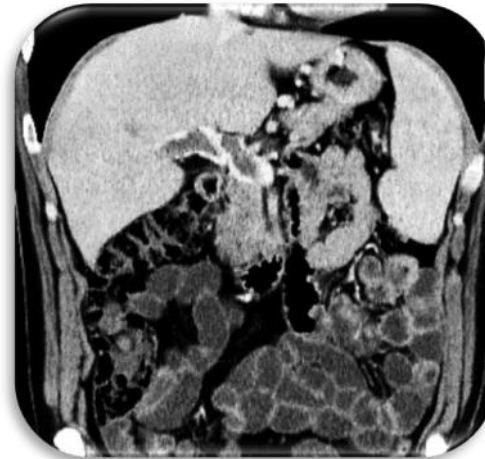
Hämolytische Anämie



Zerstörung der roten Blutkörperchen

- Blutarmut, Fatigue
- Dunkler Urin
- Bauchschmerzen
- Schluckstörungen, ED
- Luftnot, Herzschädigung
- Nierenschaden

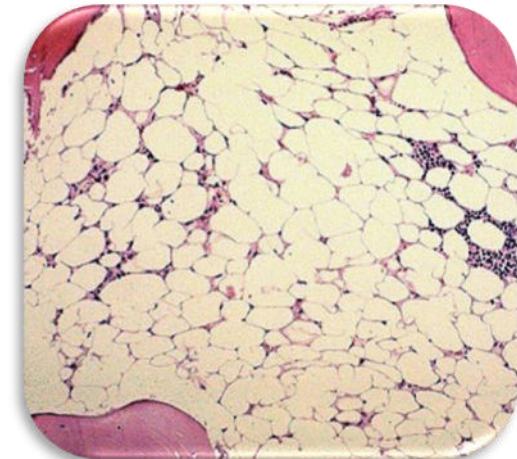
Thrombophilie



Blutgerinnselbildung

- Venös/arteriell
- Insbesondere Leber/Gehirn
- 50% der Patienten im Verlauf der Erkrankung
- 33% schwerwiegende Verläufe

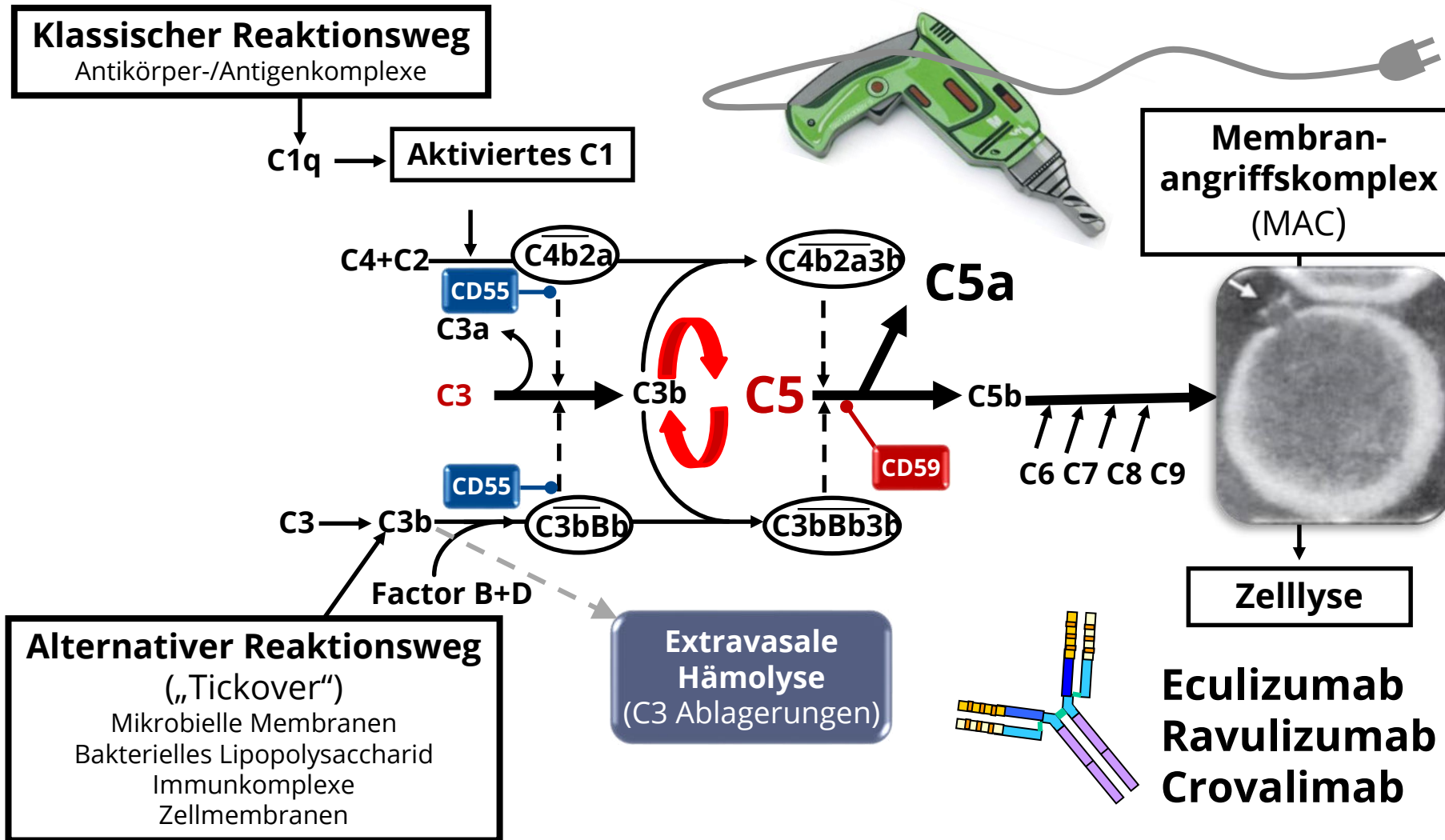
Zytopenie



Knochenmarkversagen

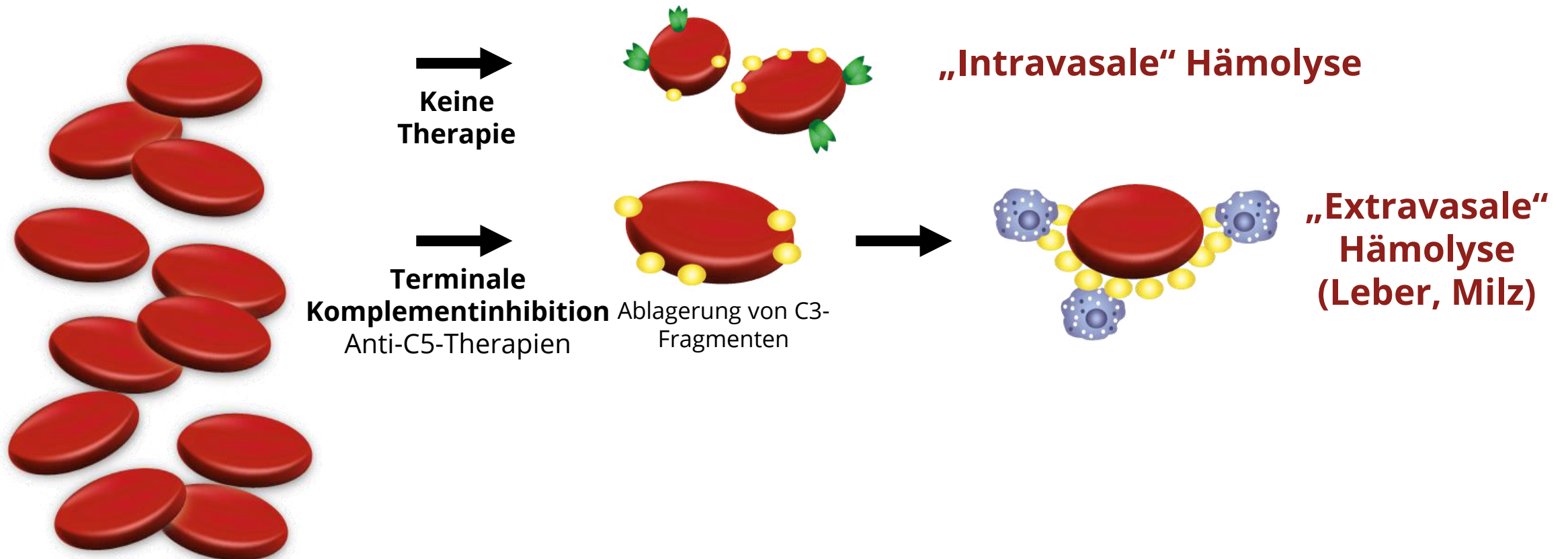
- Variable Ausprägung von niedrigen Blutplättchen bis zur aplastischen Anämie
- Geht der PNH oft voraus
- Selektionsvorteil für den PNH-Klon

(Terminale) Komplementinhibition

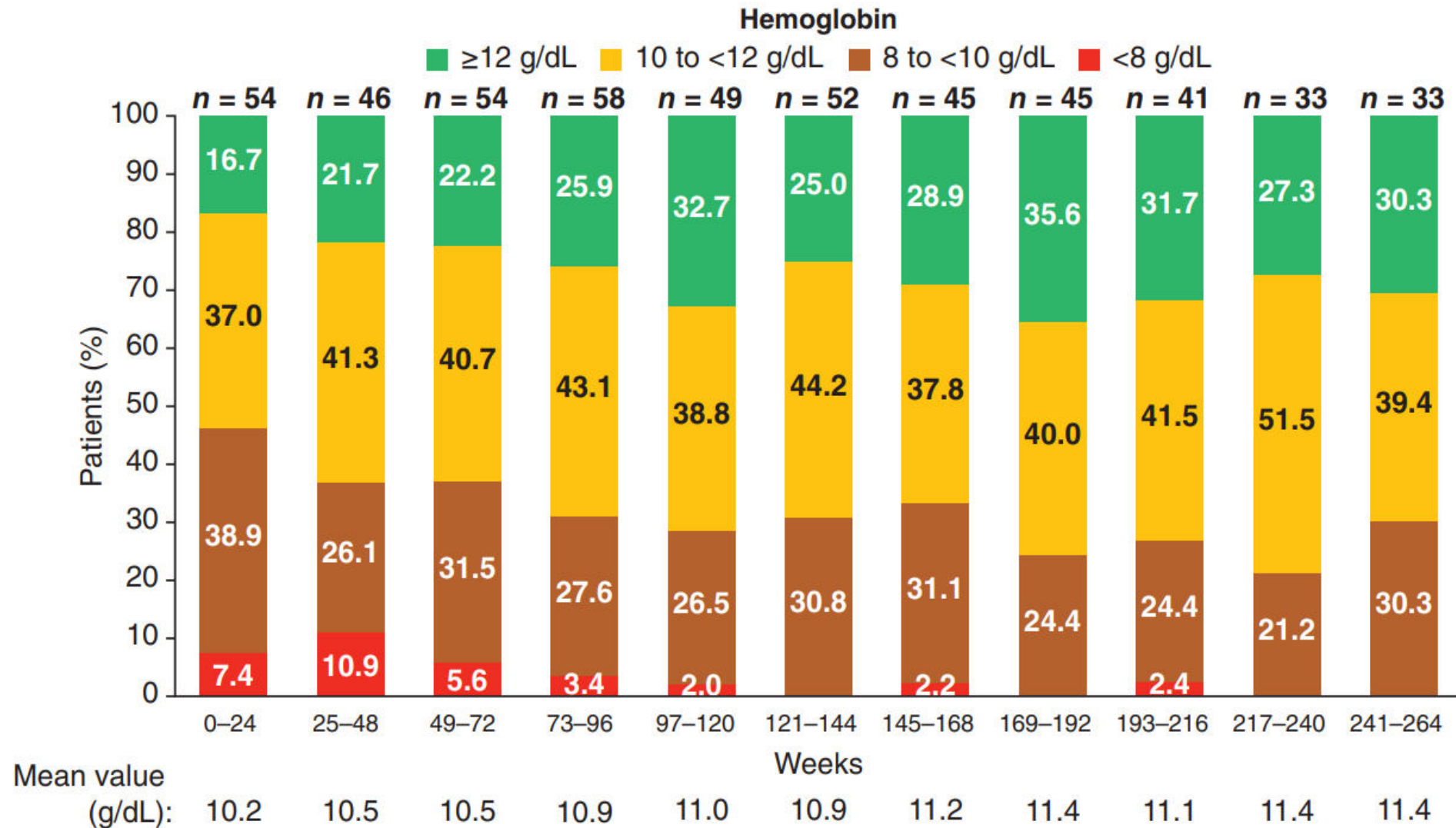


Komplemeninhibition

PNH-Erythrozyten

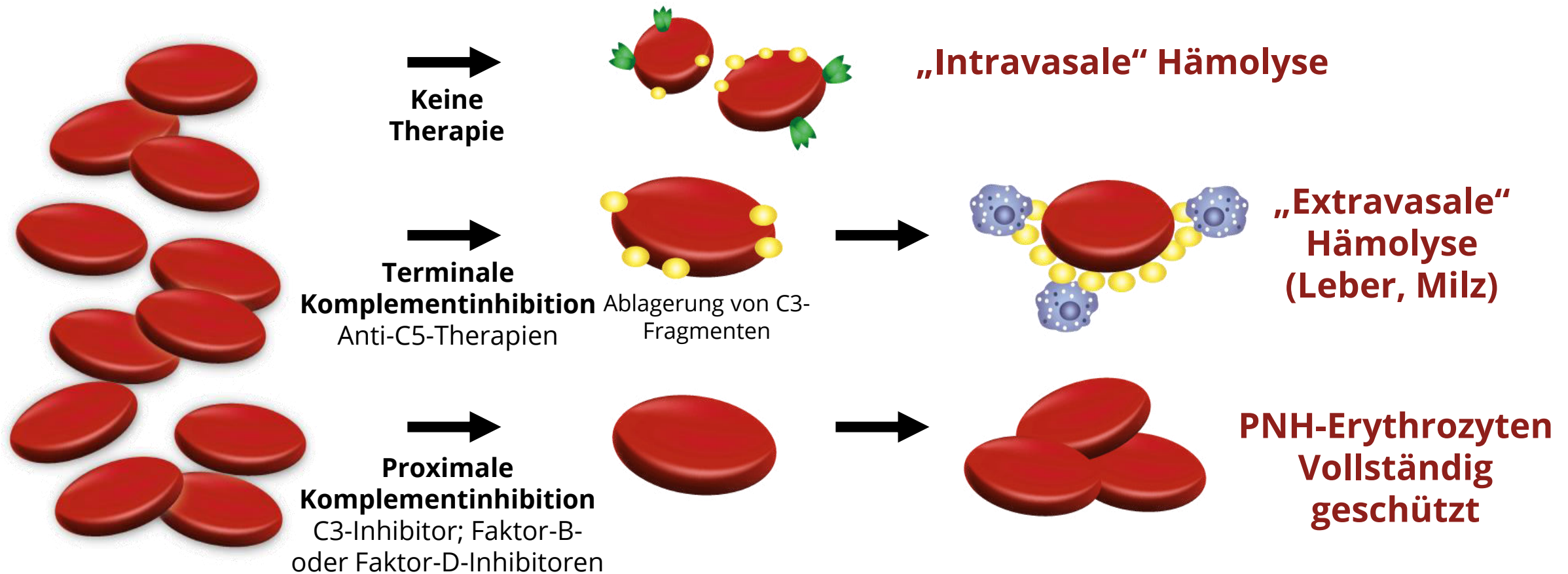


Ansprechen unter Eculizumab



Komplemeninhibition

PNH-Erythrozyten



(Neue) zugelassene PNH-Komplementinhibitoren

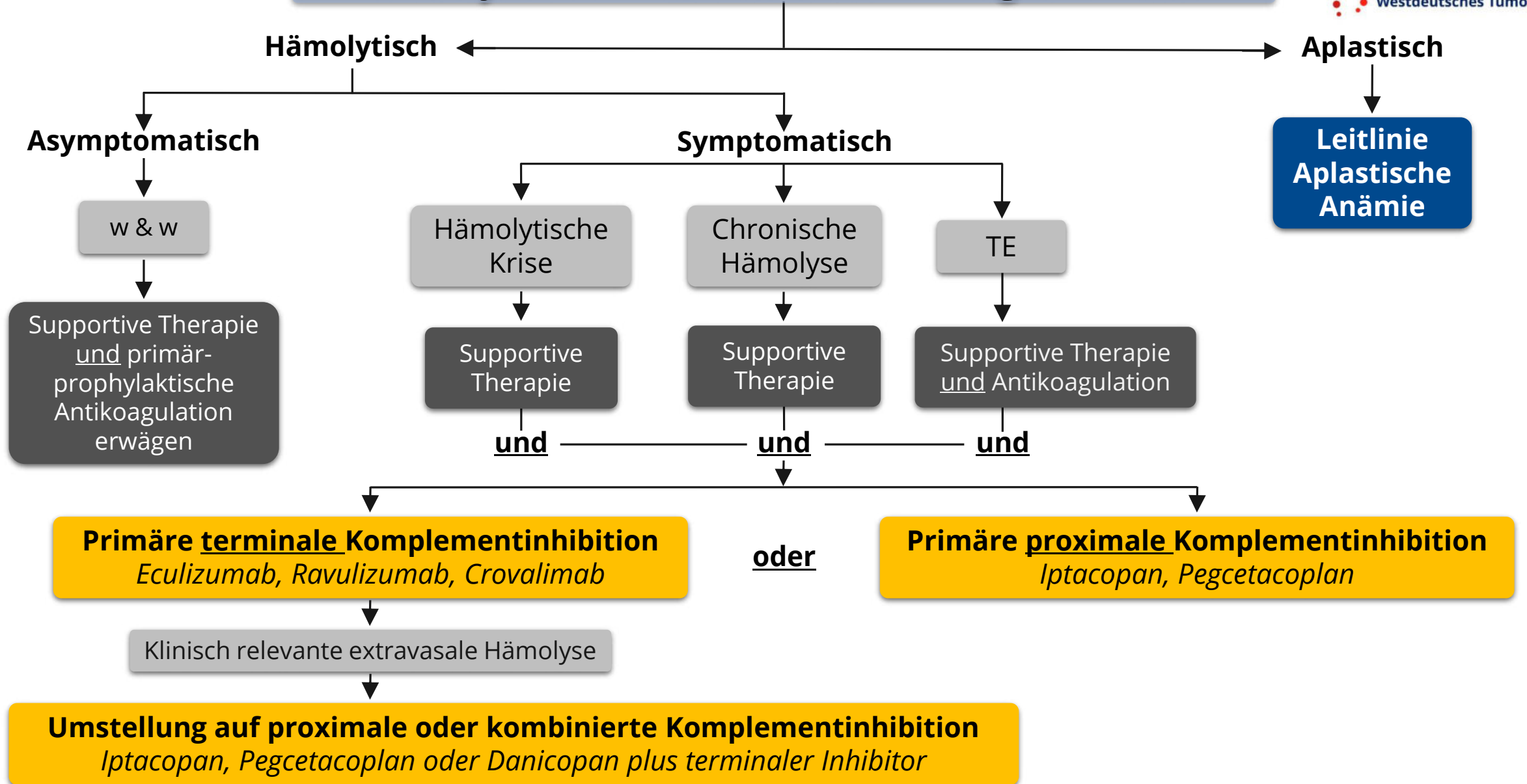
	Eculizumab*	Ravulizumab	Crovalimab	Pegcetacoplan	Danicopan	Iptacopan
Substanz	Antikörper	Antikörper	Antikörper	Zyklisches Eiweiss	Small molecule	Small molecule
Zielstruktur	C5	C5	C5	C3	Faktor D	Faktor B
Applikation	i.v.	i.v., s.c.	(i.v.), s.c.	s.c.	oral	oral
Häufigkeit	alle 8 Wochen	alle 8 Wochen	alle 4 Wochen	2x/Woche	3x täglich zusätzlich zu C5- Inhibition	2x täglich
Studien	zugelassen	zugelassen	zugelassen	zugelassen	zugelassen	zugelassen
R885H/C Mutation	✗	✗	✓	✓	✓	✓
Sonstiges		Recyclender Antikörper	Recyclender Antikörper		<u>Kombinations- therapie</u>	

