

ulm university universität
uulm

Aplastische Anämie und PNH – Was wenn nicht transplantiert wird?

Britta Höchsmann
Institut für klinische
Transfusionsmedizin,
Universität Ulm



Offenlegung Interessenkonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

Angestellter im Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik
des Universitätsklinikums Ulm

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

Advisory Board; Novartis, Alexion, Apellis

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds

nein

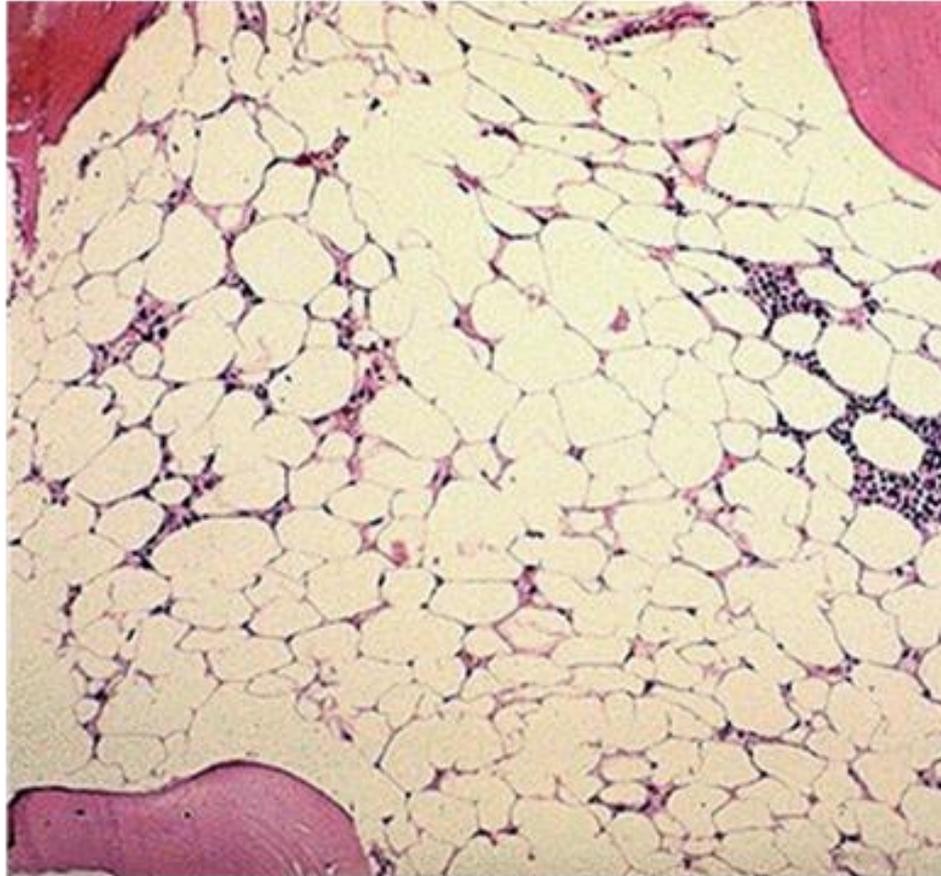
4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

nein

5. Honorare

Honorare für Vortragsaktivitäten

Aplastische Anämie

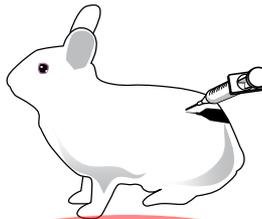


Intensivierte Immunsuppressive Therapie bei der SAA/ VSAA

- Anti-Thymozyten-Globulin + Ciclosporin => Standard-Therapie mit Ansprechraten von 60-80 %
- Großteil der Daten beruht auf Pferde-ATG



**Thymozyten-
suspension**



**Kaninchen-Serum
Produktion**

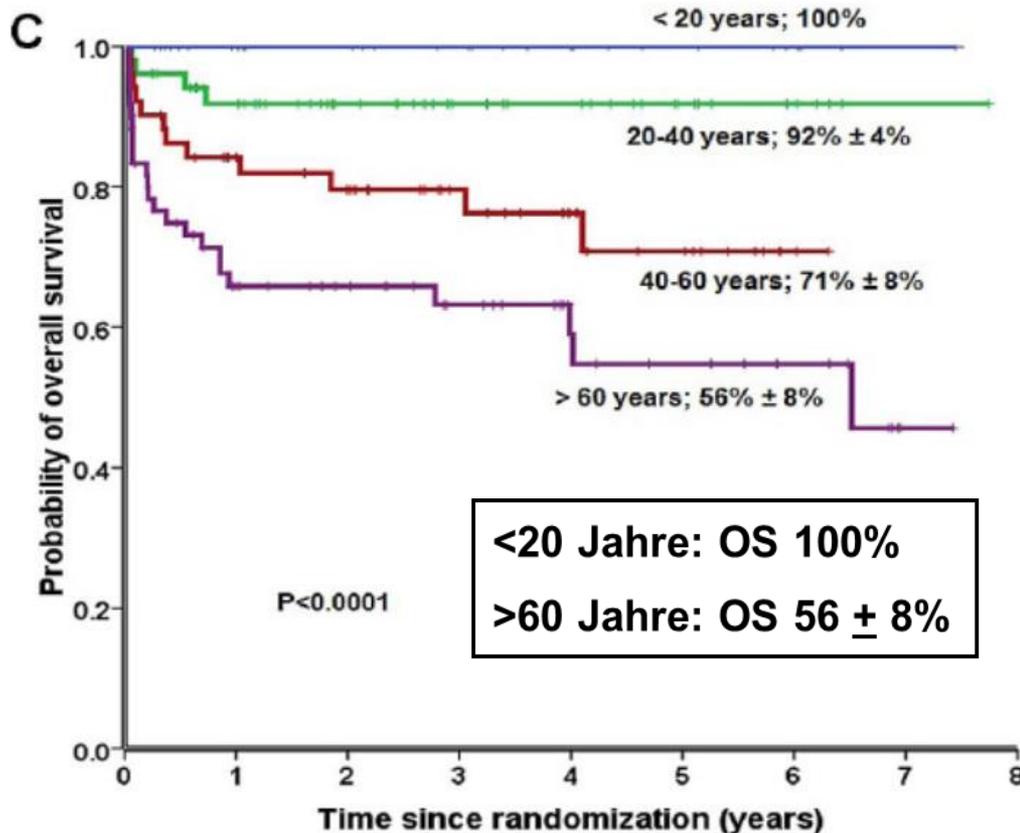


**IgG
Aufreinigung**

- Markenspezifische immunsuppressive Wirkung von von ATG
- Ciclosporin ist ein Immunsuppressivum und wurde aus norwegischen Schlauchpilzen lucidum isoliert.

