

# Klinische Studien aus Patientensicht

Aplastische Anämie & PNH e.V.

Rainer Göbel

# Studienteilnahme

- Wer nimmt an einer Studie teil?
- Wer könnte sich das vorstellen?
- Welche Erwartungen verbinden Sie damit?

# Klinische Studien

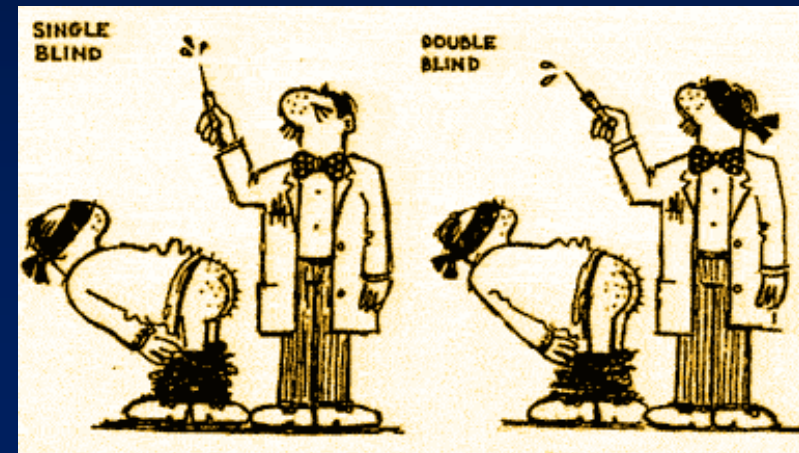
- Grundlagen
- Rechte und Pflichten von Studienteilnehmern
- Vorteile und Risiken
- Aktuelle Studien
- Wo finde ich Informationen
- Vorgehensweise

# Therapiestudie

- Erprobung eines neuen Behandlungskonzepts bzw. Medikaments
- Vergleich neu vs. Standard bzw. Placebo
- Ersttherapie, Alternativtherapie, Therapieoptimierung
- Je schlechter der eigene Zustand, desto niedriger kann die Studienphase sein

# Begriffe

- Kontrolliert
- Randomisiert
- Einfach blind oder Doppelblind
- Ein-/Ausschlusskriterien
- Sponsor
- Ethikkommission
- multizentrisch



# Arten von Studien

- Investigator-initiierte Studie (IIT)  
Planung durch Klinik (oft universitär)
- Industrie-gesponsort  
Zulassungsstudie

# Medikament-Entwicklung bis zur Zulassung



# Rechte von Studienteilnehmern

- Freiwilligkeit der Teilnahme
- Ausführliche Aufklärung über Krankheit und Studienablauf
- Schriftliche Patienteninformation
- Datenschutz
- Versicherungsschutz
- Rücktritt vom Einverständnis jederzeit

# Pflichten von Studienteilnehmern

- Ärztlichen Anweisungen folgen  
Medikamente regelmäßig einnehmen
- Behandlungs- und Untersuchungstermine wahrnehmen
- Informationen an Studienarzt
  - Nebenwirkungen und Wechselwirkungen
  - Andere eingenommene Medikamente  
(manche sind genehmigungspflichtig)

# Vorteile

- Partizipation an neuesten Kenntnissen in der Medizin
- Hoffnung auf bessere Therapieoptionen
- Intensivere Betreuung durch Arzt und Studienschwester/-pfleger
- Ausführlichere Untersuchungen
- Kostenlos (meistens)
- Fahrtkostenerstattung

# Risiken

- Unbekannte Neben- und Wechselwirkungen
- Ausführlichere Untersuchungen
- Schlechtere Therapieoption durch Randomisierung (keine Einflussmöglichkeit)

# Ablauf

- Aufklärung über die Krankheit und Studie durch Prüfarzt
- Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
- Patienteninformation
- Einverständniserklärung

# Problem: Teilnehmerauswahl

| ECOG Leistungsstatus                                                                                                | KARNOFSKY Index (%) |                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 0<br>Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Krankheit                                                       | 100                 | Normalzustand, keine Beschwerden                                               |
|                                                                                                                     | 90                  | Minimale Krankheitssymptome                                                    |
| 1<br>Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig;<br>leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen | 80                  | Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung                                     |
|                                                                                                                     | 70                  | Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen |
| 2<br>Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachheit aufstehen          | 60                  | Gelegentliche fremde Hilfe                                                     |
|                                                                                                                     | 50                  | Krankenhauspflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägrig          |
| 3<br>Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachheit an Bett oder Stuhl gebunden                 | 40                  | Bettlägrig, spezielle Pflege erforderlich                                      |
|                                                                                                                     | 30                  | Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig                                      |
| 4<br>Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden                 | 20                  | Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich                        |
|                                                                                                                     | 10                  | Moribund, Krankheit schreitet schnell fort                                     |
| 5<br>Tod                                                                                                            | 0                   | Tod                                                                            |

# Patienteninformation

**PATIENTEN  
INFORMATION**

INFORMATIONSBLAATT UND EINWILLIGUNGSEKLÄRUNG ZUR TEILNAHME AN EINER KLINISCHEN PRÜFUNG.

*TIGER: Therapieoptimierung bei neu diagnostizierten Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL<sub>1</sub>-positiven Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in chronischer Phase mit Nilotinib-bezogener Induktion und Nilotinib- oder Interferon-alpha-Erhaltungsphase.*



| INHALT                                      |                                             |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| S.1 ORGANISATION UND VERANTWORTLICHKEIT     | S.11 ANDERE THERAPIEN AUSSERHALB DER STUDIE |
| S.2 HINTERGRUND / BEDEUTUNG DER STUDIE      | S.11 WER DARF AN DER STUDIE TEILNEHMEN?     |
| S.3 ZIELESETZUNG DER STUDIE                 | S.12 KOSTEN                                 |
| S.3 EINGETILUNG DER PATIENTEN IN GRUPPEN    | S.12 VERSICHERUNGSSCHUTZ                    |
| S.4 ABLAUF DER KLINISCHEN STUDIE            | S.13 MITTEILUNG NEUER ERKENNTNISSE          |
| S.7 WEITERE WICHTIGE INFORMATIONEN          | S.13 AUSSCHIEDEN AUS DER STUDIE             |
| S.7 MÖGLICHE VORTEILE DURCH EINE TEILNAHME  | S.14 DATENSCHUTZ / PROBEN AUFBEWAHRUNG      |
| S.8 NIEBZWIRKUNGEN DER PRÜFMEDIKAMENTE      | S.17 DATENSCHUTZERKLÄRUNG                   |
| S.10 WEITERE RISIKEN / MÖGLICHE BESCHWERDEN | S.18 EINWILLIGUNGSEKLÄRUNG                  |

Prüfstelle (Stempel):

# Aktuelle Studien (AA)

- EMAA (IIT) NCT02773225  
Patienten mit moderater AA, wo CsA notwendig ist  
Ph. II+III: Eltrombopag+CsA vs. Placebo+CsA  
Ulm
- RACE! (EBMT mit Novartis+Pfizer) NCT02099747  
Patienten mit sAA+vsAA  
Ph. III: hATG+CsA+Eltrombopag vs. hATG+CsA  
Ausland (z.B. Basel (CH))

# Aktuelle Studien (PNH)

- ALXN1210-PNH-303 (Alexion) Eudra 2017-002370-39  
Patienten mit PNH, die mit Eculizumab behandelt werden  
Ph. III: Ravulizumab s.c. vs. Ravulizumab i.v.  
Ausland (z.B. Wien (A), Leuven (B))
- APL2-302 (Apellis) Eudra 2017-004268-36  
Patienten mit PNH  
Ph. III: APL-2 vs. Eculizumab  
Aachen, Essen, Hamburg, Ulm
- Dahlia (Amgen) NCT03818607  
Patienten mit PNH  
Ph. III: ABP 959 vs. Eculizumab  
Göppingen
- LNP (Novartis) NCT03439839  
Ph. II: Patienten mit PNH  
Essen

# Register

- Was ist ein Register
- Beispiele:
  - PNH-Register
  - Telomeropathie und aplastische Syndrome

# Deutsches Register Klinischer Studien (www.drks.de)

The screenshot displays the website of the German Clinical Trials Register (DRKS) at <https://www.drks.de>. The browser's address bar shows the URL. The page features a navigation menu on the left with links such as 'Home', 'Wir über uns', 'Ziele', 'Team', 'Internationale Vernetzung', 'Zusammenarbeit mit den Ethikkommissionen', 'Kooperationspartner', 'Studien suchen', 'Studien registrieren', 'Benutzerregistrierung', 'Veröffentlichungen', 'Nützliche Links', 'Glossar', 'Beschreibung der Eingabefelder', 'FAQ', 'Kontakt', 'Impressum', and 'Barrierefreiheit'. The main content area is titled 'Studiensuche' (Study Search) and includes a search bar with the text 'paroxysmale nächtliche hämoglobinurie'. Below the search bar, there are sections for 'Einfache Studiensuche' (Simple Study Search) and 'Erweiterte Studiensuche' (Advanced Study Search). The 'Erweiterte Studiensuche' section contains several input fields for search criteria: 'Studien-ID:', 'Wissenschaftsinitiierte Studie (IST/IIT):', 'Endpunkt:', 'Untersuchte Krankheit/Gesundheitsproblem:', and 'Adresse:'. The 'Suchbegriff:' field is also present. The page is in German and includes a 'Suchen' (Search) button.

DB Bahn WIFI | Willkommen | DB ICE P... | Klinische Studie - Wikip... | DRKS - Deutsches Register K... | ICTRP Search Portal

https://www.drks.de/drks\_web/navigate.do?navigationId=search&reset=true

Meistbesucht | Santander Internet Ba... | ING-DiBa Internetban... | Postbank Online-Bank... | Deutsche Bahn: bahn... | Google Maps | SL QUAMP | Kundenbere...

**Deutsches Register Klinischer Studien**  
German Clinical Trials Register

Barrierefreiheit | Hilfe | Kontakt

A A A

Home  
Wir über uns  
Ziele  
Team  
Internationale Vernetzung  
Zusammenarbeit mit den Ethikkommissionen  
Kooperationspartner  
**Studien suchen**  
Studien registrieren  
Benutzerregistrierung  
Veröffentlichungen  
Nützliche Links  
Glossar  
Beschreibung der Eingabefelder  
FAQ  
Kontakt  
Impressum  
Barrierefreiheit

**Studiensuche**

Suche in deutschen und englischen Studienattributen ☐  
Sortierung: Relevanz

**Einfache Studiensuche**

Suchen Leeren Volltextsuche

Suchbegriff: paroxysmale nächtliche hämoglobinurie

**Erweiterte Studiensuche**

Suchen Leeren Charakteristika

Studien-ID:   
Wissenschaftsinitiierte Studie (IST/IIT): - beliebig -  
Endpunkt:   
Untersuchte Krankheit/Gesundheitsproblem: pnh  
Adresse: - beliebig -

# Europäische Zulassungsbehörde ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu))

The screenshot shows the EU Clinical Trials Register website. The browser address bar displays the URL <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=cml+and+stop>. The page header includes the EU flag and the text "EU Clinical Trials Register". The main navigation bar has links for "Home & Search", "Joining a trial", "Contacts", and "About".

The search results section is titled "Clinical trials for cml and stop". It states: "The European Union Clinical Trials Register allows you to search for protocol and results information on:"

- interventional clinical trials that are conducted in the European Union (EU) and the European Economic Area (EEA);
- clinical trials conducted outside the EU / EEA that are linked to European paediatric-medicine development.

Learn [more about the EU Clinical Trials Register](#) including the source of the information and the legal basis.

The EU Clinical Trials Register currently displays **31100** clinical trials with a EudraCT protocol, of which **4845** are clinical trials conducted with subjects less than 18 years old.

The register also displays information on **18700** older paediatric trials (in scope of Article 45 of the Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006).

A search bar contains the text "cml and stop". Below it, examples are provided: "Examples: Cancer AND drug name. Pneumonia AND sponsor name." and a link to "How to search [pdf]".

Advanced Search: [Search tools](#)

The results are displayed in two tabs: "Trials with a EudraCT protocol (9)" and "Paediatric studies in scope of Art45 of the Paediatric Regulation (0)". The first tab is selected, showing "9 result(s) found for: cml and stop. Displaying page 1 of 1."

|                                                                                                                 |                                        |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|
| EudraCT Number: 2015-004998-33                                                                                  | Sponsor Protocol Number: CAMN107ADE22T | Start Date: 2016-06-24 |
| Sponsor Name: University of Heidelberg                                                                          |                                        |                        |
| Full Title: Multicenter prospective trial after first unsuccessful treatment discontinuation in chronic myeloid |                                        |                        |

On the right side, there is a "Subscribe to this Search" section with a link to the RSS feed.

# National Institutes of Health

(<https://clinicaltrials.gov>)

The screenshot shows the ClinicalTrials.gov website interface. At the top, there's a navigation bar with links like 'Find Studies', 'About Studies', 'Submit Studies', 'Resources', and 'About Site'. Below this, a search box is visible with the following filters applied: 'Condition / Disease: CML', 'Other Terms: (empty)', and 'Country: Germany'. The 'Search' button is highlighted. Below the search box, it says 'Applied Filters: ☒ Recruiting'. At the bottom of the search results section, it states '13 Studies found for: Recruiting Studies | CML | Germany'. The page also includes a 'List' button and links for 'By Topic', 'On Map', and 'Search Details'.

Leukämie-Online × CML Studiengrupp × Deutsches Leukäm × PowerPoint-Präse × CT Search of: Recruit × W Klinische Studie × +

https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=CML&cntry1=EU%3ADE&Search=Apply& Suchen

Meistbesucht Santander Internet Ba... ING-DiBa Internetban... Postbank Online-Bank... Deutsche Bahn: bahn... Google Maps SL QUAMP | Kundenbere...

This site became the new ClinicalTrials.gov on June 19th. [Learn more.](#) [Show more](#)

**IMPORTANT:** Listing of a study on this site does not reflect endorsement by the National Institutes of Health. Talk with a trusted healthcare professional before volunteering for a study. [Read more...](#)

**ClinicalTrials.gov**  
A service of the U.S. National Institutes of Health

[Find Studies](#) [About Studies](#) [Submit Studies](#) [Resources](#) [About Site](#)

[Home](#) > Search Results

**Search** (all fields optional)

**Condition / Disease:** CML X

**Other Terms:** X

**Country:** Germany X

[Search](#) [Advanced Search](#)

Applied Filters: ☒ Recruiting

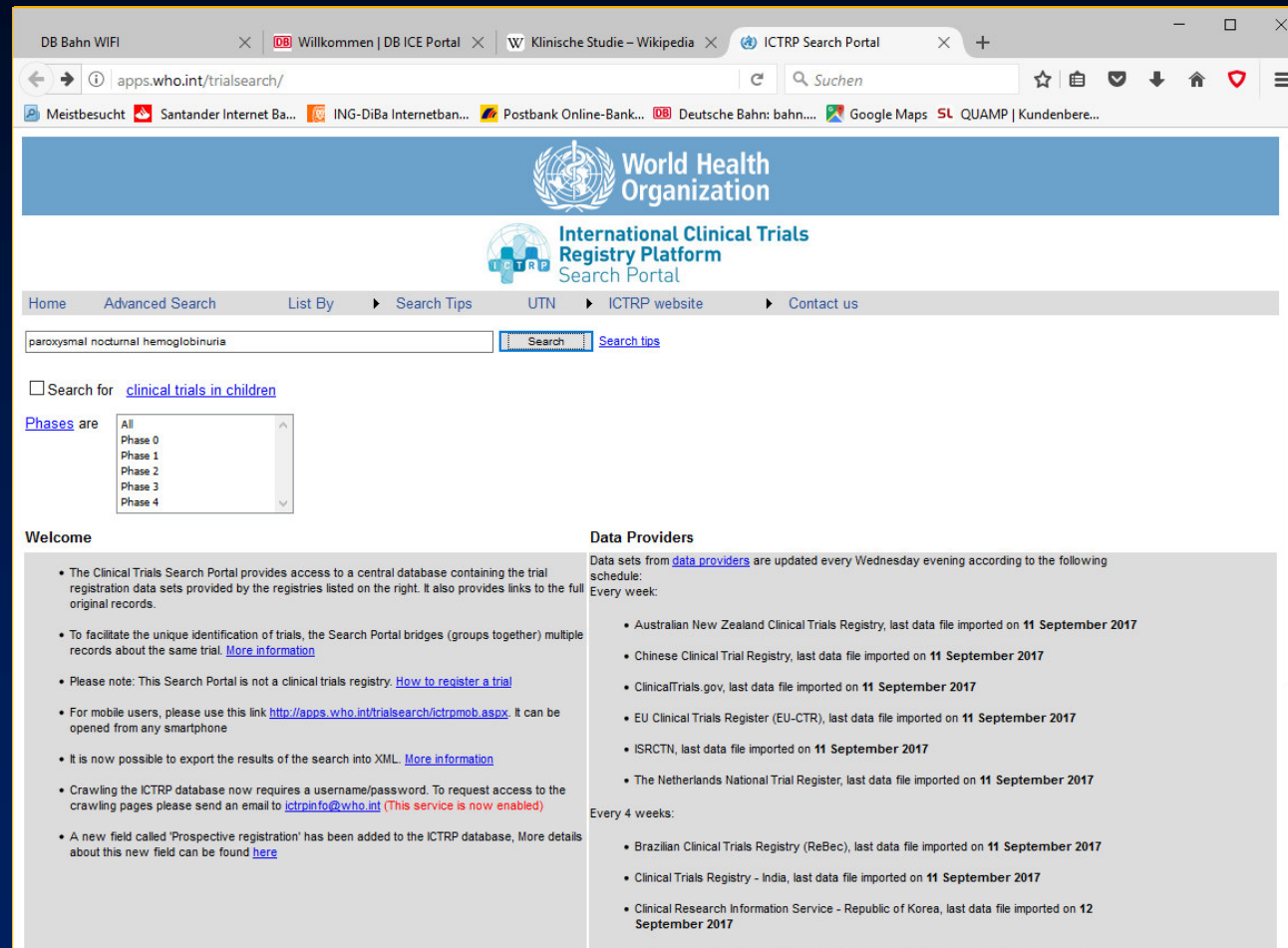
[Help](#) [How to Use Search Results](#) [Glossary](#)

**13 Studies found for:**  
**Recruiting Studies | CML | Germany**

[List](#) [By Topic](#) [On Map](#) [Search Details](#)

# WHO – ICTRP

(<http://apps.who.int/trialsearch/>)



# Broschüre zu Therapiestudien



# Vorgehensweise

- Fragen im Vorfeld überlegen und notieren
- Aufklärung auf mehrere Gespräche verteilen
- Nachfragen
- Angehörigen mitnehmen
- Zweite Meinung einholen
- Ausreichend Zeit

# Fragenkatalog

- Wie wäre meine bestmögliche Therapie, wenn ich nicht an der Studie teilnehme?
- Welche Verbesserung gegenüber dem Standard ist möglich/wahrscheinlich?
- Was wird in der Studie gemacht?
- Welche Vorteile habe ich?
- Welche Risiken gibt es?
- Wie ist die zeitliche Abfolge?
- Welche Untersuchungen werden durchgeführt?
- ...

# Zusammenfassung

- Die Teilnahme an Studien bietet Vorteile für Patienten, kann aber auch Risiken beinhalten
- Jeder Teilnehmer sollte sich gründlich informieren, alle Fragen mit dem Arzt besprechen und sich dann entscheiden
- Ein Abbruch kann jederzeit ohne Angaben von Gründen erfolgen

Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit.

Wir freuen uns auf Ihre Fragen!

[r.goebel@aa-pnh.de](mailto:r.goebel@aa-pnh.de)

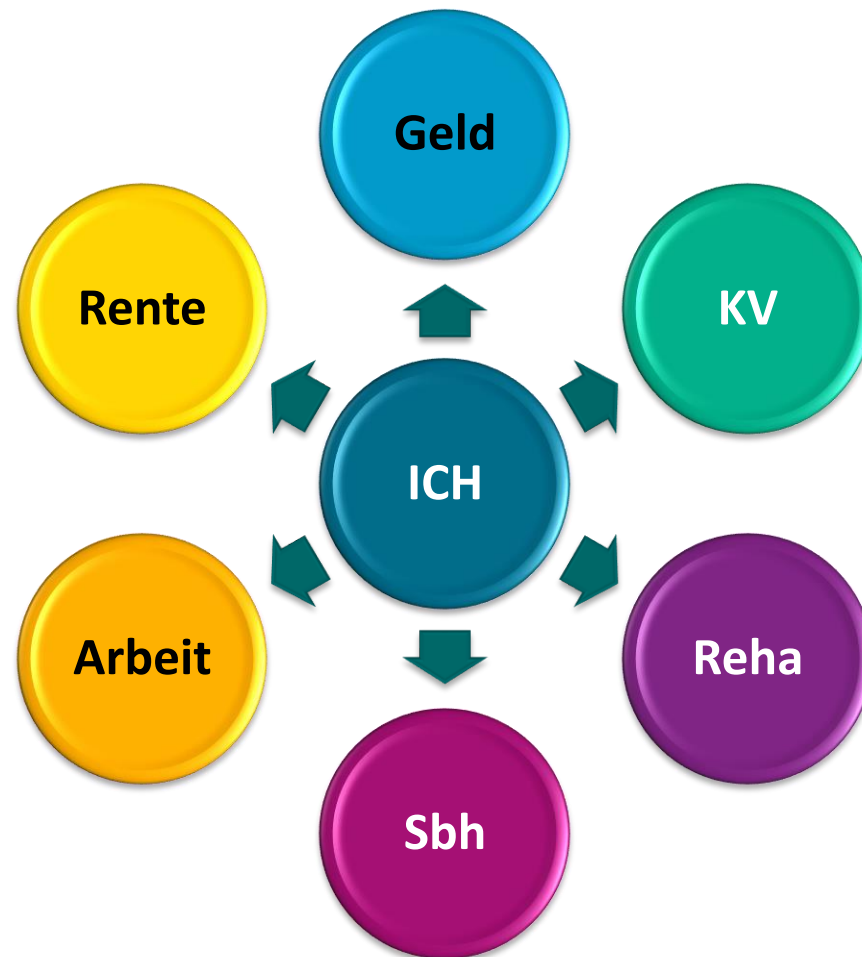
# Wo finde ich Hilfe bei sozialrechtlichen Fragen?

Aplastische Anämie & PNH e.V.

Rainer Göbel

Michael Schwendler

# Übersicht



# Krankenversicherung

- Fahrtkosten
- Kostenübernahme Medikamente
- Krankengeld - Fallstricke
- Probleme mit Krankenkasse
- Haushaltshilfe

# KV – Fahrtkosten

- Für ambulante Behandlung nicht erstattet
- Fahrtkosten nur für:
  - Leistungen, die stationär erbracht werden,
  - Rettungsfahrten zum Krankenhaus
  - Krankentransporte mit fachlicher Betreuung oder in Krankenwagen
  - Fahrten zu einer vor- oder nachstationären Behandlung oder einer ambulanten Operation im Krankenhaus

Auch nicht für  
Zweitmeinung!

# KV – Fahrtkosten

- Ausnahme: Erstattung zur ambulanten Behandlung für
- Blinde, Gehbehinderte (aG) und in Mobilität Eingeschränkte
- Bei vorgegebenen Therapieschema zur Behandlung bedrohlicher Erkrankungen bspw. Chemotherapie, Dialyse und auch bei regelmäßigen Transfusionen
- ABER: Nicht für Physiotherapie

# KV – Fahrtkosten

- Bescheinigt Arzt, ÖPNV nicht zumutbar wegen z. B. Immunschwäche
  - Kosten für Privatwagen erstattungsfähig
  - Erstattung nach dem Bundesreisekostengesetz (mind. 20 Ct pro Kilometer und max. 130 Euro)
  - Kosten für Taxi
  - Kosten für Mietwagen
- Bei Erstattung durch GKV:
  - Zuzahlung pro Fahrt 10€

# KV – Kostenübernahme

## Medikamente

- Zuzahlung pro Rezept und Präparat:
  - Eigenanteil von 10% - mindestens aber EUR 5,- und höchstens EUR 10,- zu zahlen
- Beispiel Zuzahlungen PNH-Patient:
  - Pro Infusion 26 x 10 € = 260 € pro Jahr
  - Oft auch Zuzahlung pro Ampulle 780 € pro Jahr
  - Erythrozytenkonzentrate: 10 € pro Transfusion
  - z.T. auch pro Beutel
  - Zuzahlung Exjade® N3 à 30 Tage: 120 €
- Chronikerregelung, Außergewöhnliche Belastung

# KV – Kostenübernahme Medikamente

## Privat versichert:

- Versicherter zahlt selbst und rechnet mit PKV ab
- Eigenanteil und Deckelung Zuzahlungen abhängig von Tarif der Versicherung
- Beamte: Beihilfe verlangt Eigenanteil ähnlich der GKV
- Bearbeitungszeit Beihilfe/PKV kann mit Zahlungsziel kollidieren. D.h. Patient muss Kosten vorstrecken.
- Tipp: Kostenträger um bevorzugte Bearbeitung bitten und Zahlungsziel verlängern lassen.

# KV – Kostenübernahme

## Medikamente

### GKV Befreiung von Zuzahlung:

- Zuzahlungen pro Jahr nicht über 2 % des Haushalts-Bruttoeinkommens - chronisch Kranke 1 %
- Belastungsgrenze deckelt Zuzahlungen:
- jährl. Bruttoeinnahmen minus Freibeträge aller im Haushalt lebenden Angehörigen
- Wer über Belastungsgrenze liegt, kann Befreiungskarte erhalten. Für das laufende Kalenderjahr fallen keine Zuzahlungen mehr an.
- Zuzahlungen nachträglich erstattungsfähig.
- Außergewöhnliche Belastung in Steuererklärung

# KV – Kostenübernahme

## Medikamente

Als schwerwiegend chronisch krank gilt:

- mind. 1 Jahr lang wegen derselben Krankheit
- mind. 1 Mal pro Quartal in ärztl. Behandlung
- als pflegebedürftig mit Pflegegrad von mind. 3
- zu 60% behindert bzw. erwerbsgemindert
- eine dauerhafte medizinische Versorgung benötigt, ohne die nach ärztl. Beurteilung eine lebens-bedrohliche Verschlimmerung der chron. Erkrankung, eine Verminderung der Lebenserwartung oder eine dauerhafte Beeinträchtigung der Lebensqualität zu erwarten ist

# KV – Kostenübernahme Medikamente

## KV zahlt nicht für meine Medikamente?

- Bei Off-Label- oder experimentellem Einsatz nur bei Vorliegen von nachgewiesener Wirksamkeit per Antrag an GKV.
- Ggf. Widerspruch einlegen. Arzt kann mit Stellungnahme Antrag/Widerspruch unterstützen.
- Pferde-ATG nicht in EU zugelassen:
- Antrag an KV durch Klinik. Es gibt Argumentationshilfen für Arzt bei Ablehnung. Klinikarzt muss nachhaken.
- Wir sind als Ansprechpartner verfügbar.

# KV – Krankengeld Fallstricke

- Wer wieder arbeitet und innerhalb von 3 Jahren erneut wegen der selben Krankheit arbeitsunfähig wird, bekommt den Zeitraum für das gezahlte Krankengeld angerechnet.
- Vor Ablauf der letzten AU (Bewilligungsabschnitt) die weitere AU neu feststellen lassen, spätestens an dem Werktag, der auf den letzten Tag der aktuellen AU folgt. (Unmittelbarer Anschluss)
- Die Folge-AU der KV innerhalb einer Woche einreichen.
- Mitwirkungspflicht des Versicherten:  
Versicherungsbedingungen lesen, z.B. regelmäßig Gehaltsnachweise einreichen
- AN ist für Zustellung der AU an KV verantwortlich!

# KV – Probleme mit KV-Antrag

## Antrag stellen

- Antrag gut vorbereiten und begründen
- Arzt kann mit Stellungnahme Antrag unterstützen.
- Drei Wochen – dann gilt Antrag als genehmigt
- wenn MDK hinzugezogen wurde, dann verlängert sich Frist auf 5 Wochen
- Widerspruch rechtzeitig einlegen
- 4 Wochen Zeit zu widersprechen. Es reicht ein von Hand unterschriebener Brief per Einschreiben an Krankenkasse
- Hilfe holen, Informationen sammeln
- Arzt, Selbsthilfegruppe, Patientenberatung

# KV – Probleme mit KV-Antrag

## Ablehnung und Widerspruch

- Wichtiges nur schriftlich klären.
- In telefon. Gesprächen mit KV nicht überreden lassen.  
„Lösungen“ schriftlich geben lassen, sonst nichtig
- Bei Untätigkeit der KV nach 3 Monaten keine Antwort auf Widerspruch ohne zureichenden Grund, dann Untätigkeitsklage beim Sozialgericht einreichen.
- Klage beim Sozialgericht besser mit Anwalt
- Keine Gerichtsgebühren und gegnerische Kosten  
Selbstvertretung nicht zu empfehlen, da komplex
- Neuer Antrag jederzeit möglich, wenn sich in der Zwischenzeit neue Aspekte ergeben

# KV – Probleme mit Krankenkasse

- Wer kann beraten und helfen:
  - Sozialverband VdK Deutschland
  - Verbund unabhängige Patientenberatung  
Tel. 0800 0 11 77 22
  - <http://www.patientenbeauftragte.de/>  
Tel. 030/18 441-3424
  - <http://www.verbraucherzentrale.de/>
  - Aufsichtsbehörde: Bundesversicherungsamt
  - Ombudsmann für Krankenversicherte privat - gesetzlich
- Bei ATG, Soliris® o.ä.
  - Arzt, auch Aplastische Anämie & PNH e.V.

# KV – Probleme mit Krankenkasse

Kann die Krankenversicherung mir kündigen?

Grundsätzlich nein. Ausnahmen:

**PKV:** Nur bei falschen Angaben bei Gesundheitsprüfung sowie bei schwerwiegender Vertragsverletzung. Nach Vertragsende kann der Versicherte nur noch in den Basistarif einer anderen PKV wechseln.

**GKV:** Kann Leistungen verweigern: Bspw. während Krankengeldzahlung wird die Frist für Folgebescheinigung der AU nicht eingehalten - ruht dann Krankengeldzahlung. Falls zwischenzeitlich AG gekündigt hat, erlischt der Anspruch ganz, da ALG I zu beantragen ist.

# KV - Haushaltshilfe

## Wann bekomme ich eine Haushaltshilfe?

- Weiterführung des Haushalts nicht möglich und
- im Haushalt ein Kind lebt, das bei Beginn der Haushaltshilfe das zwölfte Lebensjahr noch nicht vollendet hat oder das behindert und auf Hilfe angewiesen ist.
- Oder Versicherter sich im Krankenhaus oder sich in einer Reha-Klinik aufhält oder zu Hause häusliche Krankenpflege erhält.
- Hilfeleistungen werden i. d. R. für max. 4 Wochen pro Krankheitsepisode gewährt und es sind gesetzliche Zuzahlungen zu leisten.

# KV - Haushaltshilfe

- Verwandte oder Verschwägte bis zum zweiten Grad - (Eltern, Geschwister oder Schwäger/Schwägerinnen) - können im Haushalt helfen. GKV erstattet Verdienstaufschlag und Fahrtkosten: Für maximal zwei Monate und bis zu dem Betrag, den die GKV für eine Vertragskraft (9,75 €/h ) bezahlt hätte.
- Verschiedene GKV bieten hierzu erweiterte Leistungen an. Gewährt wird dies oft unter bestimmten Bedingungen wie Teilnahme am Bonusprogramm der GKV.
- Häusliche Krankenpflege wird von PKV i. d. R. nicht übernommen.