Terminale Inhibition →
*Biosimilars zugelassen/verfügbar

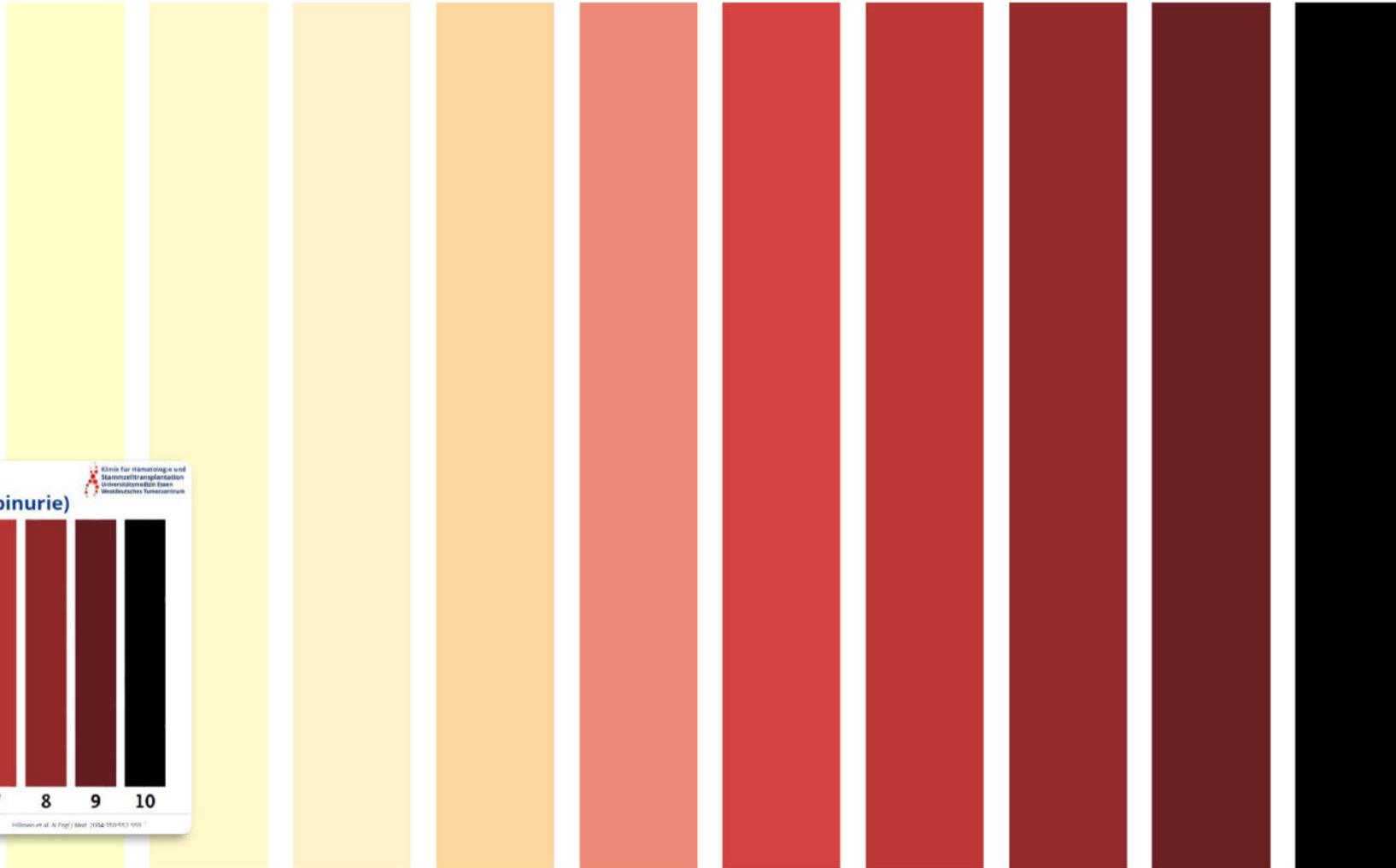
Proximale Inhibition →

...

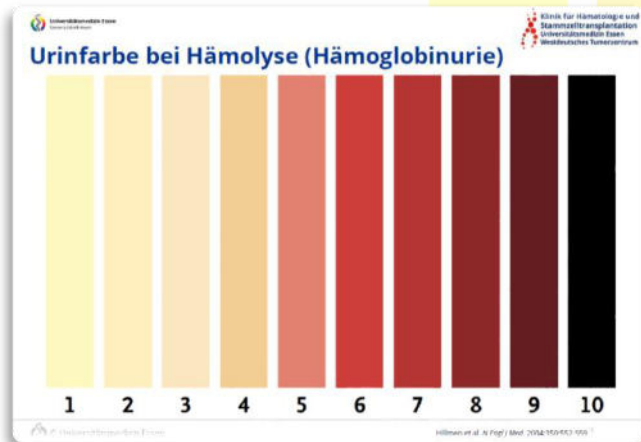
Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie



Urinfarbe bei (Durchbruch-)Hämolyse



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



Notfallprogramm – “Stand-by Therapie”

Meningokokken-Infektionsrate (Eculizumab): ca. 0,57-0,24 pro 100 Patientenjahre



Bei diesen Symptomen...

Stand-by Therapie mit
1x1000 mg Amoxicillin/Clavulansäure
und sofort zum Arzt!!



Information für Patienten:

Iptacopan kann Ihr Risiko erhöhen, an bestimmten bakteriellen Infektionen zu erkranken. Diese Infektionen können einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen und zum Tod führen, wenn sie nicht erkannt und frühzeitig behandelt werden.

Kontaktieren Sie umgehend Ihren behandelnden Arzt und begeben Sie sich in die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses, wenn Sie eines der folgenden Symptome einer schweren Infektion bei sich bemerken.

- **Fieber**
 - mit oder ohne Frösteln oder Schüttelfrost
 - mit Brustschmerzen und Husten
 - mit Atemnot / schneller Atmung
 - mit beschleunigtem Herzschlag
 - mit Hautausschlag
 - mit Kopfschmerzen
- **Kopfschmerzen**
 - mit einem steifen Nacken oder steifen Rücken
 - mit Übelkeit (Breachreiz) oder Erbrechen
- **Verwirrtheit**
- **Muskelschmerzen am ganzen Körper mit grippeähnlichen Symptomen**
- **Feuchtkalte Haut**
- **Lichtempfindliche Augen**

Alle Schulungsmaterialien für Patienten zu Iptacopan (Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten, Patientinnen und Betreuungspersonen, Patientenkarte zur sicheren Anwendung) sowie die Gebrauchsinformation sind auch online durch Scannen des folgenden QR-Codes oder über www.novartis.de/fabhalta-rm verfügbar.



Novartis Pharma GmbH,
Roonstraße 25, 90429 Nürnberg

Patientenkarte V1.3
Stand der Information 07/2024

Das (neue) IPIG PNH-Register

- Ein ***einziges Register für alle Patienten mit PNH***, unabhängig von ihrem Behandlungsstatus oder der Art der Therapie, die sie erhalten
- Es werden Informationen über den ***Verlauf der PNH*** bei Patienten (natürlicher Verlauf), die ***Behandlung*** von Patienten, Informationen über die ***Sicherheit*** von PNH-Behandlungen und deren ***Wirksamkeit*** gesammelt
- ***Alle PNH-Patienten können an dem Register teilnehmen***, sofern sie ihre informierte Zustimmung erteilen
- Die Informationen werden ***bei Aufnahme*** eines Patienten in das Register von den Kliniken gesammelt und ***fortan alle 6 Monate***
- Die Patienten werden gebeten, zu denselben Zeitpunkten ***Fragebögen zur Gesundheitsbewertung*** auszufüllen

Zusammenfassung PNH 2024

- Relevante **Verbesserung der Behandlungsoptionen und des -ergebnis** durch **neue terminale und proximale Komplementinhibitoren**.
- **Wichtig:** Konsequente **Schutzimpfungen und Auffrischimpfungen**, Beachtung möglicher **Krankheitssymptome einer Infektion** z.B. Fieber (siehe auch Notfallausweis) und **Stand-by Therapie** (1000 mg Amoxicillin/Clavulansäure)!
- **Neue Wirkstoffe** in **unterschiedlichen Verabreichungsformen** (i.v., s.c., p.o.) mit **verbessertem Ansprechen** aber auch **neuen Sicherheitsprofilen** bzw. **möglichen Komplikationen** (extravasale Hämolyse, Infektionskomplikationen oder Durchbruchhämolysen).
- **Neue Therapiestrategien** (u.a. Zaltenibart (MASP3-Inhibitor) befinden sich oder kommen **in klinischen Studien**.

Weiterführende Literatur



*15. Essener Patienten- und Angehörigenseminar
PNH und AA am 21.09.2024*



Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

Schutzimpfungen bei PNH und AA – Was ist wichtig?

Prof. Dr. med. Alexander Röth

Klassische Hämatologie und Hämostaseologie

Ambulanz für PNH und AA

Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation

Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)

Universitätsklinikum Essen

alexander.roeth@uk-essen.de

Impfungen

- **Aktive** vs. **passive Impfung**
- **Totimpfstoff** vs. **Lebendimpfstoff**
- **Standardimpfung**
- **Booster-** bzw. **Auffrischimpfung**
- **Indikationsimpfung** für Risikogruppen bei individuell erhöhtem Risiko
- **PEI** (Paul-Ehrlich-Institut)
- **STIKO** (ständige Impfkommision)

(Neue) zugelassene Komplementinhibitoren

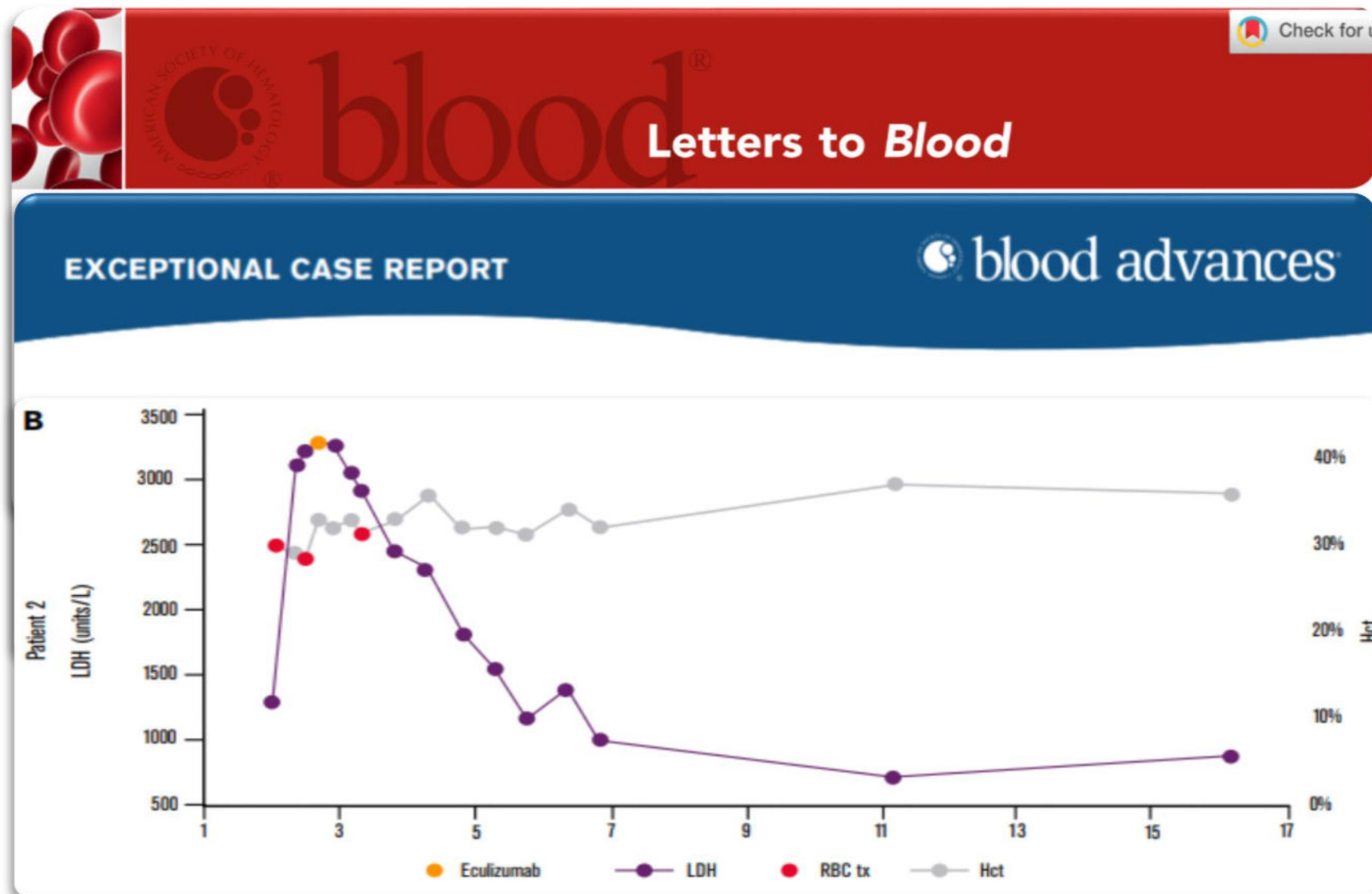
	Eculizumab*	Ravulizumab	Crovalimab	Pegcetacoplan	Danicopan	Iptacopan
Substanz	Antikörper	Antikörper	Antikörper	Zyklisches Eiweiss	Small molecule	Small molecule
Zielstruktur	C5	C5	C5	C3	Faktor D	Faktor B
Applikation	i.v.	i.v., s.c.	(i.v.), s.c.	s.c.	oral	oral
Häufigkeit	alle 8 Wochen	alle 8 Wochen	alle 4 Wochen	2x/Woche	3x täglich zusätzlich zu C5- Inhibition	2x täglich
Studien	zugelassen	zugelassen	zugelassen	zugelassen	zugelassen	zugelassen
R885H/C Mutation	✗	✗	✓	✓	✓	✓
Impfungen	Meningokokken	Meningokokken	Meningokokken	Meningokokken, Pneumokokken, H. Influenzae	<u>Kombinationstherapie</u> , kein zusätzliche Impfung	Meningokokken, Pneumokokken, H. influenzae

Terminale Inhibition →
*Biosimilars zugelassen/verfügbar

Proximale Inhibition →

...

PNH (unbehandelt) und Impfungen



Impfungen

ROBERT KOCH INSTITUT



AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

**4
2024**

25. Januar 2024

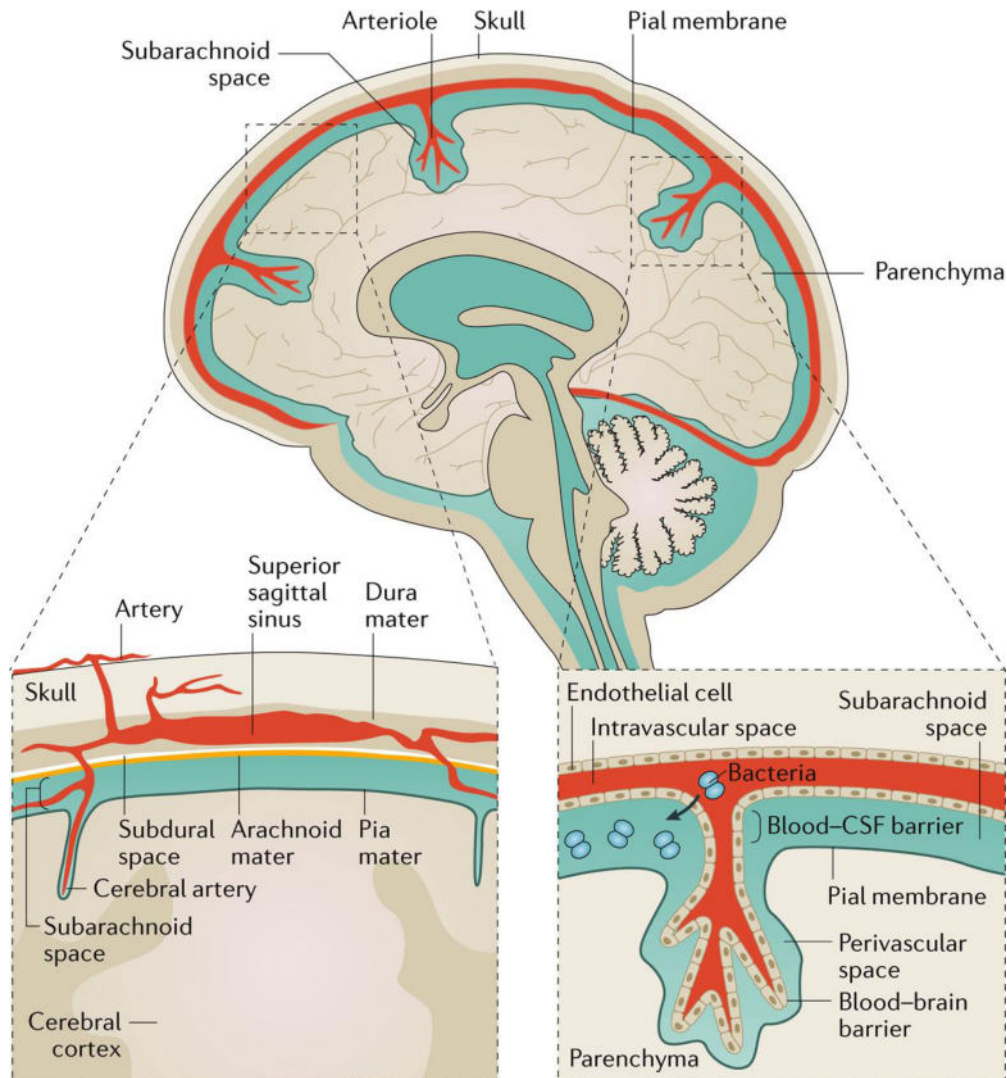
Epidemiologisches Bulletin

**Empfehlungen der Ständigen Impf-
kommission beim Robert Koch-Institut 2024**

Impfungen - Meningokokken

Meningokokken	I	Gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz, insbesondere: ▶ Komplement-/Properdindefizienz ▶ Therapie mit C5-Komplement-Inhibitoren (z.B. Eculizumab oder Ravulizumab) ▶ Hypogammaglobulinämie ▶ anatomischer oder funktioneller Asplenie (z. B. Sichelzellerkrankheit)	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff und Meningokokken-B-Impfstoff. Nähere Erläuterungen zur Anwendung (s. Kap. 3.2).
		Bei gehäuftem Auftreten oder Ausbrüchen auf Empfehlung der Gesundheitsbehörden (s. Kap. 5.2).	Entsprechend den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden.
	B	Gefährdetes Laborpersonal (bei Exposition gegenüber <i>Neisseria meningitidis</i> -haltigen Aerosolen).	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff und einem Meningokokken-B-Impfstoff (s. Kap. 3.2).
	R	Reisende in Länder mit epidemischem Vorkommen, besonders bei engem Kontakt zur einheimischen Bevölkerung (z. B. Entwicklungshelfer und -helferinnen, Katastrophenhelfer und -helferinnen, medizinisches Personal); dies gilt auch für Aufenthalte in Regionen mit Krankheitsausbrüchen und Impfpflicht für die einheimische Bevölkerung (WHO- und Länderhinweise beachten). Weitere Informationen s. Epid Bull 14/2023 .	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff, bei Katastrophenhelfern und -helferinnen und je nach Exposition auch bei Entwicklungshelfern und -helferinnen und medizinischem Personal zusätzlich Meningokokken-B-Impfstoff (s. Kap. 3.2).
		Vor Pilgerreise nach Mekka (Hadj, Umrah). Weitere Informationen s. Epid Bull 14/2023 .	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff (s. Kap. 3.2); Einreisebestimmungen beachten.
		Vor Langzeitaufenthalten, besonders Kinder und Jugendliche sowie Personen in Studium oder Ausbildung. Weitere Informationen s. Epid Bull 14/2023 .	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff und Meningokokken-B-Impfstoff entsprechend den Empfehlungen der Zielländer.