=> immunsuppressive Therapie bei Vorstellung der AA als einer Autoimmunerkrankung

Tichelli et al. 2011: Gesamtüberleben nach ATG+CSA (192 AA-Pat. prospektiv)



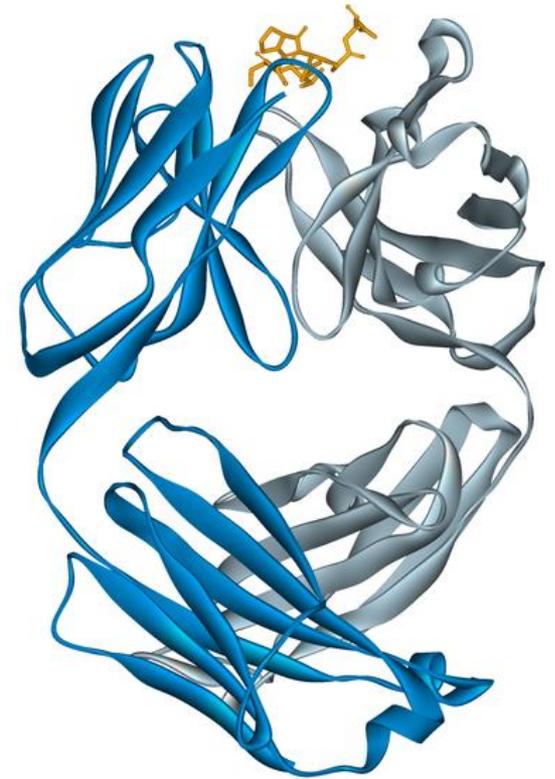
6-Jahres-Gesamtüberleben über alle 192 Patienten: 76 +/- 4 %

=> Kein signifikanter Unterschied im Gesamt- und ereignisfreien Überleben zwischen den Gruppen ATG + CSA +/- G-CSF

Alemtuzumab als alternative intensive Immunsuppression bei der AA

- **Alemtuzumab = Campath = CD52-Antikörper**
- **ist ein Eiweiß auf Lymphozyten**
- **Immunsuppression über lymphotoxischen Effekt**
- **Kombinationstherapie mit Ciclosporin**
- **Ansprechraten von 37% bis 58%**

- *Risitano et al Brit J Hematol 2009; 148:791-796*
(73 oder 103 mg + CSA) => 58%
- *Kim et al Leuk Res 2010 2009;33:222-31*
(Dosisescalation von 30 bis 90mg + CSA)
- *Gómez-Almaguere et al Ann Hematol 2010;89:299-303*
(50 mg + CSA) => 57%
- *Scheinberg et al Blood 2012; 119: 345-354*
(100 mg + CSA) => 37% (TR) , 56% (Rez)



Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. Narita A. , Muramatsu et al ; Haematologica 2015

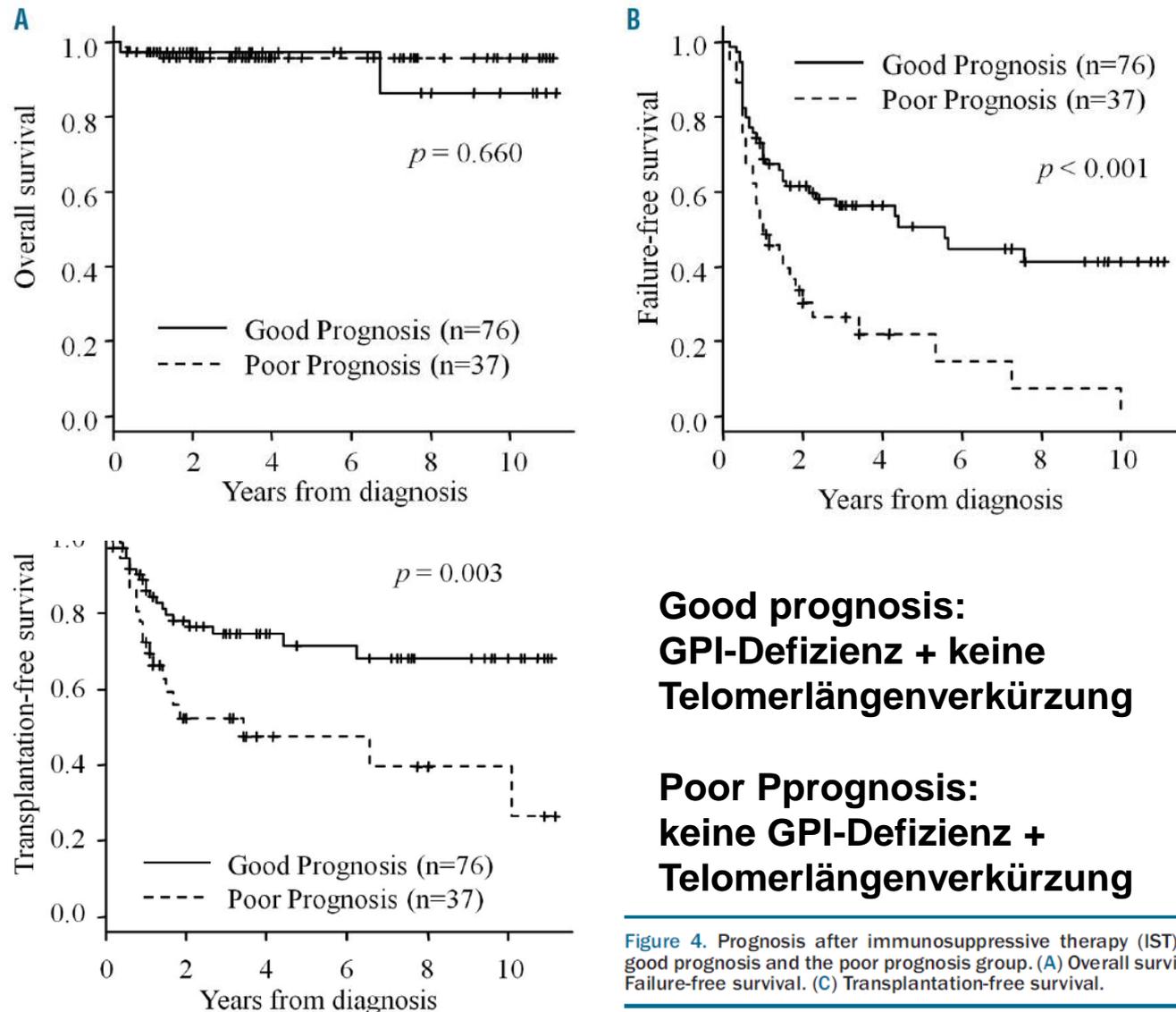


Figure 4. Prognosis after immunosuppressive therapy (IST) in the good prognosis and the poor prognosis group. (A) Overall survival. (B) Failure-free survival. (C) Transplantation-free survival.

Danazol bei Telomererkrankungen: Townesly et al; NEJM 2016

Table 2. Change in Telomere Length over Time.*

Time	Total No. of Patients	Mean Change in Telomere Length (95% CI) <i>kbp</i>	P Value†	Patients with Increase in Telomere Length	
				<i>no.</i>	% (95% CI)
Receiving danazol					
0 to 6 months	21	0.175 (0.079–0.271)	0.001	16	76 (56–96)
0 to 12 months	18	0.360 (0.209–0.512)	<0.001	16	89 (73–100)
0 to 24 months‡	12	0.386 (0.178–0.593)	0.002	11	92 (73–100)
Not receiving danazol§					
24 to 30 months	6	–0.135	—	1	17
24 to 36 months	5	–0.333	—	1	20