# Rehabilitation

- Ziele
- Grundsätze
- Wann eine Reha
- Wo eine Reha
- Kur
- Antrag

# Rehabilitation – Ziele

## Medizinische Rehabilitation

- Behinderungen oder Pflegebedürftigkeit vorbeugen, beseitigen oder Verschlimmerungen verhüten.

## Berufliche Rehabilitation

- Eingliederung in das Arbeitsleben fördern.

## Soziale Rehabilitation

- Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft fördern.  
Bewältigung der alltäglichen Anforderungen und der Wiedereingliederung in das soziale Umfeld.

# Rehabilitation – Grundsätze

## Reha vor Rente:

- Betrifft Erwerbstätige. Eine Reha-Maßnahme (beruflichen Rehabilitation) ermöglicht den Wiedereinstieg ins Berufsleben und wird von der Rentenversicherung finanziert.

## Reha vor Pflege:

- Nicht Erwerbstätige, bspw. **Rentner** sowie **Kinder und Jugendliche**. Zuständig ist die GKV, sofern kein anderer Kostenträger primär in der Pflicht ist. Es handelt sich um eine medizinische oder soziale Rehabilitation.

# Rehabilitation – Wann?

- Soll ich eine Reha machen?

Wenn ich dazu fähig bin (nicht akut erkrankt oder in stationärer Behandlung) eine Aussicht auf Erfolg habe und mein Arzt den Bedarf bestätigt.

- Welche Rehaformen gibt es?

- Anschlussheilbehandlung (medizin. Reha)
- Probleme mit Alltagsbewältigung und sozialer Teilhabe (soziale Reha)
- Wiedereingliederung in Beruf (berufliche Reha)
- Eltern-Kind-Kur

# Rehabilitation – Wo?

- Nach Transplantation zur medizinischen Reha  
<https://www.leukaemie-phoenix.de/>
- Nach ATG zur beruflichen  
Wiedereingliederung  
hämato-onkologischen Rehabilitationsklinik
- Bei psychosozialer Belastung durch Erkrankung  
psychosomatische Rehabilitationsklinik
- Suche nach Reha Klinik mit Diagnoseschlüssel  
<https://www.rehakliniken.de>

# Rehabilitation – Kur

## Ambulante Kur

- Alle 4 Jahre kann für ca. 3 Wochen eine ambulante Kur bewilligt werden, sofern sie notwendig ist, um einer drohenden Behinderung vorzubeugen, eine Behinderung zu beseitigen, zu bessern oder eine Verschlimmerung zu verhüten.
- Arzt- und Behandlungskosten werden übernommen. Fahrtkosten, Unterkunft, Verpflegung und Kurtaxe muss ist selbst zu übernehmen. Manche Kassen leisten dafür einen Zuschuss bis 13 EUR am Tag.

# Rehabilitation – Kur

## Stationäre Kur

- Sollte eine ambulante Kur nicht ausreichen, kann eine stationäre Kur bewilligt werden.
- In diesem Fall übernimmt die Kasse auch die Unterbringungs- und Verpflegungskosten.
- Für jeden Tag der gesamten Dauer ist eine Zuzahlung von 10,- EUR fällig.
- Die Fahrt zum Krankenhaus für eine stationäre Behandlung sowie Fahrten, die medizinisch betreut werden müssen, müssen die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen.

# Rehabilitation – Antrag

## Beantragung

- Arzt begründet Maßnahme. Neben der Diagnose und der Therapie Einschränkungen des Patienten im Alltag beschreiben. Darlegen der Reha-Ziele.
- Der Arzt hilft bei der Wahl des Kostenträgers.
- Wunsch- und Wahlrecht bereits bei der Antragstellung schriftlich hinweisen.
- Wunschklinik für Behandlung benennen und vorab ihre Eignung für die Behandlung klären. Hat der Kostenträger einen Vertrag mit der Reha-Einrichtung, wird dem Wunsche eher stattgegeben.

# Rehabilitation – Antrag

## Ablehnung - Gründe

- Häufig aus Kostengründen.
- Rentenversicherungsträger bewilligt schneller bei Arbeitnehmern um Rente zu vermeiden.
- KV eher ablehnend, da von Vermeidung der Pflegebedürftigkeit nicht die KV, sondern die Pflegeversicherung profitiert.

# Rehabilitation – Antrag

## Ablehnung - Widerspruch

- Vier Wochen Frist für Widerspruch.
- Begründung der Ablehnung durch bei Antrag mitwirkenden Arzt prüfen lassen.
- Widerspruch schriftlich per Einschreiben einreichen.
- Tipps und Ratschläge zur genauen Formulierung bei den Sozialverbänden oder auch beim Verbund unabhängige Patientenberatung einholen.
- Führt nach erneuten Bearbeitung sehr häufig zu einem positiven Ergebnis.

# Schwerbehinderung

- Beeinträchtigung: mindestens 6 Monate
- Rechtliche Grundlage: SGB IX
- Grad der Behinderung (GdB) /  
Schädigungsfolgen (GdS): 50 - 100
- Gleichgestellt: 30 - 50
- Merkzeichen: G, aG, B , Bl, Gl, H, Rf
- Zuständigkeit: Versorgungsämter,  
bei Gleichstellung: Agentur für Arbeit
- Keine Nachteile

# Antragsverfahren

- Antrag
  - Eigene Angaben zu Erkrankungen
  - alles auflisten
  - Ärzte: Befreiung von Schweigepflicht, vorinformieren
- Gutachten

# GdB / GdS

## Aplastische Anämie

|                                                                                                                                              |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| mit geringen Auswirkungen (ausgeglichen und ohne wesentliche Allgemeinstörungen) .....                                                       | 10 - 20 |
| mit mäßigen Auswirkungen (z.B. gelegentliche Transfusionen) .....                                                                            | 30 - 40 |
| mit stärkeren Auswirkungen (z.B. andauernde Transfusionsbedürftigkeit, rezidivierende Infektionen) .....                                     | 50 - 80 |
| mit starken Auswirkungen (z.B. andauernde Transfusionsbedürftigkeit, häufige Infektionen, Blutungsneigung, leukämische Transformation) ..... | 100     |

## Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

|                                                                                        |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| mit geringen Auswirkungen (ausgeglichen und ohne wesentliche Allgemeinstörungen) ..... | 0 - 10  |
| mit mäßigen Auswirkungen (z.B. gelegentliche Transfusionen) .....                      | 20 - 40 |
| mit starken Auswirkungen (z.B. andauernde Transfusionsbedürftigkeit) .....             | 50 - 70 |

# Antragsverfahren

- Antrag
  - Eigene Angaben zu Erkrankungen
  - alles auflisten
  - Ärzte: Befreiung von Schweigepflicht, vorinformieren
- Gutachten
- Bescheid (keine Addition der Einzel-GdB)
- Widerspruch
- Schwerbehindertenausweis

# Nachteilsausgleiche

- ÖPNV vergünstigt oder Ermäßigung der Kfz-Steuer
- Freibetrag bei Einkommensteuer (bis zu 1.420 €)
- Renteneintritt
- Sitzplatz im ÖPNV
- Parkerleichterung
- Eintritts-/Mitgliedsgebühren, BahnCard
- Angestellte:
  - 1 Woche zusätzlicher Urlaub
  - Kündigungsschutz
  - Integrationsfachdienst

# Ansprechpartner

- [Versorgungsamt](#)
- Sozialarbeiter im Krankenhaus
- Beratungsstellen:  
[SoVD](#), [VdK](#), [Volkssolidarität](#)
- Schwerbehindertenvertretung
- [Aplastische Anämie & PNH e.V.](#)

# Auswirkungen der Erkrankung

- Lohnfortzahlung durch Arbeitgeber  
(6 Wochen, A: Verlängerung)
- Krankengeld von Krankenkasse  
(vom Brutto, D: 70 % 78 Wo, A: 60 % 26-78 Wo)
- Arbeitslosengeld (ALG I)  
(vom Netto, D: 60 % 52 Wo, A: 55 % 20-52 Wo)
- Grundsicherung / Sozialhilfe (ALG II)
- Rente

=> Wirtschaftlicher Abstieg

# Hamburger Modell

- Schrittweise Wiedereingliederung mit steigender Stundenzahl
- Arbeitsunfähig -> Geld von KV/RV
- AG hat keinen Anspruch auf Arbeitsleistung
- Arzt verschreibt in Abstimmung mit AG + AN

# Betriebliches Eingliederungsmanagement

- Krankheit > 6 Wochen in einem Jahr
- Freiwillig für AG + AN
- Beteiligung des Betriebsrats / Personalrats und ggf. Schwerbehindertenvertretung
- Unterstützung des AN durch AG
- Vor Kündigung wegen Krankheit sinnvoll

# Zurück ins Arbeitsleben

- [Arbeitsagentur](#) (Team für Schwerbehinderte)
  - Fortbildung
  - [Rentenversicherung](#)
  - Umschulung
  - [Integrationsfachdienste](#)
  - Teilhabe am Arbeitsleben
  - Teilerwerbsminderungsrente
  - Workshopreihe
- 1. Workshop: Berufliche Ziele entwickeln – Wo stehe ich jetzt? Wo will ich hin?**  
Donnerstag, 15. März 2018, 14:00 – 18:00 Uhr
  - 2. Workshop: Welche Fördermöglichkeiten kann ich nutzen? – Wiedereinstiegsmodelle**  
Donnerstag, 22. März 2018, 14:00 – 17:00 Uhr
  - 3. Workshop, Teil I: Wie belastbar bin ich?**  
Donnerstag, 12. April 2018, 14:00 – 17:00 Uhr
  - 3. Workshop, Teil II: Welche Arbeitsbedingungen brauche ich?** Donnerstag, 19. April 2018, 14:00 – 17:00 Uhr
  - 4. Workshop: Wie kommuniziere ich meine eingeschränkte Belastbarkeit im Betrieb?**  
Donnerstag, 26. April 2018, 14:00 – 18:00 Uhr
  - 5. Workshop: Wie bewerbe ich mich mit eingeschränkter Belastbarkeit?** Donnerstag, 3. Mai 2018, 14:00 – 18:00 Uhr

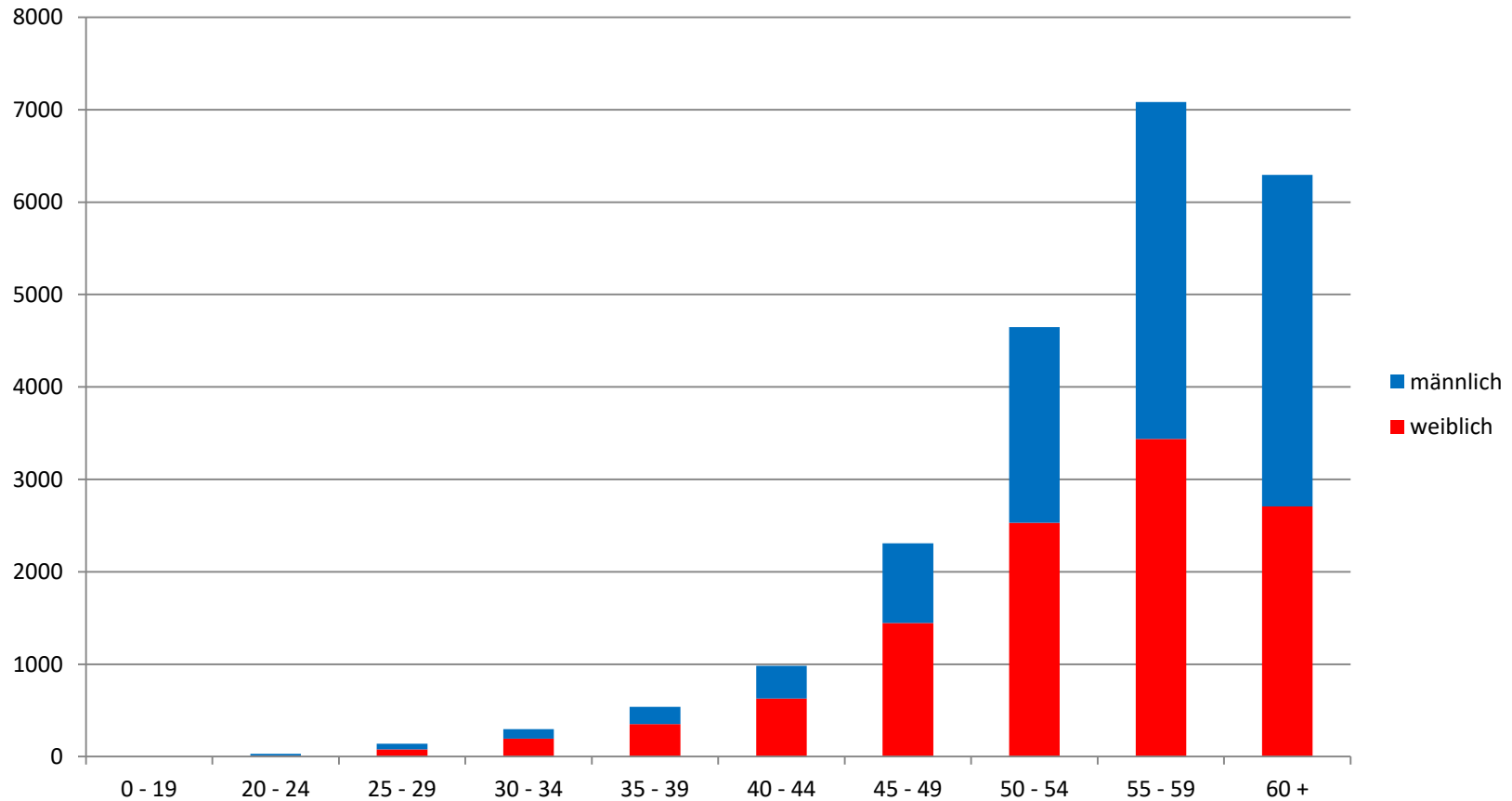
# Umgang mit Arbeitgeber

- Kommunikation über Krankheit
- Eingeschränkte Belastbarkeit
- Schwerbehindertenausweis
- Bewerbung

# Rentenversicherung

- Rentenanspruch
  - 3 Jahre in den letzten 5 Jahren eingezahlt
  - 5 Jahre rentenversichert (Wartezeit)
- Volle Erwerbsminderungsrente
- Teilerwerbsminderungsrente
- Aussteuerung in die Rente § 51 SGB V in Verbindung mit § 116 SGB VI

# Neue Erwerbsminderungsrentner 2016 bei Krebs (1)



# Neue Erwerbsminderungsrentner 2016 bei Krebs (2)

|                      | männlich      | weiblich      | Gesamt        |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|
| Teilerwerbsminderung | 376           | 680           | 1.056         |
| Vollerwerbsminderung | 10.547        | 10.698        | 21.245        |
| <b>Gesamt</b>        | <b>10.923</b> | <b>11.378</b> | <b>22.301</b> |

# Ansprechpartner

- Beratungsstellen der Deutschen Rentenversicherung
- Beratungsstellen der Sozialverbände SoVD, VdK, Volkssolidarität
- Rentenälteste

# Finanzielle Unterstützung

- Bei Krankengeld Zuschuss bei Arbeitgeber beantragen:

Wird der Zuschuss gewährt, erfolgt die Zahlung maximal bis zur Höhe des Differenzbetrages und längstens bis zum Ende der 39. Woche.

- Ohne Arbeitsverhältnis und mit Einkommen unter dem Regelsatz:

Zuschüsse von der Agentur für Arbeit oder vom örtlichen Wohngeldamt

# Finanzielle Unterstützung

- Persönliches Budget für Schwerbehinderte:  
Rehabilitationsträgern anstelle von Dienst- oder Sachleistungen zur Teilhabe ein Budget wählen. Dient zur finanziellen Deckung des persönlichen Hilfebedarfs.  
<https://www.familienratgeber.de/schwerbehinderung/selbstbestimmt-leben/persoenliches-budget.php>
- Einzelfalllösungen:
  - Stiftung Deutsche Krebshilfe, DLH-Stiftung
  - Stiftung Lichterzellen (Zweitmeinung, Haushaltshilfe)

Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit.

Wir freuen uns auf Ihre Fragen!



Aplastische Anämie & PNH e.V.  
Postfach 52 03 25  
D-12593 Berlin  
fon +49 30 54909 4080  
fax +49 30 54909 4089  
email info@aa-pnh.de  
web aa-pnh.de

## Was wir tun

- **informieren und beraten** persönlich, telefonisch und per E-Mail
- treffen uns in unseren **Regionalgruppen** im Raum **Frankfurt**, in **Essen, Hamburg** und **Berlin** (Termine siehe unsere Website [www.aa-pnh.de](http://www.aa-pnh.de))
- haben **Informationsstände** auf Patiententagen und Tagungen
- veranstalten **Workshops** und **Patiententage**
- versenden **Newsletter**
- verleihen **Thermoboxen** für den Transport kühlpflichtiger Medikamente
- **vertreten** die **Interessen** der Patienten in der Öffentlichkeit und in politischen Gremien

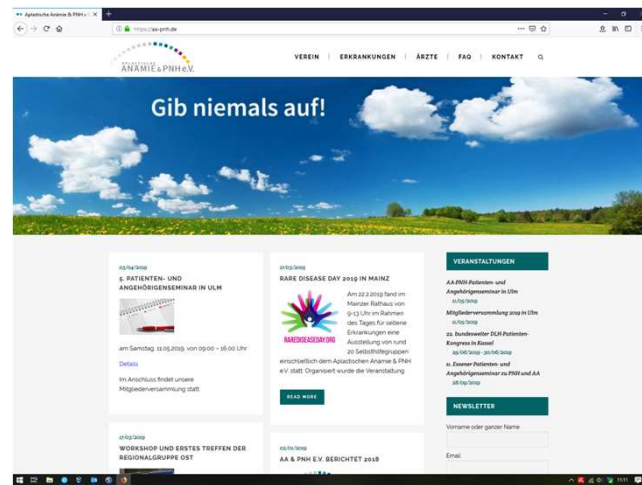
## Unsere neue Informationsbroschüre



- mit Experten erstellt
- Beschreibungen der Krankheitsbilder AA und PNH und der Therapiemöglichkeiten
- Liste spezialisierter Ärzte und Kliniken
- Erfahrungsberichte
- Stand April 2019

## Unsere neue Website aa-pnh.de

Schauen Sie vorbei, wir freuen uns über Anregungen!



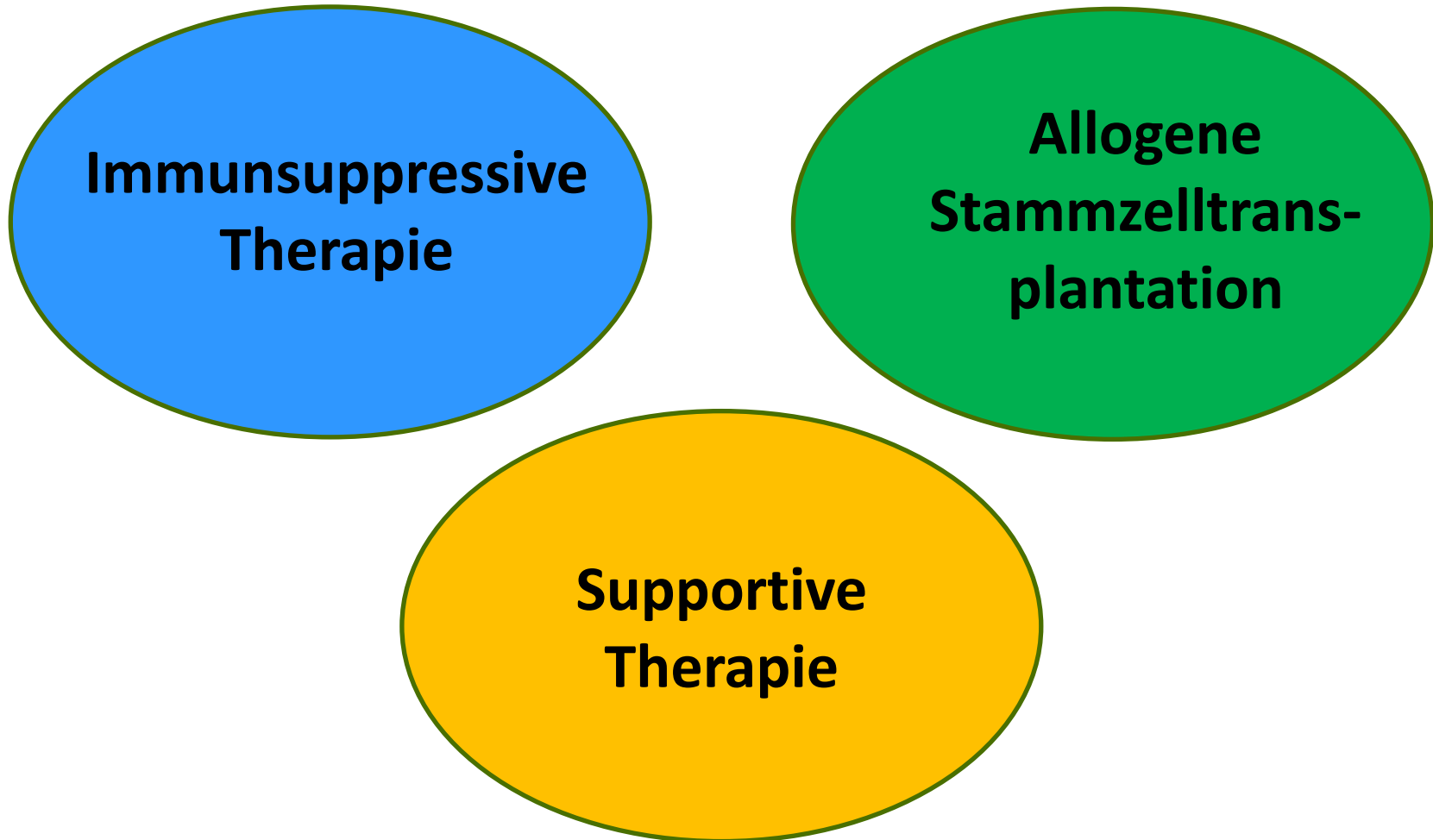
## Über den Verein

- 2001 gegründet
- bundesweit tätig
- gemeinnützig
- ehrenamtlich organisiert
- international vernetzt
- Mitglied der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH) e.V. und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V.
- finanziert durch die gesetzliche Selbsthilfeförderung nach § 20h SGB V, Mitgliedsbeiträge, die Basissicherung der DLH sowie Spenden und freie Zuwendungen

# Supportive Therapie: Häufig entscheidend und doch unterschätzt

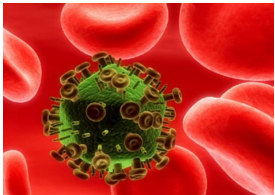
5. Patienten und Angehörigenseminar AA & PNH  
Ulm, 11. Mai 2019

PD Dr. med. Fabian Beier  
Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation  
Universitätsklinikum Aachen  
[fbeier@ukaachen.de](mailto:fbeier@ukaachen.de)

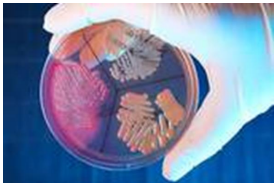


## 3. Säule der Therapie der aplastischen Anämie

**Supportive Therapie => unterstützende Therapie auf verschiedenen Ebenen**



- **Infektprophylaxe z.B. antibiotika Therapie, antifungale Therapie**



- **Hygiene, Infektionsschutz**



- **Impfungen**



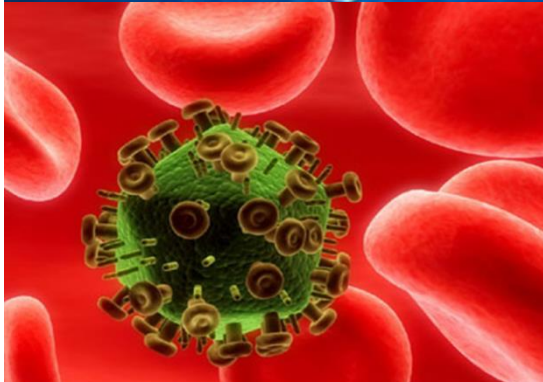
- **Eisenchelatoren und Bluttransfusionen**



- **Ernährung**

## Gefahren von Aussen !

- ☐ Empfehlungen basieren mehrheitlich auf anderen malignen hämatologischen Erkrankungen
- ☐ Risiko bei Granulozyten  $< 0.5 \text{ G/l}$  ( $< 500/\mu\text{l}$ )
- ☐ Im Krankenhaus hatte Isolierung ohne prophylaktische Antibiose keinen Einfluss auf Mortalität und Auftreten von Infektionen
- ☐ Vermeidung von grossen Menschenmengen (z.B. Weihnachtmarkt) im Winter -> Grippe !
- ☐ Vermeidung Baustellen, insbesondere bei Renovierungsarbeiten, Kompost..... Schimmelsporen
- ☐ Mundschutz !??? - >schwierige Frage





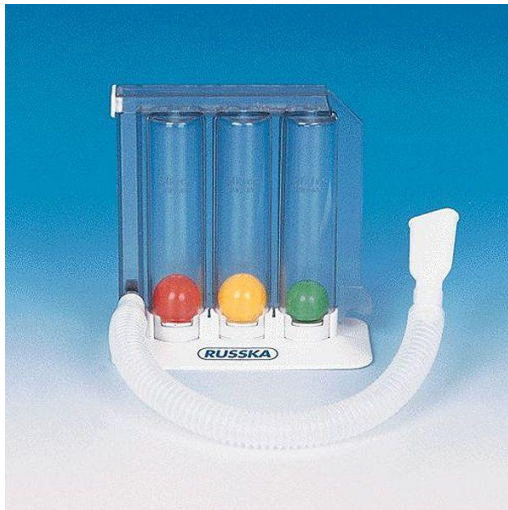
## Gefahren von Innen !

- ☐ Das Hauptrisiko droht von Keimen, die man schon im Körper hat!
- ☐ Optimale Handhygiene und Mundhygiene sind hocheffektiv zur Reduktion von Infektionen in Neutropenie
- ☐ Schleimhautentzündungen (Mucositis) und Verletzungen der Mundschleimhaut sind Haupteintrittspforten für Infektionen
- ☐ Weiche Zahnbürsten! Mundspüllösungen





- Frühe Mobilisierung -> Nicht gut belüftete Lunge bietet Raum für Infekte und Pneumonien
- Atemgymnastik
- Gemäßigte sportliche Betätigung
- Betätigung an die Blutwerte anpassen (Risiko für Blutung, Infektion... Gefahren bei plötzlicher Schwäche)

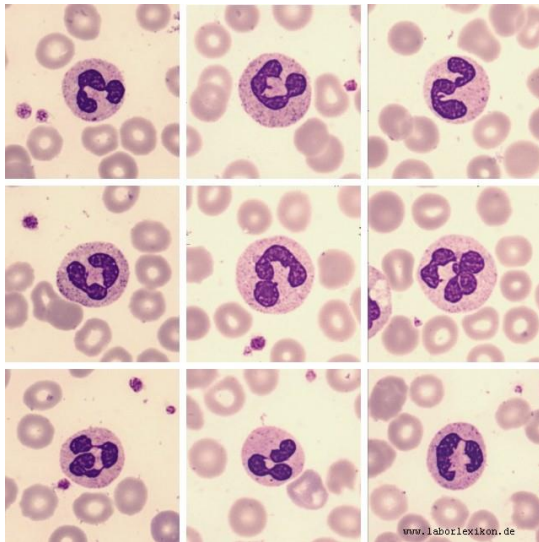


# Infektoprophylaxe – Was kann der Arzt tun?

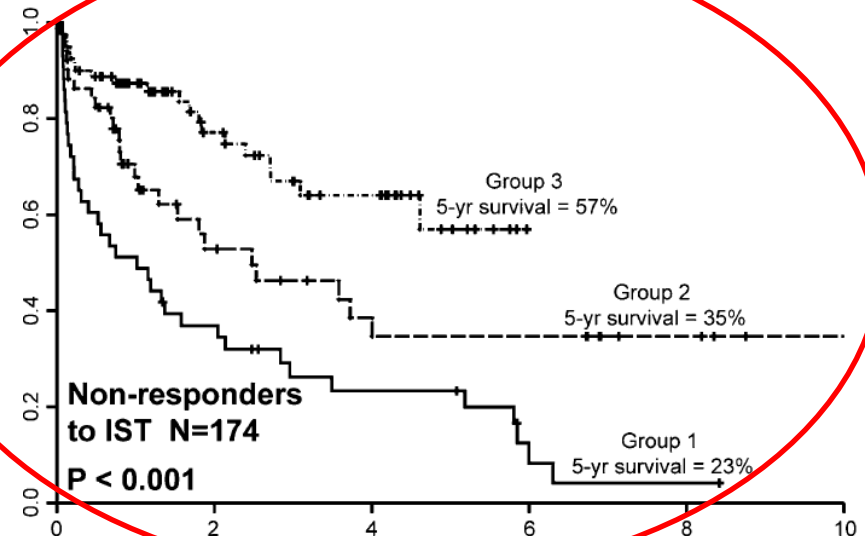
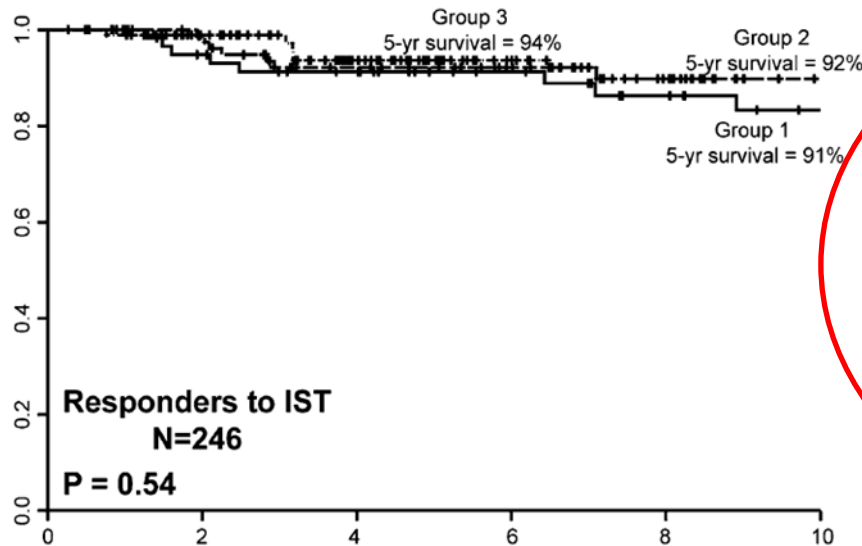
## Stichwort Infektoprophylaxen



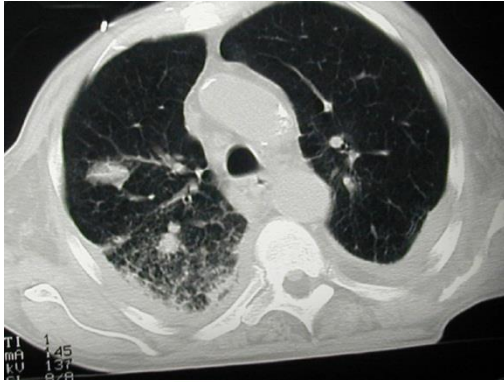
- Antimykotische und antibiotische Prophylaxe bei Granulozyten  $<0.2 \text{ G/l}$  ( $< 200/\mu\text{l}$ ) -> manchmal schwierig mit der Krankenkasse
- Keine Prophylaxe bei Granulozyten  $>0.5 \text{ G/l}$  ( $> 500/\mu\text{l}$ ) (Achtung! Resistenzentwicklung, UW im Langzeitgebrauch)
- Antibioatikaprophylaxe für *Pneumocystis pneumoniae* nach SZT nach ATG, Campath (T-Zell-Zahl)
- Antiviraleprophylaxe nach SZT nach ATG, Campath (T-Zell-Zahl)



# Infektoprophylaxe – Bringt das was?



|         | Treatment between | Patient number | 5 yr-survival responder | 5-yr-survival non-responder (NR) | 6 mo survival NR |
|---------|-------------------|----------------|-------------------------|----------------------------------|------------------|
| Group 1 | 12/1989 -10/1996  | 43             | 91%                     | 23%                              | 61%              |
| Group 2 | 11/1996 – 10/2002 | 51             | 92%                     | 35%                              | 82%              |
| Group 3 | 11/2002 – 04/2008 | 80             | 94%                     | 57%                              | 89%              |



- Bei Fieber oder deutlichem Krankheitsgefühl ohne Zeitverzug zum Arzt!
- Schnelle Therapieeinleitung in Abhängigkeit von den Symptomen und Befunden!
- Achtung bei PNH-Patienten kann es im Rahmen von Infektionen zu hämolytischen Krisen kommen!