Ambulant erworbene Meningitis



- Akute **Entzündung der Pia mater und der Arachnoidea** des ZNS
- Häufig begleitende **Entzündung des Hirnparenchyms** (Meningoenzephalitis)
- Erreger häufig Bakterien wie z. B. ***Streptococcus pneumoniae*** und ***N. meningitidis***
- Risikofaktoren sind HIV-Erkrankung, Immundefizienz, Asplenie und **Komplementinhibition**

Symptome einer Meningitis



Fieber



**Nacken-
steifigkeit**



Kopfschmerzen



**Ver-
wirrung**



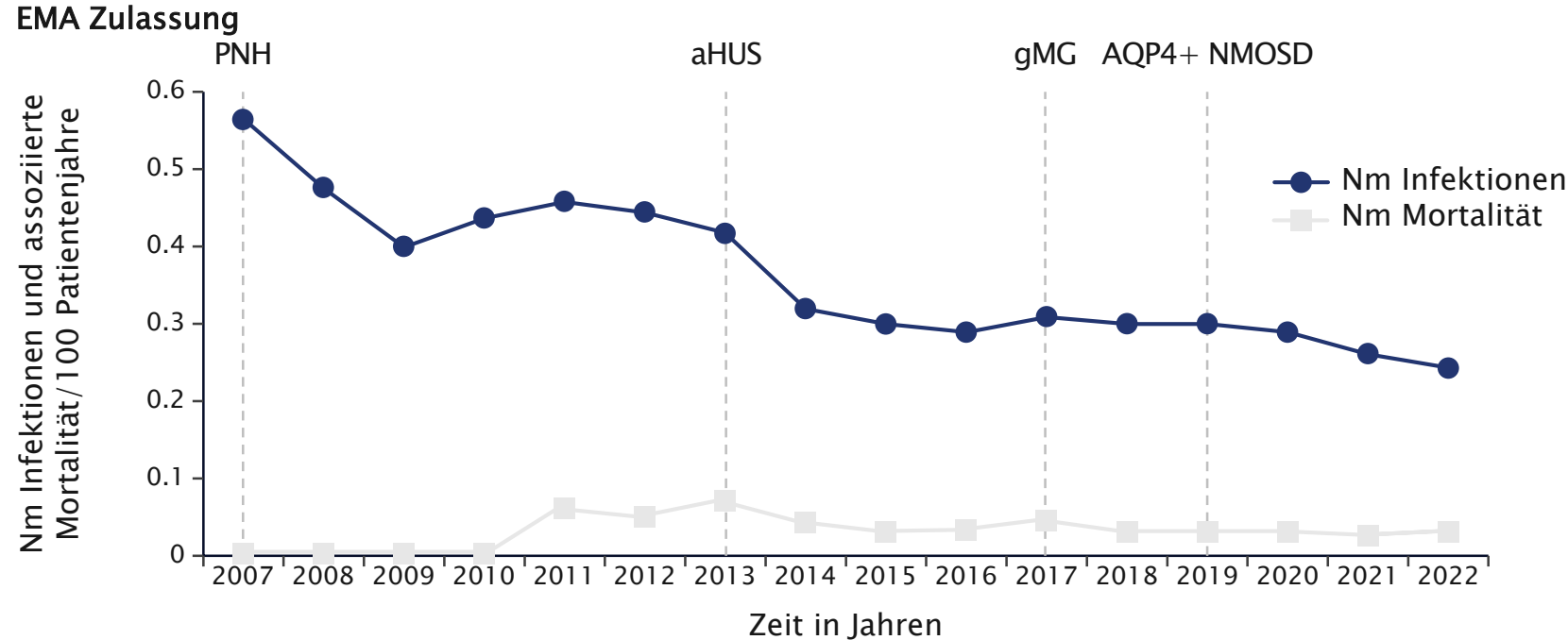
**Licht-
empfind-
lichkeit**



**Übelkeit -
Erbrechen**

Langzeitdaten zu Meningokokken-Infektionen

Rate der Meningokokken-Infektionen und der damit verbundenen Sterblichkeit
pro 100 Patientenjahre mit Eculizumab in klinischen Studien und in Realworld:^{1*}



Pro Jahr	75	560	1.414	2.581	4.083	6.544	10.046	14.789	20.798	28.108	36.447	44.542	53.798	62.341	70.679	78.416
Nm-Infektionsrate	0,57	0,48	0,40	0,44	0,46	0,45	0,42	0,32	0,30	0,29	0,31	0,30	0,30	0,29	0,26	0,24
Nm Mortalitätsrate	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,04	0,07	0,04	0,03	0,03	0,04	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03

- Steigende kumulative Exposition → **Absinken der Infektionsrate** über die Zeit bei **stabiler Mortalitätsrate**¹
- Die Raten waren für **Eculizumab und Ravulizumab vergleichbar**¹

* Die Daten werden als kumulative Rate pro 100 Patient*innen angegeben und umfassen Patient*innen mit PNH, aHUS, gMG und AQP4+NMOSD.

FDA-Zulassung im März 2007, September 2011, Oktober 2017 bzw. Juni 2019. EMA-Zulassungen im Juni 2007, November 2013, August 2017 bzw. August 2019.

aHUS, atypische hämolytisch-urämisches Syndrom; AQP4+NMOSD, Anti-Aquaporin-4-Antikörper-positive Neuromyelitis optica-Spektrum-Störung; EMA, Europäische Arzneimittelbehörde; FDA, US Food and Drug Administration;

gMG, generalisierte Myasthenia gravis;

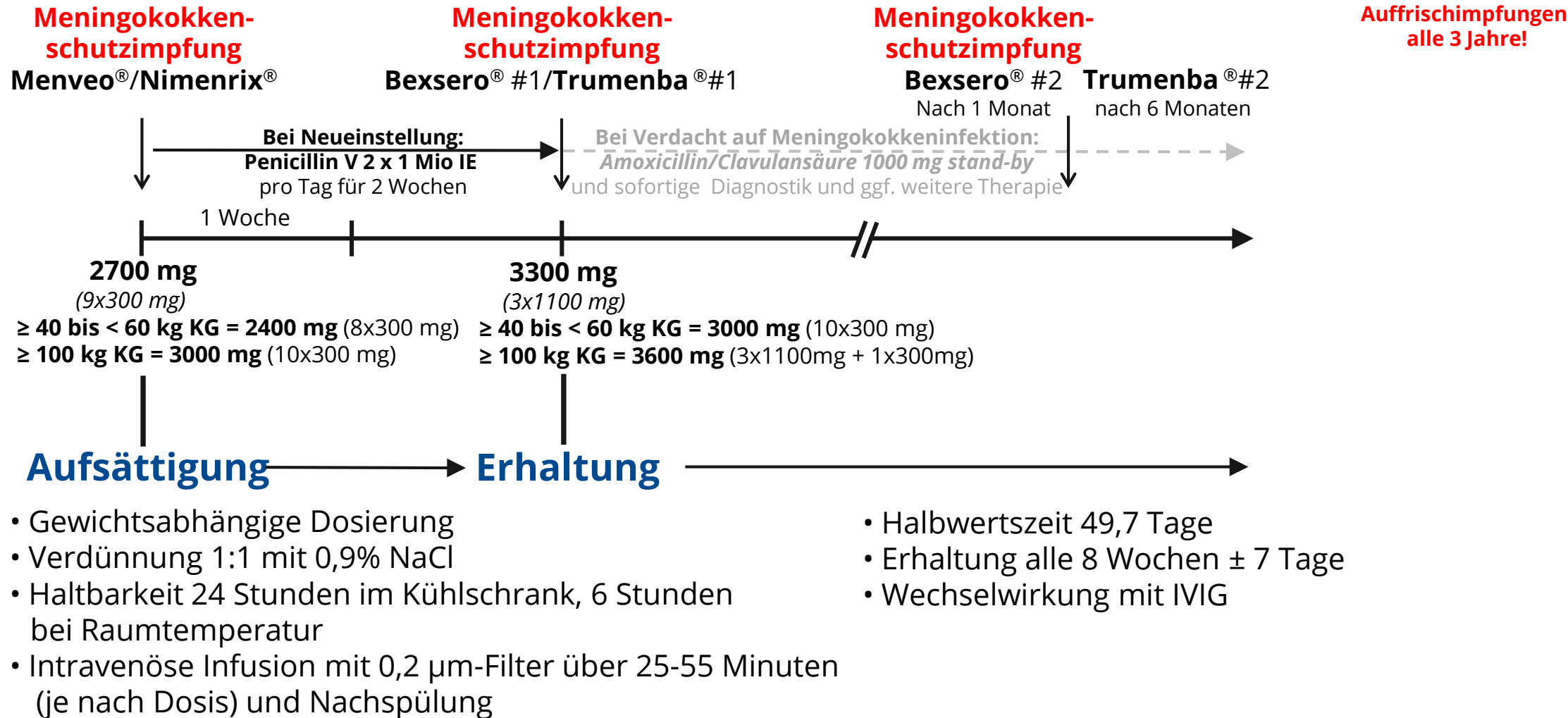
Nm, Neisseria meningitidis; PNH, Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

Meningokokkenschutzimpfungen

- Impfung ***mit dem Start*** der Komplementinhibitionstherapie
- Empfehlung für den ***konjugierten Impfstoff Menveo®/Nimenrix®*** gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und ***Bexsero®(0-1)/Trumenba®(0-6)*** gegen die B-Stämme
- Impfansprechen unterschiedlich, ***Auffrischimpfungen alle 3 Jahre*** für beide Impfstoffgruppen
- Bei Hinweisen auf ***eine Infektion*** (z.B. Fieber, siehe auch Notfallausweis) ***Stand-by Therapie mit 1000 mg Amoxicillin/Clavulansäure***
- ***Impfung der Haushaltsmitglieder*** ("Cocooning")

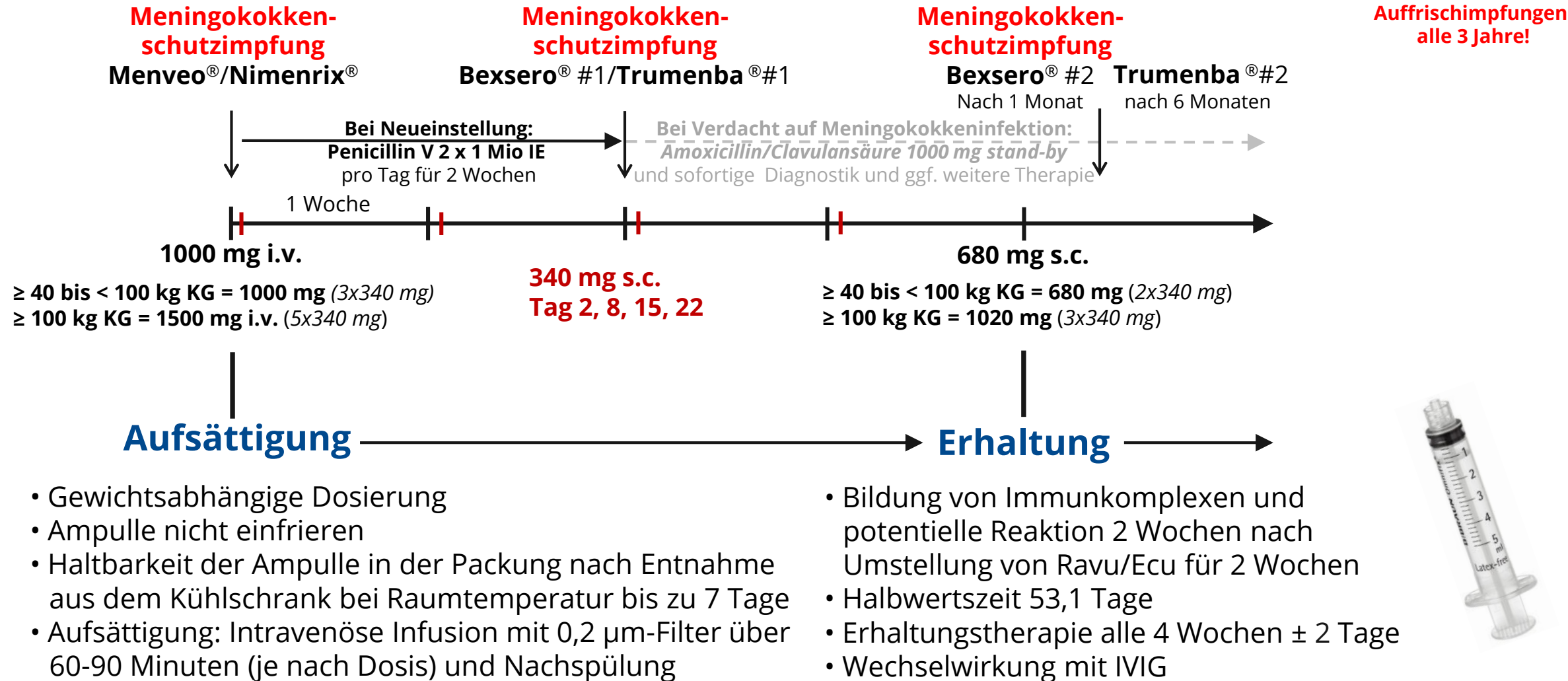
Ravulizumab: Therapieschema Essen

Neueinstellung und Umstellung



Crovalimab: Therapieschema Essen

Neueinstellung und Umstellung



Impfungen - Pneumokokken

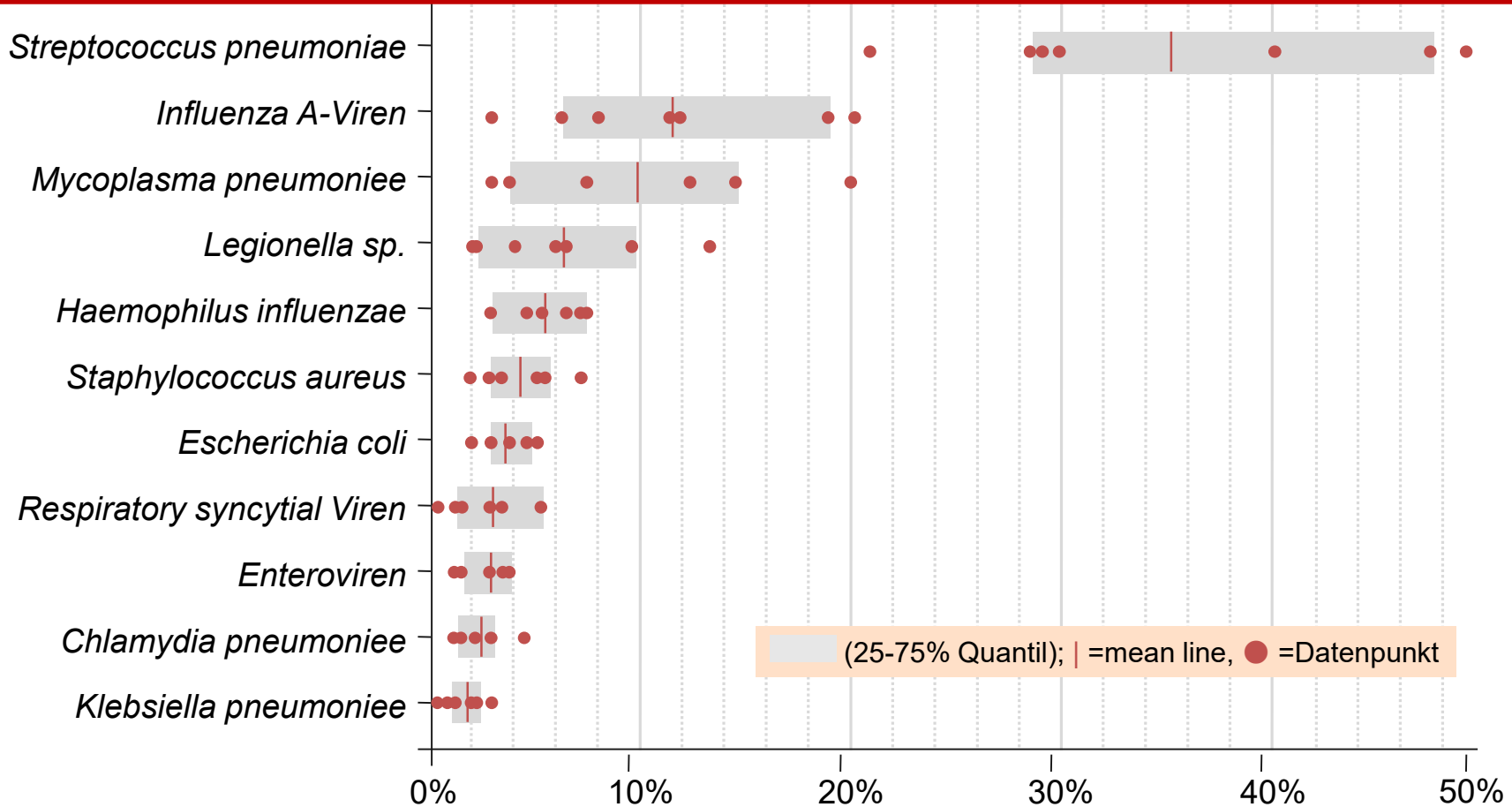
Pneumokokken	S	Personen ≥ 60 Jahre.	Impfung mit dem 20-valenten Konjugat-Impfstoff (PCV20). Personen, die bereits mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff (PPSV23) geimpft wurden, sollen in einem Mindestabstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten.
	I	Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit: 1. Angeborene oder erworbene Immundefekte, wie z. B.: ▶ T-Zell-Defizienz bzw. gestörte T-Zell-Funktion ▶ B-Zell- oder Antikörperdefizienz (z. B. Hypogammaglobulinämie) ▶ Defizienz oder Funktionsstörung von myeloischen Zellen (z. B. Neutropenie, chronische Granulomatose, Leukozytenadhäsionsdefekte, Signaltransduktionsdefekte) ▶ Komplement- oder Properdinefizienz ▶ funktionelle Hyposplenie (z. B. bei Sichelzellerkrankheit), Z.n. Splenektomie* oder anatomische Asplenie ▶ neoplastische Krankheiten ▶ HIV-Infektion ▶ nach Knochenmarktransplantation ▶ immunsuppressive Therapie* (z. B. wegen Organtransplantation oder Autoimmunerkrankung) ▶ bei chronischem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom oder chronischer Leberinsuffizienz	Kinder ≥ 2 Jahre, Jugendliche: Sequenzielle Impfung mit PCV13 oder PCV15, gefolgt von PPSV23 nach 6 – 12 Monaten.** Personen ≥ 18 Jahre: Impfung mit PCV20. Personen ≥ 18 Jahre, die in der Vergangenheit bereits eine sequentielle Impfung (PCV13 + PPSV23) erhalten haben, sollen in einem Mindestabstand von 6 Jahren nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erhalten. Bei einer ausgeprägten Immundefizienz kann bereits im Mindestabstand von 1 Jahr nach der PPSV23-Impfung eine Impfung mit PCV20 erfolgen. Ebenso kann bei einer ausgeprägten Immundefizienz bei vorangegangenen Impfungen mit PCV13 oder PCV15 eine Impfung mit PCV20 im Abstand von 1 Jahr erwogen werden.