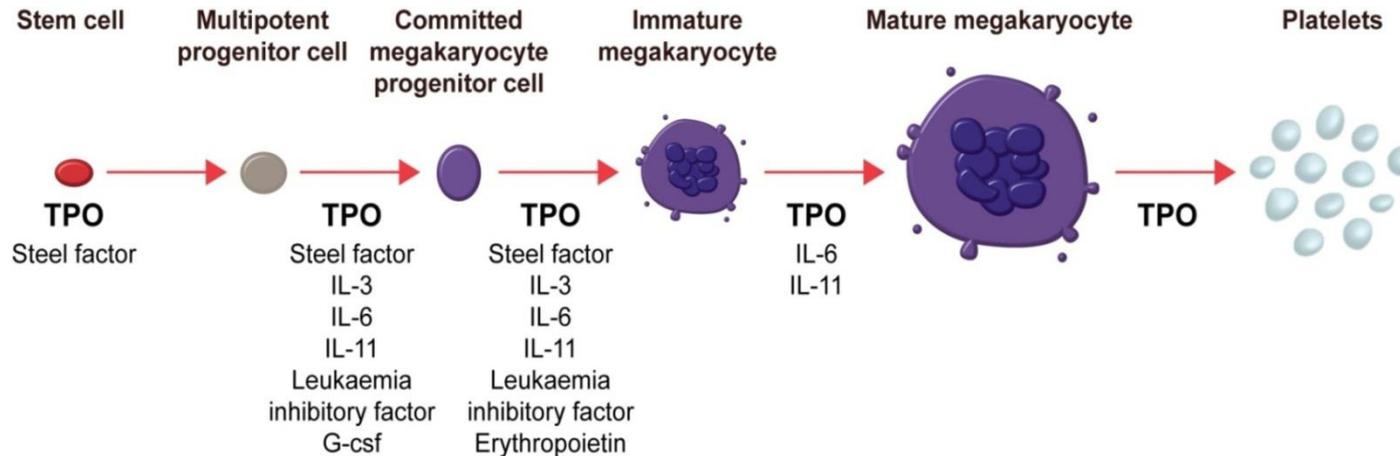
* In the analysis of the primary end point, at 24 months, a rate of telomere loss of 96 bp per year or less was found in 12 of 27 patients (44%; 95% confidence interval [CI], 26 to 64; $P < 0.001$ by one-sample proportions test with continuity correction for the null hypothesis of a 10% response rate). Data for 15 patients were missing at 24 months; in the analysis of the primary end point, these patients were considered as not having had a response.

† The P value is for testing the null hypothesis that the mean change in telomere content would be zero.

‡ This time point was used for the primary end point.

§ Confidence intervals and P values were not computed when fewer than 10 patients were in the sample.

Thrombopoetin – mehr als ein Regulator der Thrombozytenproduktion



Thrombopoietin-Rezeptor-Knock-out-Mäuse (Mpl^{-/-} mice):

- Niedrige Thrombozytenzahlen und geringe Zahl hämatopoietischer Stammzellen und schlechte Stammzellfunktion

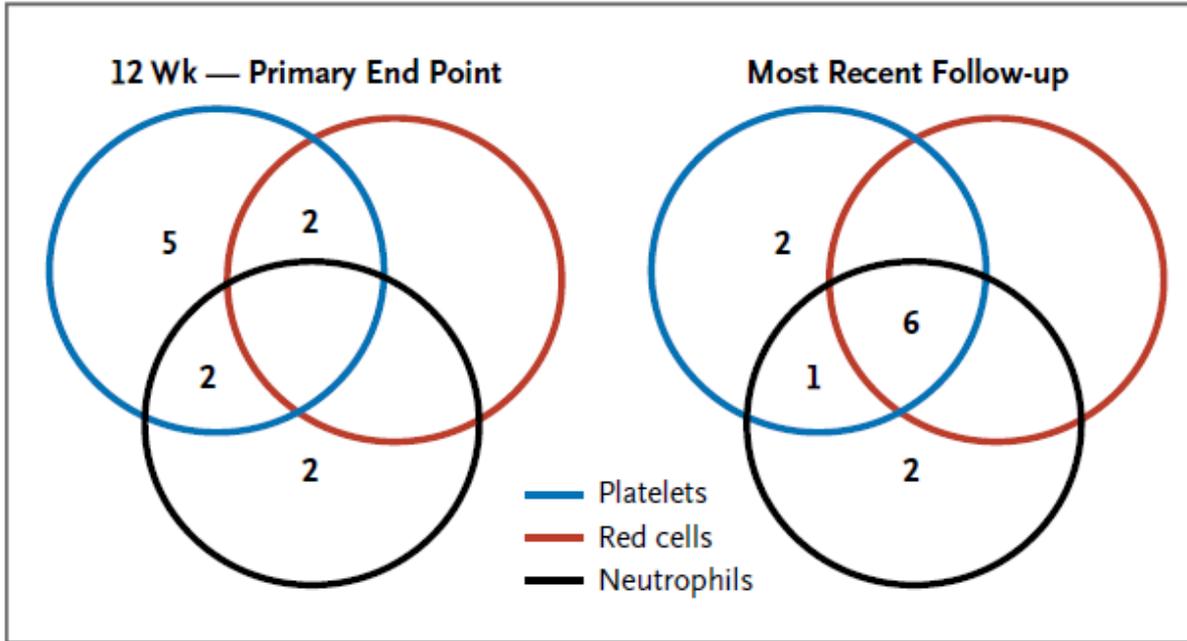
Thrombopoietin:

- Reifung und Freisetzung von Thrombozyten
- Vermehrung hämatopoietischer Stammzellen in der Kultur

⇒ Thrombopoetin: Regulator der Thrombozyten und darüber hinaus ein Regulator der Hämatopoese

“Eltrombopag – a stem cell cookie ?” (J.C.W.Marsh & G.J.Mufti, *Blood* 2014, 123:1774).

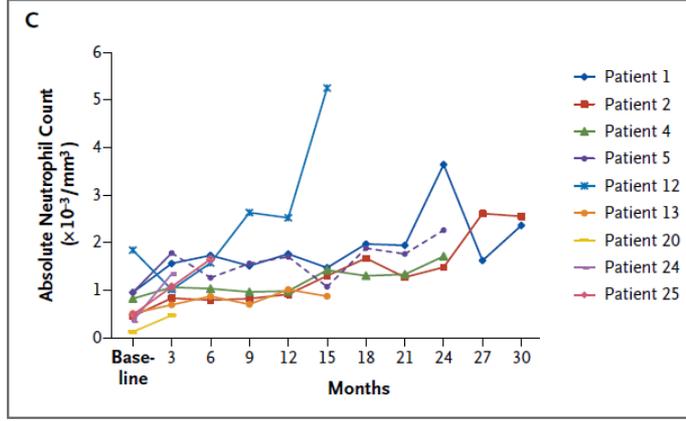
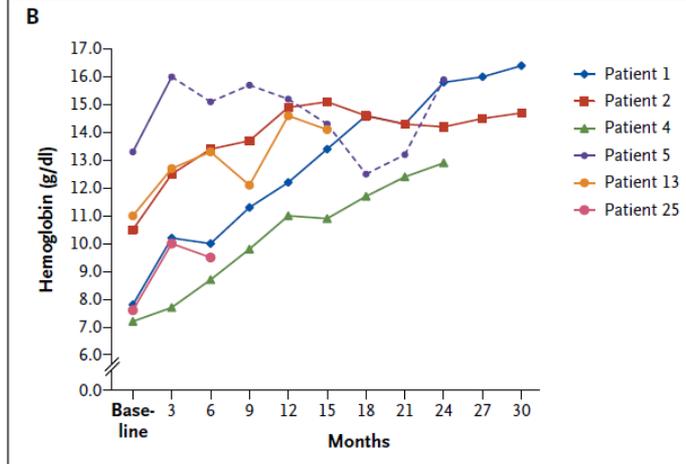
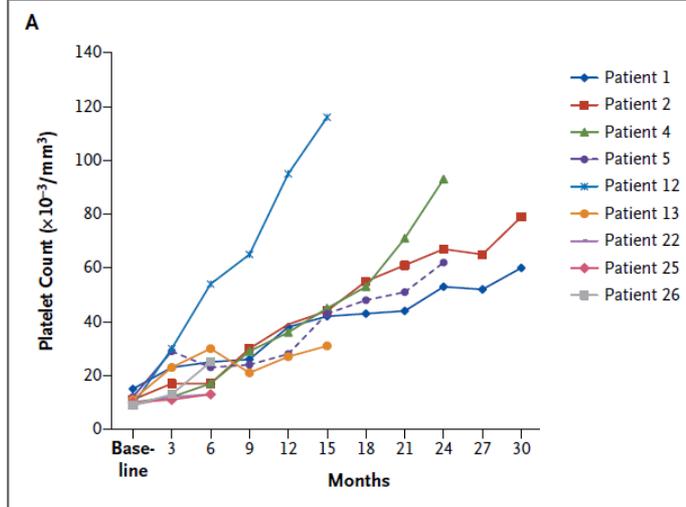
Olnes et al. NEJM 2012