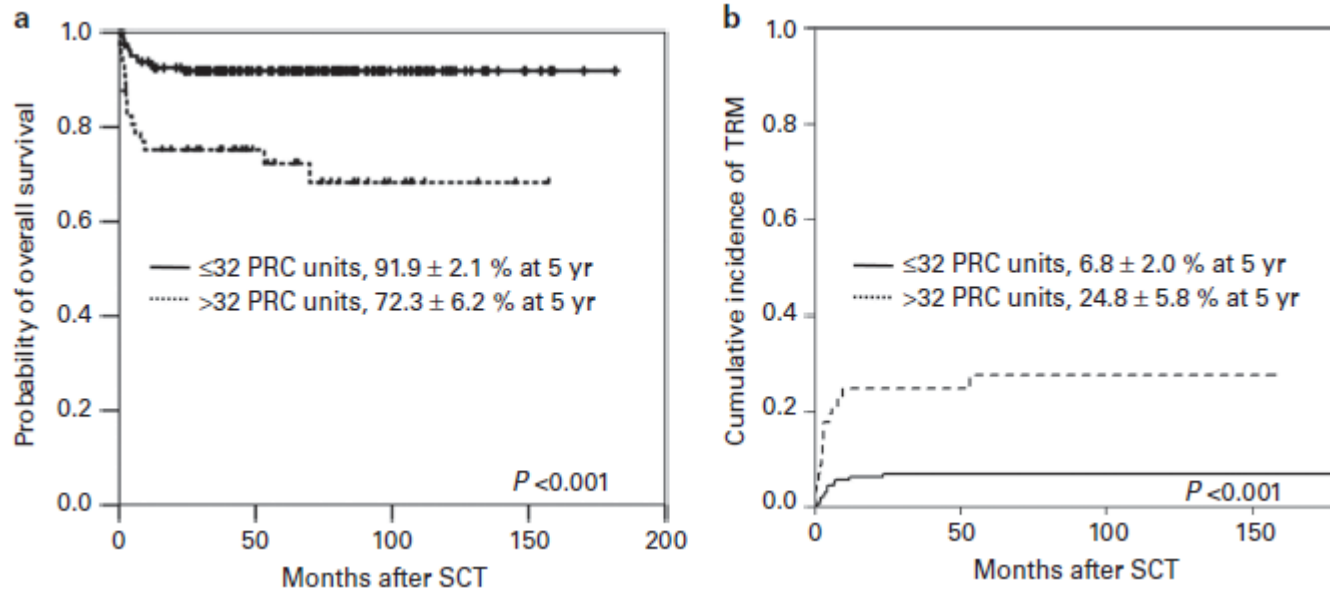


Fieber ab welcher Temperatur?



Ab 38,3° Celsius



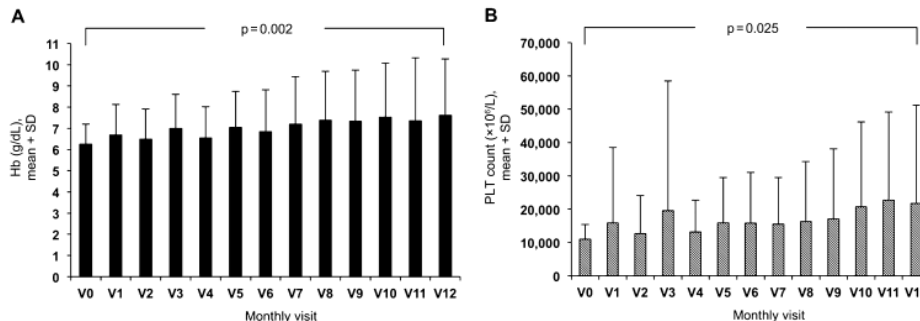


- **Zuviele Transfusionen sind mit einer höheren Toxizität (mehr Infektionen, mehr GVHD) verbunden – Unter IST sowie im Falle einer SZT**
- **Aber: Ohne Transfusionen geht es nicht !!**  
**Sowenig wie möglich, aber soviel wie nötig**

# Supportive Massnahmen – Eisenchelation – Was ist das ?



- Zuviel Eisen schadet dem Körper (Leber, Her, Immunsystem, Blutbildung)
- Möglichkeit über Eisenchelatoren Eisen wider aus dem Körper zu entfernen
- Mehrere Präparate: Deferasirox und Deferoxamin. Defepiron wegen Agranulozytose nicht empfohlen
- Start: meist ab 4 Monat nach Therapie -> Interaktion mit CSA wegen Nierenwerten

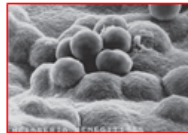




- Keine negativen Auswirkungen (z.B. Immunaktivierung) gesichert
- Achtung! Bei einer Lymphozytenzahl  $< 1.5$  G/l ( $< 1500/\mu\text{l}$ ) kann die Impfwirkung eingeschränkt sein
- Prinzipiell Impfung entsprechend der Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts bei ausreichender Zellzahl
- Bei PNH-Patienten mit Eculizumab-Therapie ist zusätzlich auf eine regelmäßige (alle 2-3 Jahre) Meningokokken-Impfung zu achten

## CAVE: Schwere Meningokokkeninfektion

Fälle schwerwiegender oder tödlicher Meningokokkeninfektionen



### Meningokokken Impfung



2 Wochen vor 1. Dosis  
tetravalenter Impfstoff

### Eculizumab-Therapie

- Überwachung des Patienten
- ggf. sofortige Untersuchung
- Information des Patienten

Scaris®-Fachinformation (Eculizumab)

# Supportive Massnahmen- Ernährung: Was kann ich tun ?



- Händewaschen vor der Speisenzubereitung
- Rohes Fleisch/Fisch ohne Kontakt mit anderen Speisen lagern
- Geschirr/Messer nach Kontakt mit rohem Fleisch/Fisch vor Weiterverwendung heiß waschen
- Verwendung pasteurisierter Säfte und Milchprodukte
- Obst und Gemüse vor Verzehr waschen



# Supportive Massnahmen- Ernährung: Worauf muss ich achten?

- ❑ Daten zeigen keinen Vorteil für eine spezielle Bakterien-arme Diät
- ❑ => bei Granulozyten  $\leq 0.5 \text{ G/l}$  ( $\leq 500/\mu\text{l}$ )
  - ungekochten Meeresfrüchten, ungekochte Eier
  - ungekochtes Fleisch, ungewaschenen Salat
  - Vorsicht mit Nüssen und Trockenobst



- **Supportiv Therapie eine der Säulen in der Therapie der aplastischen Anämie**
- **Auf vielen Ebenen Möglichkeiten etwas zu beeinflussen**
- **Konsequente Infektprophylaxe und Infektbehandlung äusserst wichtig !**
- **Aber: Nicht verrückt machen lassen ! Es reicht die Erkrankung !**

# HERZLICHEN DANK!



## Allen Patienten und Angehörigen

- Prof. Schrezenmeier,  
Ulm
- Dr. Britta  
Höchsmann, Ulm
- PD Dr. Alexander  
Röth, Essen



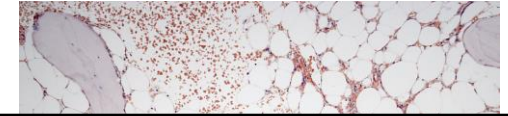
# Aplastische Anämie: Erworben – nicht erworben ? Diagnostik und deren Bedeutung

5. Patienten und Angehörigenseminar AA & PNH  
Ulm, 11. Mai 2019

PD Dr. med. Fabian Beier  
Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation  
Universitätsklinikum Aachen  
fbeier@ukaachen.de

# Blutbildveränderung und V.a. aplastische Anämie

## An was und wie denkt ihr Arzt ?



- Aplastische Anämie ist eine Ausschlussdiagnose, andere hämatologische Erkrankungen sind der Grund für das aplastische Knochenmark
- Hypoplastisches Mark ist Grund für die Diagnose einer AA
- Abarbeitung eines ausführlichen Blutbildes
- Dokumentation parallel bestehender Autoantikörper, Aberrationen und PNH Klon
- Ausschluss eines *inherited bone marrow failure syndrome*
- Nach Stellung der Diagnose AA

### Diagnostische Abklärung bei der aplastischen Anämie

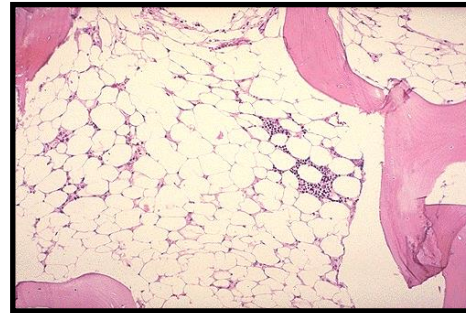
- ausführliche Medikamenten (Drogen) - und Familienanamnese
- (Be-)Strahlungsexposition, Infektionen
- **klinische UB:** Infektion, Blutungs-/Anämiezeichen, Ikterus, Spleno-/Hepatomegalie, Lymphadenopathie, Nageldystrophien, Leukoplakien, Pigmentanomalien, Skelett-/Zahnanomalien, Kleinwuchs, Lungenveränderungen
- Differentialblutbild, Retikulozytenzahl (2x mal)
- Knochenmarkzytologie mit Eisenfärbung, Knochenmarkshistologie (mind. 15 mm)
- Zytogenetik
- **Labor:**  
Ferritin, Vitamin B12, Folsäure, LDH, Bilirubin; Quick-Wert, PTT, Fibrinogen, CRP, Gesamteiweiß, AST/ALT, AP, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker, Ig, Eiweisselektrophorese, ANA, Anti-DS-AK
- **Immunphänotypisierung** (GPI-Defizienz, PNH)
- **Serologie:**  
EBV, CMV, Hepatitis-A,-B,-C, HIV, Parvovirus B19
- Röntgen-Thorax, Abdomensonographie
- HLA-Typisierung, "chromosomal breakage test", **Telomermessung** (+Mutationsanalyse)

Aplastische Anämie ist eine *rare disease* und Patienten sollten in Studien/Register eingebracht werden

Aplastische Anämien sollten bei unklarer Diagnose/kompliziertem Verlauf in spezialisierten Zentren vorgestellt werden

# Warum ein Screening auf hereditäre AA Formen?

1. Diagnose eines  
aplastischen  
Syndromes



**Aplastisches Syndrom:**  
Fehlende Möglichkeit Blut  
zu bilden, insbesondere  
rote und weisse  
Blutkörperchen &  
Blutplättchen

2. Differenzial-  
diagnostik

Gemeinsame Symptome –  
Verschiedene Ursachen

**Sekundäre Ursache:**  
z.B. Medikamente, Viren,  
rheumatische Erkrankungen,  
Vitaminmangel (ca.10%)

**Primär Ursache:**  
Autoimmunangriff auf die  
Blutstammzellen (ca.80%)  
Idiopathische AA

**Genetische Ursachen:**  
Fanconi-Anämie (bis 35J)  
Telomeropathien (alle  
Alter) (ca.10%)

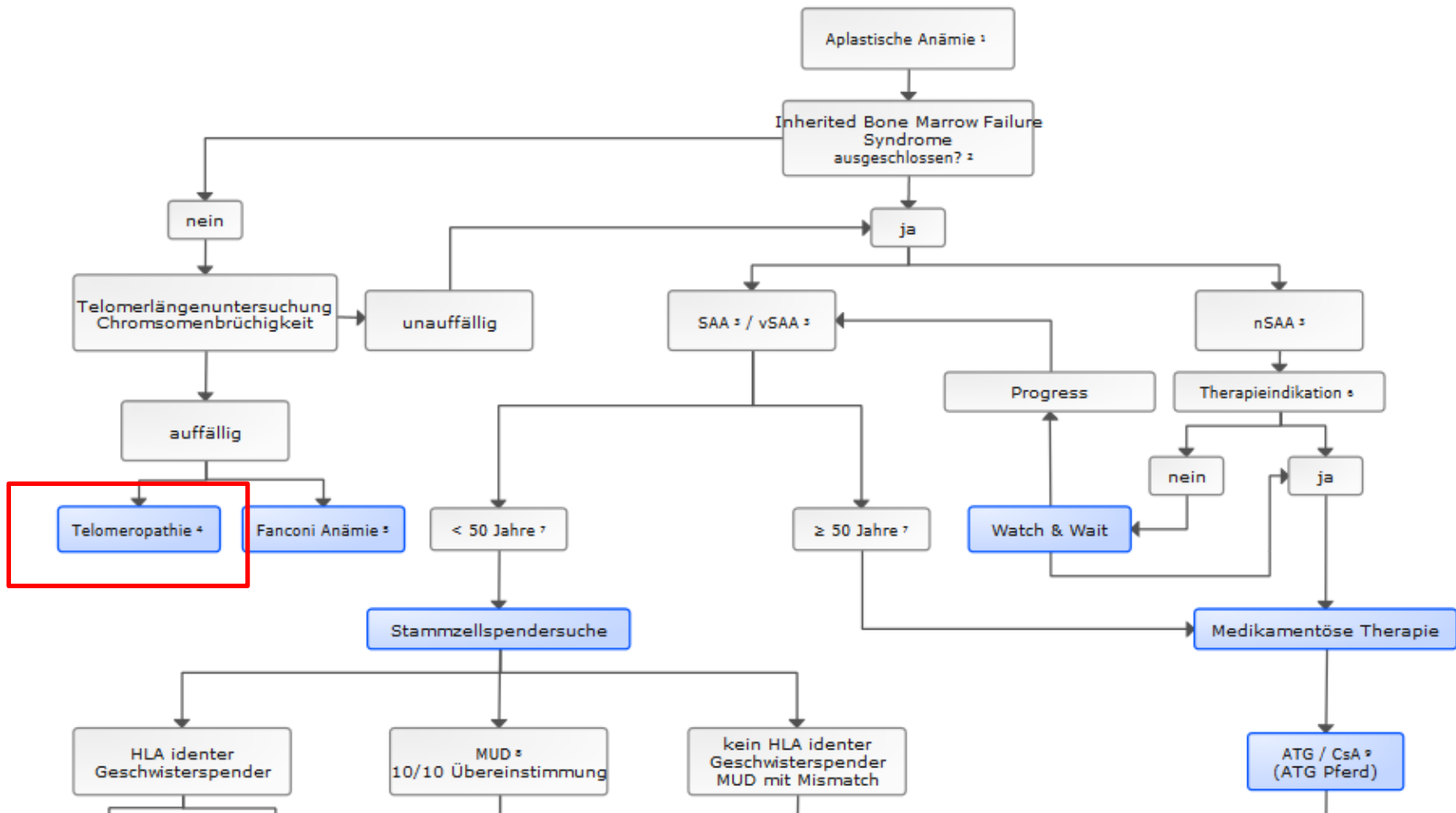
3. Therapie

Behandlung des Auslösers z.B.  
Vitaminsubstitution

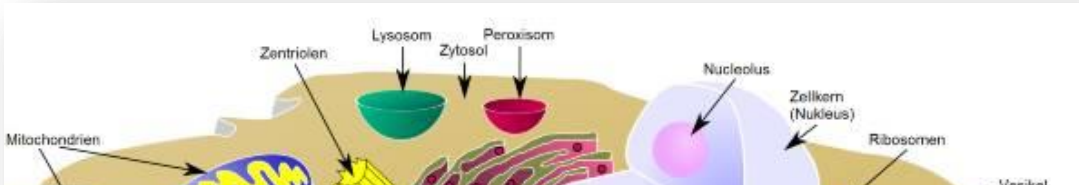
Immunsuppressive  
Therapie

Stammzelltransplantation  
Telomeraseaktivierung

**Unterschiedliche Therapien -> Kein Ansprechen der  
Telomeropathien auf Immunsuppressive Therapie**

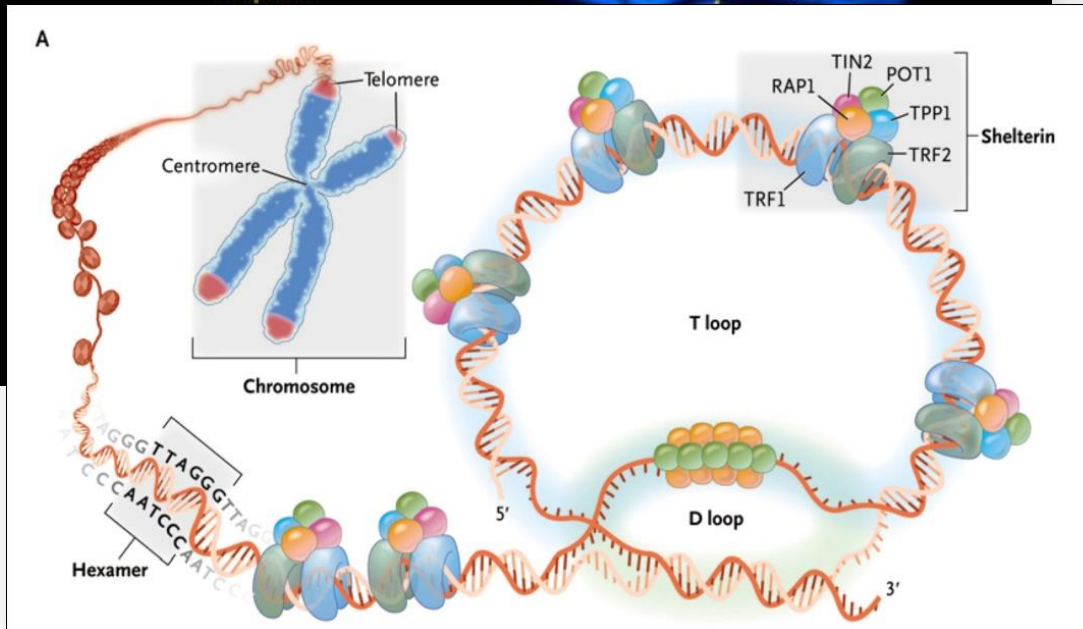


# Was sind Telomere ?

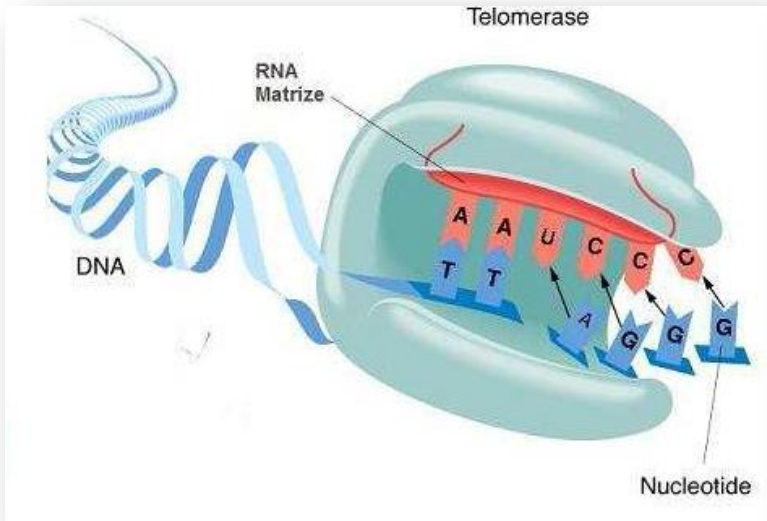


Quantitative FISH using  
FITC-labeled PNA probes

Interphase cells in  
suspension



- Begriff Telomere aus dem griechischen: „Telos“ –das Ende- „Meros“ –ein Teil
- Telomere: Lage im Zellkern und an den Enden der Chromsomen
- Sich wiederholende DNA Sequenz TTAGGG zusammen mit dem Eiweisskomplex “Shelterin”
- Befestigung der Chromosomen an der Zellkernwand
- Schutz vor chromosomaler Instabilität. Bei Störungen -> Tumorentstehung



Telomere length  
( in kb)

15

5-7

2-4

Cajal Body

Telomerase



The Nobel Prize in Physiology or  
Medicine 2009

"for the discovery of how chromosomes are protected by  
telomeres and the enzyme telomerase"



Photo: Gerbil, Licensed by  
Attribution Share Alike 3.0

**Elizabeth H.  
Blackburn**

🕒 1/3 of the prize

USA



Photo: Gerbil, Licensed by  
Attribution Share Alike 3.0

**Carol W. Greider**

🕒 1/3 of the prize

USA



Photo: Jussi Puikkonen

**Jack W. Szostak**

🕒 1/3 of the prize

USA



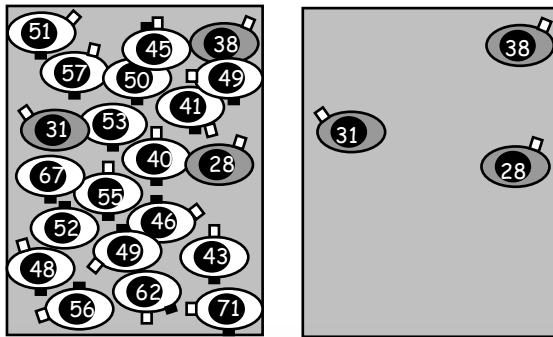
Centrum für Integrierte Onkologie  
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Dokl I, ASH Edu Book, 2011, Lingner 1997

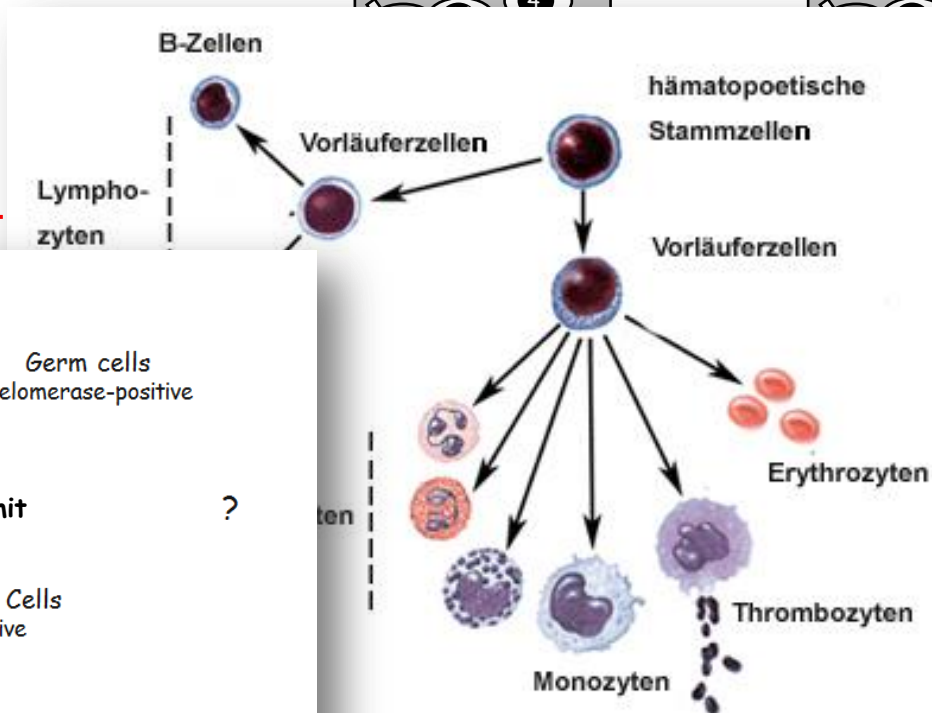
- Telomerverlängerung durch das Enzym Telomerase. Telomeraseaktivität in Stammzellen (hämatopoetische etc.) und Keimbahnzellen
- Telomeropathie: Mutation in der Telomerase bzw. dazugehörigen Eiweissen führt zu gestörter Telomerverlängerung -> vorzeitige Verkürzung
- 2009 Medizin Nobelpreis

# Ursachen der aplastischen Anämie

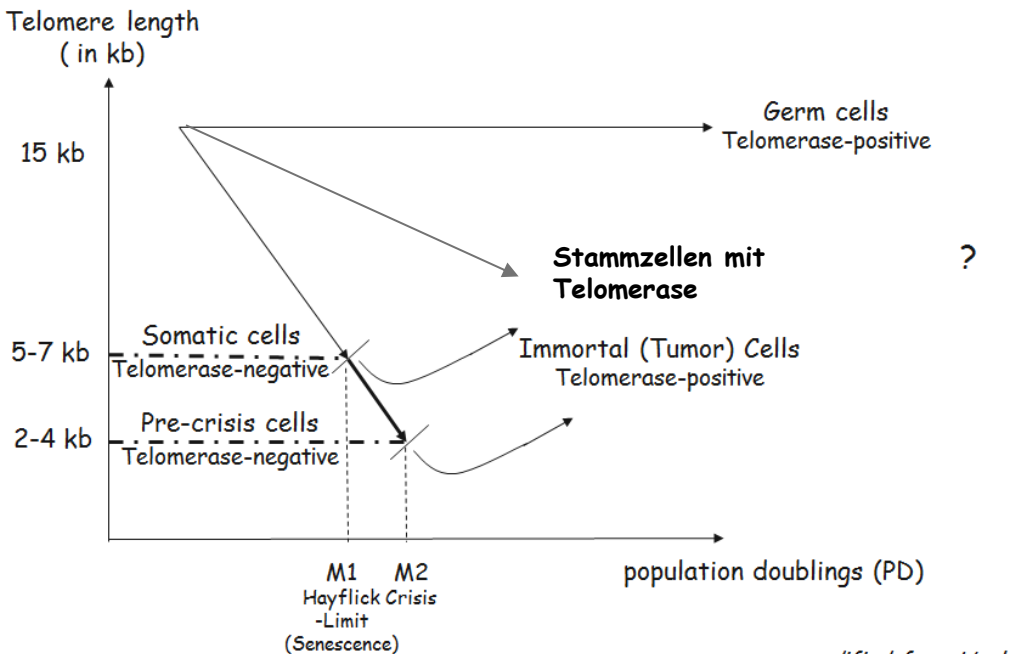
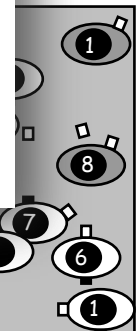
AA Patient



Telomeropathie Patient

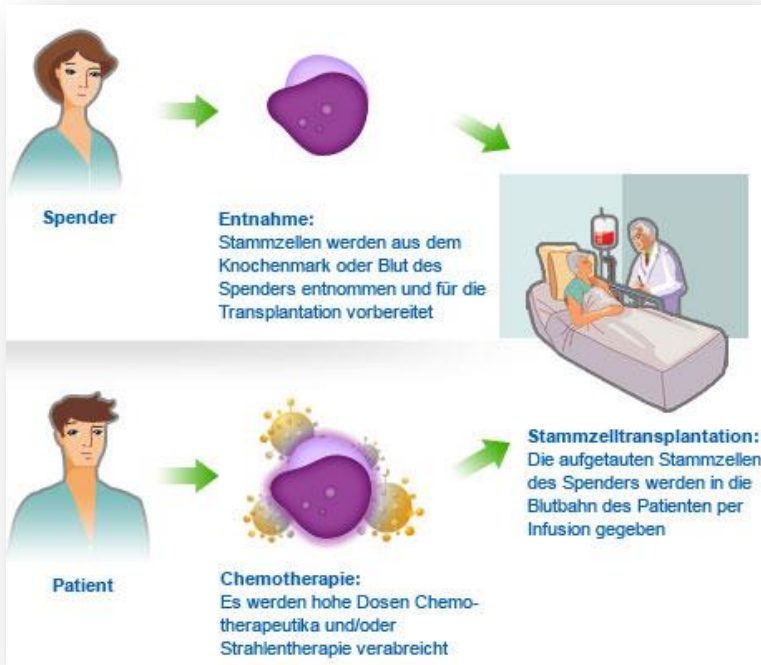


Stammzell-  
tion

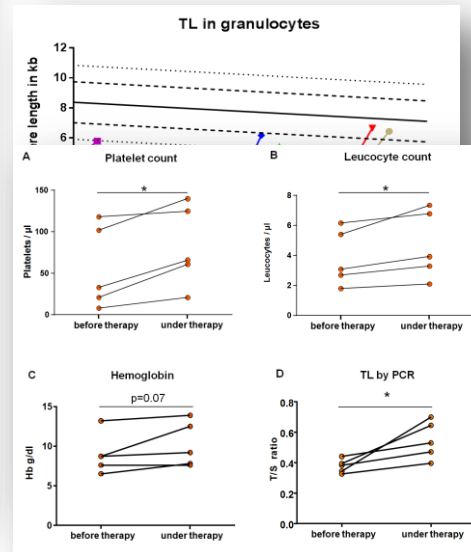
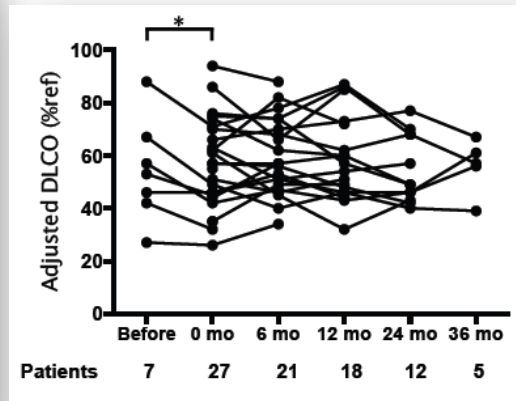
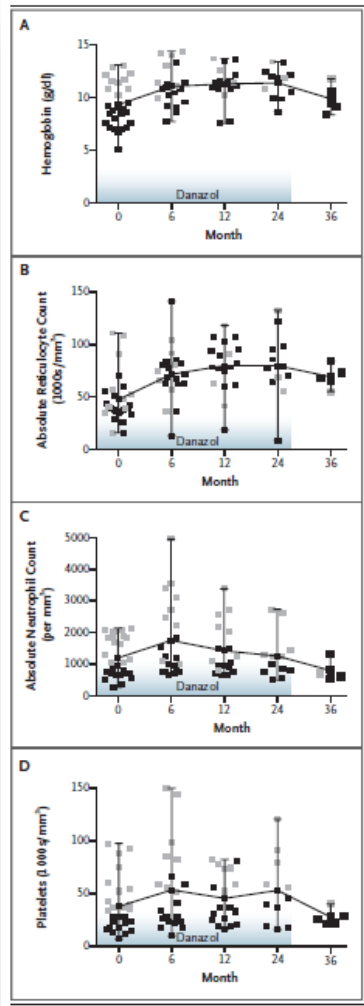


modified from Harley,  
1991

# Konsequenzen für die allogene Stammzelltransplantation



- Telomerlängenbestimmung beim Familienspender
- Transplantationsregime nicht festgelegt. Spezielle Tx-Regime
- Radiatio führt zu deutlich erhöhter TRM bei schon generell erhöhter TRM bei Telomeropathiepatienten -> Empfehlung der 2 Gy TBI in den Onkopediaempfehlungen bei Fremdspendern !
- Lungenfibrose nach allo KMT Haupttodesursache
- Differenzierung zu Lungen-GVHD schwierig