Ambulant erworbene Pneumonie

Jährliche Inzidenz der CAP: **3.7- 10.1/1000 Einwohner**

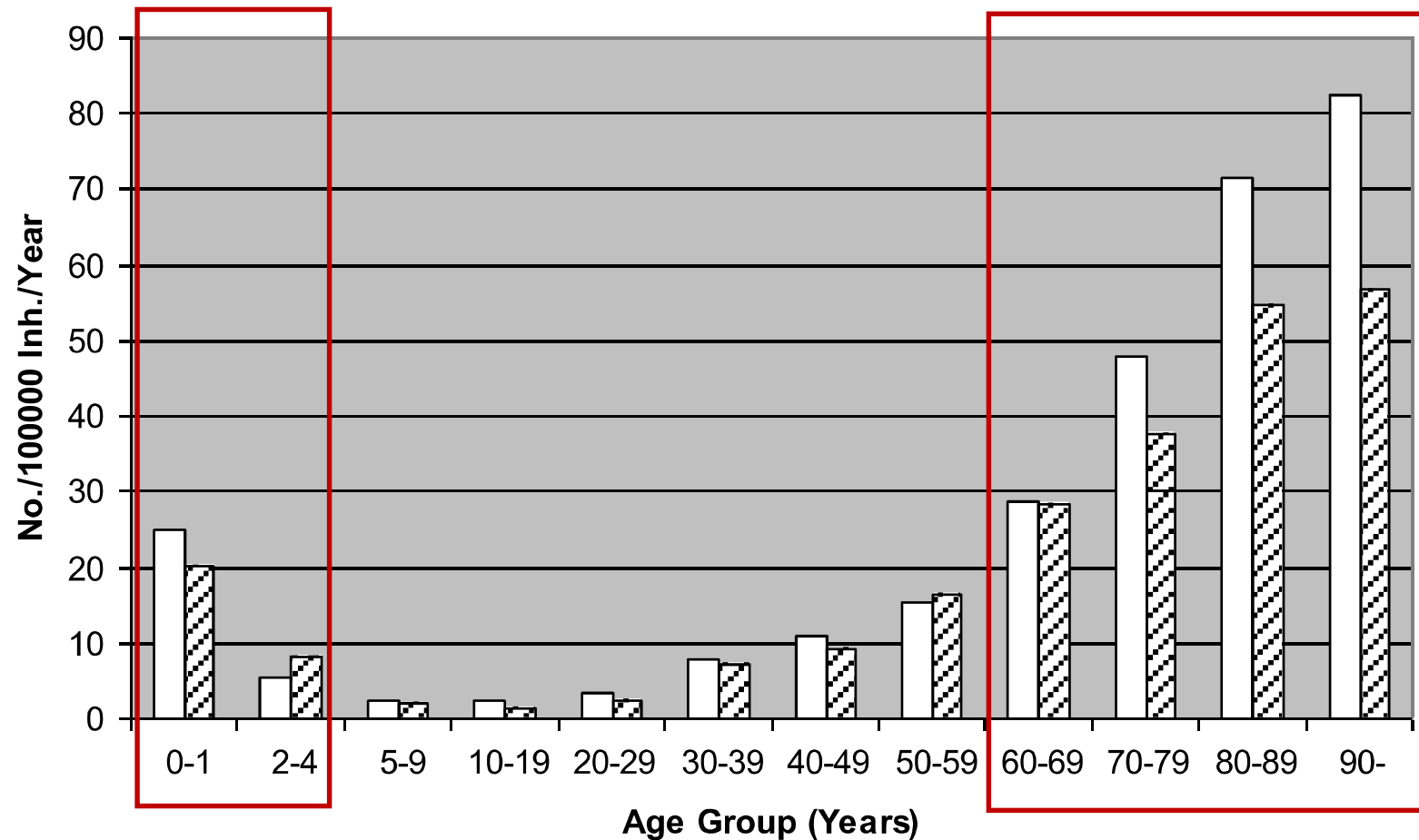
Entsprechende Hochrechnung für Deutschland: **400,000-680,000 neue CAP-Fälle/Jahr**

(geschätzt: Schnoor et al., J. Infect. 55 (3): 233-239, 2007; auf Basis der o.a. Daten)



Epidemiologie der invasiven Pneumokokkenenerkrankung

Vor Einführung eines staatlichen Impfprogramms 2009



Pneumokokkenschutzimpfungen

- Impfung ***mit dem Start*** der Komplementinhibitionstherapie
- Empfehlung für den 20-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff ***Apexxnar***[®]
- ***Auffrischimpfungen alle 6 Jahre***
- Bei Hinweisen auf ***eine Infektion*** (z. B. Fieber, siehe auch Notfallausweis)
Stand-by Therapie mit 1000 mg Amoxicillin/Clavulansäure
- ***Impfung der Haushaltsmitglieder*** ("Cocooning")



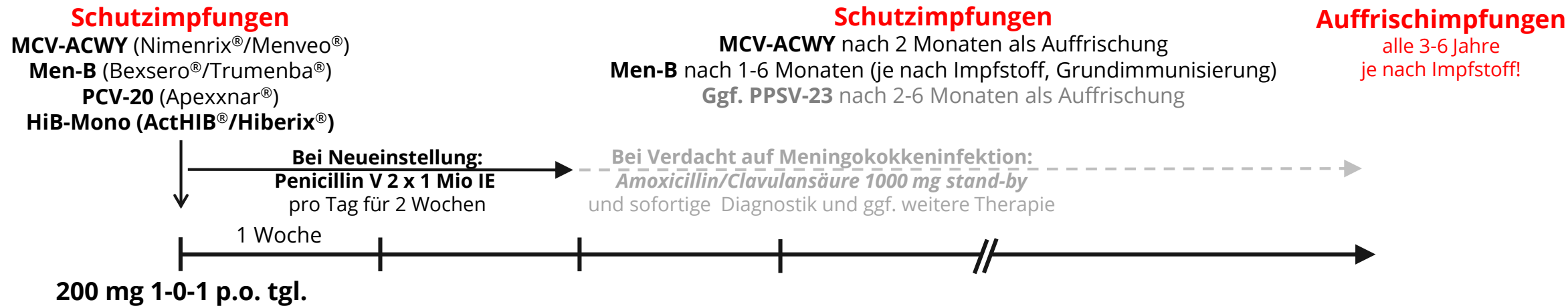
Impfplan bei Asplenie/Splenektomie



	Alter	Grundimmunisierung	1. Auffrischungsimpfung	Weitere Auffrischungsimpfungen
Pneumokokken – sequentielle Impfung	2 Mo.–5 J.	gemäß Impfkalender STIKO (3 x PCV-13)	PSV-23 (nach 6–12 Mo., frühestens ab Alter von 2 J.)	PSV-23 (alle 6 J.), ab 18 J. einmalig PCV-20 *
	≥ 6 – 17 J.	1 x PCV-13	PSV-23 (nach 2–6 Mo.)	PSV-23 (alle 6 J.), ab 18 J. einmalig PCV-20 *
	Erw.	1 x PCV-20 *	PSV-23 (nach 2–6 Mo.) erwägen	PSV-23 (alle 6 J.) erwägen
	Generell gilt, dass Patienten, die mit PSV-23 vorgeimpft sind, PCV-13 oder PCV-20 erst in einem Abstand von 12 Mo. erhalten sollen; * Zulassung beachten: Apexxnar® derzeit (06/2022) ab 18 J. einsetzbar; bis zum Vorliegen eines GBA-Beschlusses Kostenübernahme durch Krankenkasse vorab klären			
Meningokokken- Serotypen ACWY	2–11 Mo.	2 x MCV-ACWY+ (Abstand 2 Mo.)	MCV-ACWY+ (im Alter von 12 Mo.)	MCV-ACWY (alle 5 J.)
	≥ 1 J. u. Erw.	1 x MCV-ACWY+	MCV-ACWY+ (nach 2 Mo.)	MCV-ACWY (alle 5 J.)
	+ Zulassung beachten: Nimenrix® ab vollendeter 6. Lebenswoche; MenQuadfi® ab vollendetem 12. Lebensmonat; Menveo® ab vollendetem 24. Lebensmonat			
Meningokokken- Serotyp B	2–5 Mo.	3 x Men-B† (Abstand 1 Mo.)	Men-B† (nach 12 Mo.)	Men-B alle 5 J. erwägen
	6 Mo.–10 J.	2 x Men-B† (Abstand 2 Mo.)	Men-B† (Abstand 12 Mo.)	Men-B alle 5 J. erwägen
	≥ 10 J. u. Erw.	2 x Men-B (Abstand 2 Mo.)	Men-B (Abstand 4 Mo.)††	Men-B alle 5 J. erwägen
	† Zulassung beachten: Bexsero® ab Alter von 2 Mo., Trumenba® ab 10 J. einsetzbar †† erforderlich nur für Trumenba® zu Komplettierung Grundimmunisierung			
Haemophilus influenzae -Typ B	2 Mo.–5 J.	Grundimmunisierung laut Empfehlungen/Impfkalender der STIKO		
	≥ 6 J.	Einmalige Impfung mit HiB-Konjugatimpfstoff (HiB-Mono)		
SARS-CoV-2 – regelmäßige An- passung erforderlich, aktuelle COVID-19- STIKO-Impfempfeh- lungen siehe www.rki.de/covid- 19-impfen	5 – 11 J.	2 x SARS-CoV-2-mRNA (Comirnaty® 10µg im Abstand von 6 Wo.)	SARS-CoV-2-mRNA (Comirnaty® 10µg) (nach ≥ 6 Mo.) insbesondere bei Vor- liegen weiterer Vorerkrankungen	siehe Aktualisierungen der COVID-19-STIKO-Impfempfeh- lungen
	≥ 12 J. u. Erw.	2 x SARS-CoV-2-mRNA (Abstand 6 Wo.)#	1 x SARS-CoV-2-mRNA (nach ≥ 3 Mo.)#	siehe Aktualisierungen der COVID- 19-STIKO-Impfempfehlungen
	Nach durchgemachter COVID-19-Erkrankung: 5 - 11 J.: einmalig SARS-CoV-2-mRNA (Comirnaty® 10µg) nach ≥ 6 Mo.; ≥ 12 J. und Erwachsene: 2 x SARS-CoV-2-mRNA (Abstand jeweils mind. 3 Mo. zur Infektion bzw. zur letzten Impfung)# # Zulassung beachten: Spikevax® ab 30 J. einsetzbar			
Influenza (Grippe)	≥ 2 J.	Saisonale Influenza-Impfung mit tetravalentem Influenza-Totimpfstoff (bzw. von WHO/STIKO empfohlener Antigenkombination)		

Iptacopan: Therapieschema Essen

Therapieschema zur Neueinstellung bzw. Umstellung



- Ggf. Notwendigkeit von Auffrischungsimpfung(en) bei Umstellung prüfen.
- Bei Umstellung von Eculizumab mindestens 1 Woche Therapieüberlappung (= spätestens 1 Woche nach der letzten Eculizumab-Gabe)
- Bei Umstellung von Ravulizumab mindestens 2 Wochen Therapieüberlappung (= spätestens 6 Wochen nach der letzten Ravulizumab-Gabe)
- Bei Umstellung von Pegcetacoplan mindestens 2 Wochen Therapieüberlappung
- Lagerung bei Raumtemperatur
- Halbwertszeit ungefähr 25 Stunden
- Regelmäßige Einnahme wichtig, da sonst Gefahr von Durchbruchhämolysen

Notfallprogramm – “Stand-by Therapie”

Meningokokken-Infektionsrate (Eculizumab): ca. 0,57-0,24 pro 100 Patientenjahre



Bei diesen Symptomen...

Stand-by Therapie mit
1x1000 mg Amoxicillin/Clavulansäure
und sofort zum Arzt!!



Information für Patienten:

Iptacopan kann Ihr Risiko erhöhen, an bestimmten bakteriellen Infektionen zu erkranken. Diese Infektionen können einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen und zum Tod führen, wenn sie nicht erkannt und frühzeitig behandelt werden.

Kontaktieren Sie umgehend Ihren behandelnden Arzt und begeben Sie sich in die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses, wenn Sie eines der folgenden Symptome einer schweren Infektion bei sich bemerken.

- **Fieber**
 - mit oder ohne Frösteln oder Schüttelfrost
 - mit Brustschmerzen und Husten
 - mit Atemnot / schneller Atmung
 - mit beschleunigtem Herzschlag
 - mit Hautausschlag
 - mit Kopfschmerzen
- **Kopfschmerzen**
 - mit einem steifen Nacken oder steifen Rücken
 - mit Übelkeit (Breachreiz) oder Erbrechen
- **Verwirrtheit**
- **Muskelschmerzen am ganzen Körper mit grippeähnlichen Symptomen**
- **Feuchtkalte Haut**
- **Lichtempfindliche Augen**

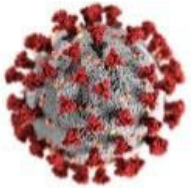
Alle Schulungsmaterialien für Patienten zu Iptacopan (Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten, Patientinnen und Betreuungspersonen, Patientenkarte zur sicheren Anwendung) sowie die Gebrauchsinformation sind auch online durch Scannen des folgenden QR-Codes oder über www.novartis.de/fabhalta-rm verfügbar.



Novartis Pharma GmbH,
Roonstraße 25, 90429 Nürnberg

Patientenkarte V1.3
Stand der Information 07/2024

AA(-Rezidiv) nach (COVID-19) Schutzimpfungen



Received: 3 February 2022 | Revised: 5 May 2022 | Accepted: 9 May 2022
DOI: 10.1111/ajh.13788

ORIGINAL ARTICLE

Acquired aplastic anemia following SARS-CoV-2 vaccination

Alexander Röth¹ | Stefanie Bertram² | Thomas Schroeder¹ |
Thomas Haverkamp³ | Sebastian Voigt⁴ | Caroline Holtkamp⁴ |
Hannes Klump⁵ | Bernhard Wörmann^{6,7} | Hans Christian Reinhardt¹ |
Ferras Alashkar¹

¹Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University Hospital Essen, Essen, Germany
²Institute of Pathology and Neuropathology, University Hospital Essen, Essen, Germany
³MyZ Dr. Eberhard & Partner, Dortmund, Germany
⁴Institute for Virology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany
⁵Institute for Transfusion Medicine, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany
⁶Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology, Charité University Medicine, Berlin, Germany
⁷German Society of Hematology and Medical Oncology, Berlin, Germany

Correspondence:
Alexander Röth, Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Hufelandstrasse 55, 45122 Essen, Germany. Email: alexander.roeth@uk-essen.de

Funding information:
Faculty of Medicine, University of Duisburg-Essen; German Research Foundation, Grant/Award Number: FU254/12-1; Clinician Scientist within the University Medicine Essen Academy

Abstract
COVID-19 is a potential life-threatening viral disease caused by SARS-CoV-2 and was declared a pandemic by the WHO in March 2020. mRNA-based SARS-CoV-2 vaccines are routinely recommended in immune-compromised patients, including patients with AA, as these patients are at increased risk of contracting COVID-19 and developing a more severe course of disease. Between March 2021 and November 2021 relapse of AA occurred in four (age [median]: 53 years, range 30–84 years) out of 135 patients currently registered at our department and two de novo cases of AA in temporal context to vaccination against SARS-CoV-2, were documented. Median time after first COVID-19 vaccination and relapse of AA was 77 days. All relapsed patients were vaccinated with the mRNA-based vaccine Comirnaty®. Relapse in two out of the four patients was refractory to CsA/eltrombopag, favoring IST with HATG/CsA or BMT, respectively. Our observations should prompt clinicians to take vaccine-induced relapse of AA or de novo AA after SARS-CoV-2 vaccination into account. Furthermore, careful clinical monitoring and vigilance for signs or symptoms that may indicate relapse of AA (e.g., bleeding complications) are indicated.

KEYWORDS
aplastic anemia (AA), relapse, SARS-CoV-2 vaccination

Novelty Statements
What is the new aspect of your work?
This is the first observational report in literature showing a possible association between relapse of aplastic anemia (AA) and coronavirus-induced disease 2019 (COVID-19) vaccination in a relevant number of patients. Furthermore, in two other patients, de novo diagnosis of AA was in timed context to COVID-19 vaccination. However, clinical interpretation of our data clearly requires caution as in none of the patients treated at our department, COVID-19 vaccine-independent relapse or de novo and/or severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-induced AA can be excluded.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial License](#), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2022 The Authors. European Journal of Haematology published by John Wiley & Sons Ltd.

186 | [wileyonlinelibrary.com/doi/10.1111/ajh.13788](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajh.13788) Eur J Haematol. 2022;109:186–194.