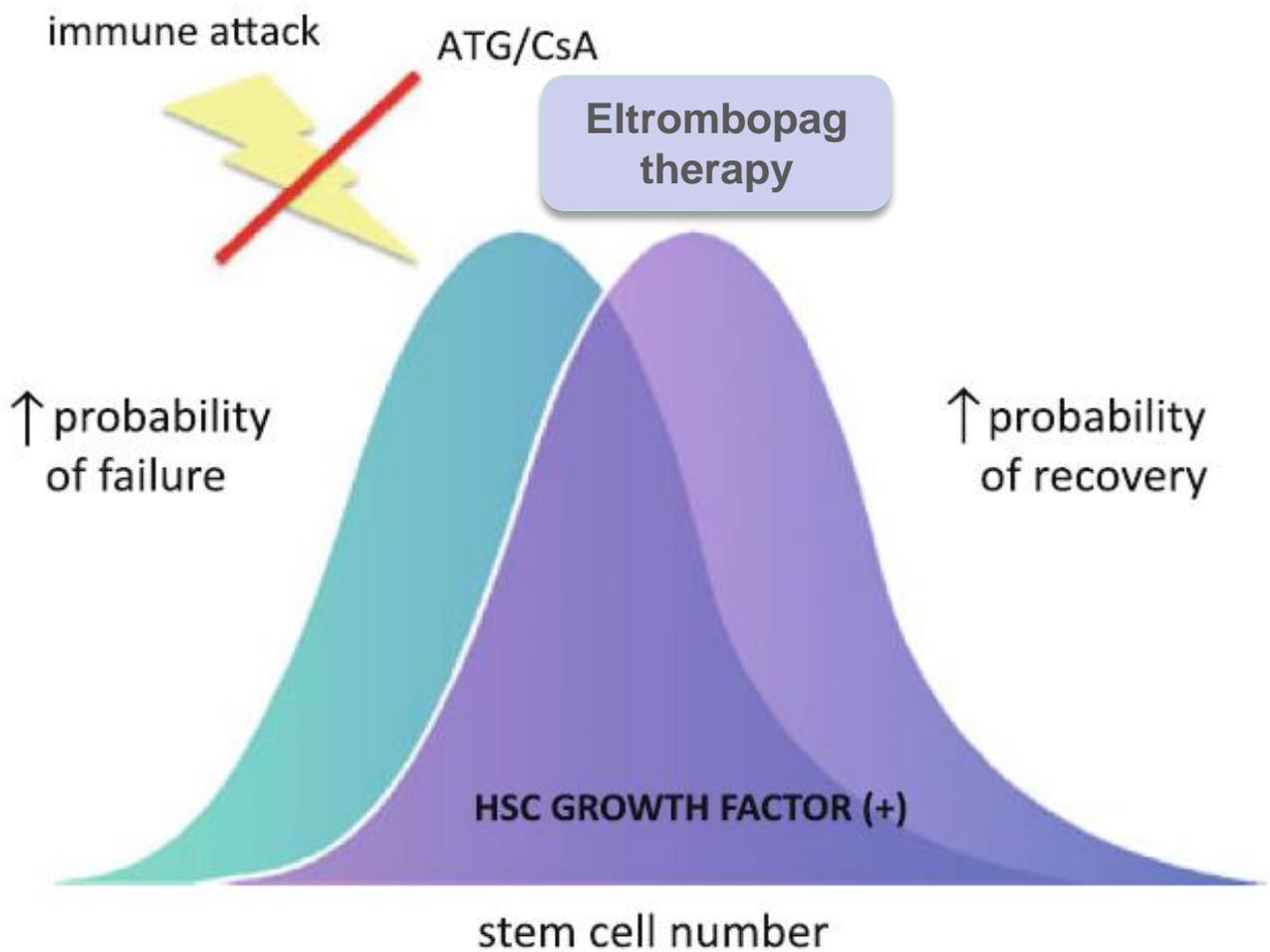
25 Patienten

TR nach immunsuppressive Therapie (Median: :2 Zyklen ATG/CsA)

Ansprechen in mindestens eine Zelllinie: 11/25 Pat. (44%)

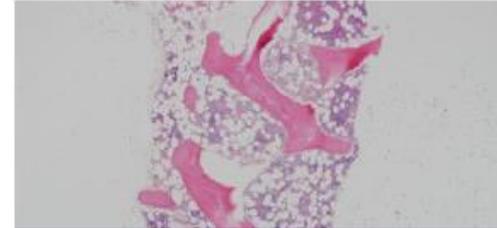
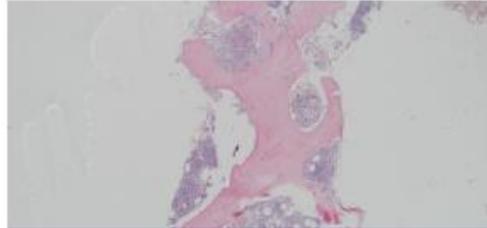
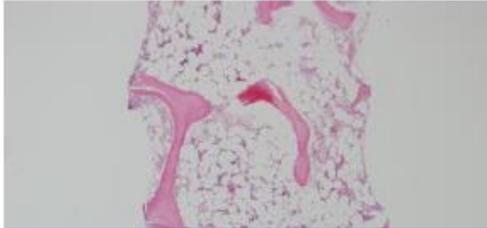


Rationale der Kombination von Eltrombopag und Immunsuppression bei der Aplastischen Anämie



Eltrombopag bei der Aplastischen Anämie – dauerhaftes Ansprechen

Patient 1



**Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit
(Olnes et al 2012 + Desmond et al 2014 + Winkler 2017)**

**=> FDA- und EMA-Zulassung bei der
therapierefraktären und rezidivierten SAA/VSAA ohne
Transplantationsindikation**

**=> FDA: Zulassung in der Erstlinientherapie der SAA/VSAA
ohne Transplantationsindikation 17.11.2018**



Baseline



33 months on eltrombopag



6 months off drug

Ausblick: Aplastische Anämie – Diagnostik und Therapie der erworbenen Aplastischen Anämie