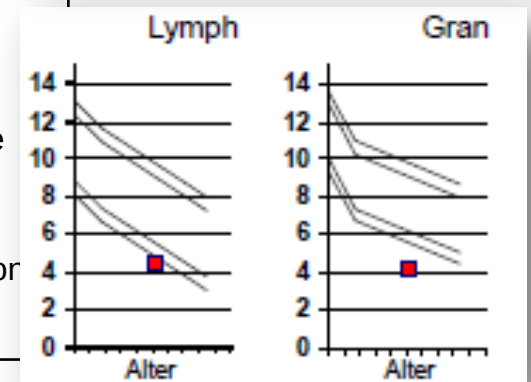
- NIH-Studie (2016): Verbesserung des Blutbildes bei Telomeropathiepatienten mit Danazol/Oxymetolon (Androgenderivate)
- Telomerverlängerung unter Danazoltherapie
- Nach Beendigung der Therapie erneuter Abfall der Telomerlängen
- Erste mögliche Evidenz für Wirksamkeit bei pulmonaler Fibrose
- Noch keine Langzeitdaten

# Hereditäre Formen der aplastischen Anämie Telomeropathien – Wie sieht so etwas aus ?

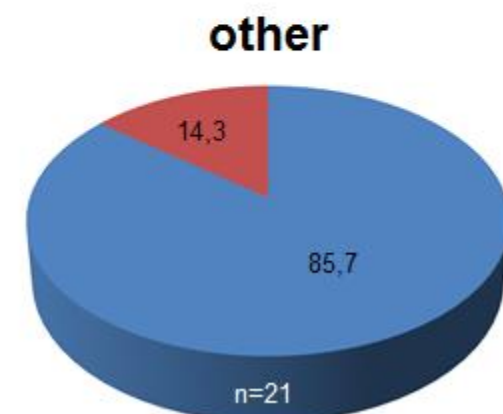
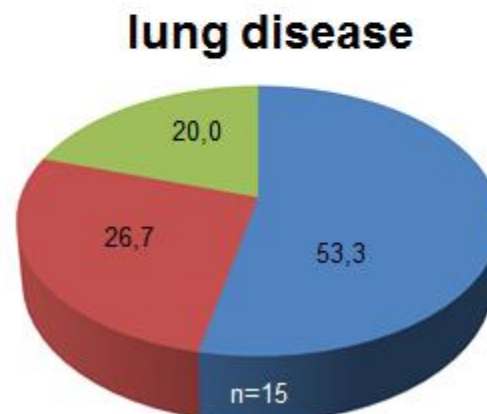
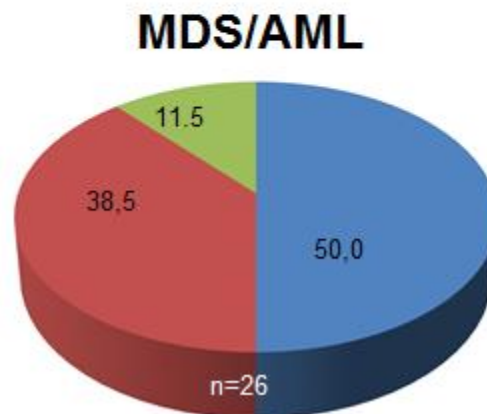
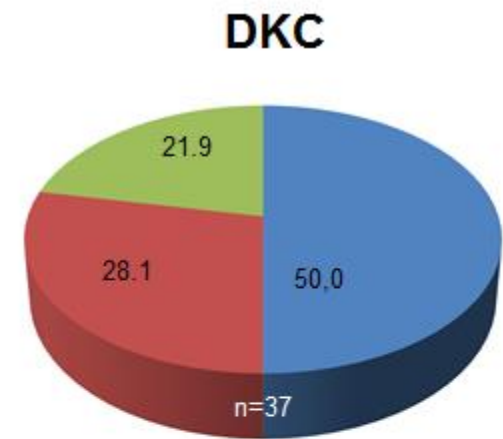
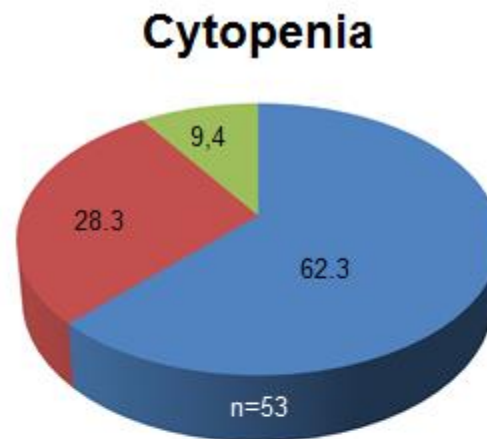
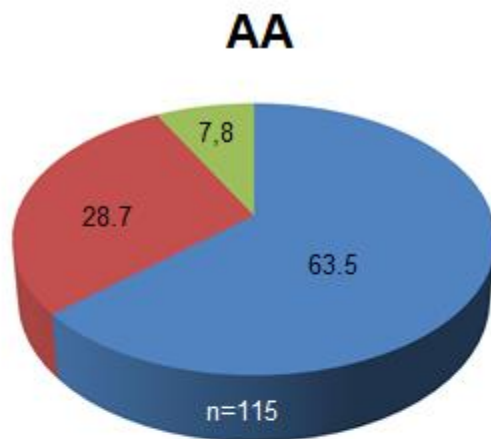


- Kryptische Formen mit **mono/oligosymptomatischem Verlauf** beim Erwachsenen z.B. alleinige aplastische Anämie
- Wenn klinische Zeichen vorhanden, häufig sehr subtil

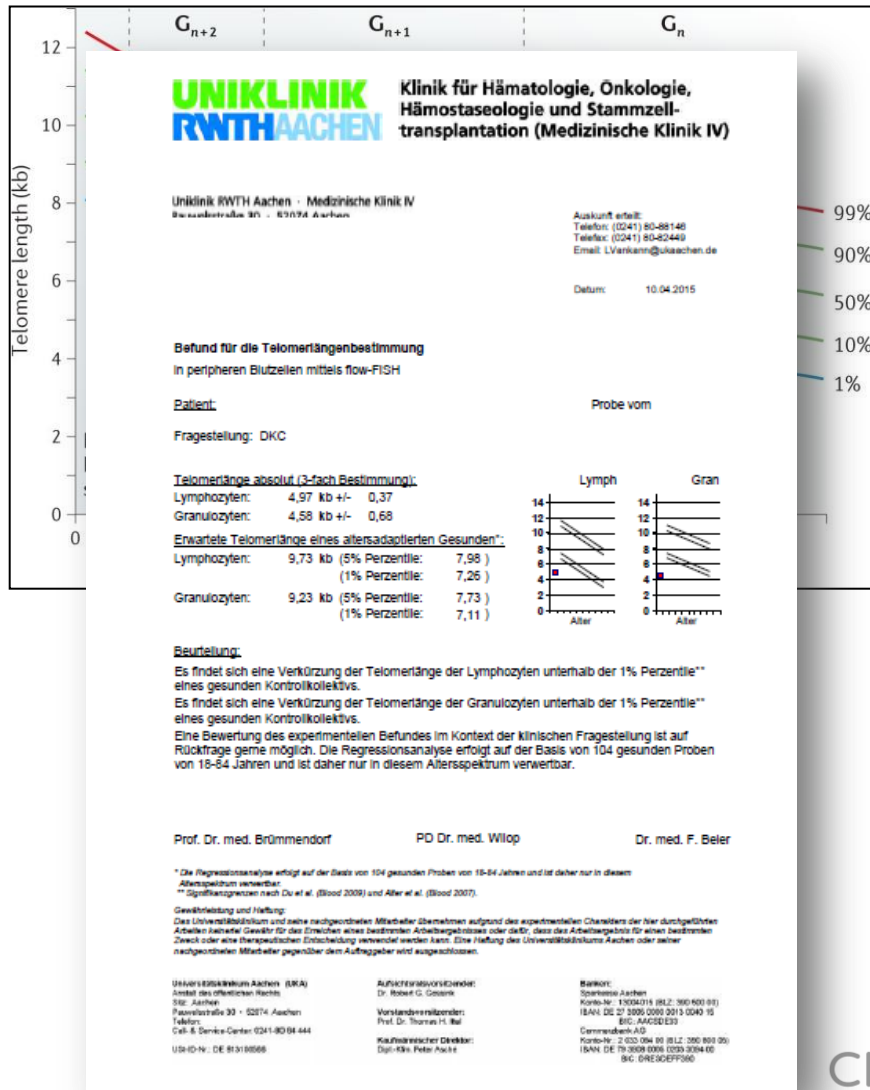
- 06/2014: Ende 40 jährige bis dato gesunde Patientin, ED Thrombopenie 23/nl, keine Blutungen
- 07/2014: Steroidversuch **bei initialer Diagnose ITP**, hierunter keine Verbesserung
- 02/2015: Therapieversuch mit Immunsuppression. KMP: leichtgradig hypozellulär. Molekulare Marker: unauffällig.
- 02/2015 - 05/2016: w&w, ab 10/2015 langsam progrediente Anämie und Neutropenie
- 05/2016: **ED AA** (Thrombozyten von 17/nl, Hb: 11,0 g/dl, Neutrophile: 4,01 /nl, Retikulozyten 65/nl, KM: Zellularität <10%).
- 05 - 06/2016: Pferde-ATG + CSA-Therapie,
- 07/2016 temporärer Anstieg der Thrombozyten auf 30/nl
- 11/2016: Ende der CSA-Therapie
- 02/2017: Erneute Transfusionspflichtigkeit für Thrombozyten,
- 03/2017 Vorstellung spezialisiertes. Zentrum, erneute Diagnostik auf hered. Syndrome
- 03/2017: **ED Telomeropathie** mit Nachweis TERC 73 G>A Mutation
- Seit 05/2017 Therapie mit Danazol hierunter dauerhafter Anstieg der Thrombozyten von 21/ul auf 69/ul und Hb von 8,9 auf 12,5 g/dl



# Häufigkeit von Telomeropathien abhängig von der ursprünglichen Verdachtsdiagnose – Daten des Aachener Telomeropathieregisters



# Telomerscreening ? Wer, wann, wie ?



- Alle in Frage kommende Patienten bei denen eine Telomeropathie in Frage kommen kann. Veranlasst durch den Hämatologen !
- Telomerlängenbestimmung als Screening vor eventueller humangenetischer Untersuchung
- Versand Blutprobe und Telomeropathie - Registereinschluss nach Aachen
- Ergebnis innerhalb von 3-4 Wochen

- **Telomeropathien bei jedem 11. aplastischen Syndrome bei Erwachsenen**
- **Auf Grund unterschiedlicher Ursache andere Therapien/Therapieabfolge notwendig**
- **Höhere Toxizitäten für Telomeropathiepatienten. Wichtige Information für Transplantationsplanung und Management von Folgewirkungen**
- **Mögliche, vielversprechende (noch) experimentelle Therapien mit Danazol/Androgenderivaten**
- **Vorsicht: Noch wenig, aber vielversprechende Daten, viele Offene Fragen, Einschluss in Aachener Telomeropathie-Register**
- **Telomerscreening über behandelnden Hämatologen ggf. Rücksprache mit spezialisierten Zentren (z.B. Aachen, Ulm etc.) und Einschluss in Register**

# Warum Diagnostik auf Erworben vs. Nicht erworben ?



Alle 11 Minuten<sup>®</sup>  
verliebt sich ein  
Single über

**Parship** ♥

Jetzt parshippen

© Mediawerbung im Netz GmbH 2015, www.parship.de



Jede 11. aplastische  
Anämie ist eine  
Telomererkrankung

**Telomer  
register** ♥

Jetzt messen

© Telomerregister 2015, www.telomerregister.de

# HERZLICHEN DANK!



## Allen Patienten und Angehörigen

- Prof. Schrezenmeier,  
Ulm
- Dr. Britta  
Höchsmann, Ulm
- PD Dr. Alexander  
Röth, Essen





1954

Erstbeschreibung  
der Telomer-  
verkürzung als  
Ursache der DKC



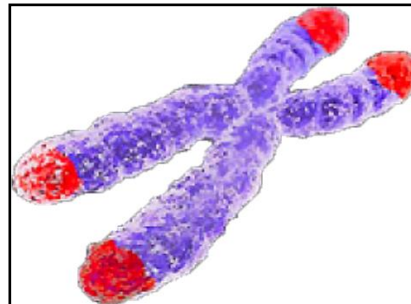
Erstbeschreibung  
des Telomer-  
screenings zur  
Identifizierung von  
Patienten

2001-2005

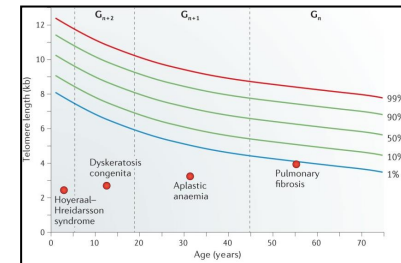
1999

Erstbeschreibung der DKC:

- Nageldystrophie
- Leukoplakie
- Pigmentstörung
- Aplastisches Syndrom



Erstbeschreibung  
der Telomer-  
verkürzung als  
Ursache bei  
isolierter AA,  
Leberzirrhose,  
Lungenfibrose.  
**Festlegung auf  
den Begriff  
Telomeropathie**



2007

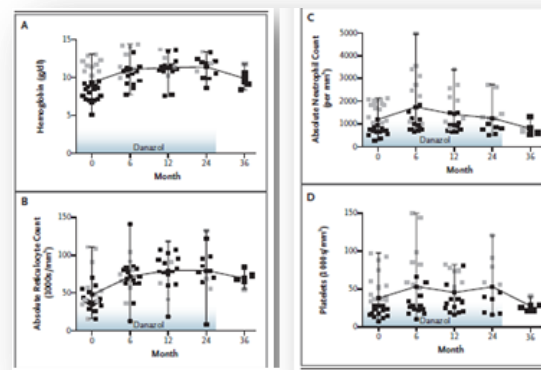
- „Classic variant“: Dyskeratosis congenita
- “Severe Variants”: Revesz-Syndrom, Hoyerall-Hreidarasson-Syndrom. Sehr früher Beginn, extrem kurze Telomere, schwerer Krankheitsverlauf, frühe Kindheit
- “Cryptic variants”: Aplastische Anämie, idiopathische Lungenfibrose, idiopathische Leberfibrose, familiäre MDS-AML Syndrome: Spätes und isoliertes Auftreten

Erstbeschreibung  
der Möglichkeit der  
therapeutischen  
Verlängerung der  
Telomere

2011

2014

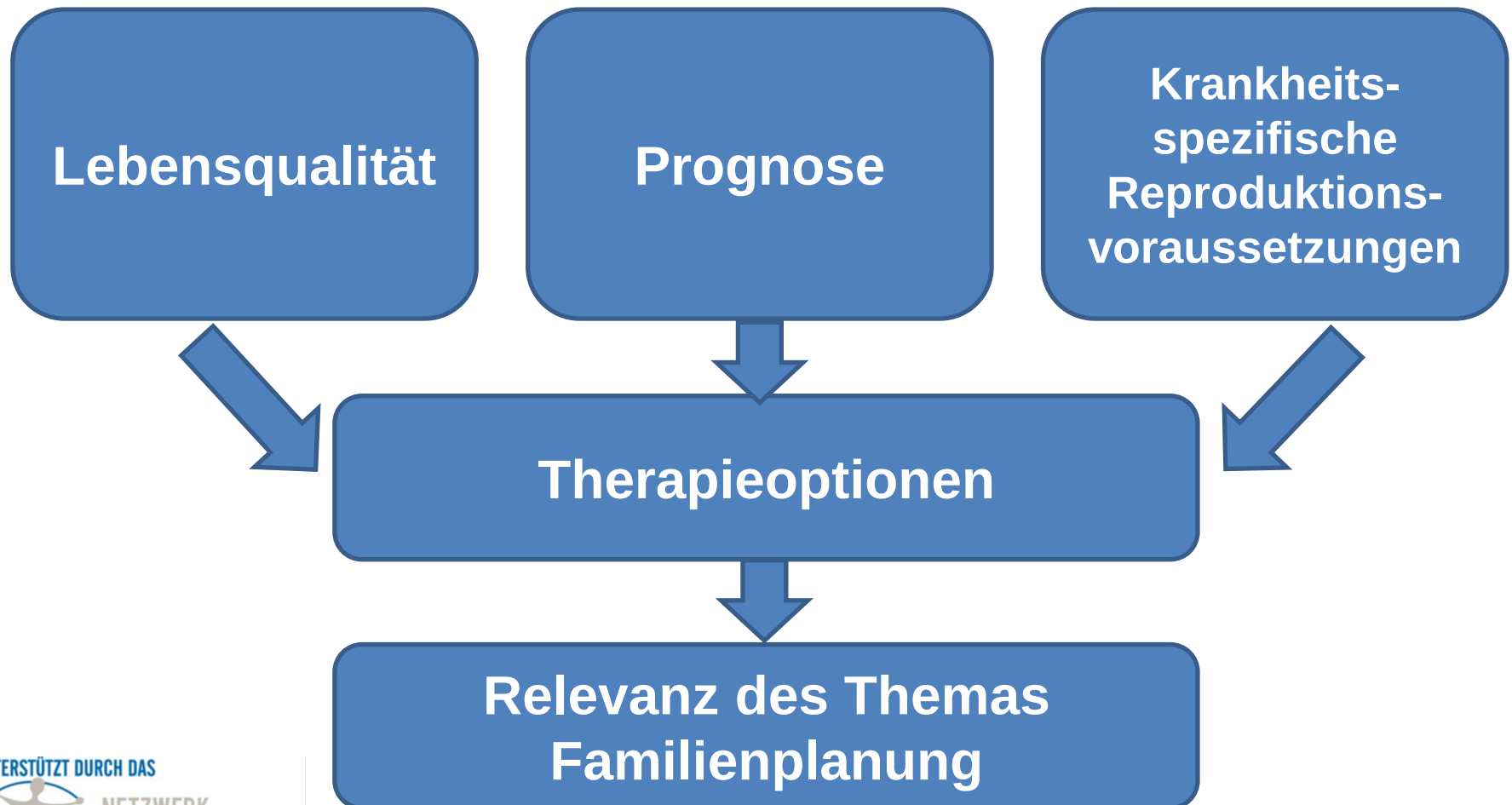
Erstbeschreibung der  
Möglichkeit der Klassifikation  
der Telomeropathien



# Familienplanung und Verhütung bei AA und PNH



# Familienplanung bei chronischen Erkrankungen

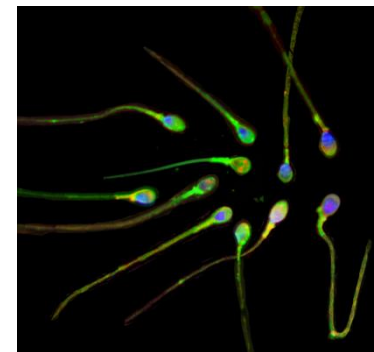
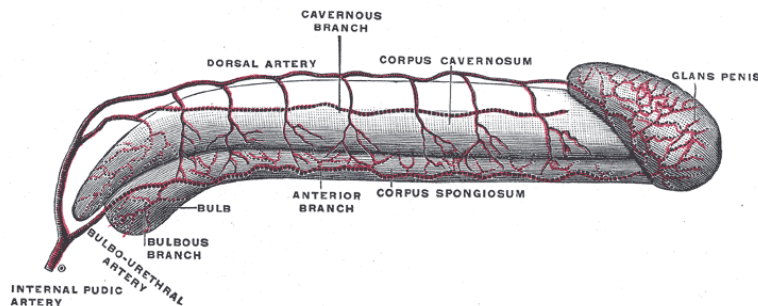


# AA und PNH - Familienplanung

## Probleme:



- ♂ **Fatigue, Anämie, Lustlosigkeit**
- ♂ **Impotenz (Gefäßengstellung bei intravasaler Hämolyse, psychische Belastung)**
- ♂ **Reduzierte Spermienzahl und –beweglichkeit nach SZT**
- ♂ **Negative Effekte Langzeit-CSA-Therapie auf Spermienzahl und Beweglichkeit**



# AA und PNH - Familienplanung



## Negative Effekte von CSA auf die Reproduktionsfähigkeit:



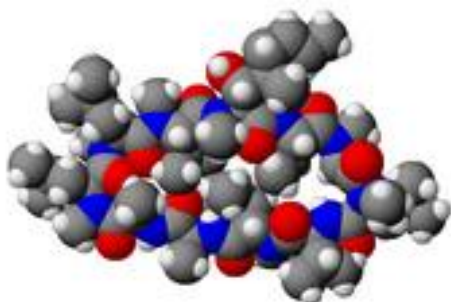
Bei männlichen Labortieren führt CSA dosisabhängig zu:

- Gewichtsveränderungen der reproduktiven Organe<sup>1</sup>
- in hohen Dosen zur Sterilität<sup>1</sup>
- zur Beeinträchtigung der testikulären Funktion und Spermienreifung bei Labortieren<sup>2</sup>



Bei Menschen zu:

- reduzierter Beweglichkeit und Viabilität der Spermatozoen von CSA-behandelten Patienten (nach Nierentransplantation)<sup>3,4</sup>



Ciclosporin-Molekül

<sup>1</sup> Handelsman et al., 1984; <sup>2</sup>Seetalakshmi, et al., 1987;

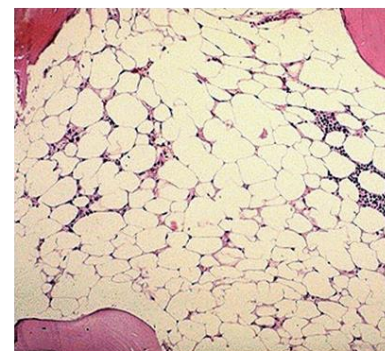
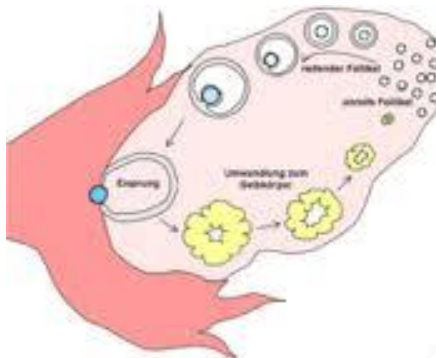
<sup>3</sup> . Bantle et al., 1985; <sup>4</sup> Misro et al., 1999.

# AA und PNH - Familienplanung



## Probleme bis zur erfolgreichen Schwangerschaft:

- ♀ **Fatigue, Anämie, Lustlosigkeit**
- ♀ **Eingeschränkte Eierstockfunktion nach SZT**
- ♀ **Verschlechterung Blutbildsituation durch Blutbildungsstörung/  
Hämolyse in der Frühschwangerschaft**
- ♀ **Spontanaborte in der Frühschwangerschaft, insbesondere bei CSA -  
Therapie**



# AA und PNH - Familienplanung



## Risiken während der Schwangerschaft:

- ♀ Verschlechterung der Blutbildsituation durch Hormonumstellung
- ♀ Hämolytische Krisen durch Komplementaktivierung
- ♀ Thrombembolien Mutter und Kind
- ♀ Fruchtschädigung durch Blutung, thrombembolische Ereignisse oder Anämie
- ♀ Frühgeburten mit niedrigem Geburtsgewicht



# AA und PNH - Familienplanung



## Bericht über 34 Schwangerschaften (SW) bei AA

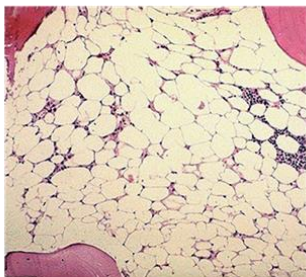
- 22/34 Schwangerschaften komplikationslos, 1 Fehlgeburt
- Bei 7/34 Rückfall der Aplastischen Anämie

=> bei 3/7 rezidierten Frauen spontane Besserung nach SW

=> bei 3/7 rezidierten Frauen Besserung nach Therapie

=> 1/7 rezidierten Frauen verstorben an der AA

- Im Wochenbett 1 Eklampsie, 1 Todesfall bei Schlaganfall
- Achtung: Keine Aussage über Chance der Schwangerschaft nach AA-Therapie und Rate der Frühaborte!

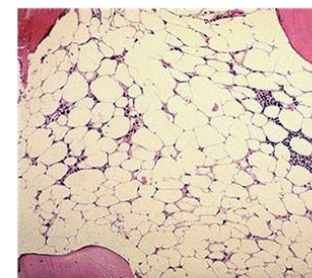


# AA und PNH - Familienplanung



**Wir empfehlen aktuell folgendes Vorgehen bei AA:**

- **prinzipiell schwieriger**
- **Keine Erfahrungen mit aktuell verfügbaren ATG**
- **Klärung Krokonservierung wenn möglich**
- **Bei Schwangerschaft Anämie  $< 8,0$  g/dl vermeiden**
- **CSA in der Frühschwangerschaft vermeiden**

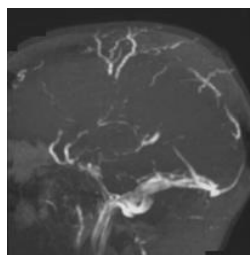


# AA und PNH - Familienplanung

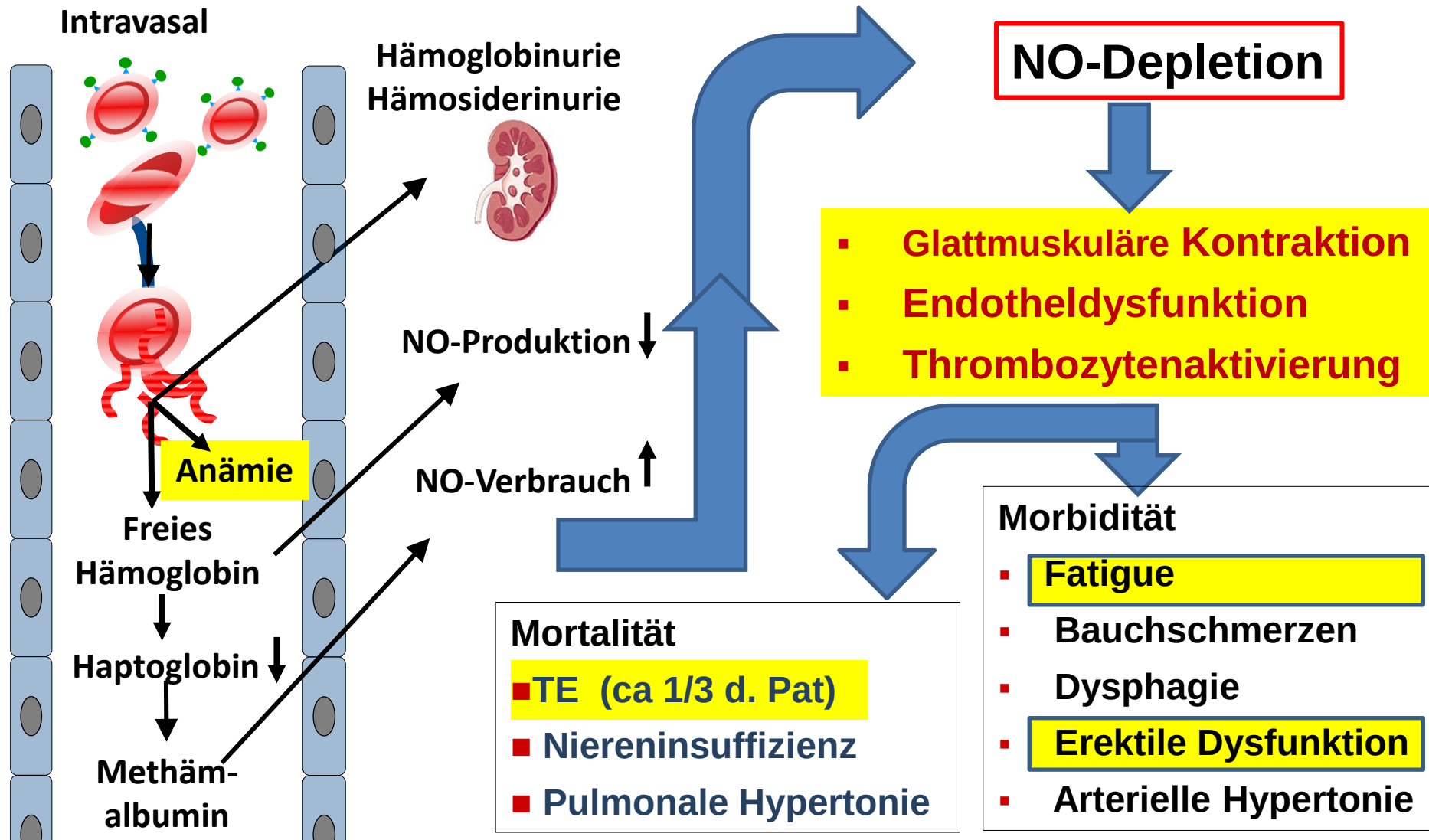


## 27 Schwangerschaften bei PNH ohne Eculizumab-Therapie

| Komplikationen Mutter                               | Komplikationen Kind                        |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| in 95% der Fälle (zumeist Zytopenie, Transfusionen) | in 3/25 Fällen gestörte fetale Entwicklung |
| 2 SAA-Fälle                                         | Frühgeburt in 29% der Fälle                |
| Thrombosen in 16% der Fälle                         | Gewicht < 3 kg in 53% der Fälle            |
| Todesrate 8%                                        | Todesrate 4%                               |