AG HO INFECTIOSEN IN DER HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE FACHGRUPPE DER DGHO

DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

Information
SARS-CoV-2-Schutzimpfung bei Aplastischer Anämie
27. September 2021

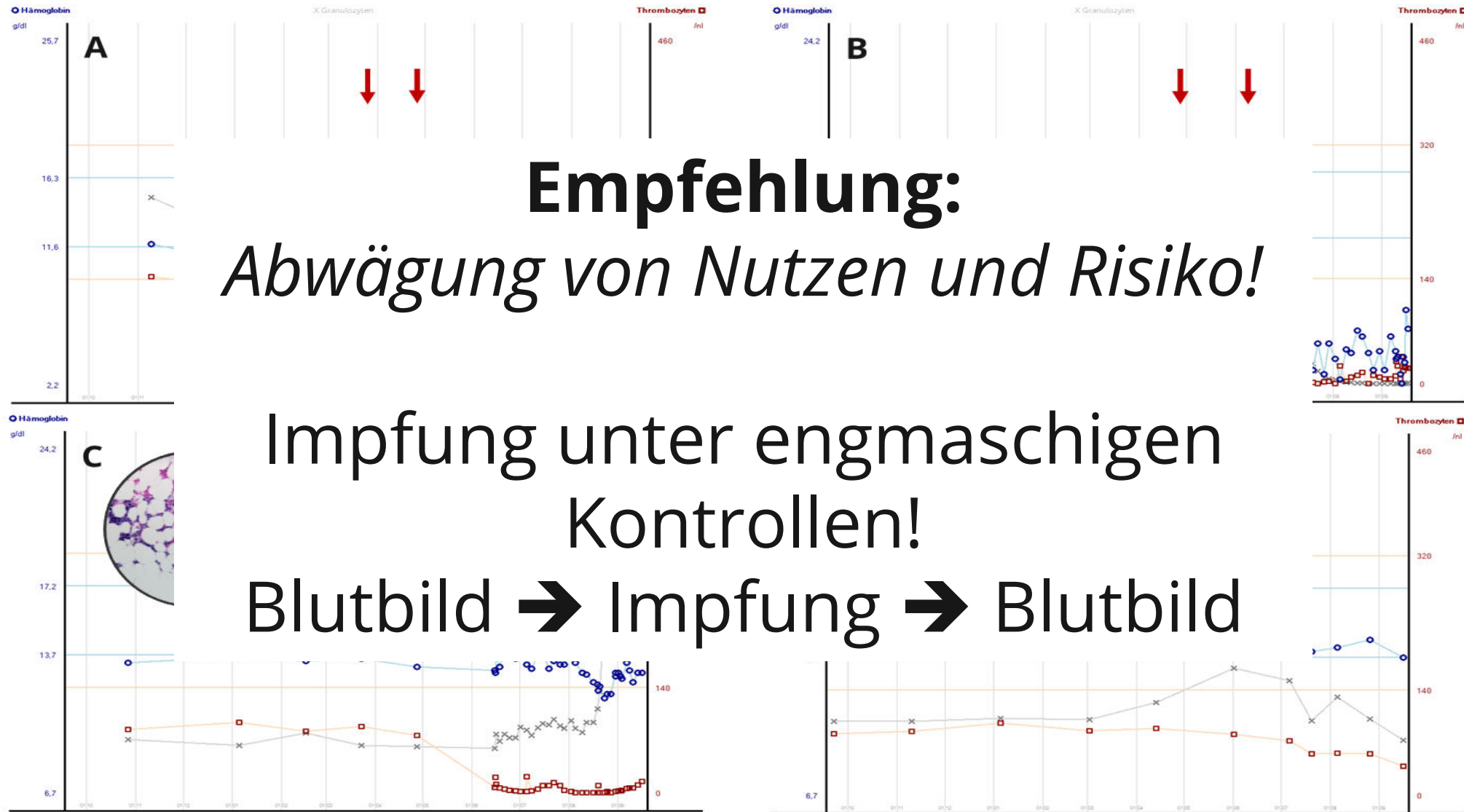
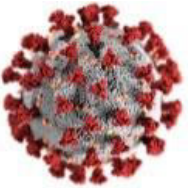
Zusammenfassung und Empfehlungen
In zeitlichem Zusammenhang mit Schutzimpfungen gegen SARS CoV-2 ist es in Deutschland bei einigen Patient*innen mit aplastischer Anämie (AA) zu Rezidiven gekommen. Wir weisen auf diesen Verdacht hin und bitten alle Kolleg*innen, ähnliche Verdachtsfälle unverzüglich zu melden.

Hintergrund
Die Aplastische Anämie umfasst eine heterogene Gruppe seltener Erkrankungen, die zu Knochenmarksinsuffizienz führen [1]. Wir hatten seit Beginn der COVID-19-Pandemie wiederholt auf das erhöhte Risiko dieser Patient*innen für schwere Krankheitsverläufe bei einer SARS-CoV-2 hingewiesen [2].
Aplastische Anämien können auch postinfektiös auftreten [3]. In der Vergangenheit waren einzelne Berichte über AA-Rezidive nach Schutzimpfungen u. a. gegen Hepatitis B, Influenza und Varizellen publiziert worden [4–10].

Rezidive nach SARS-CoV-2-Schutzimpfung
Seit Beginn der SARS-CoV-2-Schutzimpfungen Anfang 2021 gab es in der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation des Westdeutsches Tumorzentrum Essen drei Rezidive bei Patient*innen mit schwerer bzw. sehr schwerer aplastischer Anämie im zeitlichen Zusammenhang mit den durchgeführten Schutzimpfungen (Wochen). Die Patient*innen benötigten Blutprodukte und eine Rezidivtherapie.
Alle Patient*innen waren zum Zeitpunkt der Impfung in Remission und hatten z.T. noch eine laufende Immunsuppression. Alle Patienten wurden mit Comirnaty® geimpft. Die Fälle wurden an das PEI gemeldet. Darüber hinaus zeigten 3 weitere AA-Patienten mit bislang stabiler Erkrankung einen anhaltenden Abfall der Thrombozytenwerte und sind derzeit in Abklärung. Bei 2 weiteren Patienten wurden kurz nach der SARS-CoV-2-Schutzimpfung die Erstdiagnose einer aplastischen Anämie gestellt.

Diskussion
Bisher tauchen Aplastische Anämien und AA-Rezidive nicht in den Registern für Nebenwirkungen nach einer SARS-CoV-2-Schutzimpfung auf. Die oben beschriebenen Rezidive sind sehr ernst zu nehmen. Gleichzeitig ist im Einzelfall der Verzicht auf die Schutzimpfung gegenüber dem erhöhten Risiko der AA-Patient*innen für schwere Verläufe von COVID-19 abzuwägen.
Jetzt müssen zunächst weitere Informationen gesammelt werden. Wir bitten die Kolleg*innen, ähnliche Beobachtungen zu Nebenwirkungen nach SARS-CoV2-Schutzimpfungen formal zu melden. Bitte melden Sie auch Erfahrungen zu Rezidiven bei Patient*innen mit anderen Immunzytopenien wie ITP oder AIHA. Ansprechpartner ist Prof. Dr. Alexander Röth in Essen:

AA(-Rezidiv) nach (COVID-19) Schutzimpfungen



Received: 6 August 2022 | Accepted: 20 November 2023

DOI: 10.1111/bjh.19236



GUIDELINE

BSH Guideline

Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline

Austin Kulasekararaj¹ | Jamie Cavenagh² | Inderjeet Dokal³ | Theodora Foukaneli^{4,5} | Shreyans Gandhi¹ | Mamta Garg^{6,7} | Morag Griffin⁸ | Peter Hillmen⁸ | Robin Ireland¹ | Sally Killick⁹ | Sahar Mansour¹⁰ | Ghulam Mufti¹ | Victoria Potter¹ | John Snowden¹¹ | Simon Stanworth^{12,13,14} | Roslin Zuha¹⁵ | Judith Marsh¹ | on behalf of the BSH Committee

Vaccinations in AA

There are case reports of AA developing postvaccination and of recovered AA patients relapsing following vaccine administration. The evidence is limited and based also on an appreciation that a viral insult is likely to be an important trigger in the pathogenesis of AA.^{65–67}

In the setting of the Coronavirus disease 19 (COVID-19) pandemic, current American Society of Hematology (ASH) COVID-19 and AA guidance (<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-aplastic-anemia>) is that the risk versus benefit would favour vaccine administration, particularly in those with additional risks for severe COVID-19 disease (age, obesity and other comorbidities associated with increased risk). No data on efficacy in immunosuppressed patients have been made available to date for any of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) vaccines in development.

Those patients within 6 months of ATG/ciclosporin (CSA) initiation are unlikely to mount an appropriate immune response to a vaccine. Those AA patients remaining on CSA for more than 6–12 months post-ATG treatment may respond to a vaccine. Vaccinations may be given after thoroughly considering and balancing risk versus benefit.

Post-transplantation AA patients should follow standard post-transplantation guidelines for vaccine administration. These will be updated regarding SARS-CoV-2 vaccines when efficacy data become available, extrapolating from recommendations for other vaccines (<https://bsbmtct.org/bsbmtct-and-covid/>; <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>; <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>).

*15. Essener Patienten- und Angehörigenseminar
PNH und AA am 21.09.2024*



Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

Die Komplementinhibitoren in der Anwendung - Austausch

Prof. Dr. med. Alexander Röth

Klassische Hämatologie und Hämostaseologie

Ambulanz für PNH und AA

Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation

Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)

Universitätsklinikum Essen

alexander.roeth@uk-essen.de

Der erste Anti-C5 Antikörper BB5.1

Molecular and Cellular Probes (1987) 1, 141–149

Generation of a monoclonal antibody to mouse C5 application in an ELISA assay for detection of anti-C5 antibodies

Yvonne Frei, John D. Lambris and Brigitta Stockinger

*Basel Institute for Immunology, Grenzacherstrasse 487, CH-4058 Basel,
Switzerland

(Received 13 January 1987, Accepted 31 March 1987)

We have generated a monoclonal antibody with specificity for the fifth component of mouse complement (C5). This antibody precipitates the two chains of C5 from normal mouse serum and inhibits C5-dependent hemolysis in a functional complement test.

In this study we describe its application in an enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA assay) for the detection of anti-C5 antibodies in serum. Monoclonal anti-C5 coupled to wells of an ELISA plate specifically binds C5 from unfractionated normal mouse serum. This subsequently serves as antigen to bind anti-C5 serum antibodies. By this approach we have circumvented the need for extensive purification of C5 from serum which would be required if C5 was directly coupled to ELISA plates as antigen. Serum antibodies from C5-immunized mice bound with high avidity to wells containing normal serum as antigen source in amounts representing 1 µg to 250 ng C5. There was no antibody binding to wells containing C5-deficient serum as antigen source. The immune reaction was detected by development with enzyme-coupled goat-anti mouse Ig antibodies specific for various mouse Ig subclasses. This method allows the qualitative characterization of immune responses to mouse C5 which is an ideal model for a natural self antigen in studies of immunological tolerance.

KEYWORDS: complement C5, monoclonal antibody, ELISA assay.

INTRODUCTION

The fifth component of complement (C5) is a glycoprotein consisting of two disulfide-linked polypeptide chains present in serum in a concentration of 50–80 µg ml⁻¹ 1, 2.

A genetic defect resulting in the absence of C5 from serum has been described

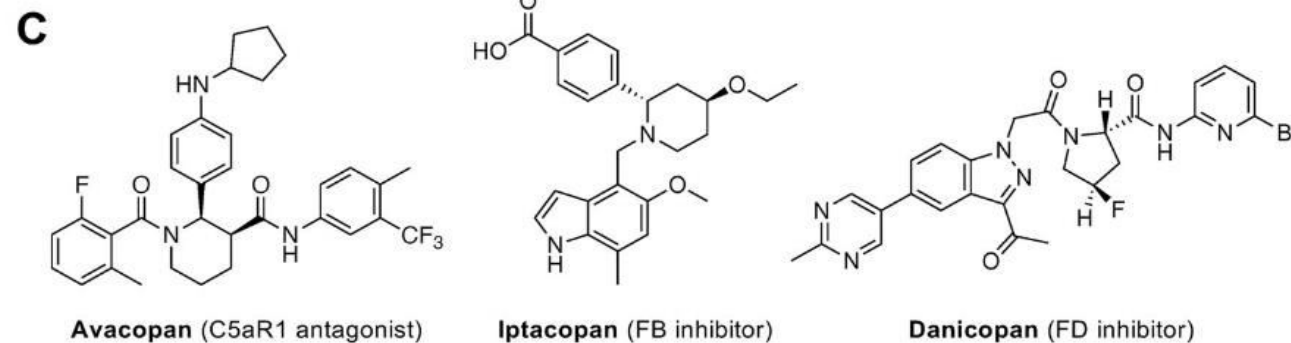
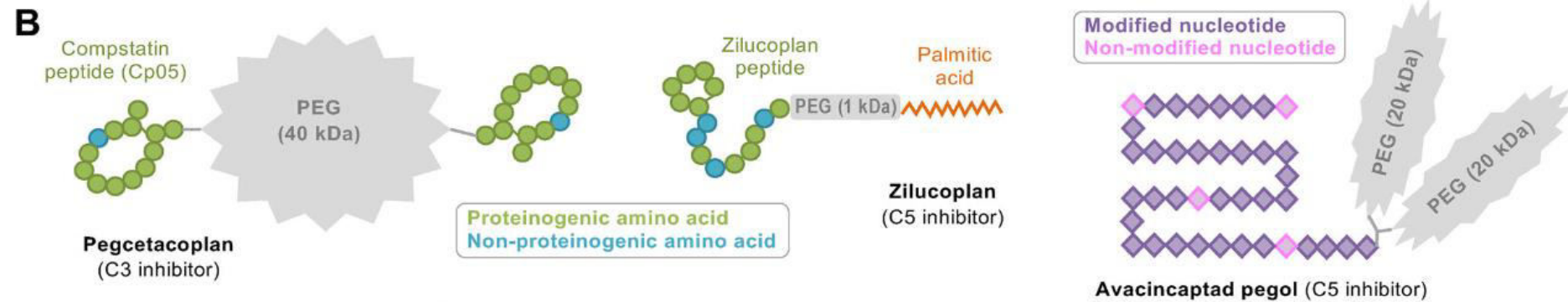
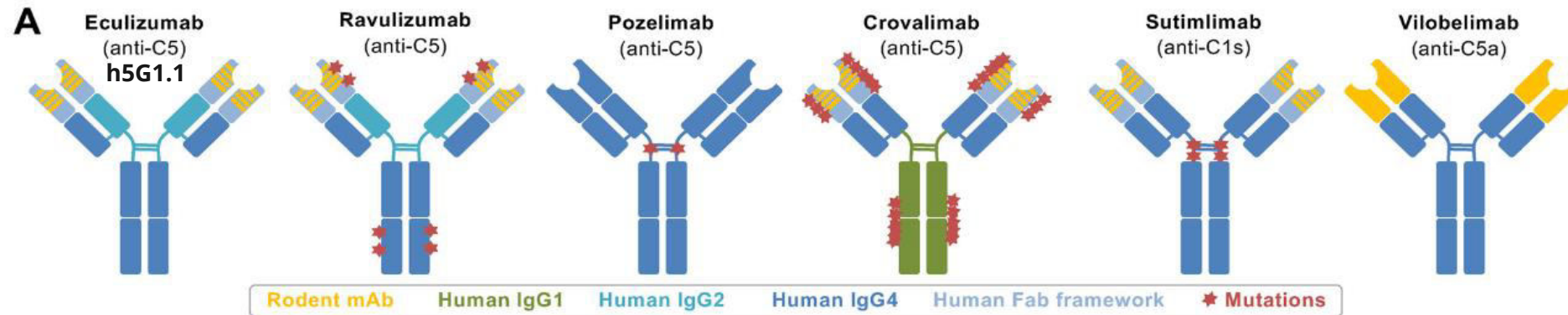
*Founded and supported by F. Hoffmann-La Roche, Ltd Co.

0890-8508/87/010141 + 09 \$03.00/0

141

© 1987 Academic Press Limited

Zugelassene Komplementinhibitoren 2024



	MW [Da]	Log P	HBD	HBA
Lipinski	< 500	< 5	≤ 5	≤ 10
Avacopan	582	7	2	5
Iptacopan	422	2	2	6
Danicopan	580	3	1	10

(Neue) zugelassene PNH-Komplementinhibitoren

	Eculizumab*	Ravulizumab	Crovalimab	Pegcetacoplan	Danicopan	Iptacopan
Substanz	Antikörper	Antikörper	Antikörper	Zyklisches Eiweiss	Small molecule	Small molecule
Zielstruktur	C5	C5	C5	C3	Faktor D	Faktor B
Applikation	i.v.	i.v., s.c.	(i.v.), s.c.	s.c.	oral	oral
Häufigkeit	alle 8 Wochen	alle 8 Wochen	alle 4 Wochen	2x/Woche	3x täglich zusätzlich zu C5- Inhibition	2x täglich
Studien	zugelassen	zugelassen	zugelassen	zugelassen	zugelassen	zugelassen
R885H/C Mutation	✗	✗	✓	✓	✓	✓
Sonstiges		Recyclender Antikörper	Recyclender Antikörper		Kombinations- therapie	

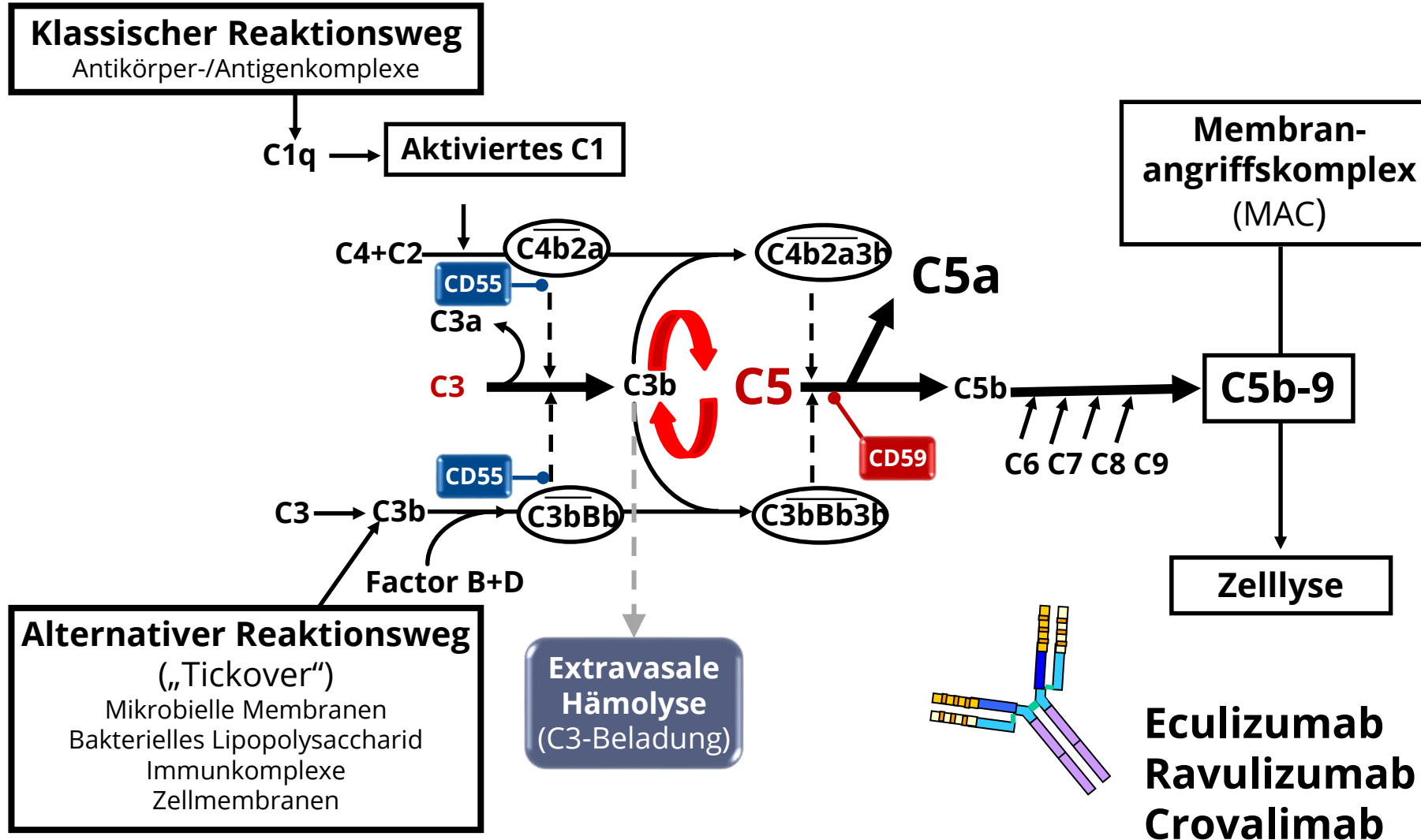
Terminale Inhibition →

Proximale Inhibition →

*Biosimilars zugelassen/verfügbar

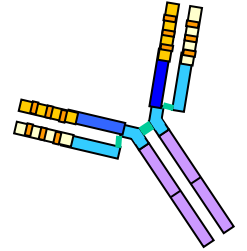
...