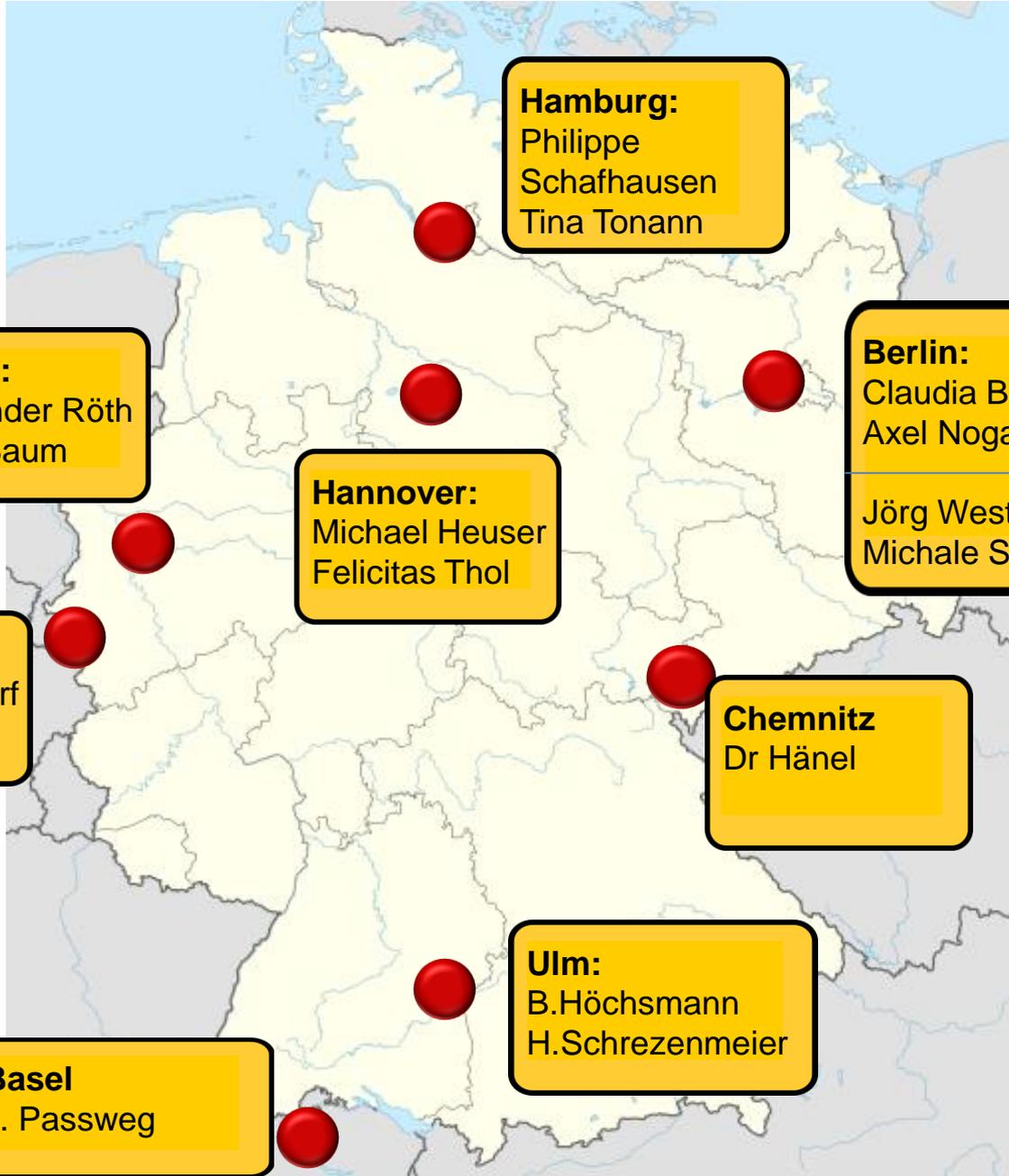
Aplastische Anämie - Diagnostik und Therapie der erworbenen Aplastischen Anämie



- **Hinzunahme Diagnostik hereditäre BMFS und nSAA**
- **SZT bis 50 Jahre generell**
- **HL A-idente allo-**
- **Spezifikation Pferde-ATG**
- **Androgene und Alemtuzumab nicht mehr als experimentelle Therapie**
- **Eltrombopag als neue Substanz bei Rezidiv und TR**

	Moderate AA EMAA	vSAA / SAA RACE
Primäres Ziel	PR + CR nach 6 Monaten	CR nach 3 Monaten
Einschlusskriterien	Alter >=18 Jahre MAA <ul style="list-style-type: none"> - Transfusionabhängigkeit - Therapiebedürftige Zytopenie in einer Zellreihe Erstlinientherapie	Alter >=15 Jahre SAA vSAA Keine Indikation für primäre allogene Transplantation Erstlinientherapie
Behandlung	CsA + Eltrombopag vs. CSA + Plazebo (doppelblind !!)	PferdeATG (ATGAM) + CsA + Eltrombopag vs. Pferde ATG + CsA
Eltrombopag Dosierung	150 mg (225 mg)	150 mg
Design	Plazebo kontrolliert	Offen
Patientenzahl	2 x 45	2 x 100
Sponsor	Universitätsklinik Ulm	EBMT
Eudra-CT-Nummer	2014-000174-19	2014-000363-40

EMAA-Studienzentren Deutschland



Hamburg:
Philippe Schafhausen
Tina Tonann

Berlin:
Claudia Baldus
Axel Nogai
Jörg Westermann
Michale Schwarz

Essen:
Alexander Röth
Julia Baum

Hannover:
Michael Heuser
Felicitas Thol

Aachen:
Tim Brümmendorf
Jens Panse

Chemnitz
Dr Hänel

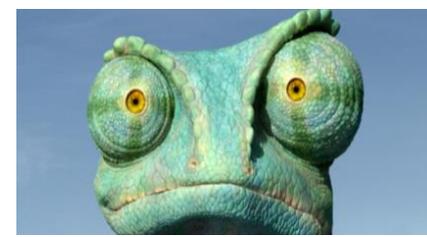
Ulm:
B.Höchsmann
H.Schrezenmeier

Basel
J. Passweg

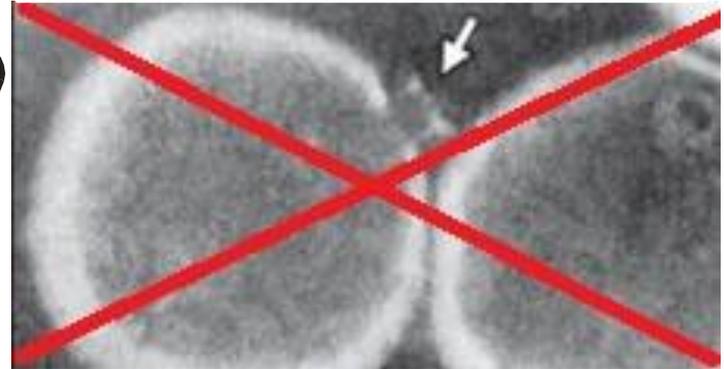
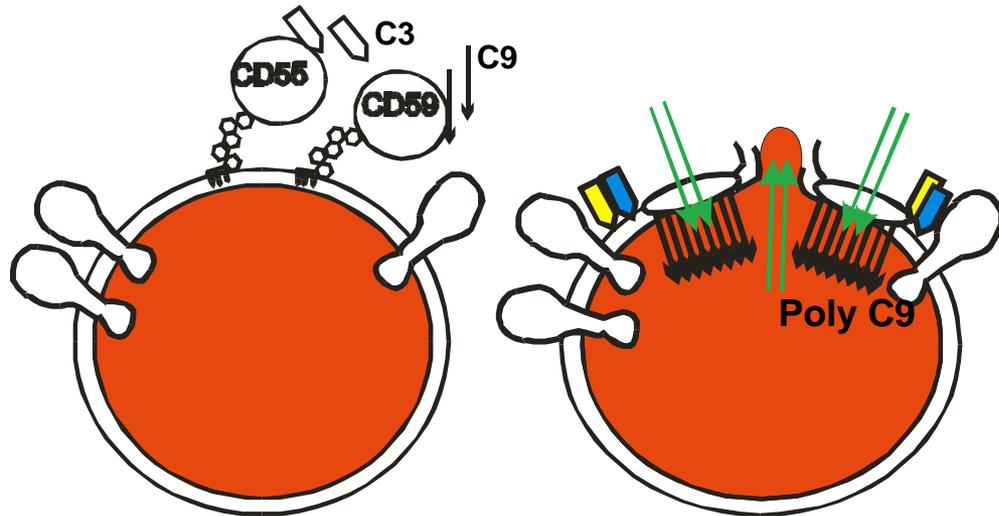
PNH