# Konsequenzen der Komplement-vermittelten intravasalen Hämolyse auf die Reproduktion

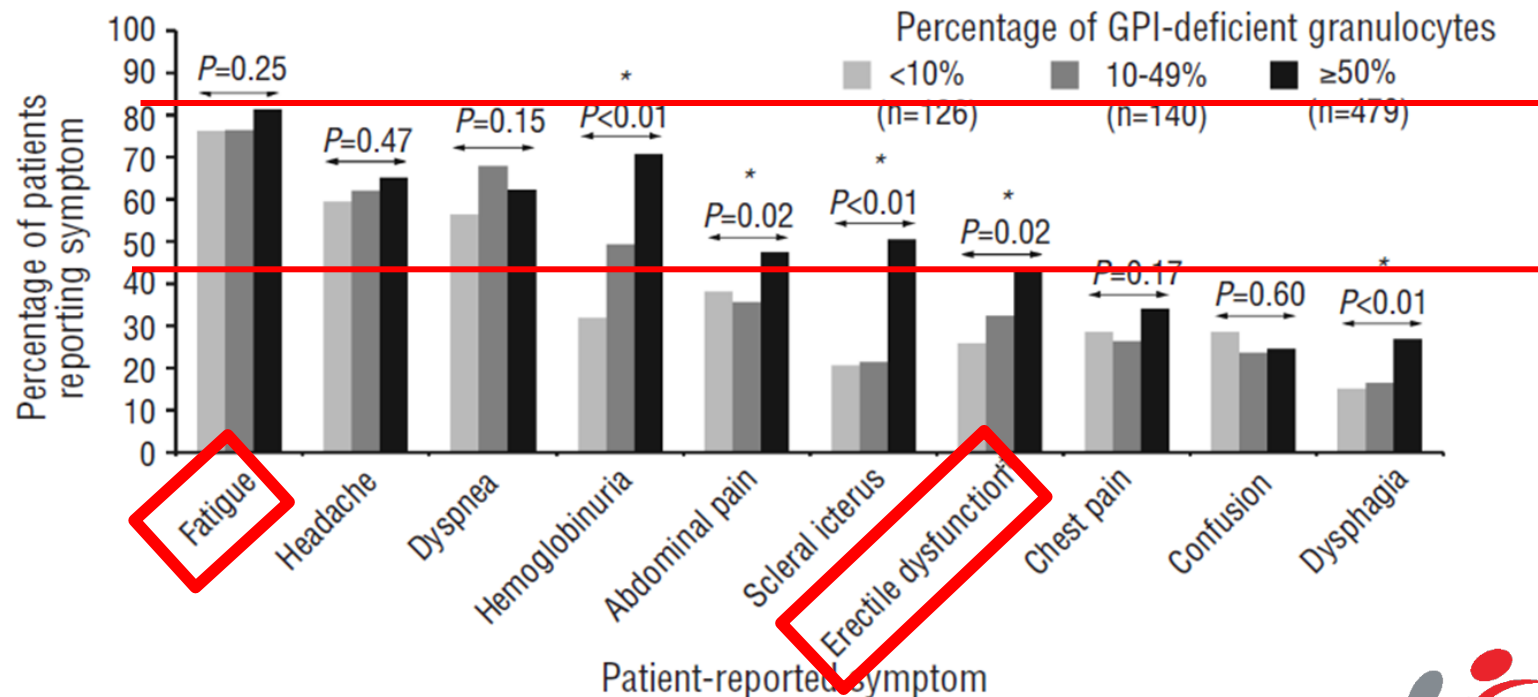




# Konsequenzen der Komplement-vermittelten intravasalen Hämolyse auf die Reproduktion

♂ **Fatigue, Anämie, gestörte Libido**

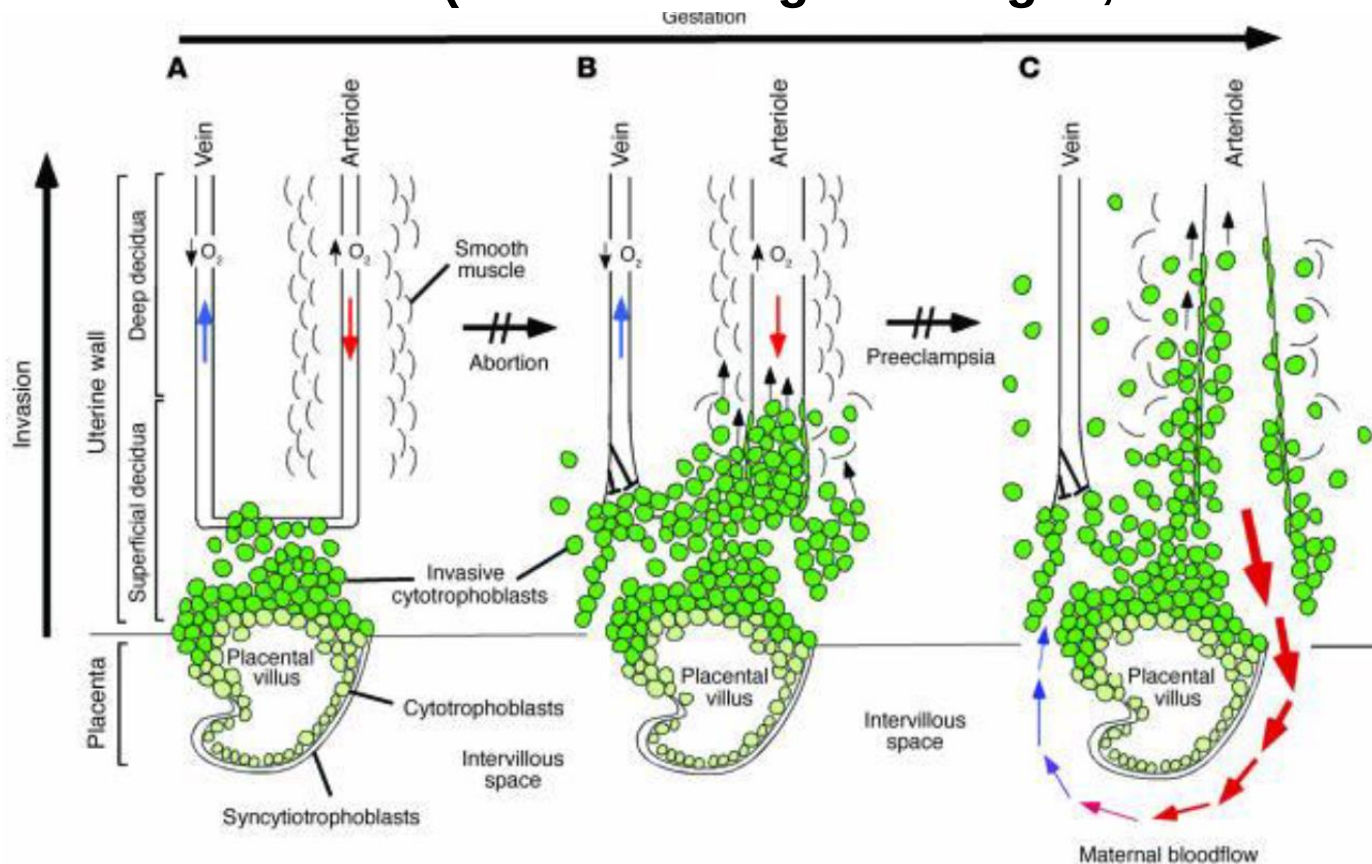
♂ **Erektile Dysfunktion (intravasale Hämolyse, psychische Belastung)**





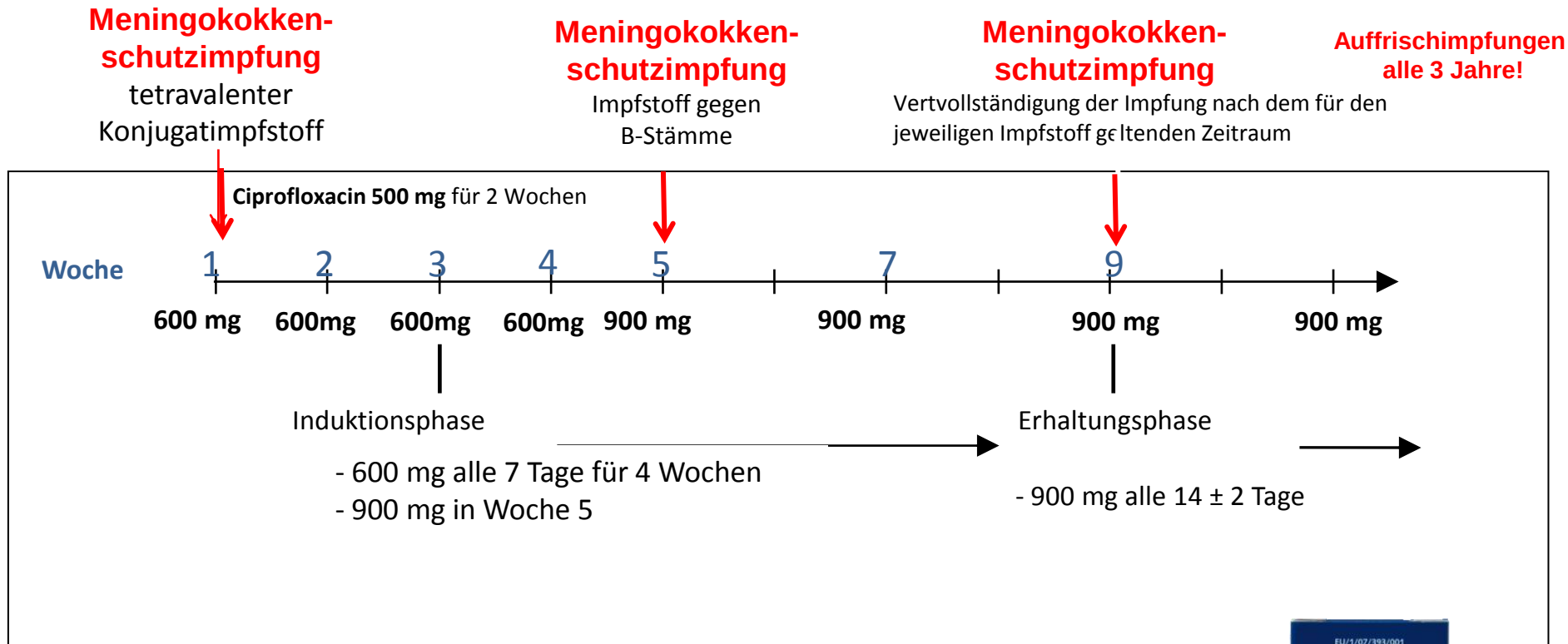
# Konsequenzen der Komplement-vermittelten intravasalen Hämolyse auf die Reproduktion

- ♀ Fatigue, Anämie, gestörte Libido
- ♀ Gestörte Nidation (Durchblutungsstörungen, Mikrothromben)



Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, Fisher SJ: Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest.* 2004 Sep;114(6):744-54.

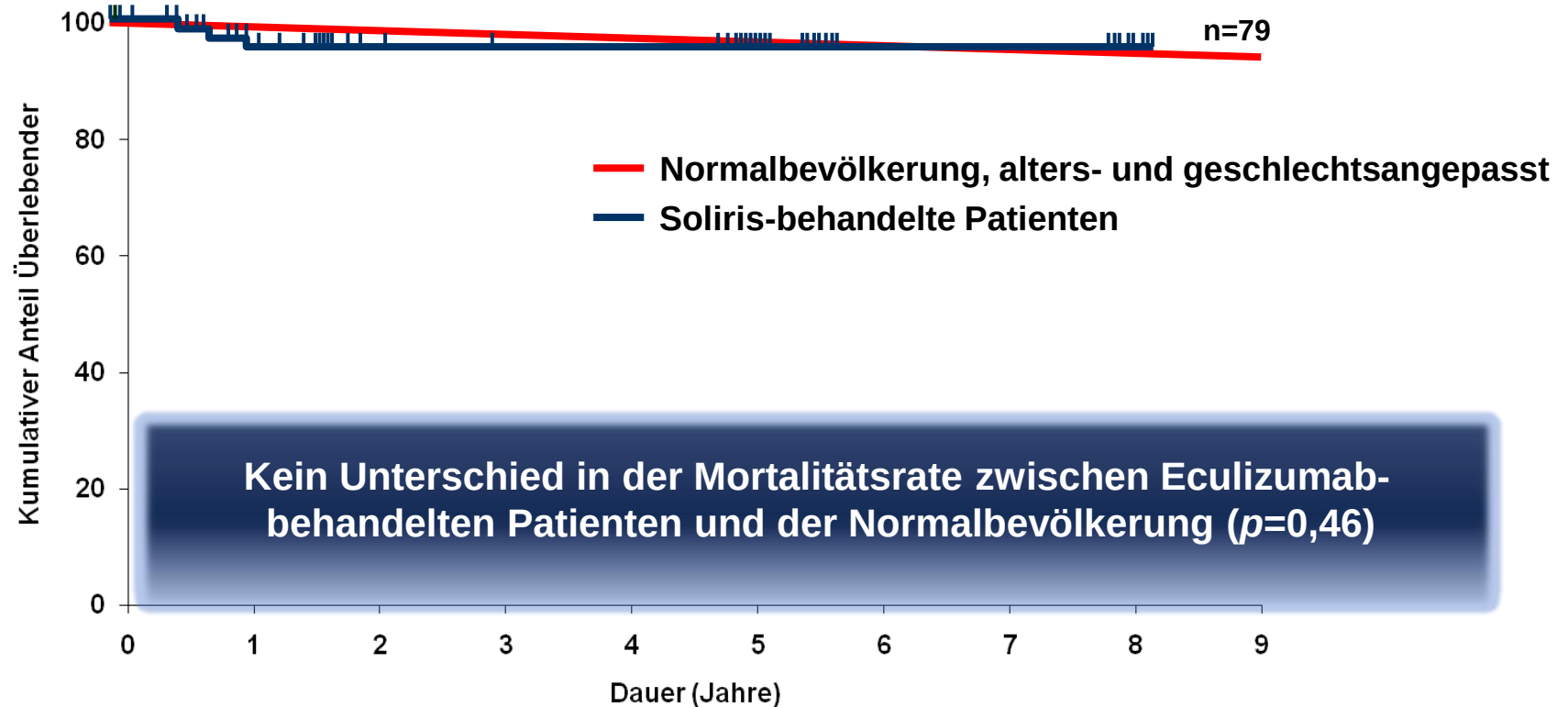
# Therapieschema Eculizumab



- Gewichtsunabhängige Dosierung
- Intravenöse Infusion über 25–45 Minuten
- Keine Prämedikation nötig
- Keine Einschränkung bei Infekt oder Neutropenie



# Lebenserwartung von PNH-Patienten unter Eculizumab-Therapie



**Eculizumab wurde bei Langzeitbehandlung über 8 Jahre gut vertragen  
94% der Patienten erhalten weiterhin Eculizumab**

# PNH-Register: Änderung der Prognose durch geänderte Therapiemöglichkeiten

**Table 3** Cumulative incidence of mortality<sup>†</sup>, follow up after disease diagnosis

|                                                                    | Study population         | Haemolytic PNH          | AA-PNH syndrome         | Intermediate classification | Insufficient data       | <i>P</i> -value <sup>†</sup> |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Patients, <i>N</i>                                                 | 2339                     | 698                     | 374                     | 685                         | 582                     |                              |
| Patients with event after disease start, <i>n</i> (%) <sup>‡</sup> | 121                      | 35                      | 44                      | 14                          | 28                      |                              |
| <i>Time point</i>                                                  |                          |                         |                         |                             |                         |                              |
| 5 years                                                            | 3.25% ( <i>n</i> = 1401) | 2.60% ( <i>n</i> = 480) | 10.97% ( <i>n</i> = 85) | 1.31% ( <i>n</i> = 406)     | 2.35% ( <i>n</i> = 430) | <0.001                       |
| 10 years                                                           | 5.24% ( <i>n</i> = 799)  | 4.50% ( <i>n</i> = 299) | 18.36% ( <i>n</i> = 34) | 2.28% ( <i>n</i> = 192)     | 4.07% ( <i>n</i> = 274) |                              |
| 15 years                                                           | 6.74% ( <i>n</i> = 474)  | 5.96% ( <i>n</i> = 181) | 23.73% ( <i>n</i> = 22) | 3.04% ( <i>n</i> = 114)     | 5.39% ( <i>n</i> = 157) |                              |
| 20 years                                                           | 8.33% ( <i>n</i> = 276)  | 7.51% ( <i>n</i> = 109) | 29.12% ( <i>n</i> = 8)  | 3.84% ( <i>n</i> = 57)      | 6.80% ( <i>n</i> = 102) |                              |

<sup>†</sup>Cumulative incidence for mortality based on competing risks method (Fine and Gray),<sup>28</sup> where BMT is competing risk. *P*-value based on Fine and Grays method. <sup>‡</sup>Disease start is defined as diagnosis date, first PNH symptoms or first PNH clone, whichever came first. For death and BMT patients, the time was calculated as the number of days from disease start to the death date and BMT date. Patients who did not die or did not have BMT were censored at the last follow-up visit. AA: aplastic anaemia; PNH: paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.

=> Unter suffizienter komplementmodulierender Therapie ist nicht mehr die Hämolyse, sondern die Blutbildungsstörung das größte <sup>\*</sup>Risiko <sup>\*\*</sup>für den Patienten

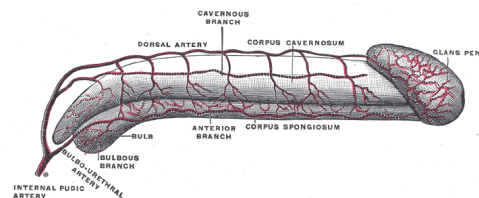
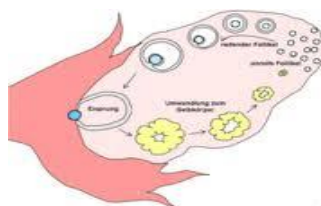
# PNH - Familienplanung

## Signifikante Reduktion der intravasalen Hämolyse durch Eculizumab

=> signifikante Reduktion:



- Transfusionsbedarf
- **Fatigue**
- Niereninsuffizienz
- pulmonale Hypertonie
- Arterielle Hypertonie
- **Thromboembolien**
- **Erektile Dysfunktion**



# TE bei schwangeren PNH-Patientinnen

## 75 Schwangerschaften bei 61 PNH-Patienten

|                                              | Mütterliche Komplikationen | Fetale Komplikationen |
|----------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Notwendigkeit der Eculizumab-Dosissteigerung | 54%                        | n.a.                  |
| Blutungen                                    | 13%                        | 0%                    |
| Thrombembolische Ereignisse                  | 3%                         | 0%                    |
| Vorzeitige Entbindung                        | 29%                        |                       |
| Mortalität (1. Trimester)                    | 0%                         | 4% (8%)               |

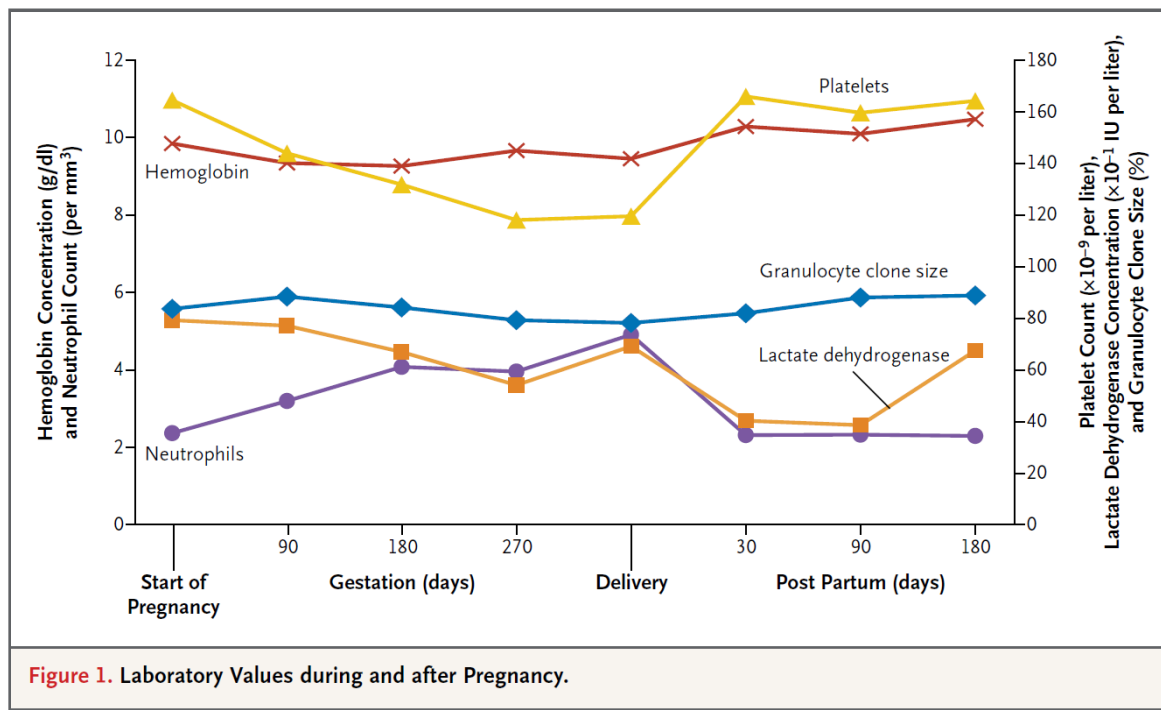
R. Kelly, B. Höchsmann et al; N Engl J Med 2015;373:1032-9



DGHO Onkopedia-Leitlinien

**Rücksprache mit Expertenzentrum!!**

# Eculizumab bei schwangeren PNH-Patientinnen – Verlauf Laborwerte



- Durchbruchhämolyse 36/67 Schwangerschaften (54%)
- EK-Transfusionen 0.14 EK/Monat auf 0.92 EK/Monat
- TK in 9 Patienten innerhalb von 48 Stunden um die Entbindung



# Eculizumab bei schwangeren PNH-Patientinnen – Entwicklung Kind

\* Included are data from the 69 live births among the 75 pregnancies in 61 women.

† Formal developmental information was not available for 5 of the 69 children.

The assessments took place at different time points depending on the country in which the children were being assessed.

**Table 3.** Characteristics of Children Born to Women Who Received Eculizumab During Pregnancy.\*

| Variable                                          | Value           |
|---------------------------------------------------|-----------------|
| Mean birth weight (range) — g                     | 2692 (450–4290) |
| Mean gestational age (range) — wk                 | 37 (28–41)      |
| Neonatal complication — no./total no.             |                 |
| Prolonged hospital stay                           | 6/69            |
| Initial poor growth                               | 3/69            |
| Meconium-plug syndrome                            | 1/69            |
| Developmental milestone achieved — no./total no.† |                 |
| Vision                                            | 64/64           |
| Hearing                                           | 64/64           |
| Locomotion                                        | 64/64           |
| Fine-motor skills                                 | 64/64           |
| Behavior                                          | 64/64           |
| Speech and language                               | 63/64           |
| Physical health                                   | 64/64           |



R. Kelly, B. Höchsmann et al; N Engl J Med 2015;373:1032-9

# Eculizumab bei schwangeren PNH-Patientinnen – fetale Komplikationen

**Table 2.** Fetal Complications and Causes of Premature Delivery in 75 Pregnancies.

| Variable                           | Pregnancies |
|------------------------------------|-------------|
|                                    | no. (%)     |
| Fetal complication                 |             |
| Miscarriage during first trimester | 6 (8)       |
| Stillbirth                         | 3 (4)       |
| Premature birth                    | 22 (29)     |
| Toxic megacolon                    | 1 (1)       |
| Cause of premature delivery*       |             |
| Planned cesarean delivery          | 7 (9)       |
| Preeclampsia                       | 6 (8)       |
| Growth retardation†                | 5 (7)       |
| Falling platelet count             | 3 (4)       |
| Reduced fetal movements            | 1 (1)       |

\* Premature delivery was defined as delivery before 37 weeks of gestation.

† Growth retardation was defined as fetal size below the 10th percentile.



R. Kelly, B. Höchsmann et al; N Engl J Med 2015;373:1032-9

# Eculizumab bei schwangeren PNH-Patientinnen – Blutungen/TE

- **Niedermolekulares Heparin bei 66 Schwangerschaften (88%)**
  - Therapeutisch bei 27 Schwangerschaften
  - Intermediär bei 7 Schwangerschaften
  - Prophylaktisch bei 32 Schwangerschaften
- **Fondaparinux bei 1 Schwangerschaft**
- **10 klinisch relevante Blutungen**  
(1x Epistaxis, 1 x Antepartum-Blutung, 8x Postpartum-Blutung)
  - 2 mit therapeutischer Heparin-Dosis
  - 7 mit prophylaktischer Heparin-Dosis
  - 1 ohne Antikoagulation
- **thromboembolische Ereignisse**
  - Keine während der Schwangerschaft
  - Zwei (3%) in der Postpartum-Phase
  - Tiefe Beinvenenthrombose und mesenteriale Thrombose (nach Plasma-Gabe)



# Eculizumab in Nabelschnurblut und Muttermilch

- Nachweis von Eculizumab in 7/20 Nabelschnurblut-Proben
- 2/2 untersuchten Neugeborenen zeigten keine Auffälligkeiten im Komplementsystem
- 25 Babies wurden gestillt
- in 10 Fällen wurde die Muttermilch untersucht => kein Nachweis von Eculizumab in der Muttermilch



# Schwangerschaft bei PNH-Patientinnen => Vorgehen



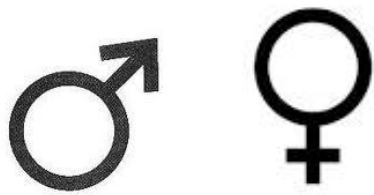
**Wir empfehlen aktuell folgendes Vorgehen:**

1. Monitoring der Hämolyse
2. Anpassung der Eculizumab-Dosis
3. Heparin-Prophylaxe
4. Folsäure (Vitamin B12 nach Bedarf)
4. Ultraschall-Kontrollen Plazentadurchblutung + Entwicklung Fetus (hochauflösendem 3D-Schall)
5. Transfusionen bei Bedarf
6. Enge Zusammenarbeit zwischen Gynäkologie und Hämatologie

**=> Komplikationen meist gut beherrschbar, aber:**

**=> die Schwangerschaft einer PNH-Patientin ist in einer Gynäkologie, die Erfahrung mit Risikoschwangerschaften hat, in Kooperation mit PNH-Experten zu betreuen!**





# Familienplanung - Verhütung

## 1. Mechanische Verhütungsmittel

- ⇒ Kondome und Femidom schützen auch vor sexuell übertragbaren Krankheiten!
- ⇒ Diaphragma, Portiokappe, Spirale => Risiko Entzündungen/Infektionen

## 2. Hormonelle Verhütungsmittel

- ⇒ erhöhtes Risiko thrombembolische Ereignisse
- ⇒ Ausnahme reine Gestagenpräparate, Implanon

## 3. Chemische Verhütungsmittel

- ⇒ keine negativen Wirkungen anzunehmen, im alleinigen Gebrauch unsicher

## 4. Sterilisation/Vasektomie

- ⇒ keine negativen Wirkungen anzunehmen, Achtung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

## 5. Abstinenz an fruchtbaren Tagen

- ⇒ Temperaturmethode, Verhütungscomputer





# Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm

Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinik Ulm



## **Labor/Befundung:**

H. Schrezenmeier  
B. Höchsmann  
M. Anliker  
S. Körper  
C. Fischer

## **Ambulanz:**

G Höpfner  
C. Bayer

## **Patientenbetreuung:**

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

## **Dokumentation und PNH-Registry:**

M. Holl  
M, Pfetsch  
M. Baumann



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !**

**b. höchsmann@blutspende.de**

## Einladung

Liebe Patientinnen und Patienten, liebe Angehörige,

nach zahlreichen Anfragen in den vergangenen Monaten veranstalten wir in diesem Jahr wieder einen Patienten- und Angehörigentag für von Aplastischer Anämie und paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie Betroffene.

Wir werden Sie in diesem Rahmen über den aktuellen Stand der klinischen Forschung und Therapie informieren, insbesondere über Erkenntnisse aus dem internationalen PNH-Register und neu entwickelte Therapiemöglichkeiten. Darüber hinaus ist die Verbesserung der Lebensqualität und die Bewältigung des Alltags im Kontext der Erkrankungen Aplastische Anämie und Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie ein zentrales Thema dieser Veranstaltung.

Aufgrund des großen Erfolgs des Programmpunktes „Wunschkonzert“ bei den vorangegangenen Veranstaltungen, möchten wir dieses Konzept fortsetzen. Wir laden Sie daher ein, uns Ihre Themenwünsche und Fragen vorab mitzuteilen. Es handelt sich um „Ihren“ Tag, wir werden diese also soweit als möglich in die Gestaltung miteinbeziehen.

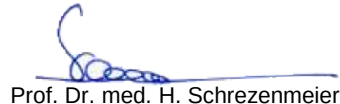
Komplettiert wird der Tag durch die Möglichkeit des Austausches mit „Mitbetroffenen“, den Selbsthilfegruppen sowie dem Gespräch zwischen Patient und Arzt.

Die Programme und Vorträge der Vorjahre sowie das Programm der diesjährigen Veranstaltung finden Sie unter [www.uni-ulm.de/zse](http://www.uni-ulm.de/zse) im Internet.

Wir würden uns freuen, Sie am 11.05.2019 beim Patienten- und Angehörigentag für Patienten mit seltenen nicht-bösartigen Erkrankungen des Knochenmarks in Ulm zu sehen.

Herzliche Grüße Ihre

  
Dr. med. B. Höchsmann

  
Prof. Dr. med. H. Schrezenmeier

mit den Selbsthilfegruppen



Wir möchten uns bei der Stiftung Lichterzellen für die finanzielle Unterstützung des Patiententages in Form der Beteiligung an den Bewirtungskosten bedanken.

[www.uni-ulm.de/zse](http://www.uni-ulm.de/zse)

## Veranstalter

Zentrum für seltene Erkrankungen Ulm mit

- dem Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm gGmbH sowie dem Institut für Transfusionsmedizin (Professor Dr. med. H. Schrezenmeier),
- der Klinik für Innere Medizin III (Professor Dr. med. H. Döhner)

Wissenschaftliche Leitung und Veranstaltungsorganisation:  
Dr. med. B. Höchsmann & Professor Dr. med. H. Schrezenmeier

## Kontakt

Anmeldung und Themenwünsche/Fragen an:

Name: Sekretariat Professor H. Schrezenmeier

Adresse: Institut für Transfusionsmedizin des  
Universitätsklinikums Ulm, Institut für Klinische  
Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm gGmbH

Helmholtzstraße 10, 89081 Ulm

E-Mail [zse-pnh-register@uni-ulm.de](mailto:zse-pnh-register@uni-ulm.de)

Die Teilnehmerzahl ist beschränkt und die Anmeldung erforderlich. Ein Rückmeldeformular ist beigelegt.

## Anfahrt/Lageplan

### Veranstaltungsort:

**Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm, Seminarraum, Helmholtzstraße 10, 89081 Ulm**

### Anfahrt mit dem Auto:

A8; Ausfahrt Ulm-West Richtung Zentrum auf die B10; dort zweite Ausfahrt "Wissenschaftsstadt/Eselsberg"; danach Richtung „DRK Blutspendezentrale“.