Terminale Komplementinhibition



C5-Inhibitor: Ravulizumab

- **Substanz:** Antikörper
- **Wirkmechanismus:** Bindung von C5
- **Studien:** Zulassung 07/2019, Standardtherapie
- **Applikation:** i.v. Aufsättigung und Erhaltungstherapie alle 8 ± 1 Woche, Dosierung nach Körpergewicht
- **Sonstiges:** Recyclender Antikörper, aktuelle Formulierung mit 100 mg/ml, Laufzeit 30-55 Minuten (je nach Dosis), Impfungen gegen Meningokokken



C5-Inhibitor: Ravulizumab (Eculizumab)

■ INDIKATIONEN:

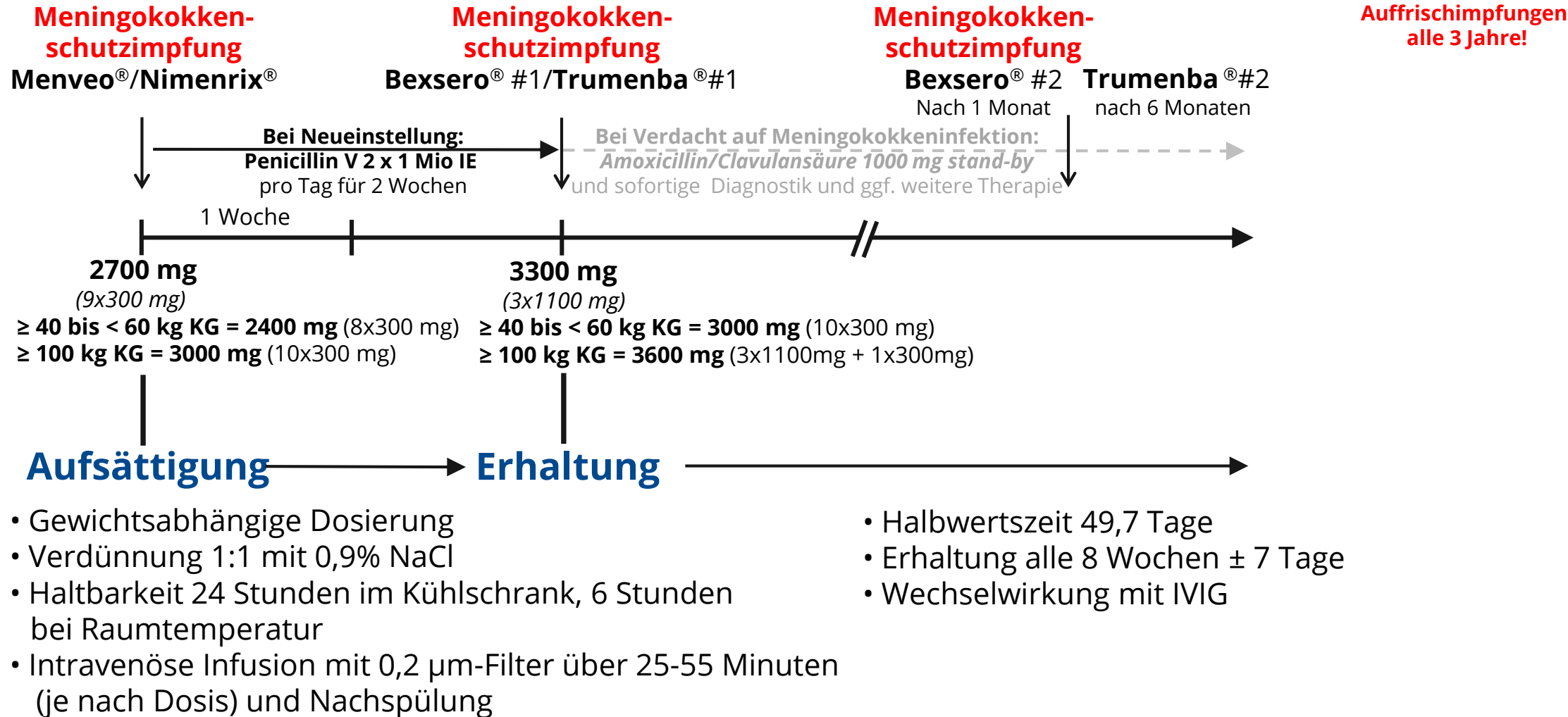
- **Symptomatischen PNH-Patienten:** z.B. Tranfusionsbedarf aufgrund der Hämolyse (nicht durch eine etwaige Zytopenie)
- Stattgehabte **thrombembolische Ereignisse**
- PNH-assoziierte **Niereninsuffizienz**
- **Abdominelle Schmerzkrisen**
- Andere schwerwiegende **PNH-bedingte Symptome/Komplikationen**
- **Längerandauernde Risikosituationen** (Immobilisation etc.)
- **Schwangerschaft**

- **IMPfung:** **Tetavalenter Konjugat-Impfstoff** (A,C, W135, Y) zu Therapie-beginn; **B-Impfstoff** unter laufender Therapie (0-1/0-6)

- **BEACHTE:** Fortbestehendes **Risiko für Meningokokkeninfektion**, Risiko für Hämolysen und Thrombosen durch Operationen, **Infektionen** etc.

Ravulizumab: Therapieschema Essen

Neueinstellung und Umstellung



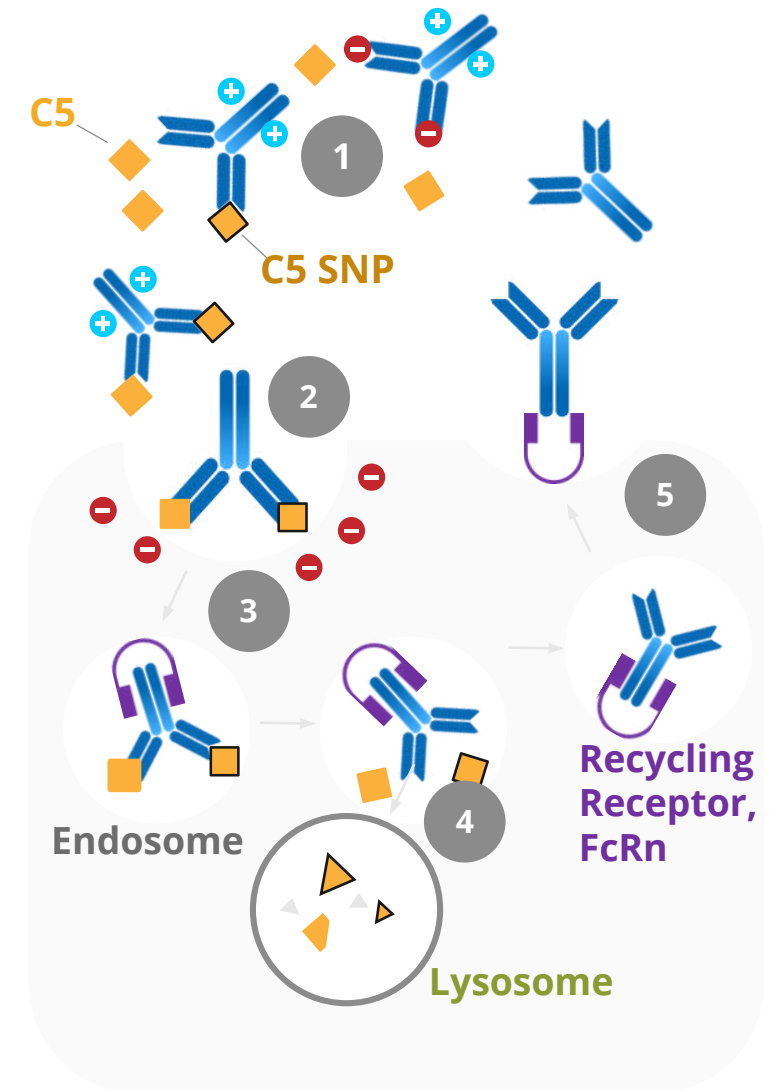
C5-Inhibitor: Crovalimab



- **Substanz:** Antikörper
- **Wirkmechanismus:** Bindung von C5
- **Studien:** Zulassung 08/2024
- **Applikation:** I.v. Aufsättigung und s.c. Gaben, Erhaltungstherapie alle 4 Wochen (2x2 ml, 680 mg), Dosierung nach Körpergewicht
- **Sonstiges:** Recyclender Antikörper, andere C5-Bindungsstelle als Ecu/Ravu, Bildung von Immunkomplexen nach Umstellung von Ecu/Ravu, hohe Konzentration - geringes Volumen, Impfungen gegen Meningokokken

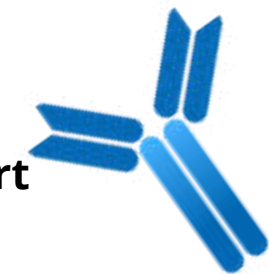
C5-Inhibitor: Crovalimab

- 1 **Hohe Bindungsaffinität:**
Optimierte Bindung von C5 im Plasma durch **Affinitätsreifung**
- 2 **Bevorzugte Aufnahme von Antikörpern (PI engineering):**
Ladung des mAK ist so konzipiert, dass eine **verstärkte Endozytose/Recycling** mit **2 C5-Moleküle** begünstigt wird.
- 3 **Säureempfindliche Bindung:**
AK dissoziiert von C5 im sauren pH-Wert des Endosoms.
- 4 **Antigen-Abbau:**
C5 wird im Lysosom abgebaut.
- 5 **Antikörper-Recycling durch FcRn-Technik:**
AK wird **recycelt** und **ins Plasma zurückgeführt**, anstatt abgebaut zu werden; mAK sind so konzipiert, dass sie sich **bevorzugt an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) binden** und so vor dem Abbau geschützt sind.

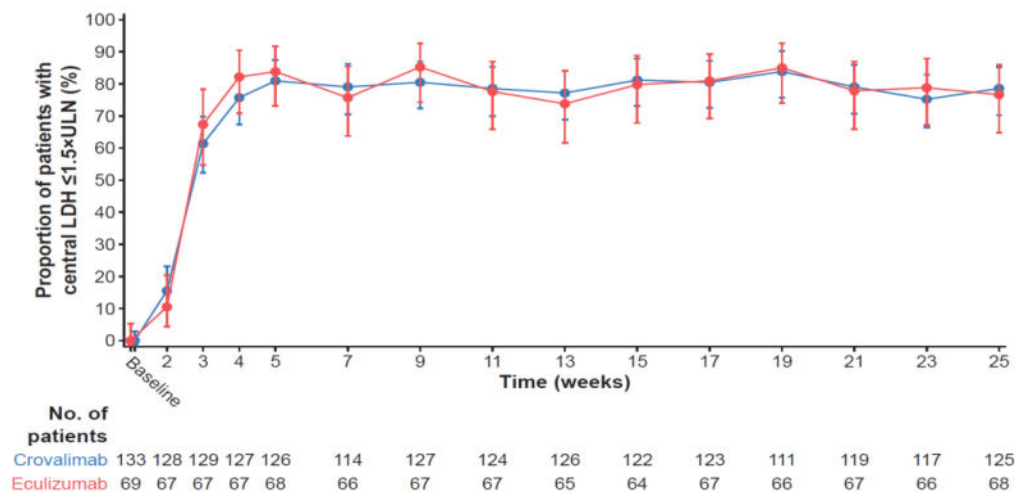


C5-Inhibitor: Crovalimab

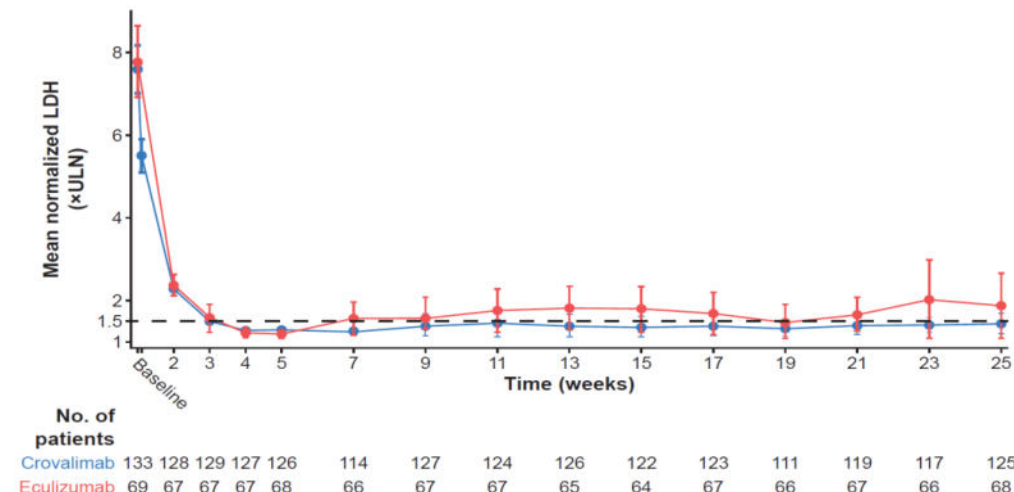
COMMODORE 2-Studie



Anteil der Patienten mit LDH $\leq 1.5 \times \text{ULN}$



Normalisierter LDH-Mittelwert



	Crovalimab (n=134)*	Eculizumab (n=69)
Hämolysekontrolle (zentraler LDH $\leq 1.5 \times \text{ULN}$) Woche 5 bis 25, Mittelwert % (95% CI)	79.3 (72.9–84.5)	79.0 (69.7–86.0)
Odds Ratio (95% CI), >1 zugunsten Crovalimab	–2.8 (–15.7–11.1) <i>Untere 95% CI-Grenze > NIM (–20%)</i>	

Clinical cutoff: Nov 16, 2022. Error bars represent 95% CIs. *One patient did not have a post-baseline LDH assessment, therefore only 134 patients were analyzed for efficacy.

CI, confidence interval; NIM, non-inferiority margin



C5-Inhibitor: Crovalimab

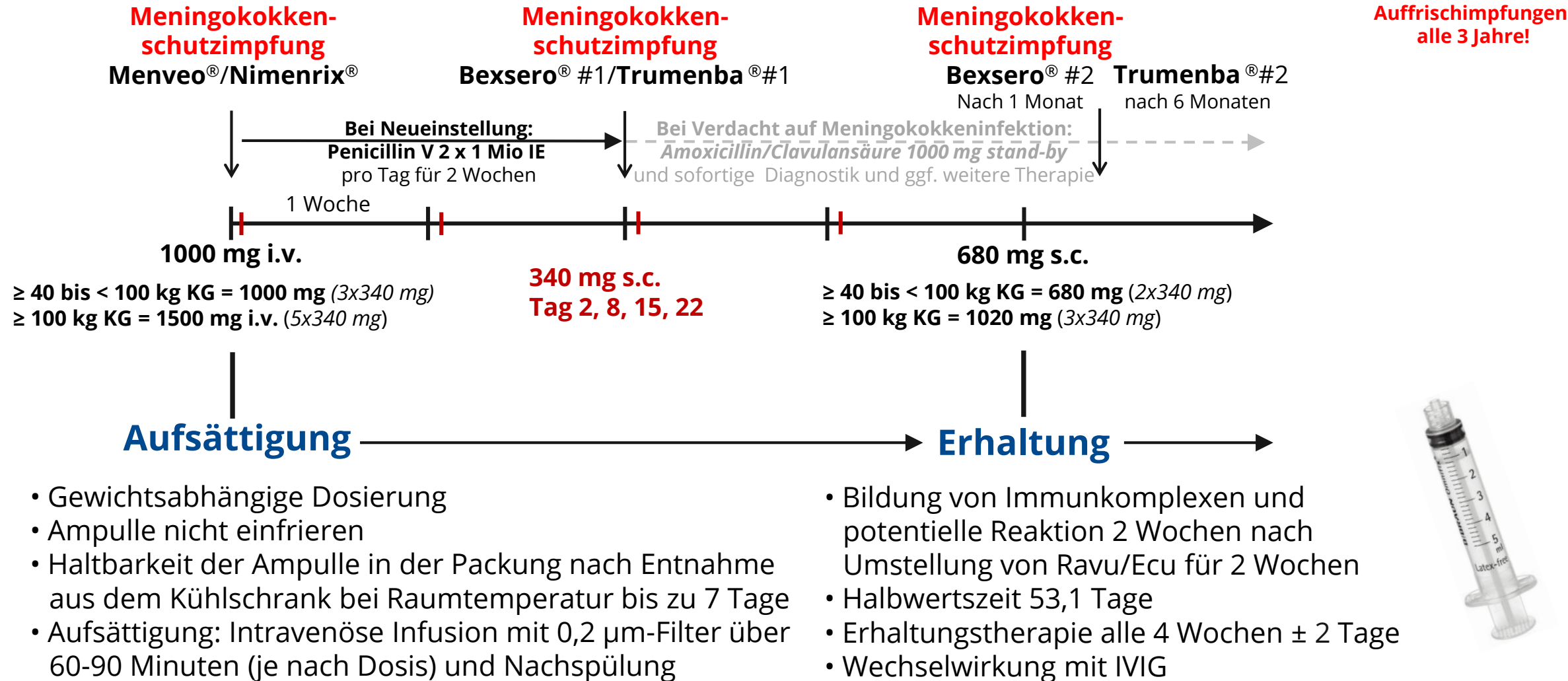
COMMODORE 2-Studie

	Crovalimab (n=134)*	Eculizumab (n=69)
Transfusionsvermeidung von Baseline bis Woche 25, n (%) (95% CI)	88 (65.7) [†] (56.9–73.5)	47 (68.1) (55.7–78.5)
Weighted difference, % (95% CI)	–2.8 (–15.7–11.1) <i>Lower 95% CI limit > NIM (–20%)</i>	