Spezifische Therapieoptionen



Komplementmodulierende Therapie



Modulation der terminalen Komplementkaskade

=> PNH-Erythrozyten geschützt vor der komplementvermittelten Hämolyse

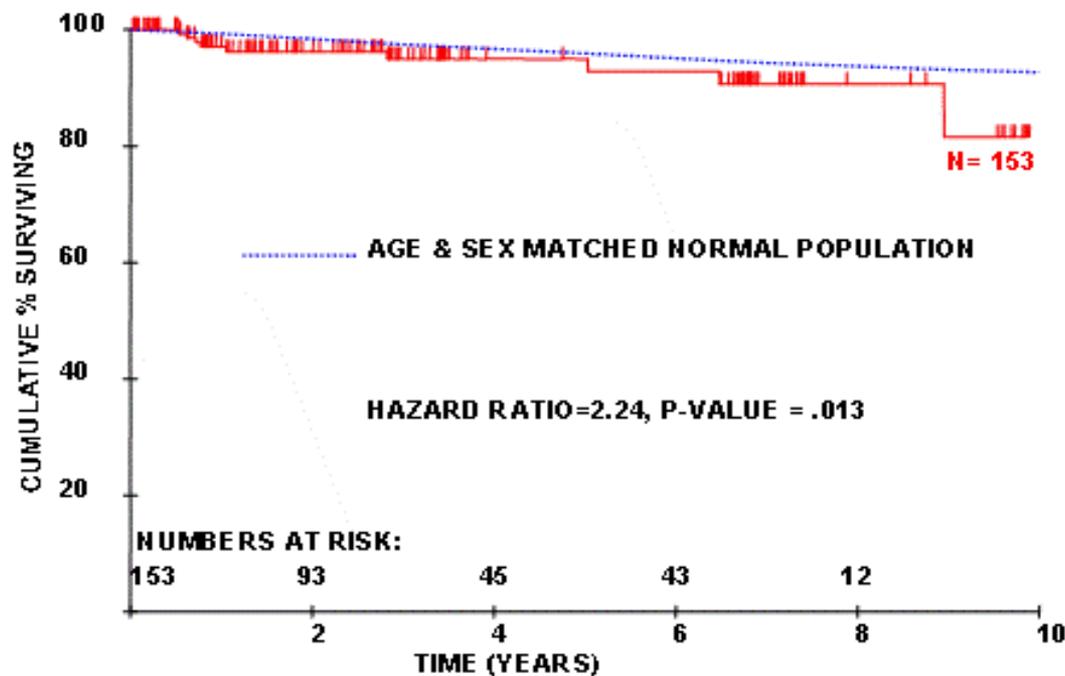
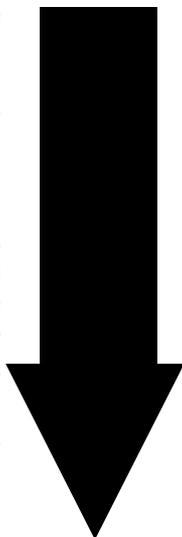
=> Zugelassen: C5-Antikörper Eculizumab und Ravulizumab