### Anfahrt mit öffentlichen Verkehrsmitteln:

Straßenbahnlinie 2: „Universität/Wissenschaftsstadt/Science Park II“, Haltestelle "Botanischer Garten"



ulm university universität  
**uulm**

## Seltene nicht-maligne Knochenmarkserkrankungen

## Aplastische Anämie und PNH 5. Patienten- und Angehörigenseminar



**Samstag, 11.05.2019  
9:00 – 16:00 Uhr**

Institut für Klinische Transfusionsmedizin  
und Immunogenetik Ulm,



Institut  
für klinische  
Transfusionsmedizin  
und Immunogenetik Ulm  
gemeinnützige GmbH



NETZWERK  
SELTENE ERKRANKUNGEN  
BADEN-WÜRTTEMBERG  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ULM

[www.uni-ulm.de/zse](http://www.uni-ulm.de/zse)

[www.uni-ulm.de/zse](http://www.uni-ulm.de/zse)

| Uhrzeit       | Vortragsraum I                                                                                                                  | Vortragsraum II                                                                                         | Bibliothek                                                           | Seminarraum | Foyer                                            |  |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|--|
| Ab 9:00       | Ankommen & Anmeldung (Foyer)                                                                                                    |                                                                                                         |                                                                      |             |                                                  |  |
| 9:30 - 9:40   | Begrüßung (Kantine)                                                                                                             |                                                                                                         |                                                                      |             |                                                  |  |
| 9:40- 10:00   | Die Selbsthilfegruppe Aplastische Anämie e.V. & die Stiftung Lichterzellen stellen sich vor (U. Göbel & P. Burmester) (Kantine) |                                                                                                         |                                                                      |             |                                                  |  |
| 10:00-10:10   | Was gibt es Neues bei Aplastischer Anämie und PNH? – Kurzer Überblick (B. Höchsmann) (Kantine)                                  |                                                                                                         |                                                                      |             |                                                  |  |
| 10:10 –10:30  | Kaffee und Orientierung                                                                                                         |                                                                                                         |                                                                      |             |                                                  |  |
| 10:30 -12:00  |                                                                                                                                 |                                                                                                         |                                                                      |             | Foyer: Informationsstände der Selbsthilfegruppen |  |
| 10:30 – 10:50 | Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie:<br>Was ist das und wie wird es diagnostiziert?<br>(S. Körper)                            | Aplastische Anämie: Erworben – nicht erworben ?<br>Diagnostik und deren Bedeutung<br>(F. Beier, Aachen) |                                                                      |             |                                                  |  |
| 10:55 – 11:15 | PNH- Und jetzt? Therapieempfehlungen<br>entsprechend der DGHO-Leitlinien<br>(H. Schrezenmeier)                                  | Aplastische Anämie – Und jetzt? Therapieempfehlungen<br>entsprechend der DGHO-Leitlinien<br>(S. Körper) | Verhütung und Familienplanung<br>bei AA und PNH<br>(B. Höchsmann)    |             |                                                  |  |
| 11:20 – 11:40 | Supportive Therapie: Häufig entscheidend und doch unterschätzt<br>(F. Beier, Aachen)                                            | Wo finde ich Hilfe bei sozialrechtlichen Fragen?<br>(R. Göbel & M. Schwendler)                          |                                                                      |             |                                                  |  |
| 11:45 – 12:05 | Lebensqualität bei AA und PNH- Verbesserung via App?<br>(K. Weishaar, Basel)                                                    | Wo finde ich Hilfe bei sozialrechtlichen Fragen?<br>(R. Göbel & M. Schwendler)                          |                                                                      |             |                                                  |  |
| 12:00–13:00   | Mittagspause                                                                                                                    |                                                                                                         |                                                                      |             |                                                  |  |
| 13:05-14:30   |                                                                                                                                 |                                                                                                         |                                                                      | WORKSHOPS   |                                                  |  |
| 13:05–13:25   | Das Komplementsystem: Uralt und wieder ganz modern<br>(C. Schmidt)                                                              | Transplantation: Wann macht sie Sinn? - Ärztliche Sicht<br>(D. Bunjes)                                  |                                                                      |             |                                                  |  |
| 13:30-13:50   | Komplementmodulation bei PNH - neue Substanzen und Studien<br>(H. Schrezenmeier)                                                | Aplastische Anämie – Thrombopoietin Stand und Ausblick<br>(B. Höchsmann)                                | Workshop: Was gehört in eine<br>AA-/PNH-App<br>(K. Weishaar, Basel)  |             |                                                  |  |
| 13:55-14:15   | Klinische Studien aus Patientensicht<br>(R. Göbel)                                                                              | Transplantation: Wie fühlt sich das an?<br>- Patientenerfahrungen (R. Flämig & P. Burmester)            | Workshop: Was gehört in eine<br>AA-/PNH-App?<br>(K. Weishaar, Basel) |             |                                                  |  |
| 14:20-14:40   | Krankheitsbedingtem Stress im Alltag begegnen – Wege aus der Fatigue?<br>(J. Valdes-Stauber )                                   | Transplantation: Wie fühlt sich das an?<br>- Patientenerfahrungen (R. Flämig & P. Burmester)            | Workshop: Was gehört in eine<br>AA-/PNH-App<br>(K. Weishaar, Basel)  |             |                                                  |  |
| 14:45-15:15   | Kaffeepause                                                                                                                     |                                                                                                         |                                                                      |             |                                                  |  |
| 15:15–15:50   | Wunschkonzert: Ihre Themen und Fragen (alle Referenten, Kantine)                                                                |                                                                                                         |                                                                      |             |                                                  |  |
| 15:50- 15:55  | Zusammenfassung und Verabschiedung (Kantine)                                                                                    |                                                                                                         |                                                                      |             |                                                  |  |
| Ab 16:00      | Mitgliederversammlung Aplastischer Anämie e.V.                                                                                  |                                                                                                         |                                                                      |             |                                                  |  |

# *Das Komplementsystem: Uralt und wieder ganz modern*

*Christoph Q Schmidt*

Ulm, 11.05.2019



ulm university

universität  
uulm

# Outline

---

1. Überblick über das Komplement System
2. Die „Modellkrankheit“ PNH

# Immunsystem

Angeborenes Immunsystem

Erworbenes Immunsystem

Zell-vermittelt

Lösliche Komponenten

NK,  
Granulozyten,  
Makrophagen

**Komplement  
System**

Zell-vermittelt

Lösliche Komponenten

T-Zellen

Antikörper



>  
>  
>  
>  
\*partic  
Le Frie  
Nonak  
Dunke

Anal Ther Exp (Warsz) 57, 393-407 (2009).

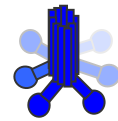
plement system. Immunogenetics 58,701-13 (2006).

and adaptive immune responses. Cell Res 20, 34-50 (2010).

Was  
&  
Wie?

# Komplementschema

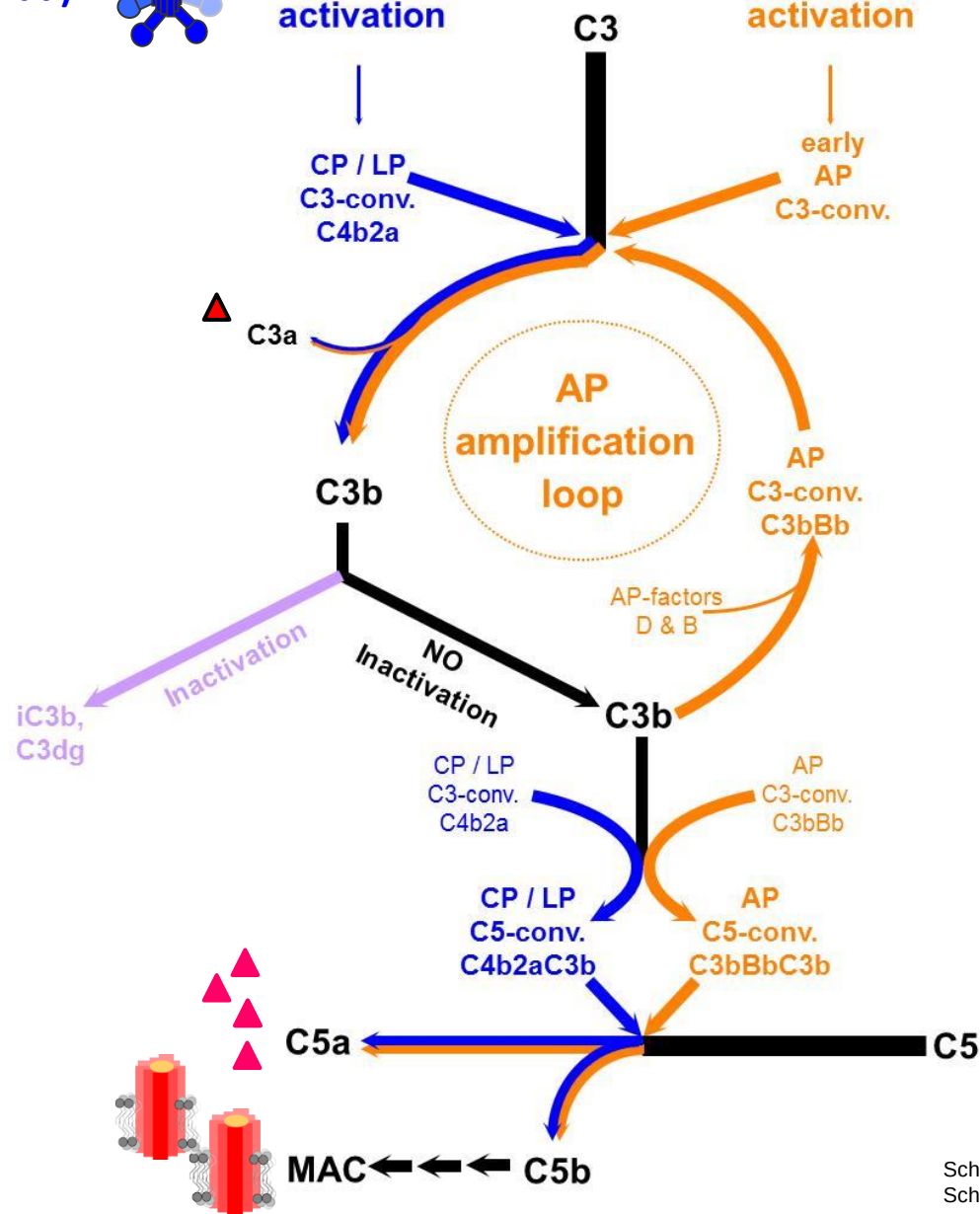
Klassischer Pathway (Pfad)  
Lektin Pathway (Pfad)



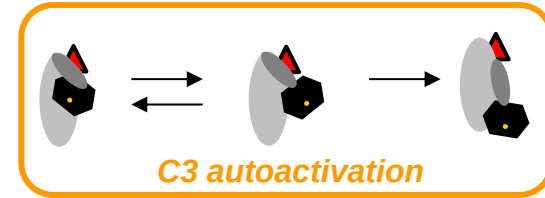
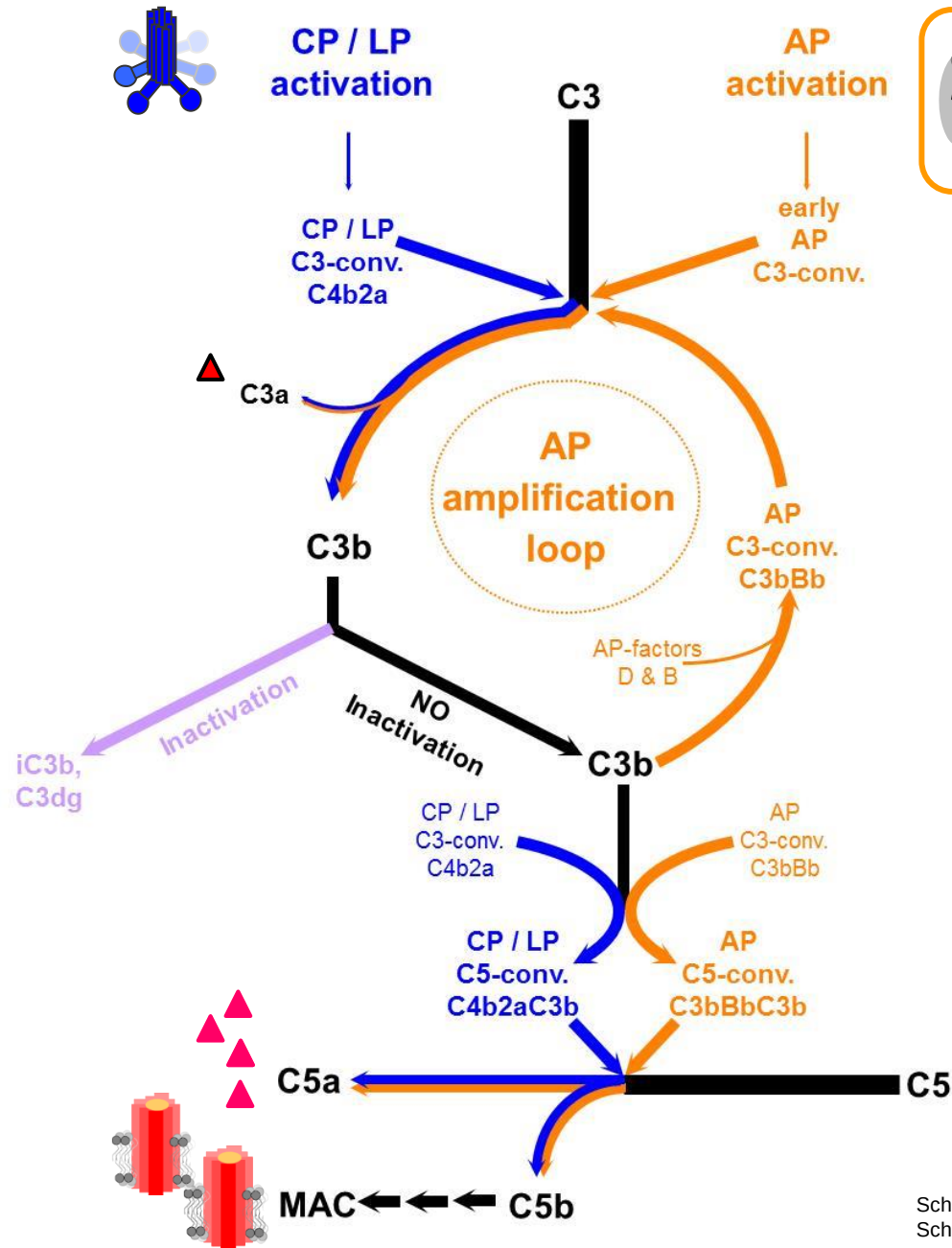
CP / LP  
activation

AP  
activation

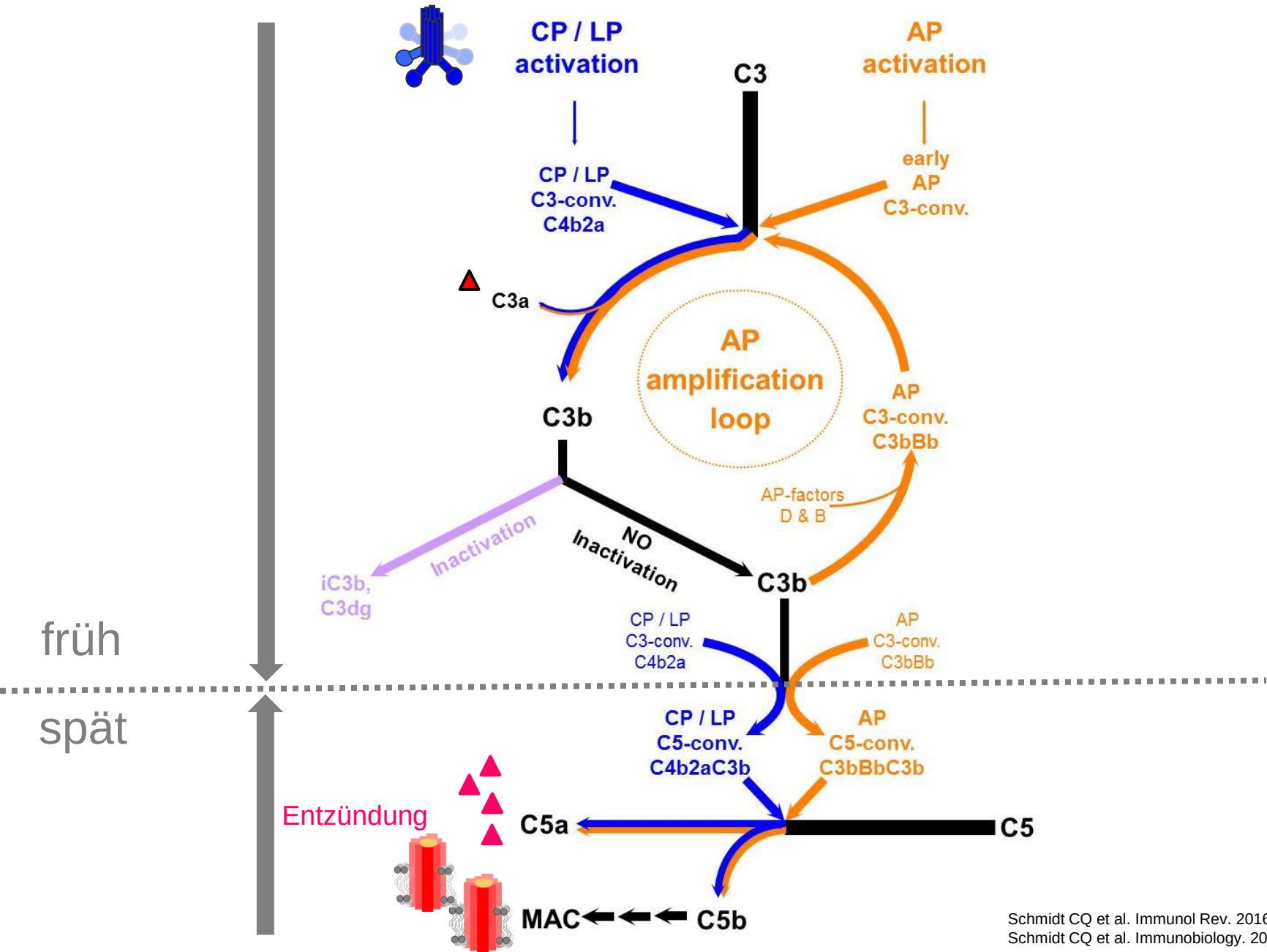
Alternativer Pathway (Pfad)



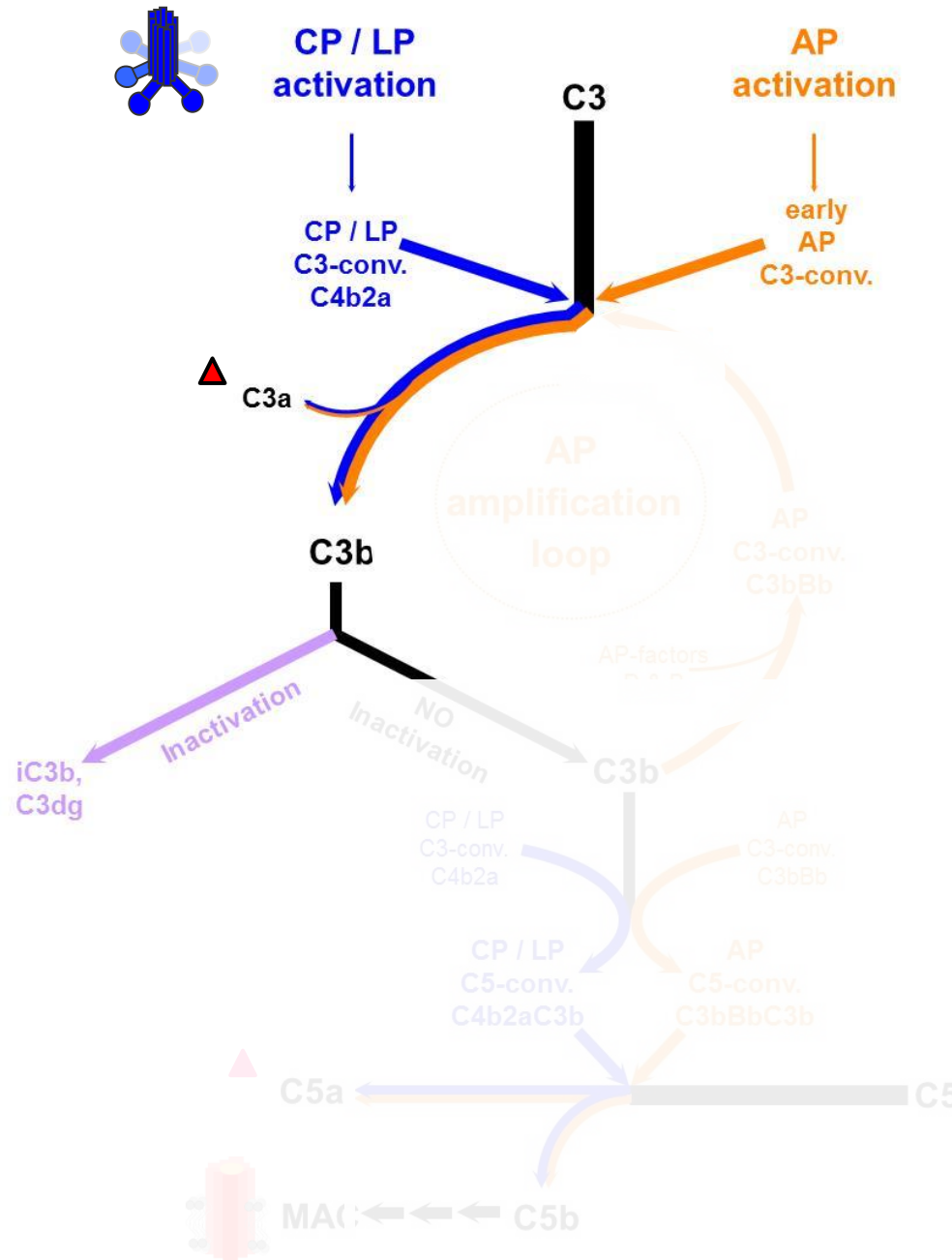
# Komplementschema



# Komplementschema



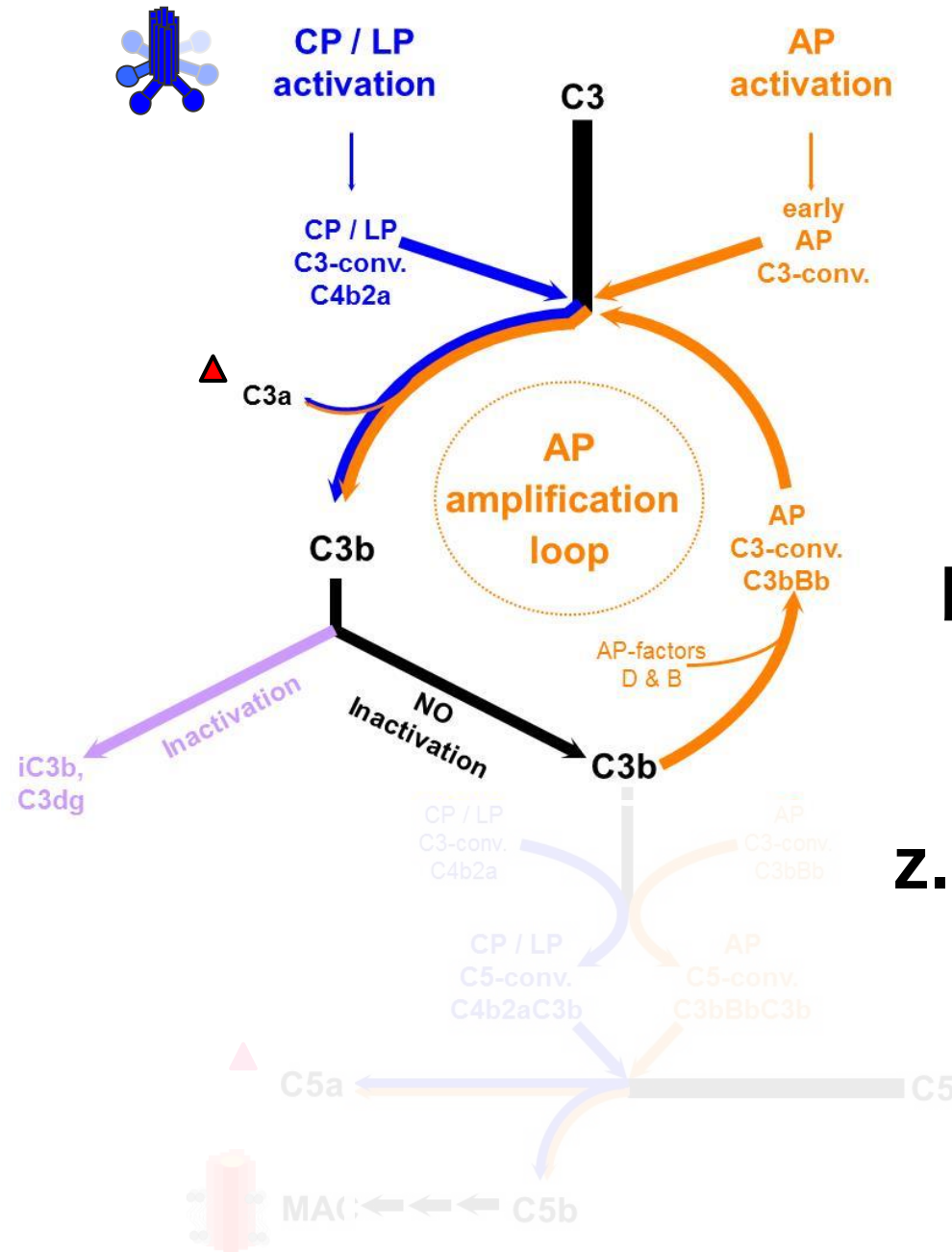
# Komplement Kaskade: strenge Regulation



# streng Regulation

**z.B.  
gesunde  
Zellen**

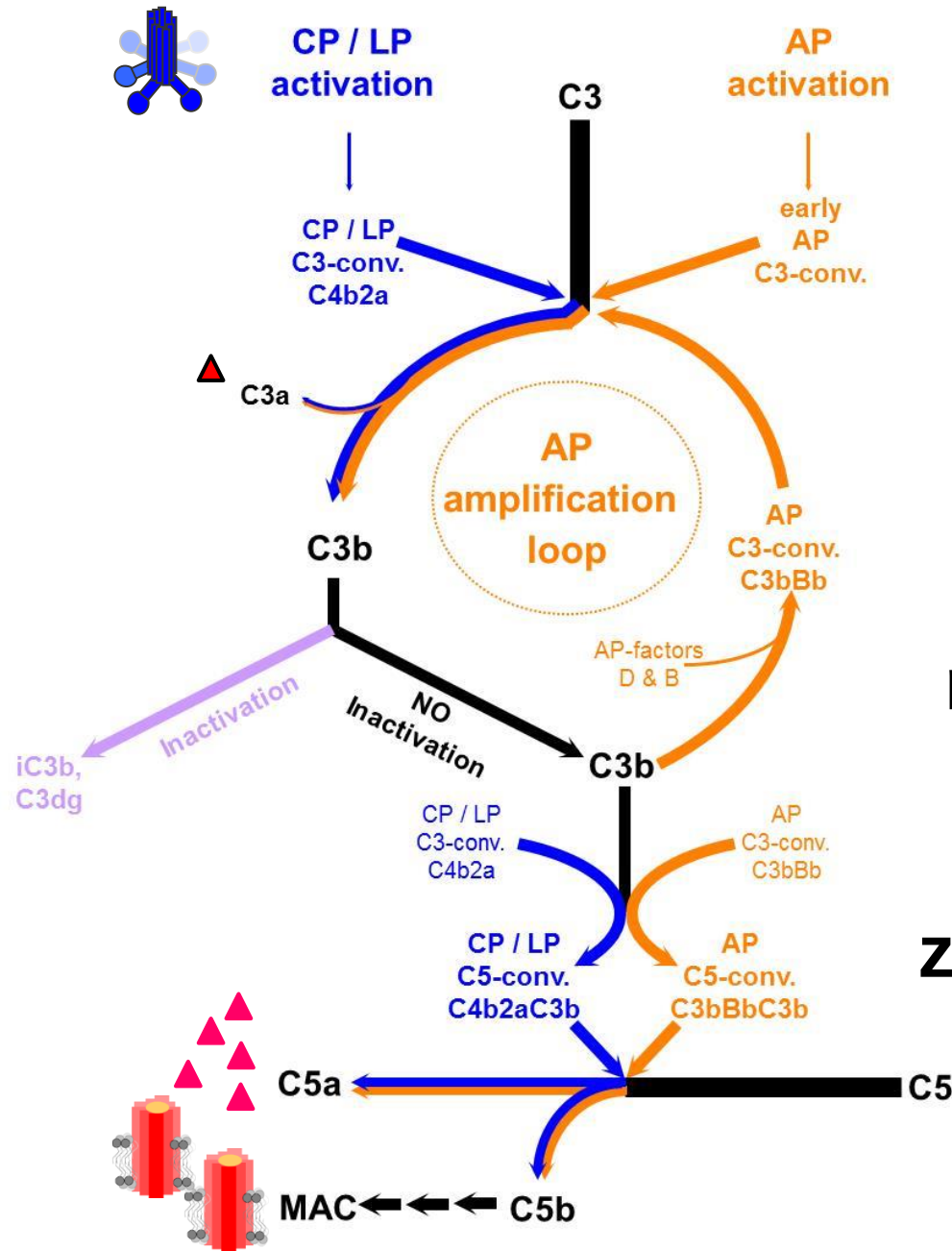
# Komplement Kaskade: beschränkte Regulation



**beschränkte  
Regulation**

**z.B. veränderte  
Zellen**

# Kompl. Kaskade: keine/mangelhafte Regulation



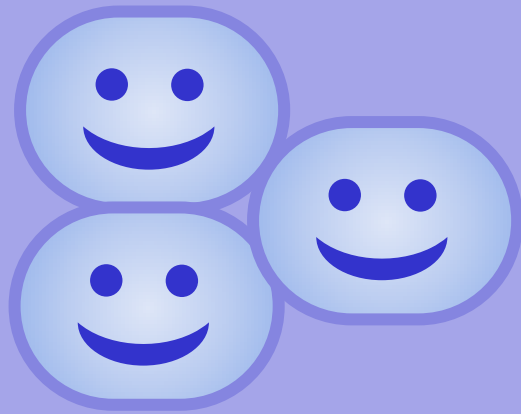
**keine oder  
mangelhafte  
Regulation**

**z.B. Bakterien**

# Eine maßgeschneiderte Komplementantwort

---

## LECTIN PATHWAY



Gesunde,  
körpereigene  
Zelle

Bakterium

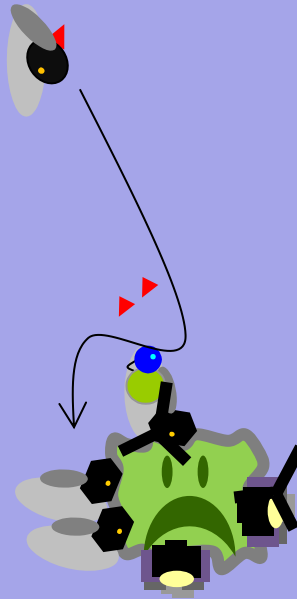
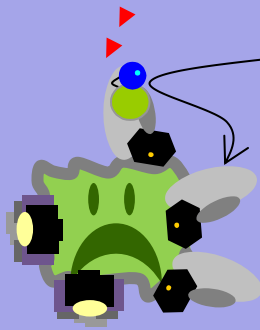
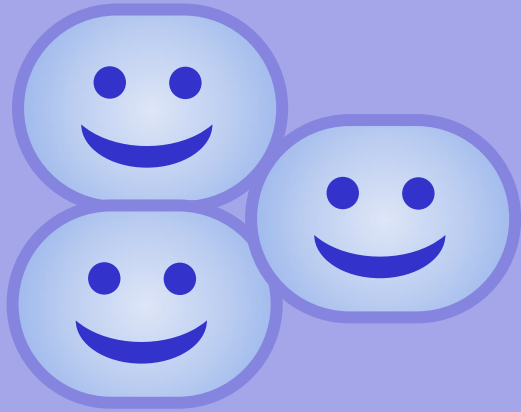
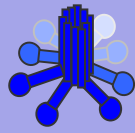