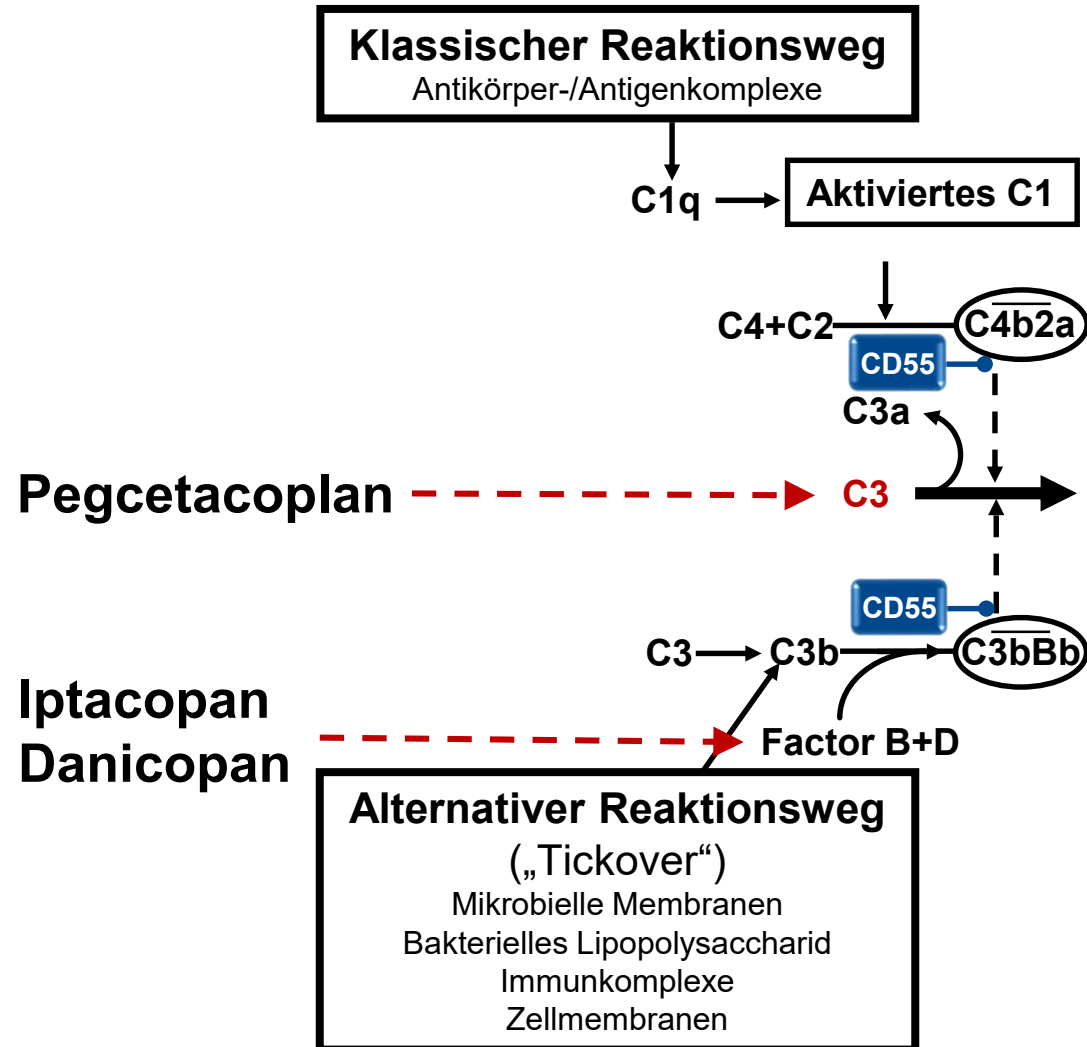
Clinical cutoff: Nov 16, 2022. *One patient did not have a post-baseline LDH assessment, therefore only 134 patients were analyzed for efficacy; [†]One patient in the crovalimab arm who discontinued treatment before Week 25 without a transfusion was conservatively assumed to have had a transfusion.

Crovalimab: Therapieschema Essen

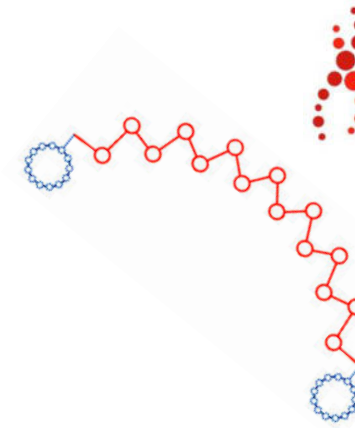
Neueinstellung und Umstellung



Proximale Komplementinhibition



C3-Inhibitor: Pegcetacoplan



- **Substanz:** Synthetisches zyklisches Peptid (pegyliert)
- **Wirkmechanismus:** Blockierung von C3
- **Studien:** Zulassung 12/2021, 05/2024 Zulassung auch für Erstlinientherapie
- **Applikation:** Subkutane Infusion (Pumpe) 2x pro Woche bis jeden 3. Tag
- **Sonstiges:** Beeinflussung der intra- und extravasalen Hämolyse, Monotherapie, Impfungen gegen Meningokokken, Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* notwendig

C3-Inhibitor: Pegcetacoplan

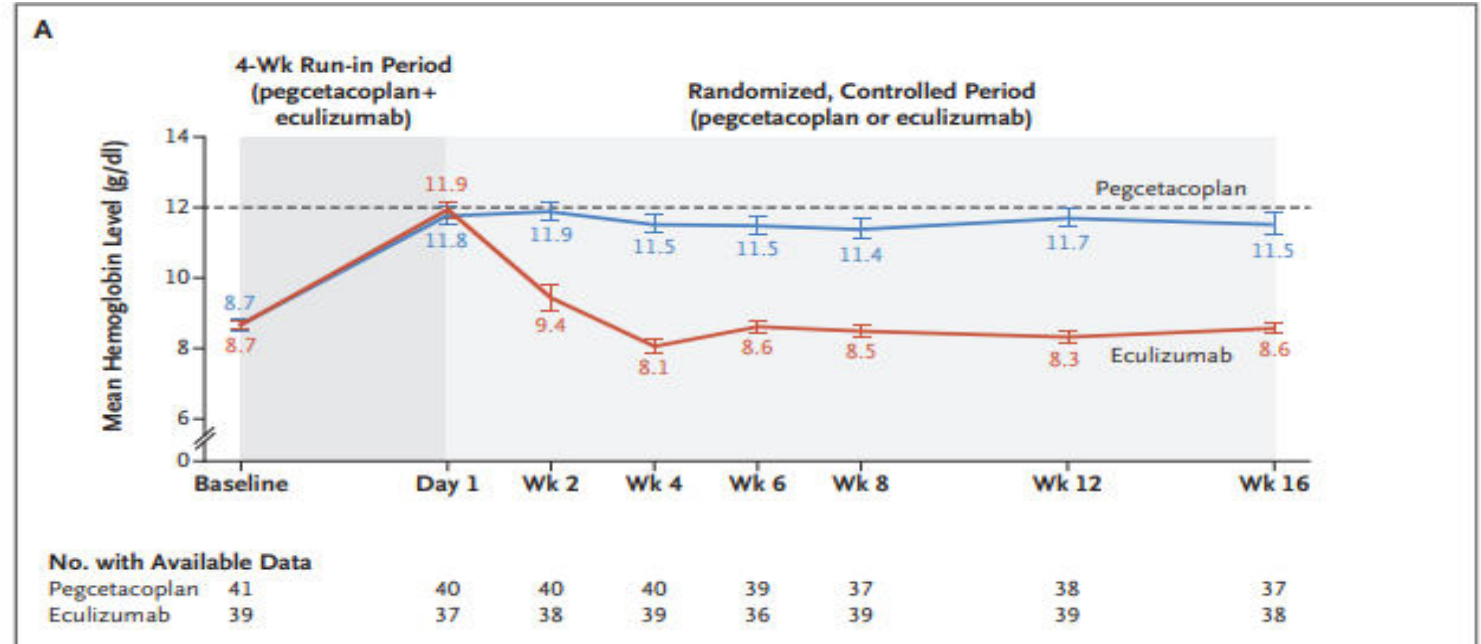
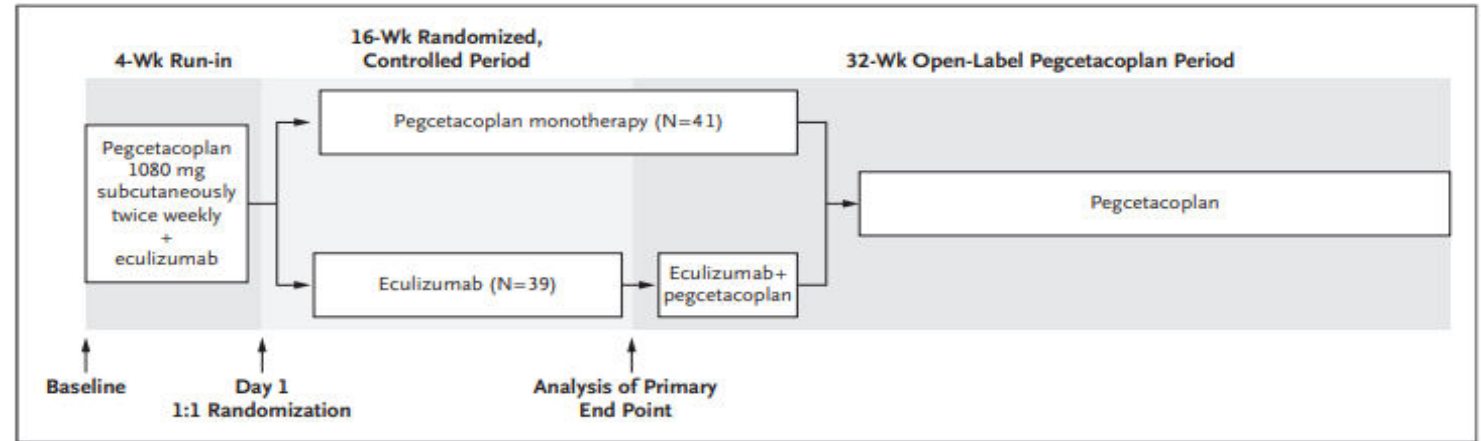
PEGASUS-Studie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

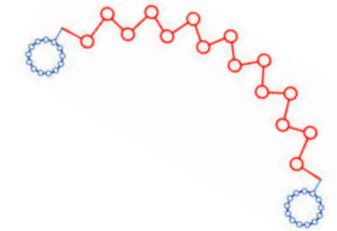
ORIGINAL ARTICLE

Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

Peter Hillmen, M.B., Ch.B., Ph.D., Jeff Szer, M.B., B.S., Ilene Weitz, M.D.,
Alexander Röth, M.D., Britta Höchsmann, M.D., Jens Panse, M.D.,
Kensuke Usuki, M.D., Ph.D., Morag Griffin, B.M.Sc., M.B., Ch.B.,
Jean-Jacques Kiladjian, M.D., Ph.D., Carlos de Castro, M.D.,
Hisakazu Nishimori, M.D., Ph.D., Lisa Tan, R.N., Mohamed Hamdani, M.S.,
Pascal Deschatelets, Ph.D., Cedric Francois, M.D., Ph.D.,
Federico Grossi, M.D., Ph.D., Temitayo Ajayi, M.D., Antonio Risitano, M.D., Ph.D.,
and Régis Peffault de la Tour, M.D., Ph.D.

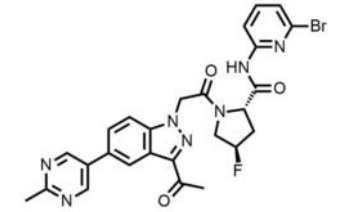


C3-Inhibitor: Pegcetacoplan



Faktor-D-Inhibitor: Danicopan

- **Substanz:** "Small molecule"
- **Wirkmechanismus:** Blockierung von Komplement-Faktor D
- **Studien:** Zulassung 04/2024
- **Applikation:** Tablette, 3x150 mg, ggf. Steigerung auf 3x200 mg nach 4 Wochen
- **Sonstiges:** Beeinflussung der extravasalen Hämolyse in Kombinations-
therapie mit Eculizumab/Ravulizumab, keine Monotherapie, keine zusätzlichen
Impfungen zu den Meningokokkenschutzimpfungen

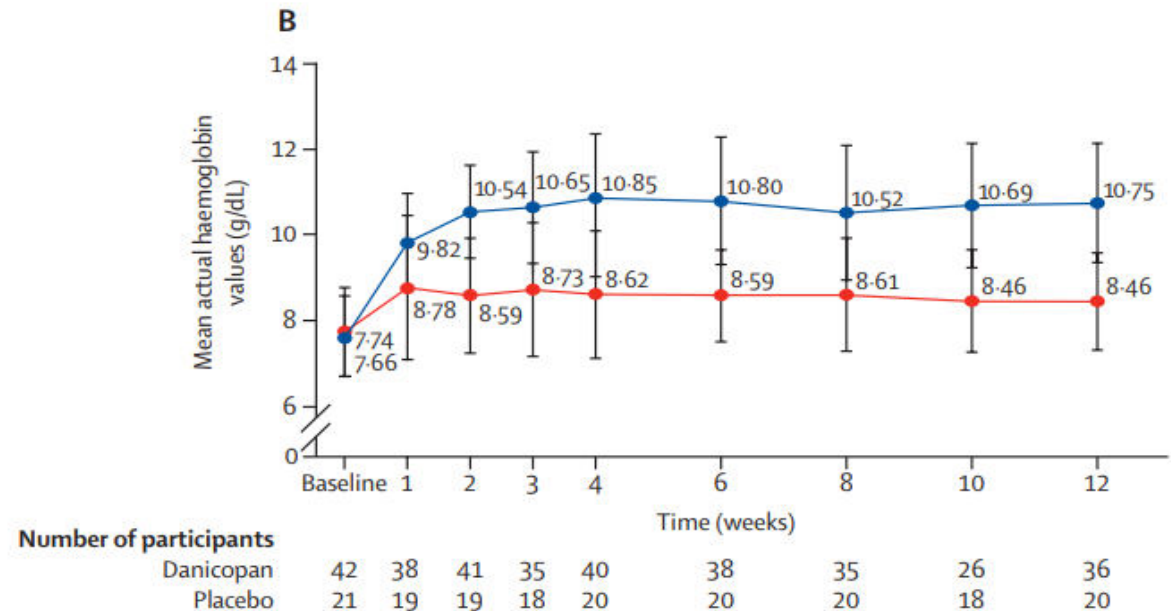
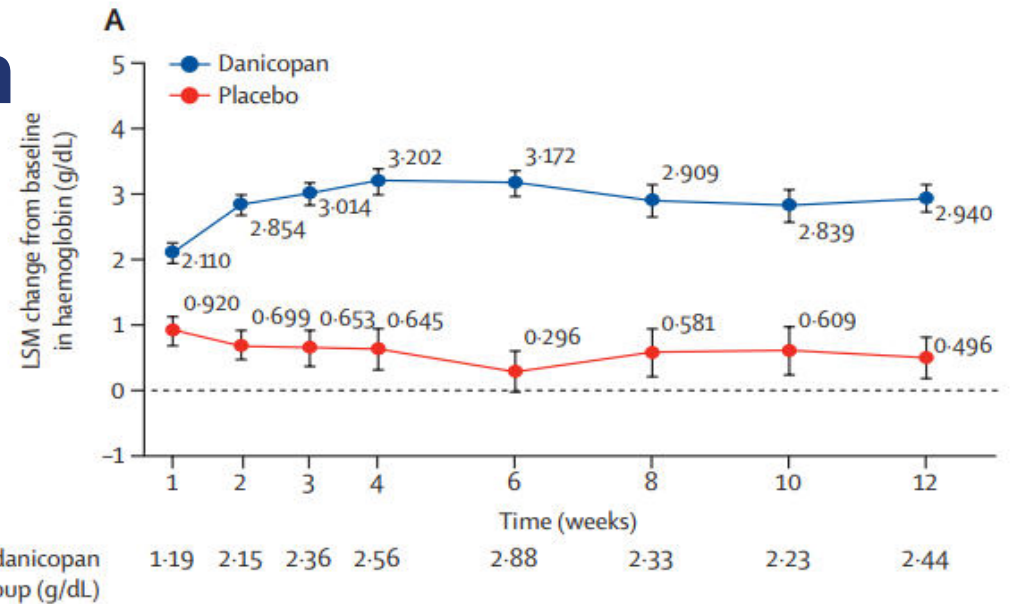


Faktor-D-Inhibitor: Danicopan

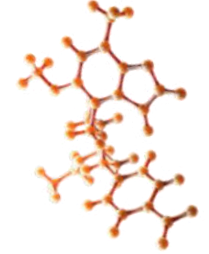
ALPHA-Studie

Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial

Jong Wook Lee, Morag Griffin, Jin Seok Kim, Lily Wong Lee Lee, Caroline Piatek, Jun-ichi Nishimura, Cynthia Carrillo Infante, Deepak Jain, Peng Liu, Gleb Filippov, Flore Sicre de Fontbrune, Antonio Risitano, Austin G Kulasekararaj, on behalf of the ALXN2040-PNH-301 Investigators