Klinische Wirksamkeit von Eculizumab



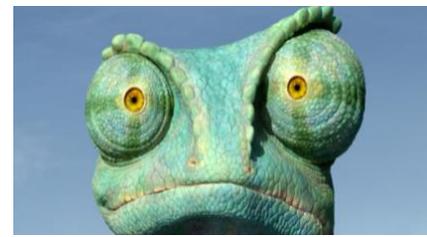
2012

Signifikante Reduktion der
intravasalen Hämolyse

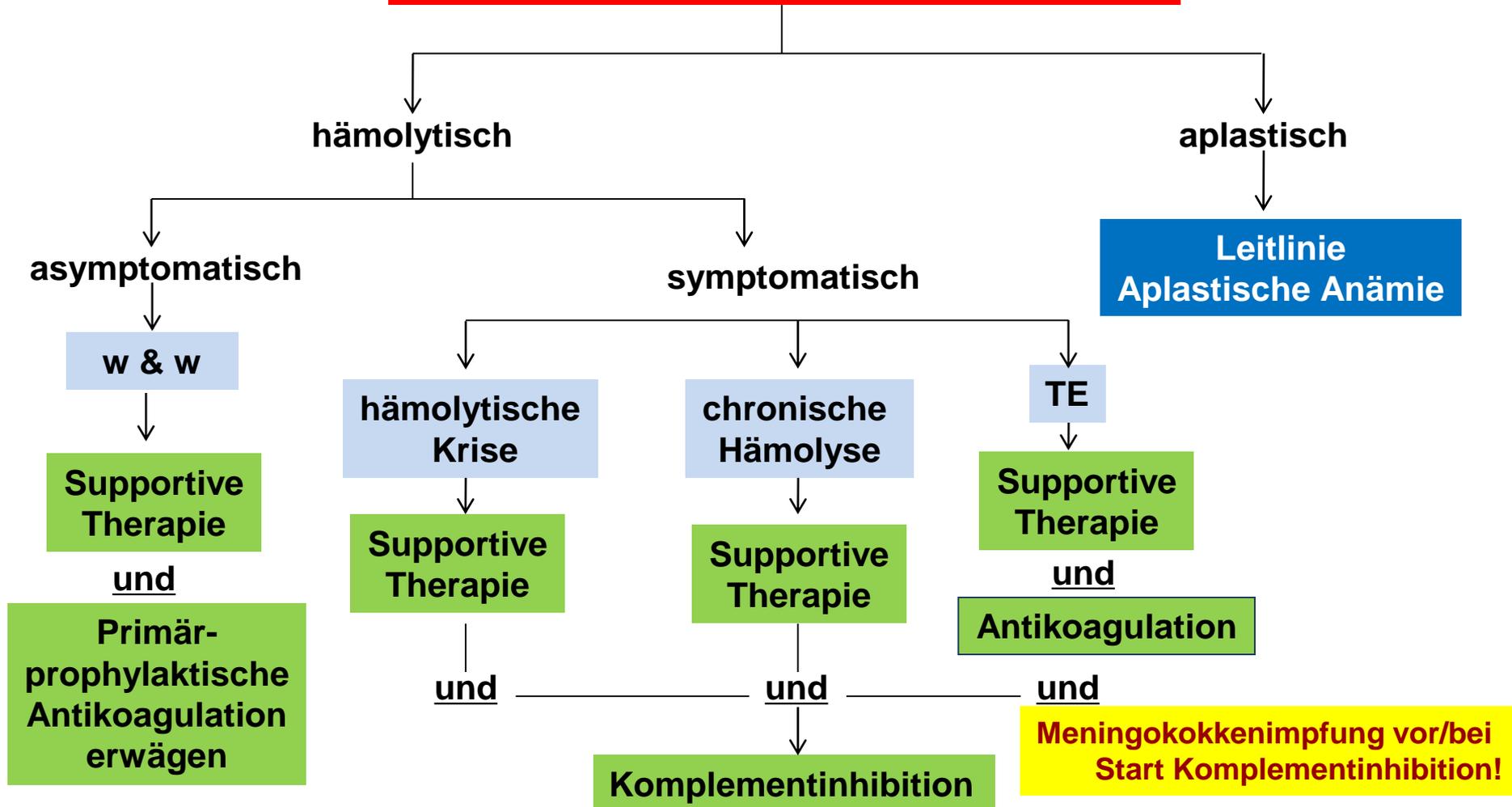


QoL & OS

PNH Leitlinien der DGHO: Therapie-Algorithmus



Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie





Empfehlung der DGHO-Leitlinien:

=> Meningokokkenimpfung mit tetravalenter Konjugatimpfstoff + Gruppe B –Impfstoff

=> Erhöhte Wachsamkeit

=> Patientenschulung

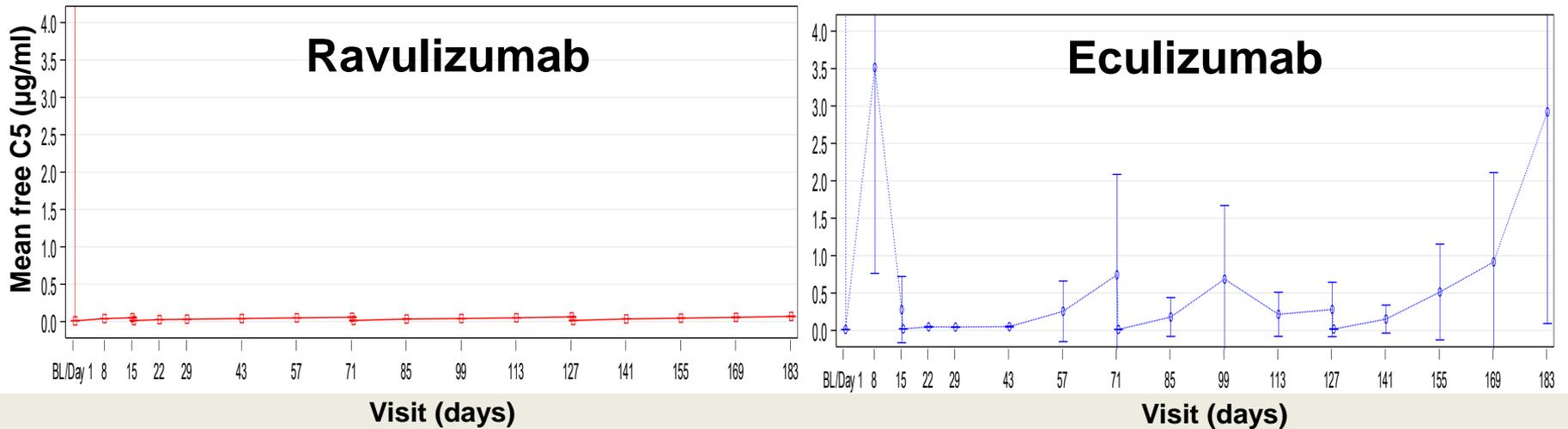
=> Sicherheitskarte/Notfallausweis

=> Bei Verdacht frühzeitige Antibiotika-Gabe => „pill-in-the-pocket“ (Ciprofloxacin)

⇒ Notfallausweis!

*epidemischem/hyperendemischen Vorkommen und
Haushaltkontakte von Patienten mit einer invasiven
Meningokokken-Erkrankung (IME).*

Ravulizumab: Mittleres freies C5 über die Therapiezeit bis Woche 26



- unverzügliche und komplette terminale Komplementinhibition (mittleres freie C5 im Serum $<0.5 \mu\text{g/mL}$)
- bereits am Ende der ersten Ravulizumab -Infusion nachgewiesen
- stabil bis zum Ende der 26-wöchigen Behandlungsphase mit 8-wöchigen Therapieintervallen an.

BL, baseline.

Baseline is defined as the last nonmissing assessment value prior to first dose of study drug.

Plot shows serum free C5 concentrations at predose and end-of-infusion days 1, 15, 71, and 127 and anytime for all other visits.

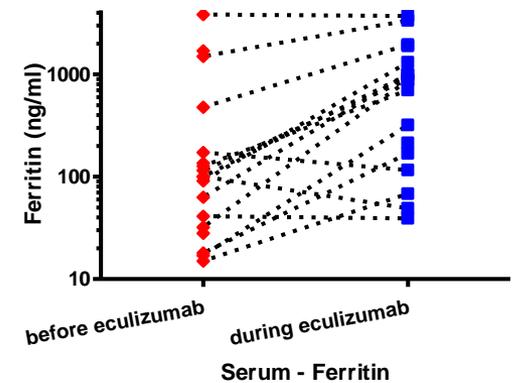
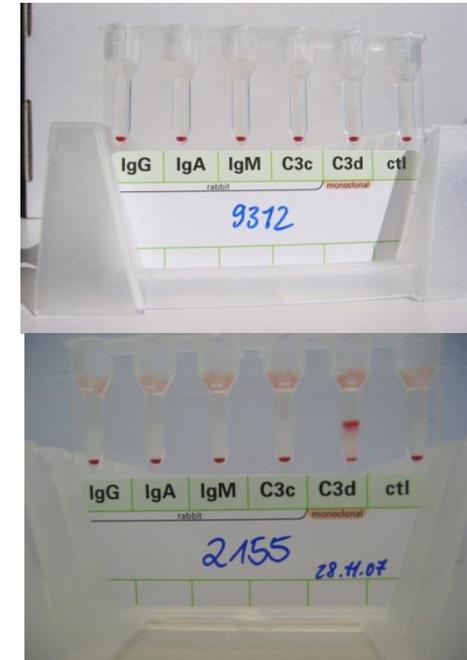
Residuelle Hämolyse unter Eculizumab