## CLASSICAL PATHWAY

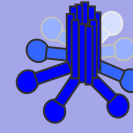


## ALTERNATIVE PATHWAY

LECTIN PATHWAY

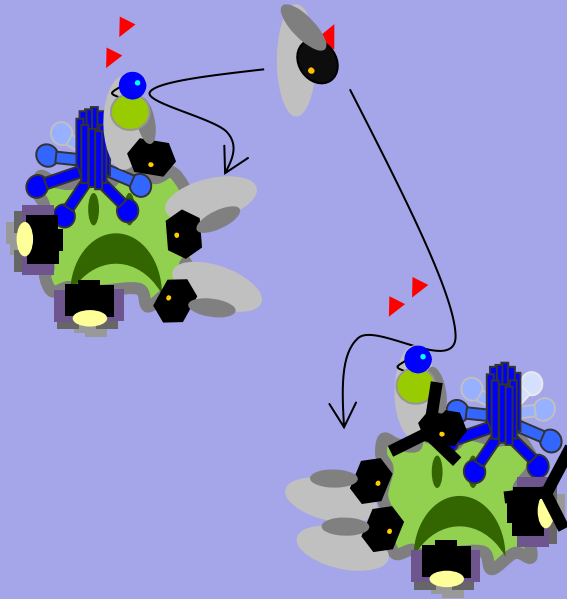
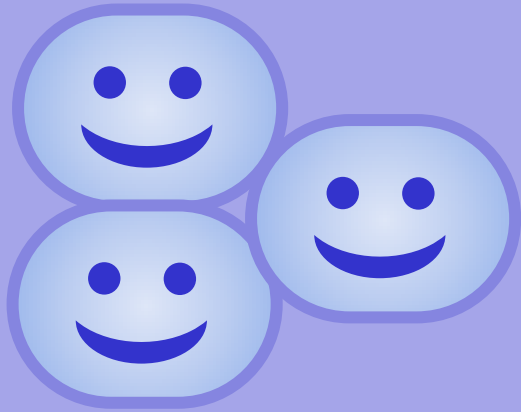


CLASSICAL PATHWAY

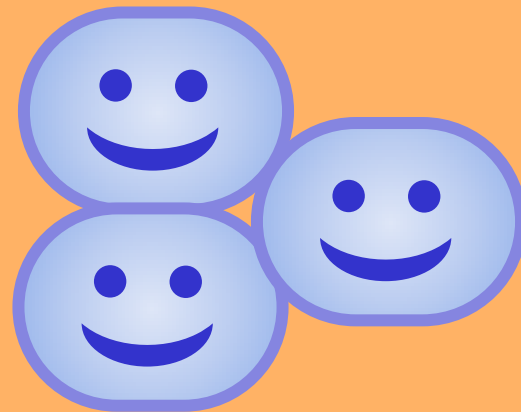


ALTERNATIVE PATHWAY

## LECTIN PATHWAY



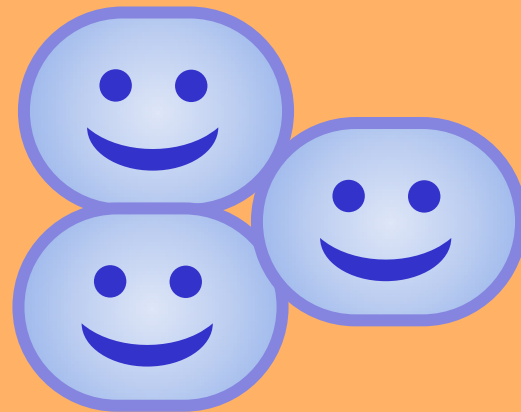
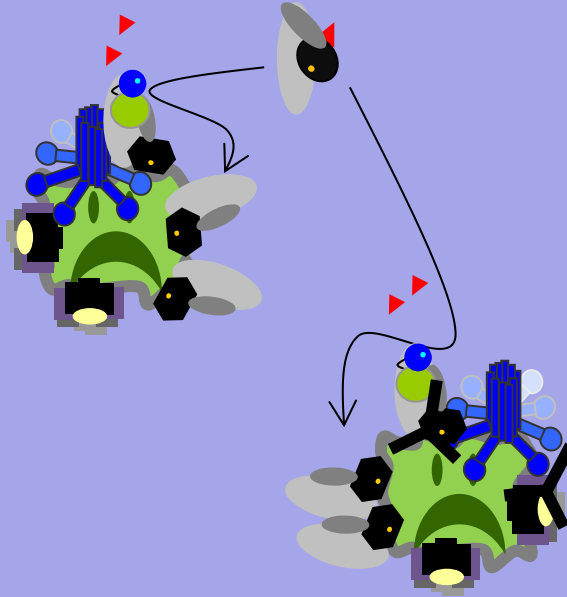
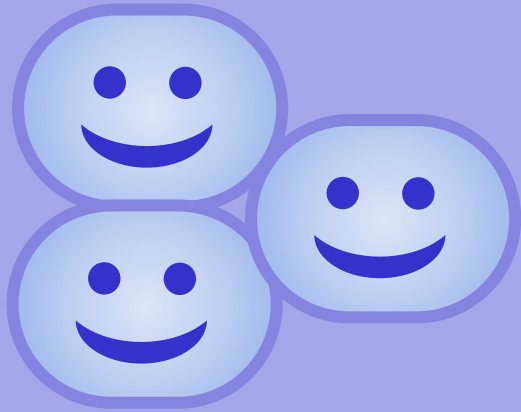
## CLASSICAL PATHWAY



## ALTERNATIVE PATHWAY

## LECTIN PATHWAY

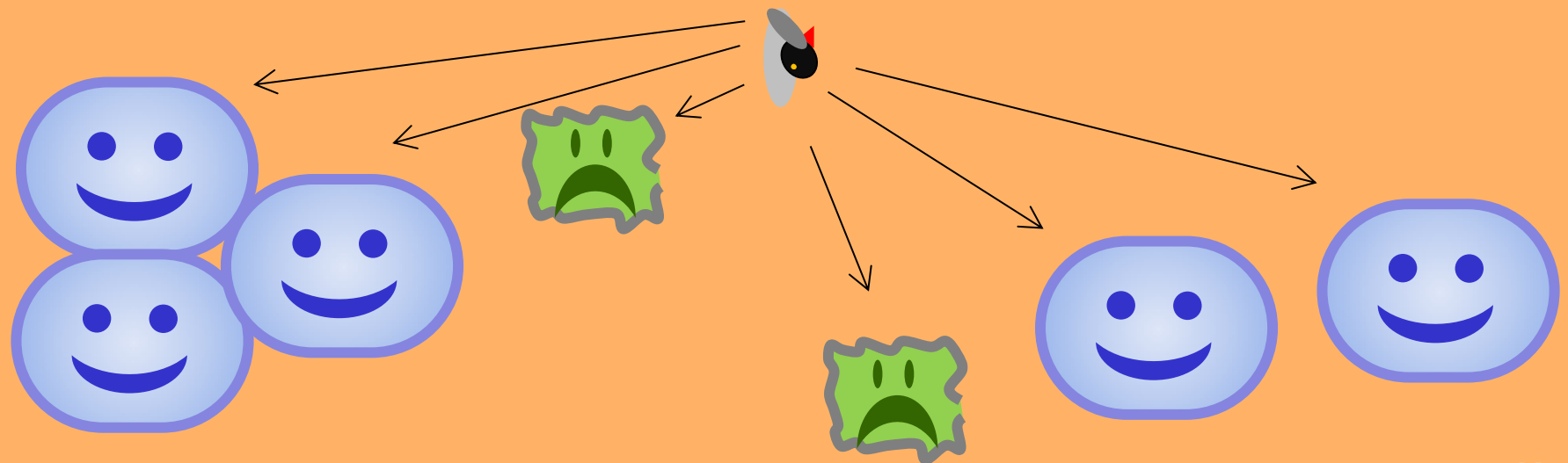
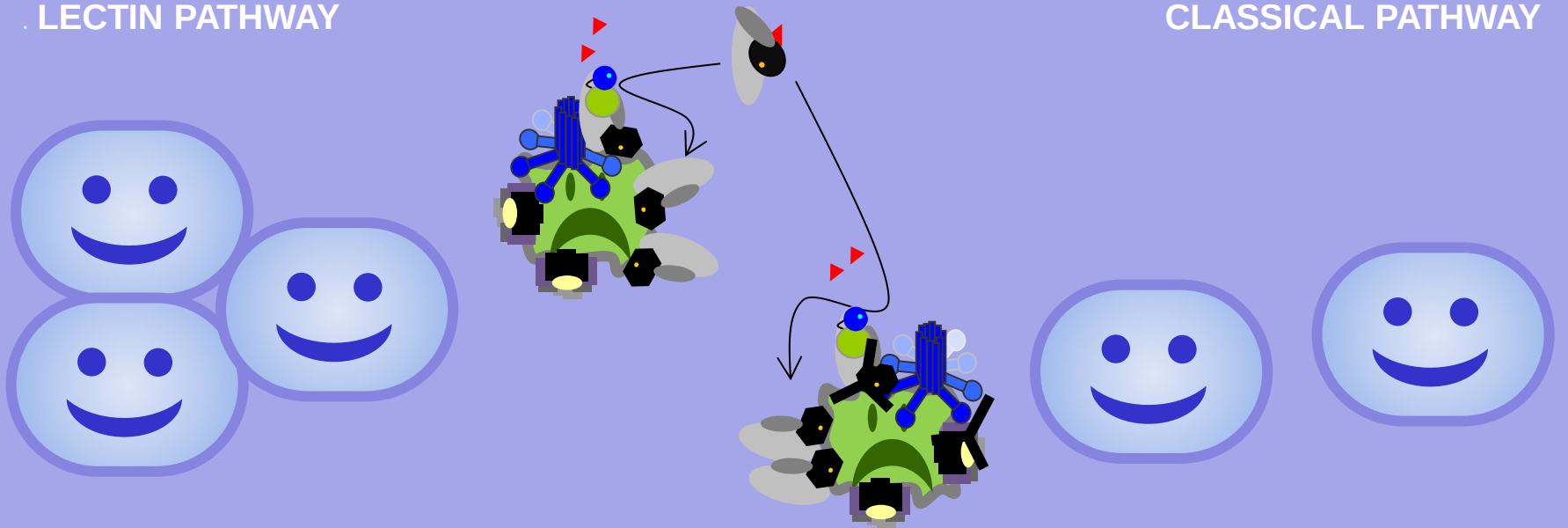
## CLASSICAL PATHWAY



## ALTERNATIVE PATHWAY

## LECTIN PATHWAY

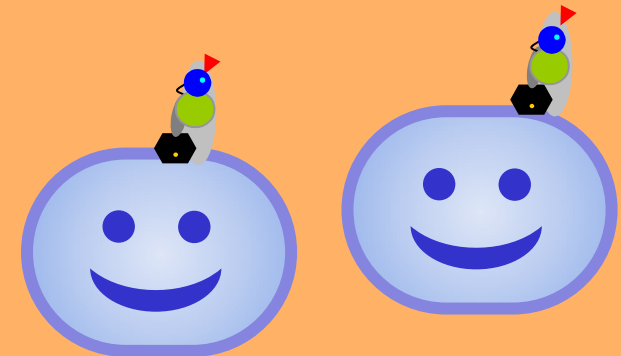
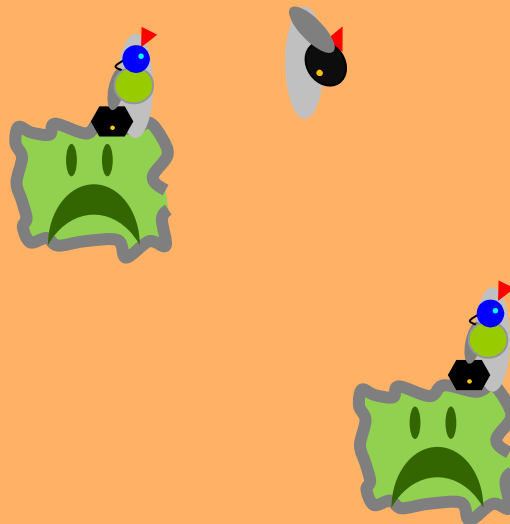
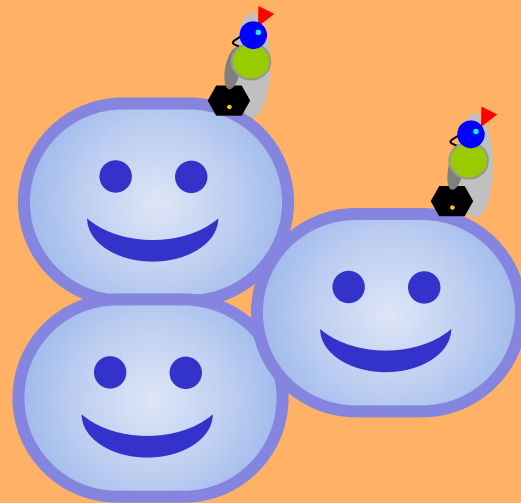
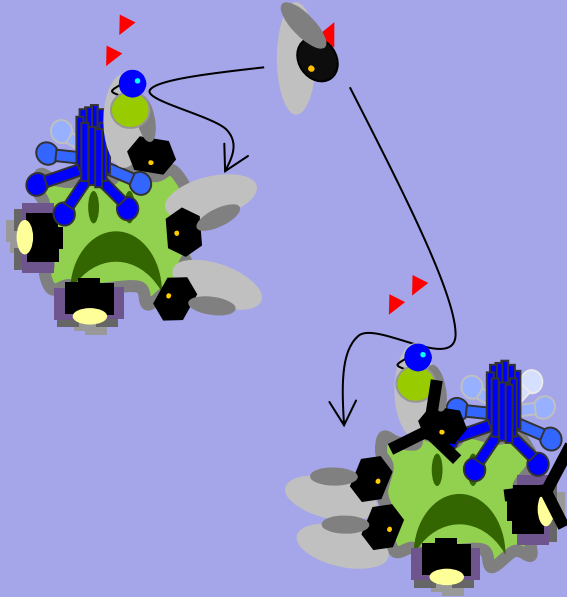
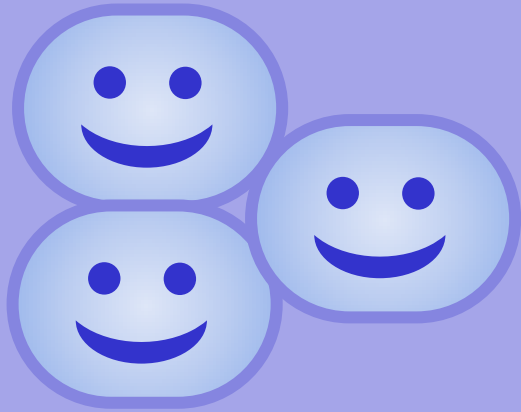
## CLASSICAL PATHWAY



## ALTERNATIVE PATHWAY

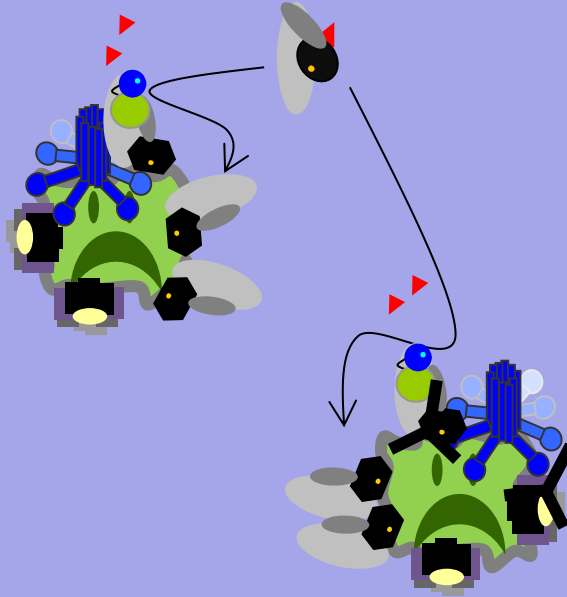
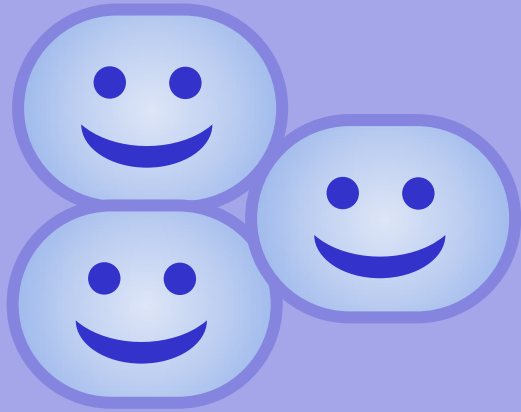
## LECTIN PATHWAY

## CLASSICAL PATHWAY

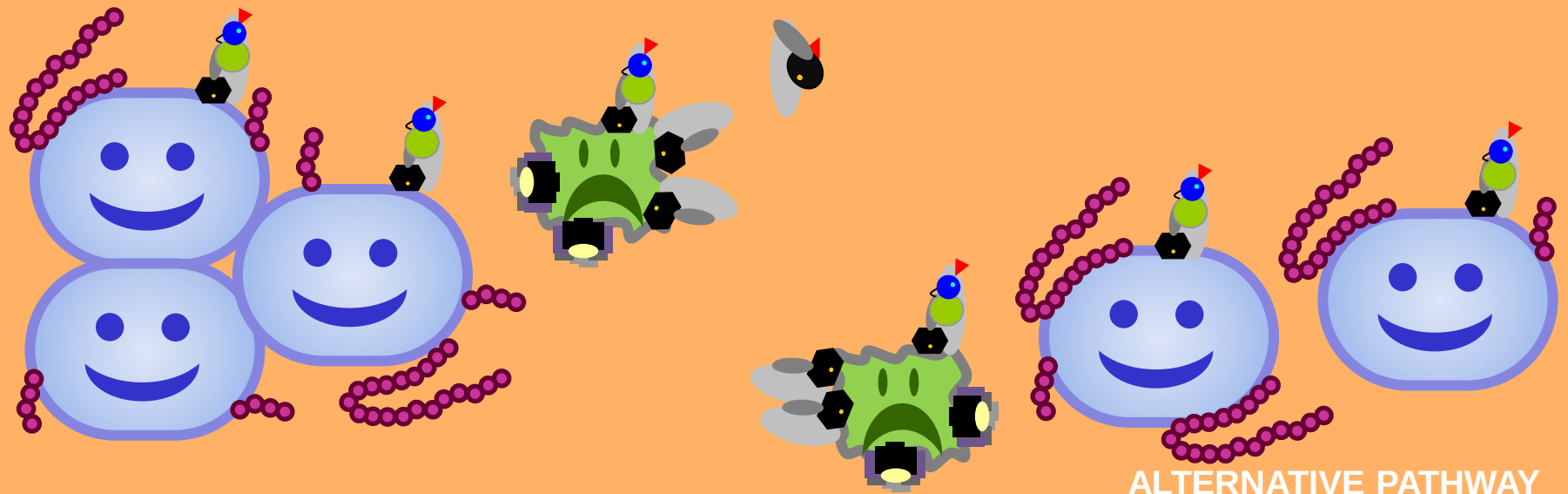


## ALTERNATIVE PATHWAY

## LECTIN PATHWAY



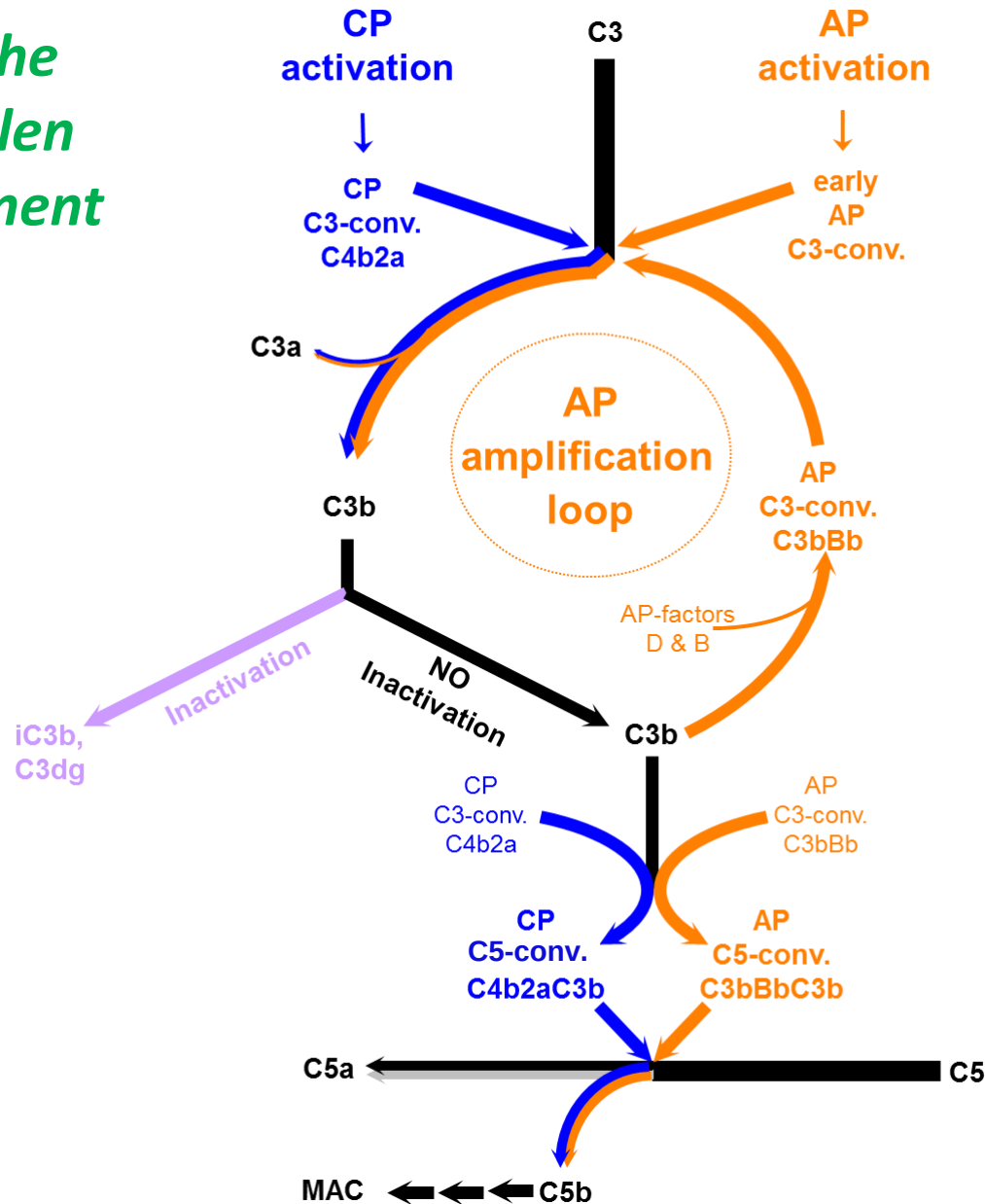
## CLASSICAL PATHWAY



## ALTERNATIVE PATHWAY

# Regulatorische Schlüsselstellen

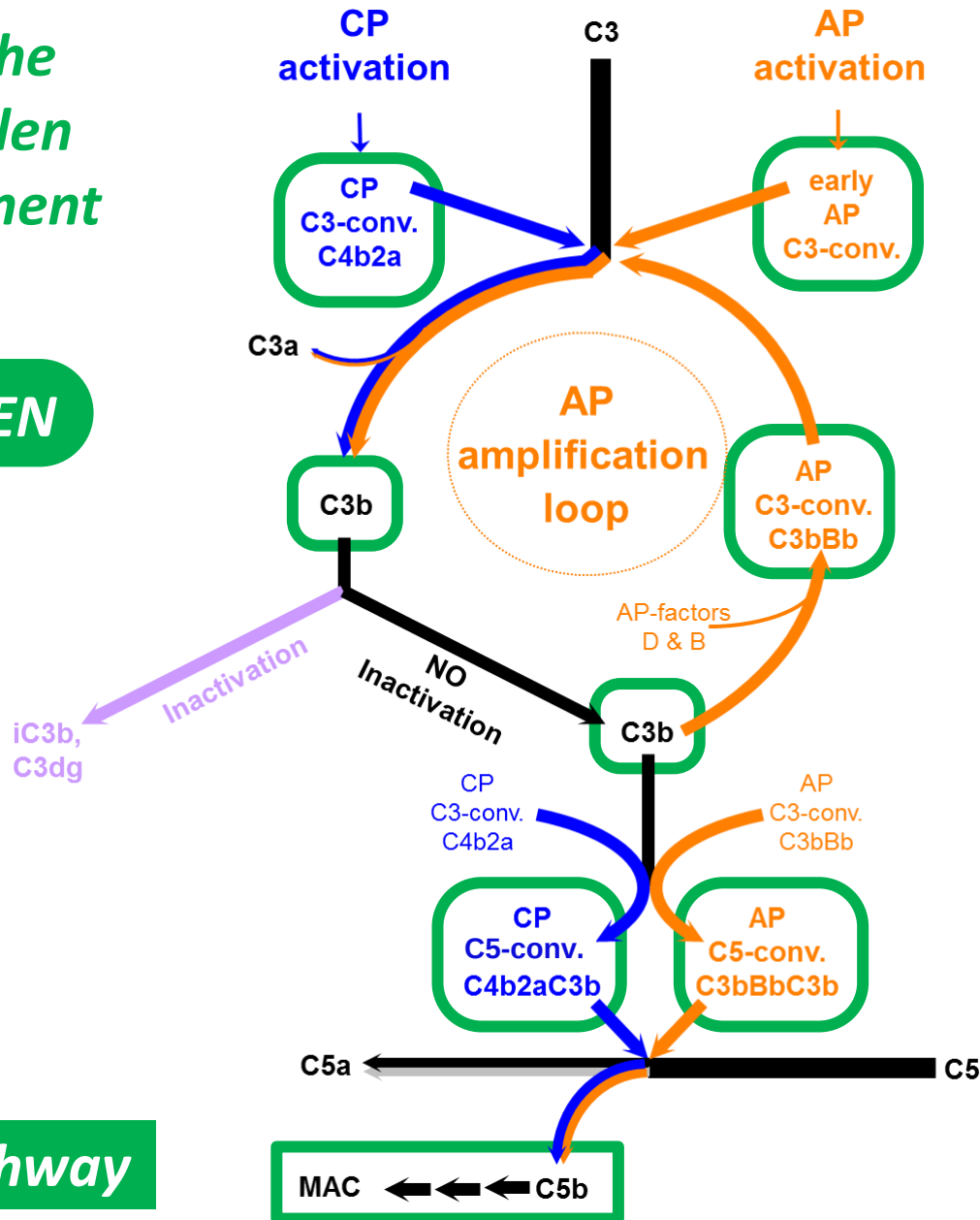
## Regulatorische Schlüsselstellen der Komplement Kaskade:



# Regulatorische Schlüsselstellen

## Regulatorische Schlüsselstellen der Komplement Kaskade:

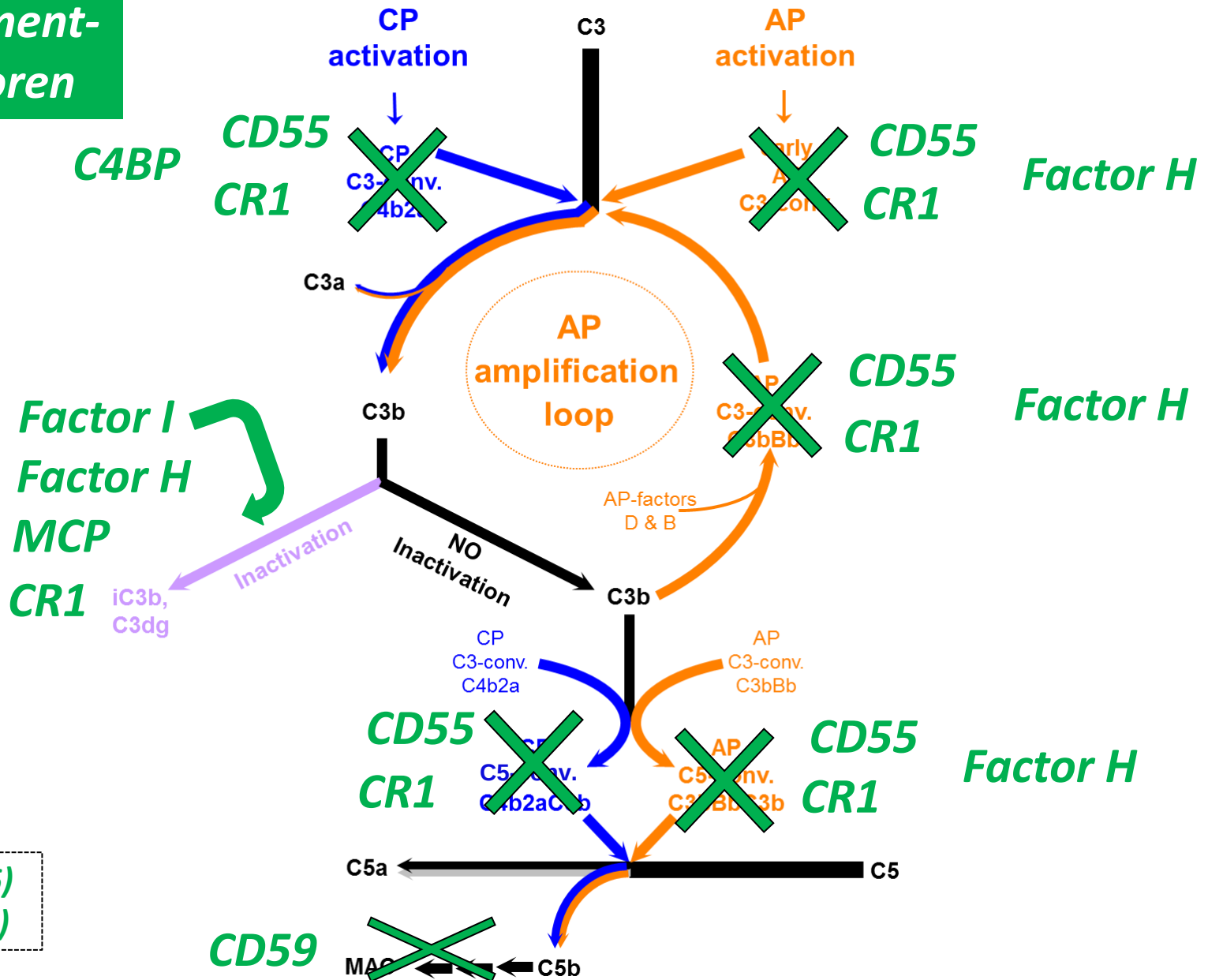
**KONVERTASEN**



**Lytische Pathway**

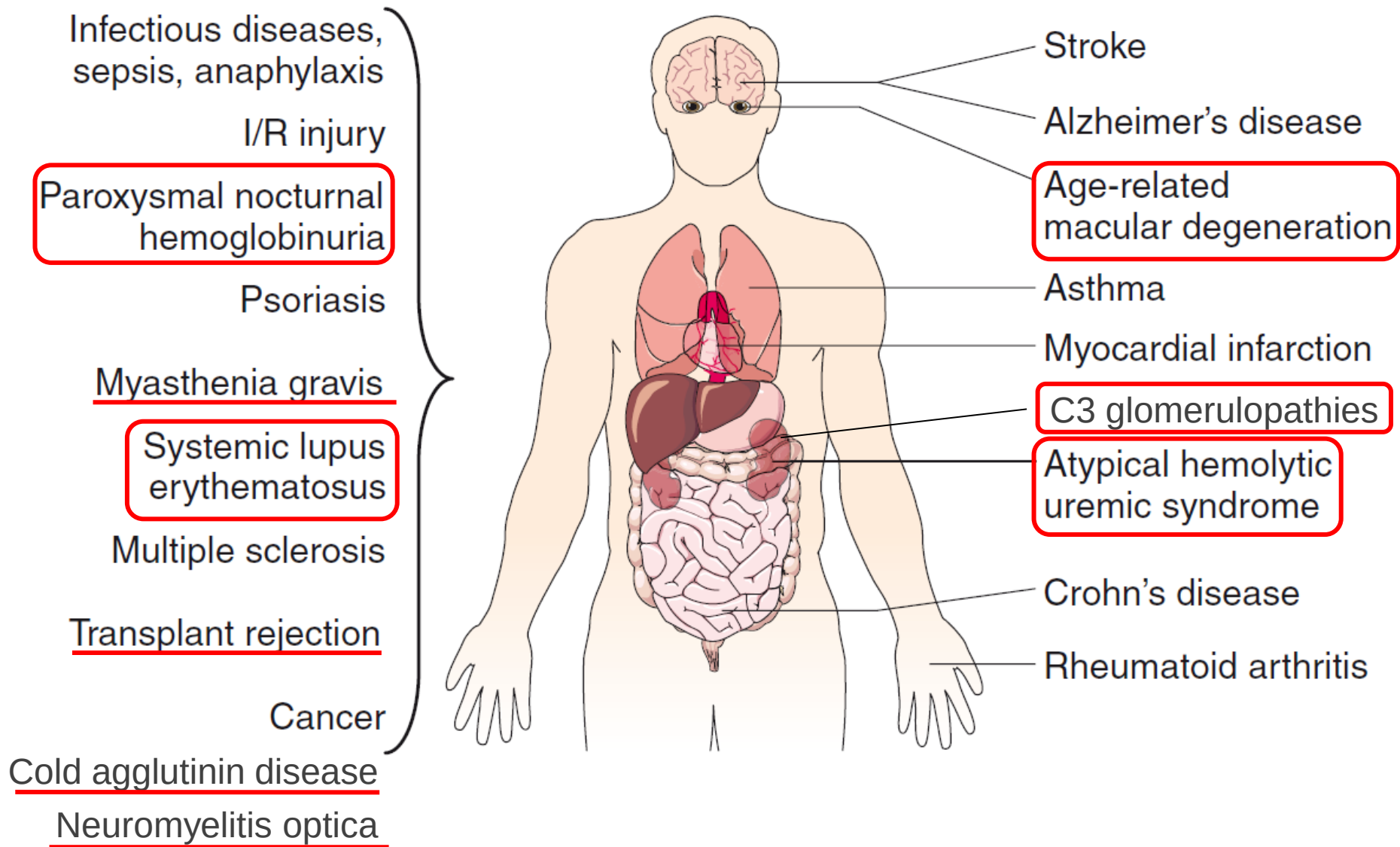
# Komplement Kaskade: UNTER KONTROLLE

## Komplement-Regulatoren



MCP (= CD46)  
CR1 (= CD35)