Faktor-B-Inhibitor: Iptacopan

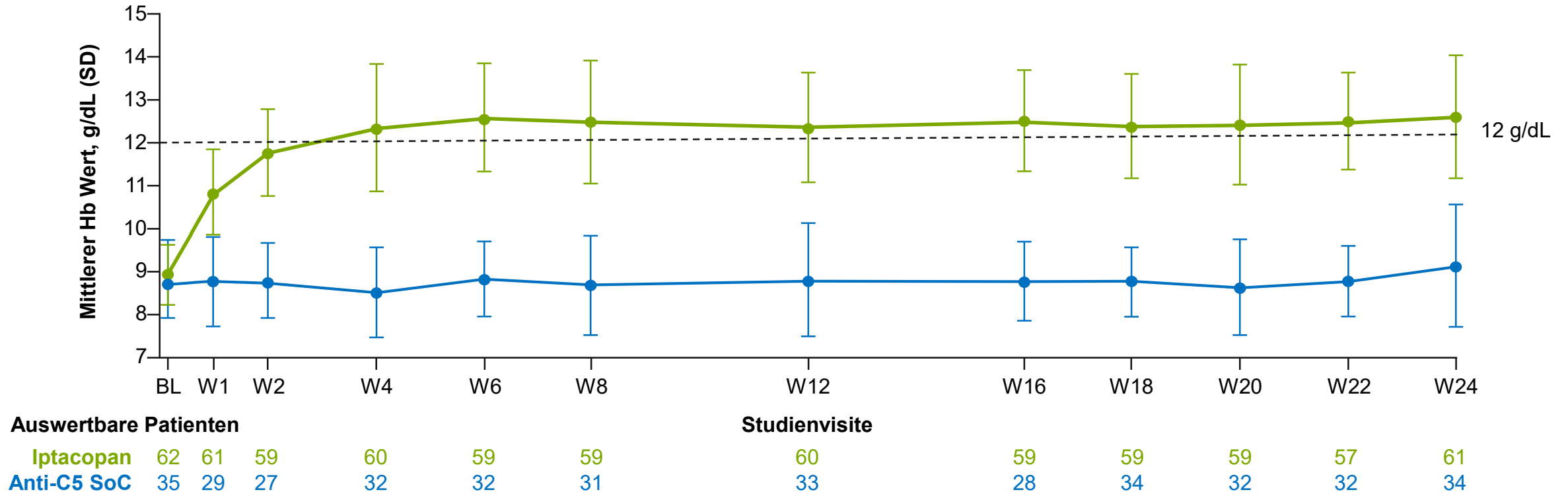


- **Substanz:** “Small molecule”
- **Wirkmechanismus:** Blockierung von Komplement-Faktor B
- **Studien:** Zulassung 05/2024
- **Applikation:** Tablette, 2x täglich 200 mg
- **Sonstiges:** Beeinflussung der intra- und extravasalen Hämolyse, Monotherapie, gute Verträglichkeit, Impfungen gegen Meningokokken, Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* notwendig

Faktor-B-Inhibitor: Iptacopan

APPLY-PNH

Mittlerer Hb (SD) im Zeitverlauf während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase[‡]



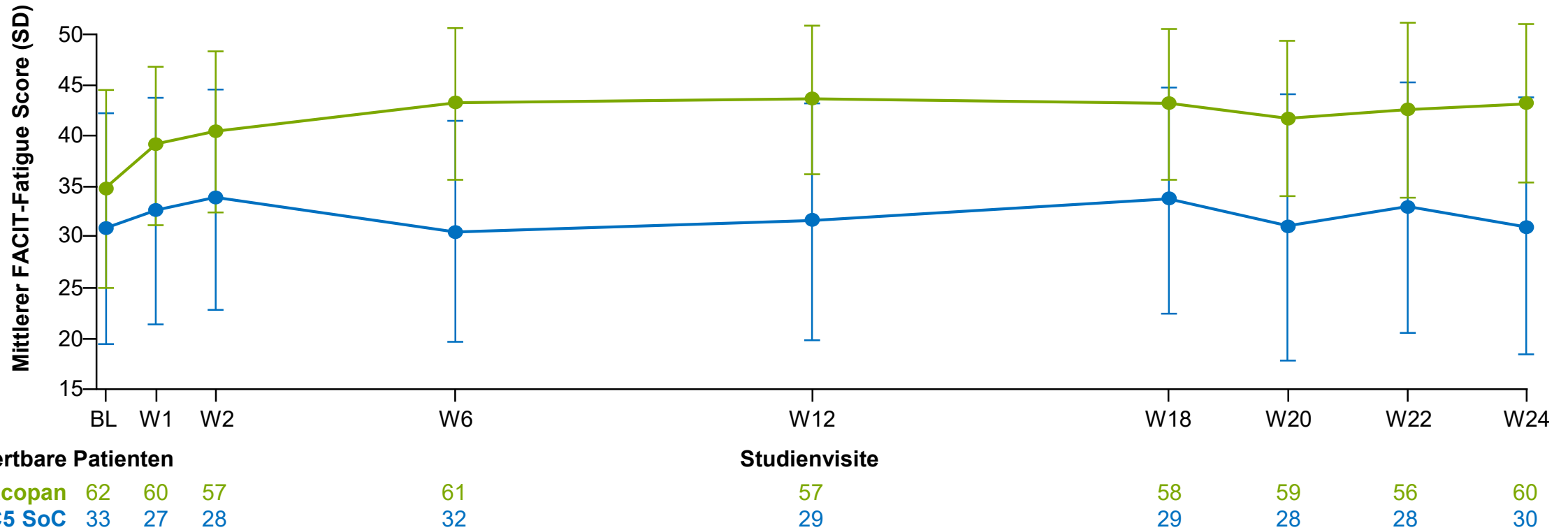
*Between Days 126 and 168 (excluding values within 30 days of RBC transfusion); [†]A repeated measures model, adjusting for covariates including baseline Hb, was used for comparisons between the treatment arms. *P* value is two-sided and unadjusted; [‡]Includes post-transfusion data. 2/62 patients in the iptacopan arm and 21/35 patients in the SoC arm had RBC transfusions between Days 14 and 168. BL, baseline; Wk, week

Faktor-B-Inhibitor: Iptacopan

APPLY-PNH

Angepasste mittlere Änderung ggü. Baseline* des FACIT-Fatigue Scores (95% CI) war **+8.59 (6.72, 10.47)** für **Iptacopan** vs **+0.31 (-2.20, 2.81)** für **SoC**, mit einer **Differenz von +8.29 (5.28, 11.29) ($P < 0.0001^\dagger$)**

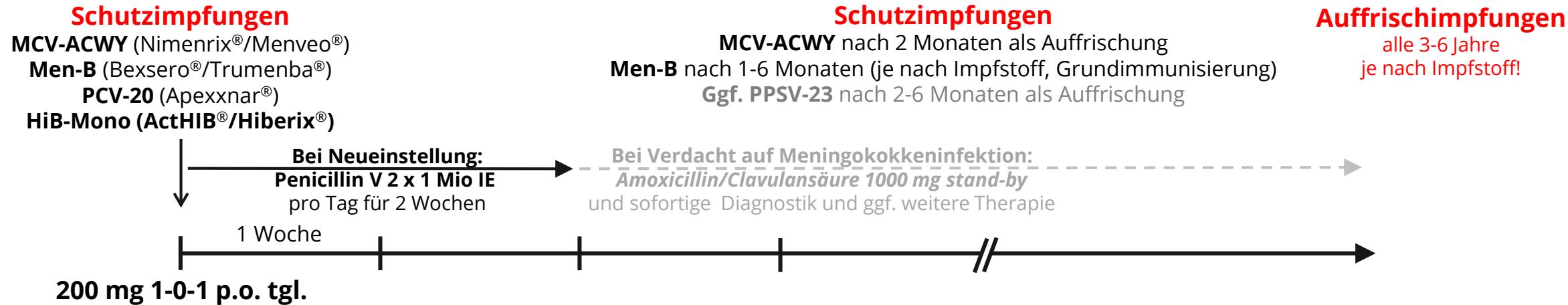
Mittlerer FACIT-Fatigue Score (SD) während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsperiode



*Between Days 126 and 168; † A repeated measures model, adjusting for covariates including baseline FACIT-Fatigue score, was used for comparisons between the treatment arms. P value is two-sided and unadjusted

Iptacopan: Therapieschema Essen

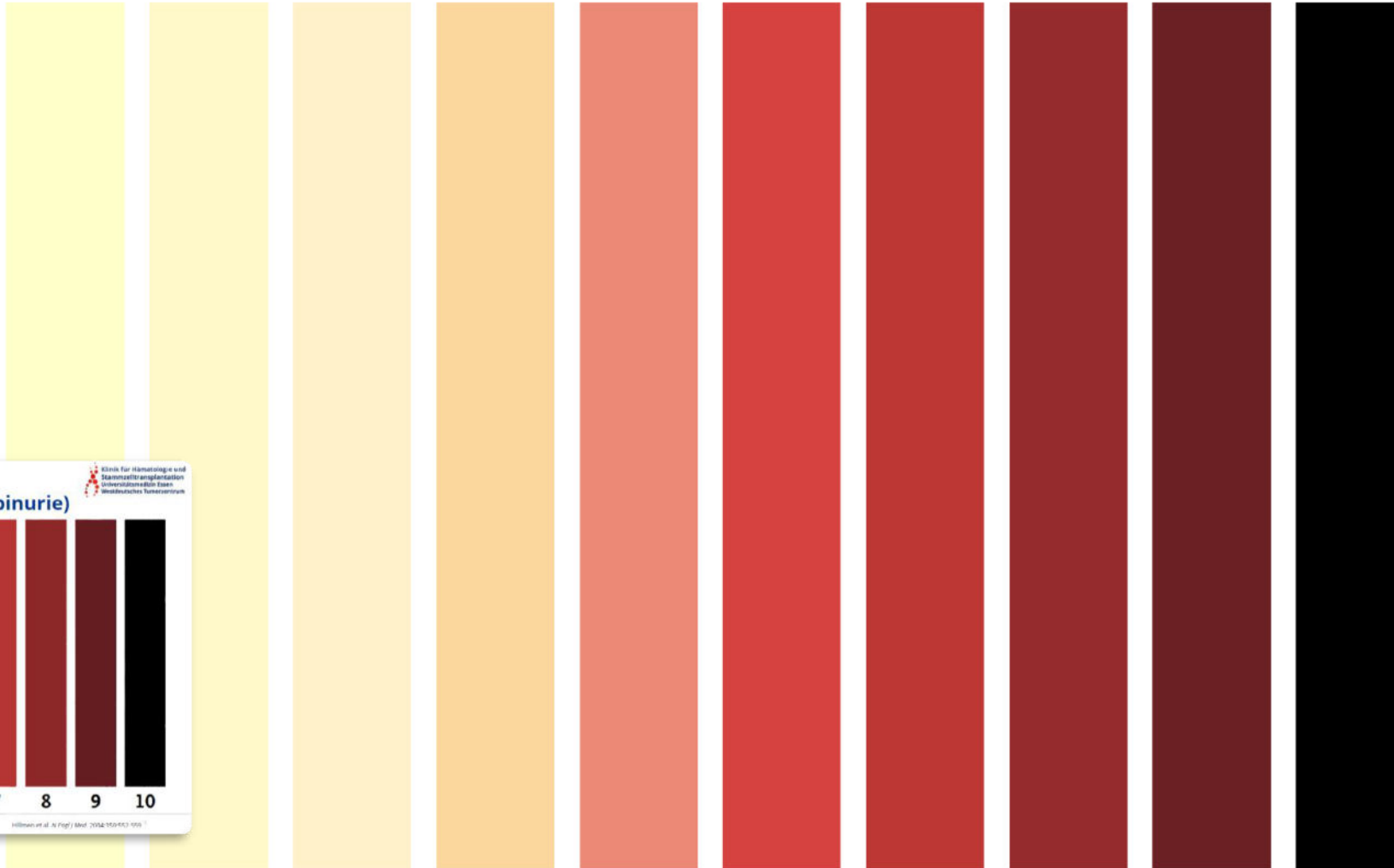
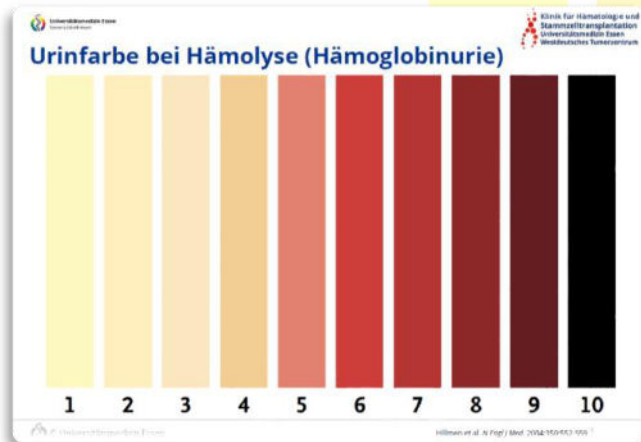
Therapieschema zur Neueinstellung bzw. Umstellung



- Ggf. Notwendigkeit von Auffrischimpfung(en) bei Umstellung prüfen.
- Bei Umstellung von Eculizumab mindestens 1 Woche Therapieüberlappung (= spätestens 1 Woche nach der letzten Eculizumab-Gabe)
- Bei Umstellung von Ravulizumab mindestens 2 Wochen Therapieüberlappung (= spätestens 6 Wochen nach der letzten Ravulizumab-Gabe)
- Bei Umstellung von Pegcetacoplan mindestens 2 Wochen Therapieüberlappung
- Lagerung bei Raumtemperatur
- Halbwertszeit ungefähr 25 Stunden
- Regelmäßige Einnahme wichtig, da sonst Gefahr von Durchbruchhämolyse



Urinfarbe bei (Durchbruch-)Hämolyse



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Notfallprogramm – “Stand-by Therapie”

Meningokokken-Infektionsrate (Eculizumab): ca. 0,57-0,24 pro 100 Patientenjahre



Bei diesen Symptomen...

Stand-by Therapie mit
1x1000 mg Amoxicillin/Clavulansäure
und sofort zum Arzt!!



Information für Patienten:

Iptacopan kann Ihr Risiko erhöhen, an bestimmten bakteriellen Infektionen zu erkranken. Diese Infektionen können einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen und zum Tod führen, wenn sie nicht erkannt und frühzeitig behandelt werden.

Kontaktieren Sie umgehend Ihren behandelnden Arzt und begeben Sie sich in die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses, wenn Sie eines der folgenden Symptome einer schweren Infektion bei sich bemerken.

- **Fieber**
 - mit oder ohne Frösteln oder Schüttelfrost
 - mit Brustschmerzen und Husten
 - mit Atemnot / schneller Atmung
 - mit beschleunigtem Herzschlag
 - mit Hautausschlag
 - mit Kopfschmerzen
- **Kopfschmerzen**
 - mit einem steifen Nacken oder steifen Rücken
 - mit Übelkeit (Breachreiz) oder Erbrechen
- **Verwirrtheit**
- **Muskelschmerzen am ganzen Körper mit grippeähnlichen Symptomen**
- **Feuchtkalte Haut**
- **Lichtempfindliche Augen**

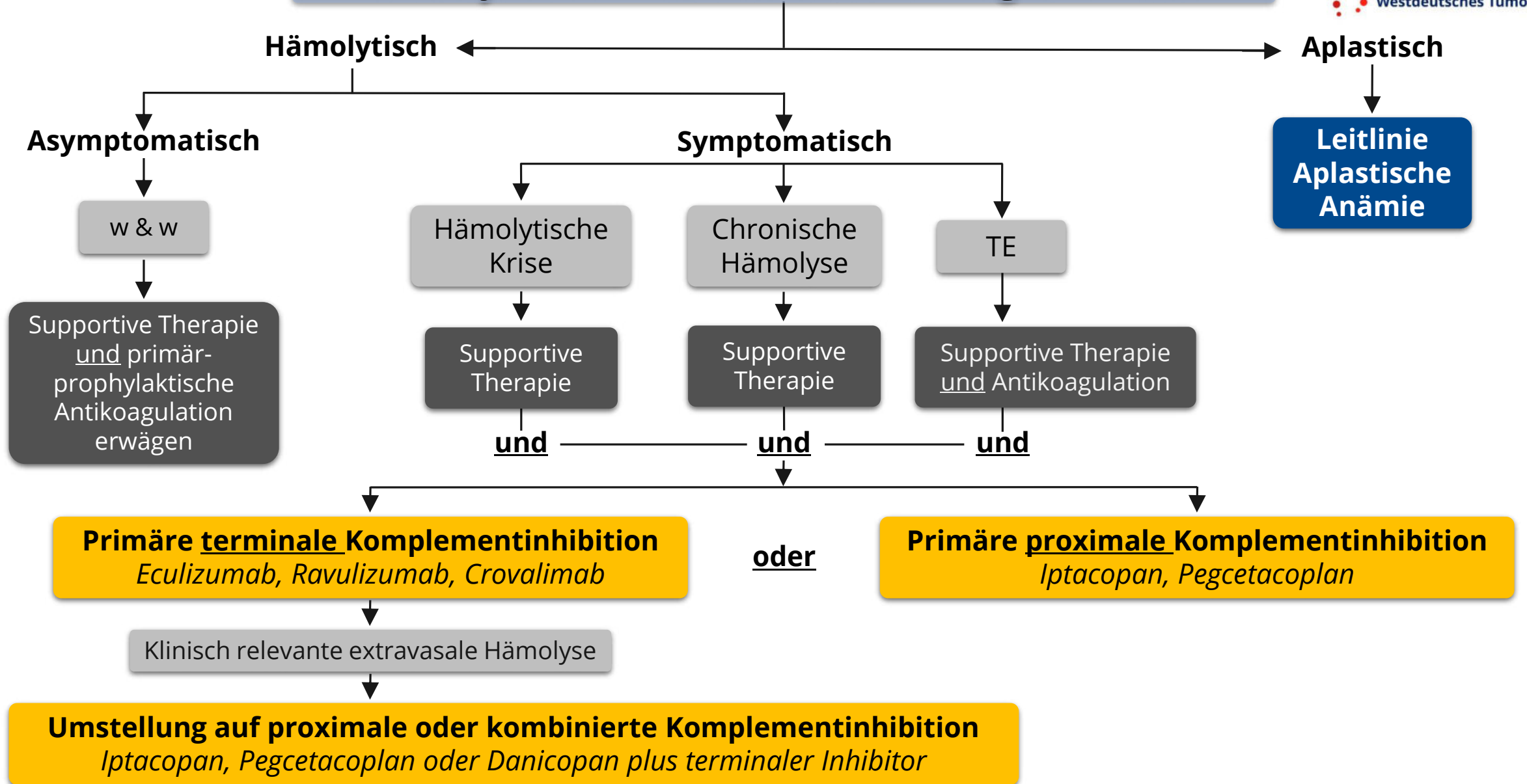
Alle Schulungsmaterialien für Patienten zu Iptacopan (Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten, Patientinnen und Betreuungspersonen, Patientenkarte zur sicheren Anwendung) sowie die Gebrauchsinformation sind auch online durch Scannen des folgenden QR-Codes oder über www.novartis.de/fabhalta-rm verfügbar.



Novartis Pharma GmbH,
Roonstraße 25, 90429 Nürnberg

Patientenkarte V1.3
Stand der Information 07/2024

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie



Wann welche PNH-Therapie?

Therapiesicherheit

**Keine großen Belastungen
bei Reisen**

**Ansprechen
auf C5-Inhibition**

**Unabhängigkeit
vom Zentrum**

**Wunsch nach
regelmäßiger Kontrolle**

**Angst vor
s.c.-Therapie**

Fatigue

**(Geplante)
Schwangerschaft**

**Sichere (i.v./s.c.)
Verabreichung**

Therapietreue/Compliance

**Therapie mit
langer Erfahrung/Ergebnissen**

**Problematik
i.v.-Zugang**

Nächste Veranstaltung:

16. Essener
Patienten- und Angehörigenseminar

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) und Aplastische Anämie (AA)

Samstag, 27. September 2025
9:30-16:00 Uhr



Deichmann-Auditorium
Lehr- und Lernzentrum
Universitätsklinikum Essen