1. Demaskierung einer extravasalen Hämolyse
2. Residuelle intravasale Hämolyse

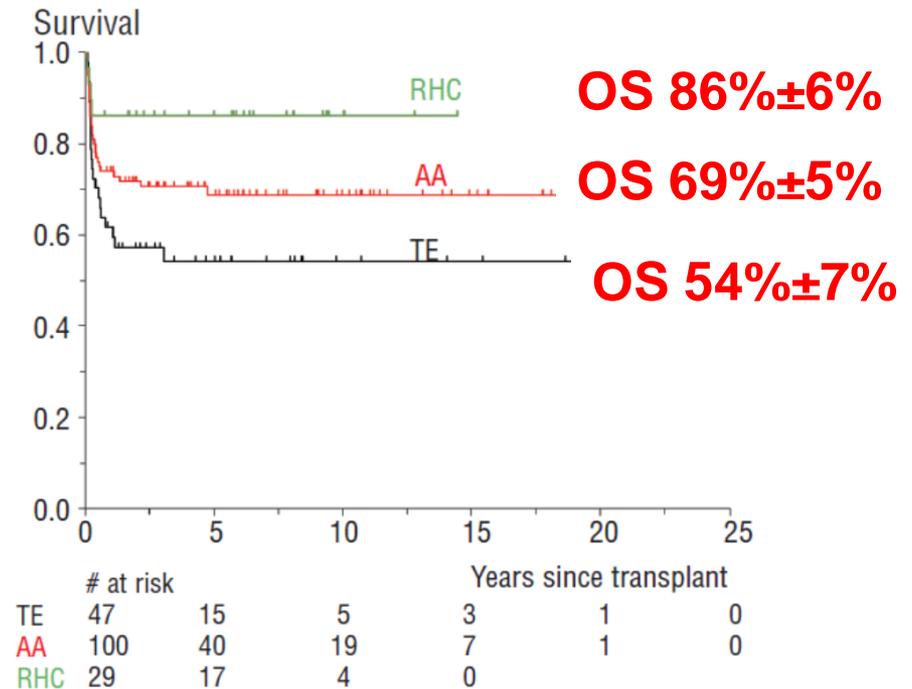
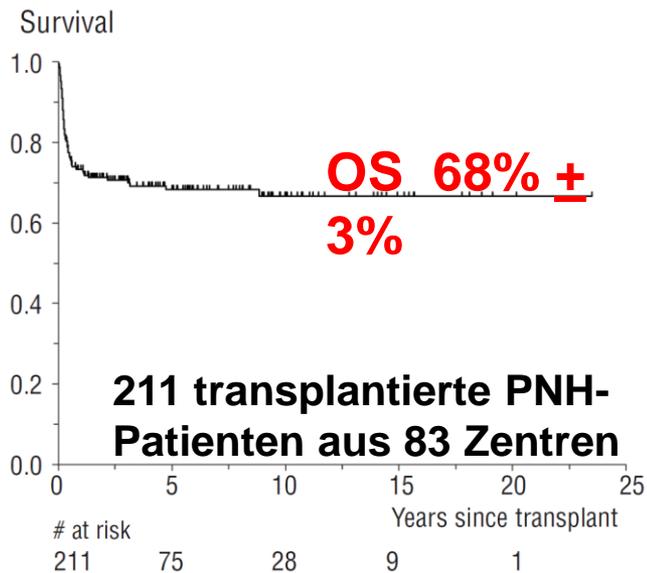
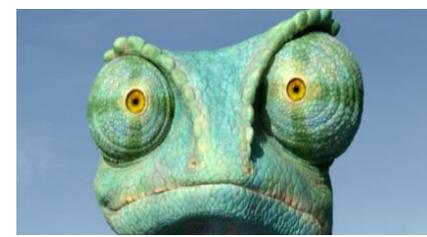
- ⇒ C3d Beladung => DD Kälte-Antikörper
- ⇒ Fortbestehende Erniedrigung Hb und Haptoglobin
- ⇒ Bili und Reti auch bei normwertigen LDH weiter erhöht
- ⇒ Anstieg Ferritin
- ⇒ Gallensteine/Sludge? (bislang keine belastbaren Zahlen)

Empfehlung:

- ⇒ Regelmäßige Kontrolle Ferritin,
- ⇒ Substitution Folsäure
- ⇒ Substitution Vitamin B12 nach Bedarf

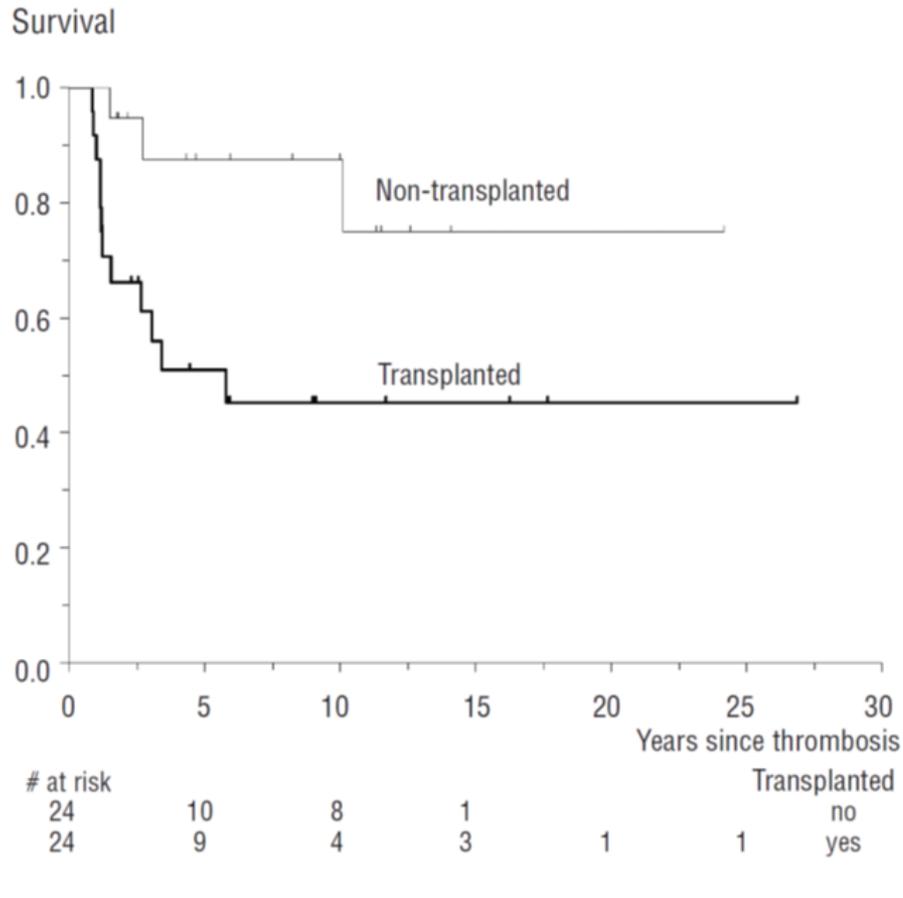
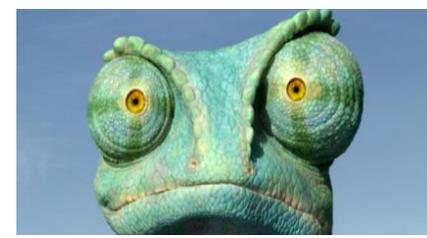


Kurative Therapieoption – allogene Knochenmarktransplantation



- Transplantatversagen 7%
- akute GvHD Grad II-IV 40%, chronische GvHD 29%
- 5-Jahres Gesamtüberleben 54 +/- 7% - 87.9 ± 5.7% ^{1,2}

Peffault de Latour et al 2012: allogene SZT bei PNH nach TE



- 24 gematchte Paare
- Signifikant besseres Überleben für die nicht-transplantierte Gruppe ($p=0.007$)
- Hohe Rate an GvHD und Transplantatversagen

=> bei Verfügbarkeit von Eculizumab TE keine Indikation für allogene SZT

=> Allogene SZT bleibt bei der PNH Ausnahmefällen vorbehalten!!



Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm

Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinik Ulm



Labor:
B. Höchsmann
C. Fischer
T. Becker
G. Baur
D. Erz
D. Hopfensitz

Patientenbetreuung:
H. Schrezenmeier
B. Höchsmann
S. Körper
A. Marx-Hoffmann

Studiensekretariat
M. Baumann
M. Holl
M. Pfetsch



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

b. höchsmann@blutspende.de