# Komplement vermittelte Krankheiten



# Outline

---

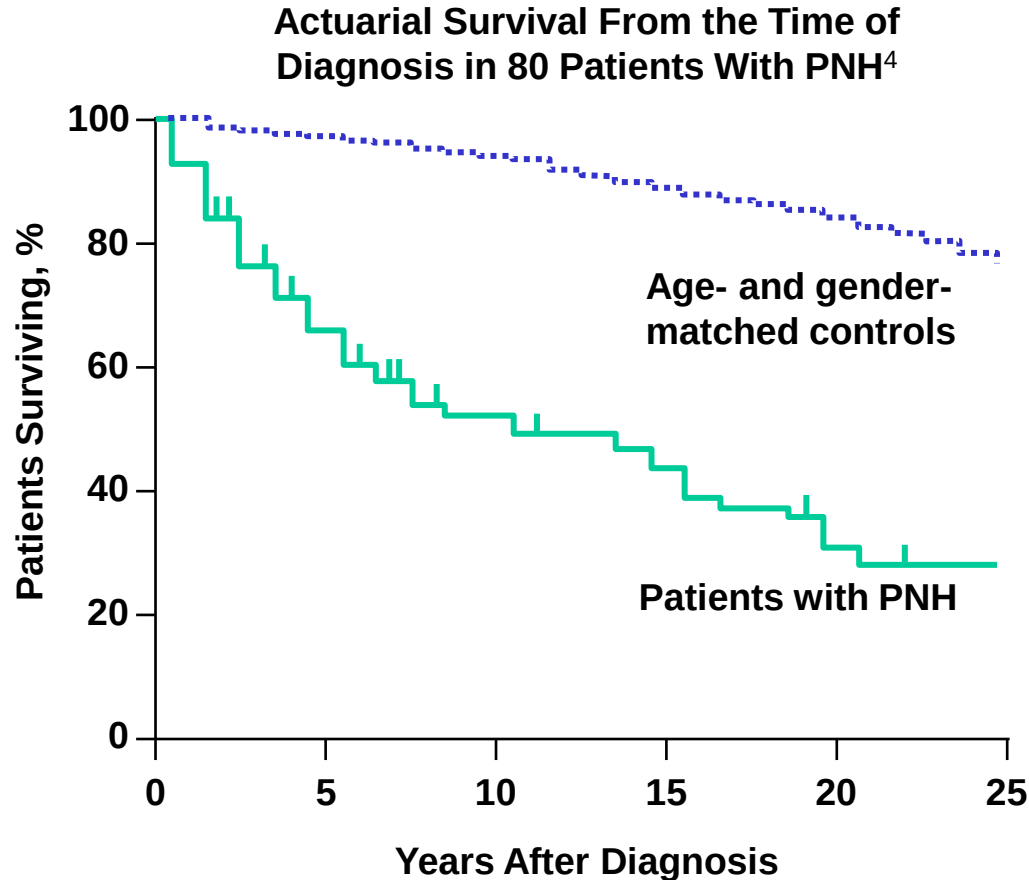
1. Überblick über das Komplement System
- 2. Die „Modellkrankheit“ PNH**
3. Entwicklung von Biopharmazeutika zur Modulierung des Komplement Systems
4. Andere Projekte und Ausblick

# Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)



# PNH: progressive, lebensbedrohliche Krankheit

Prävalenz: **15.9/million**<sup>1</sup>



1. Hill A, et al. *Blood*. 2006;108(11): 290a.
2. Nishimura JI et al. *Medicine*. 2004;83:193-207.
3. Socié G, et al. *Lancet*. 1996;348(9027):573-577.
4. Hillmen P, et al. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-1258.

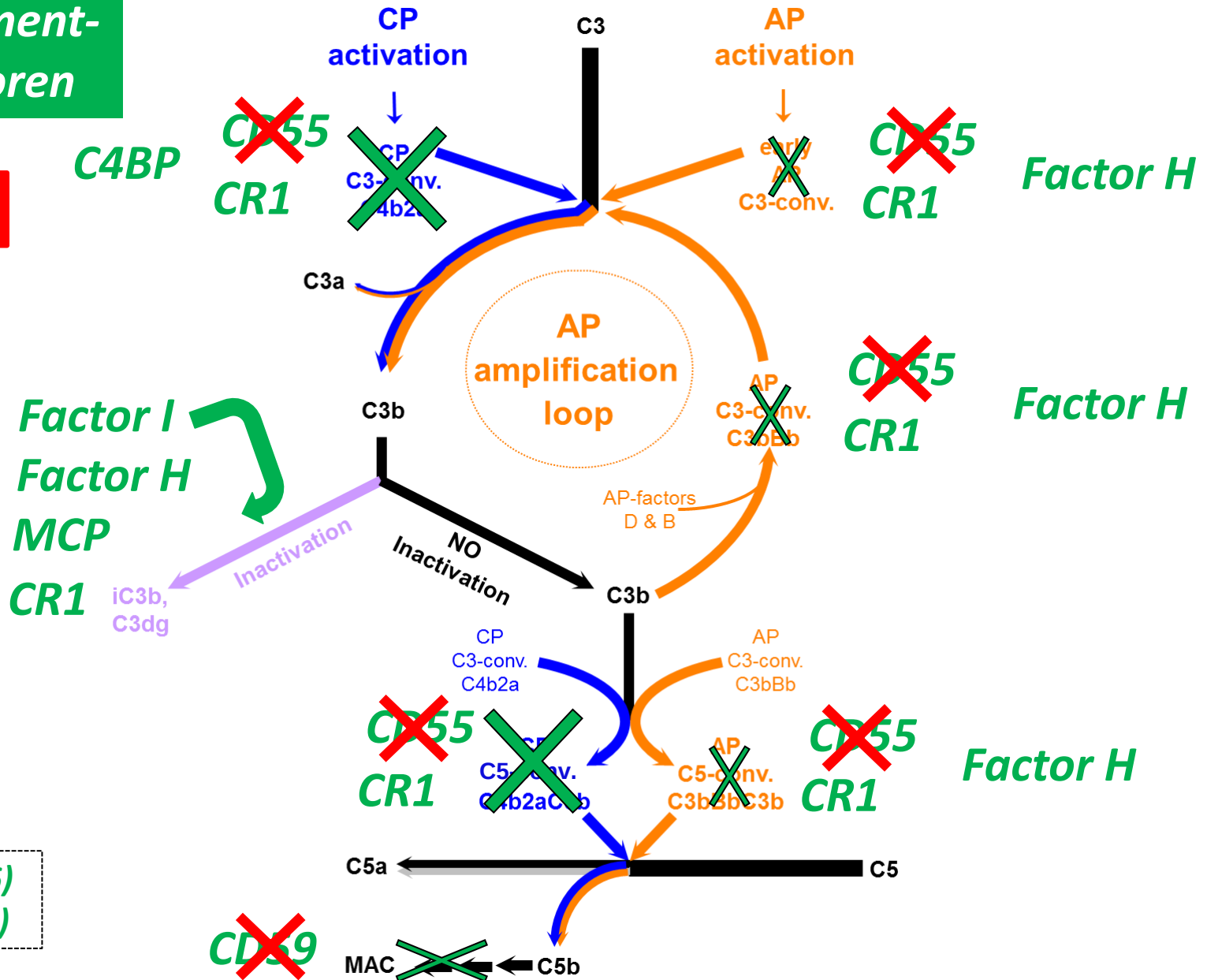
# PNH Pathophysiologie

---

# Komplement Kaskade: AUßER KONTROLLE

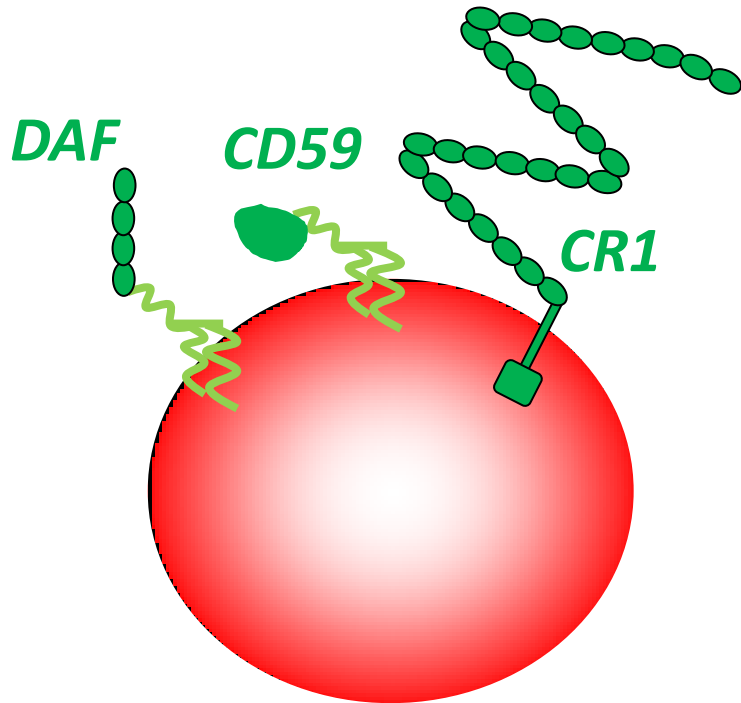
## Komplement-Regulatoren

PNH

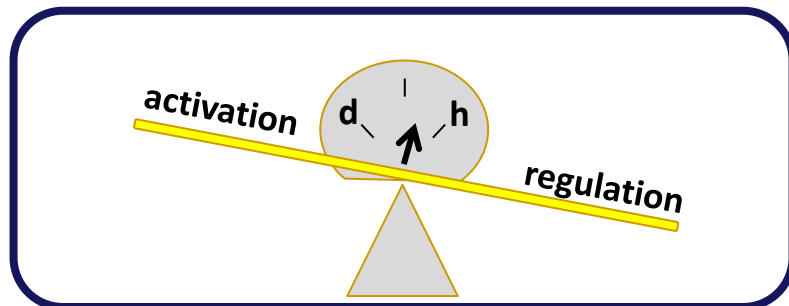
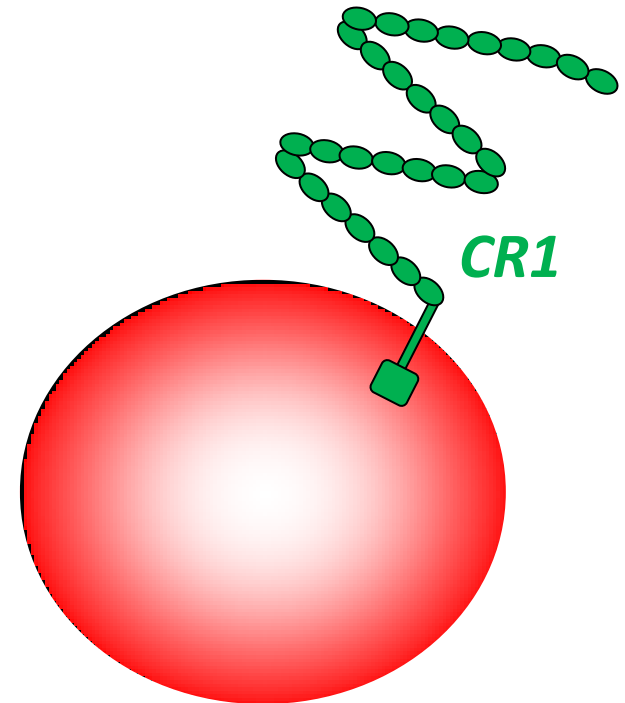


# PNH Pathophysiologie

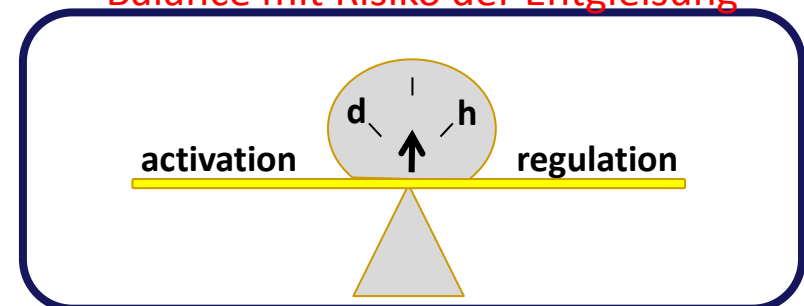
**gesund**



**PNH**

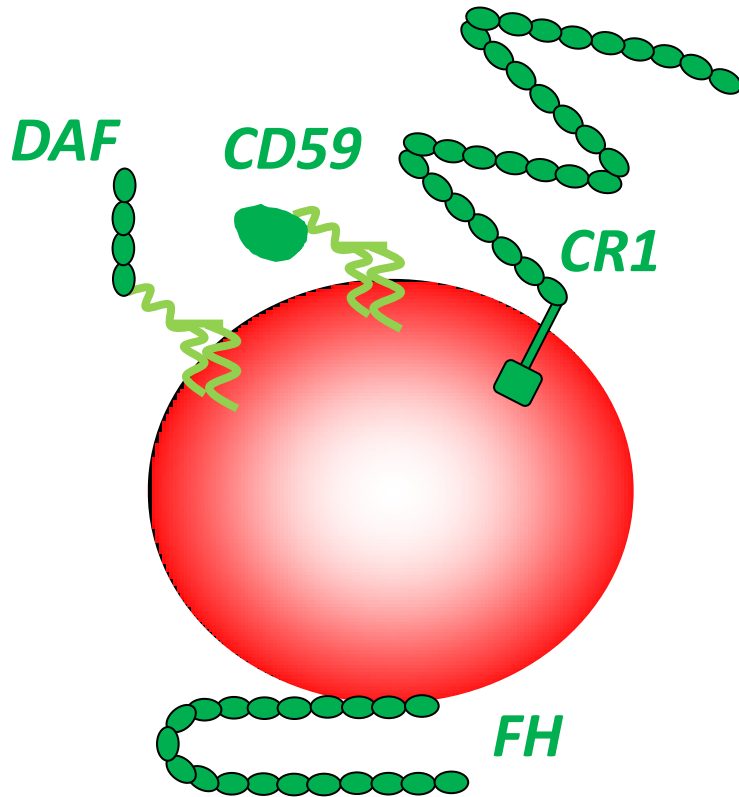


**Balance mit Risiko der Entgleisung**

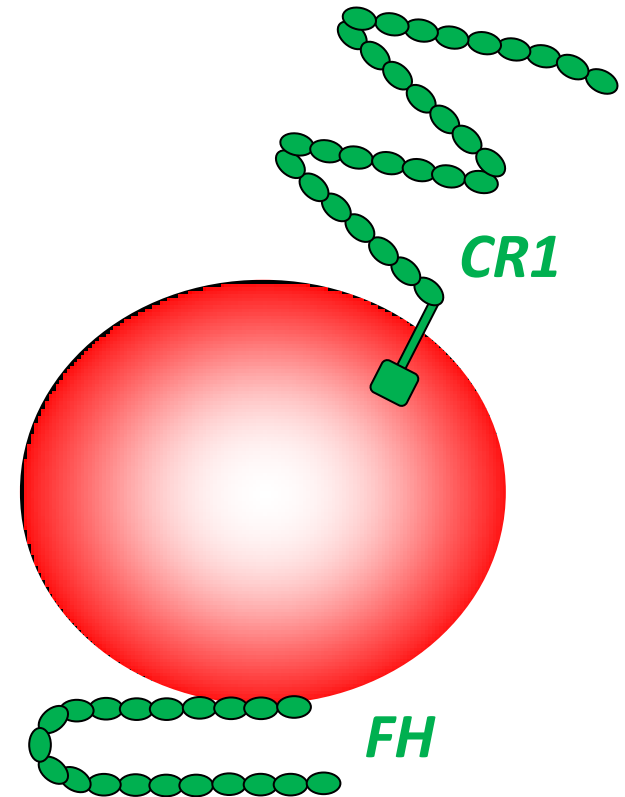


# PNH Pathophysiologie

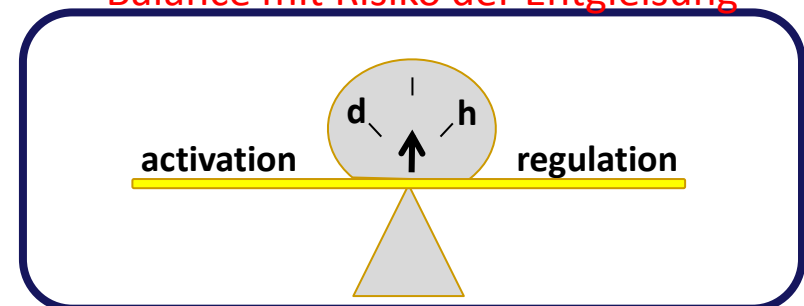
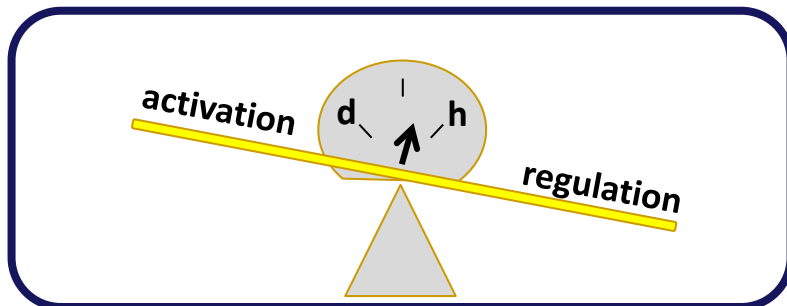
**gesund**



**PNH**

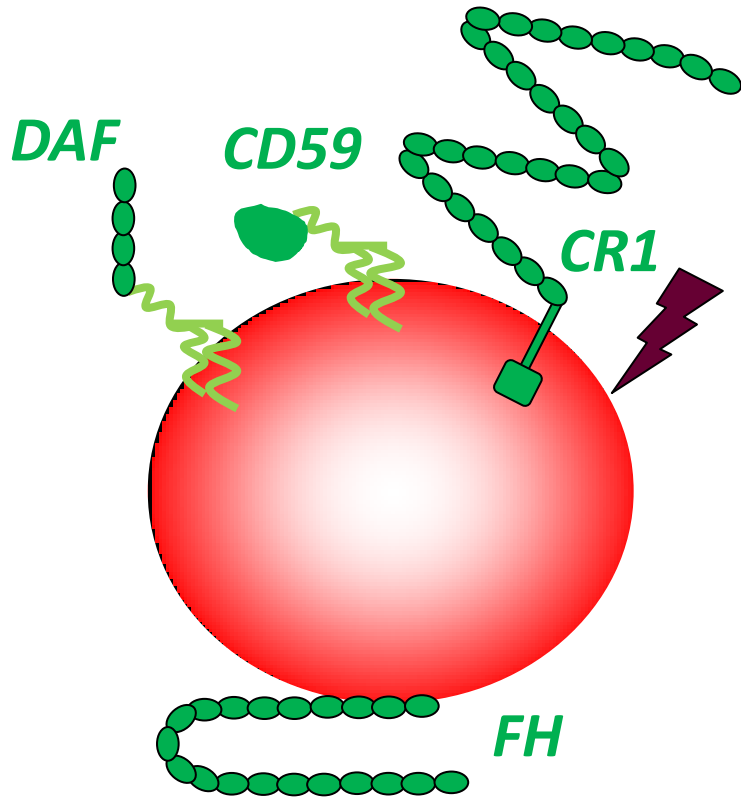


Balance mit Risiko der Entgleisung



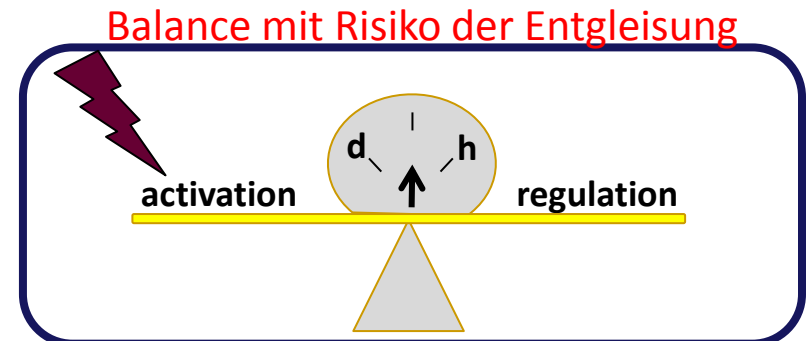
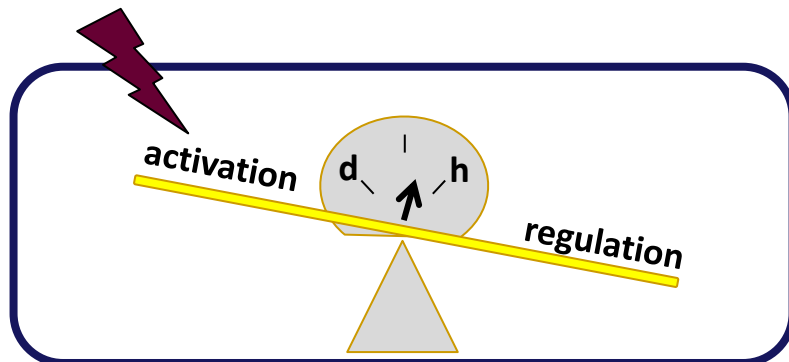
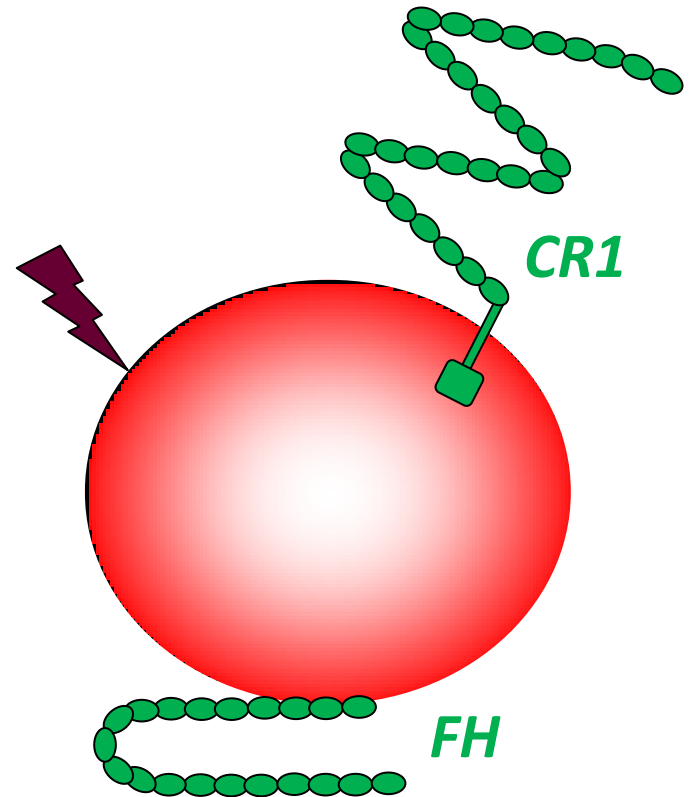
# PNH Pathophysiologie

**gesund**



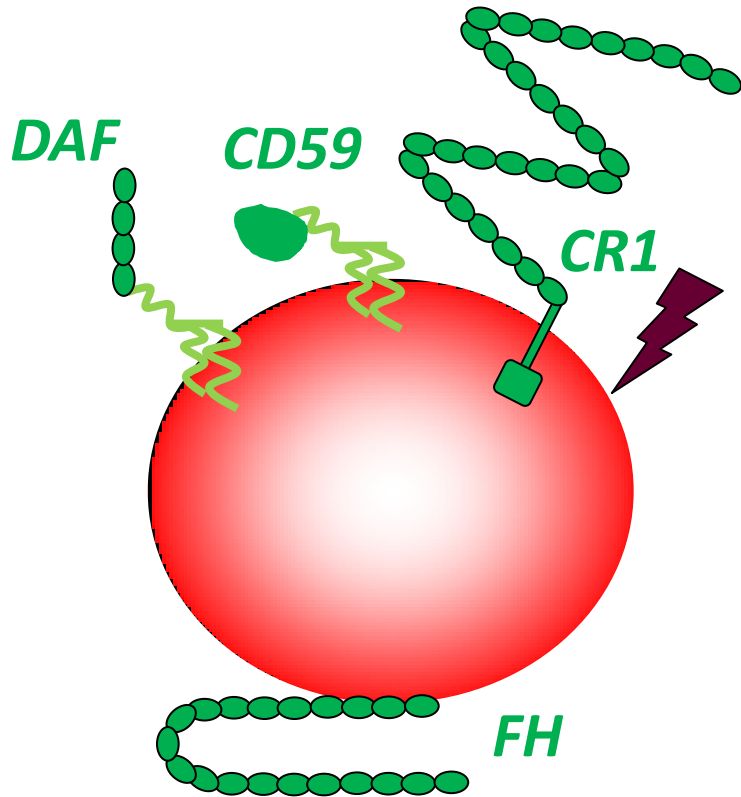
*Auslöser der  
Komplement  
Aktivierung  
(e.g. Infektion,  
Operation)*

**PNH**



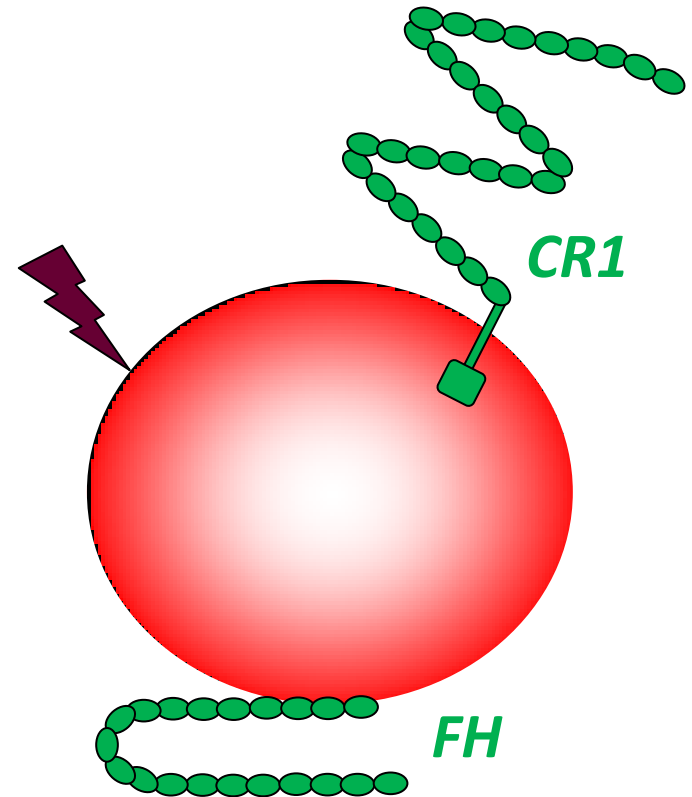
# PNH Pathophysiologie

**gesund**

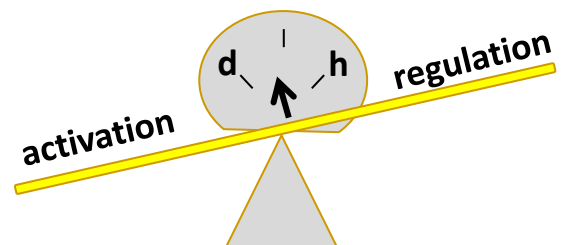
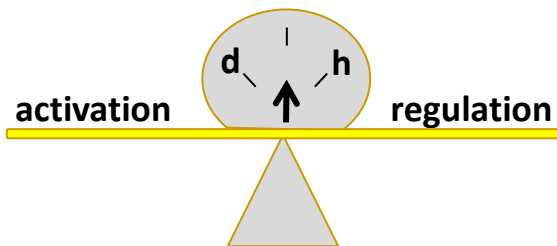


*Auslöser der  
Komplement  
Aktivierung  
(e.g. Infektion,  
Operation)*

**PNH**

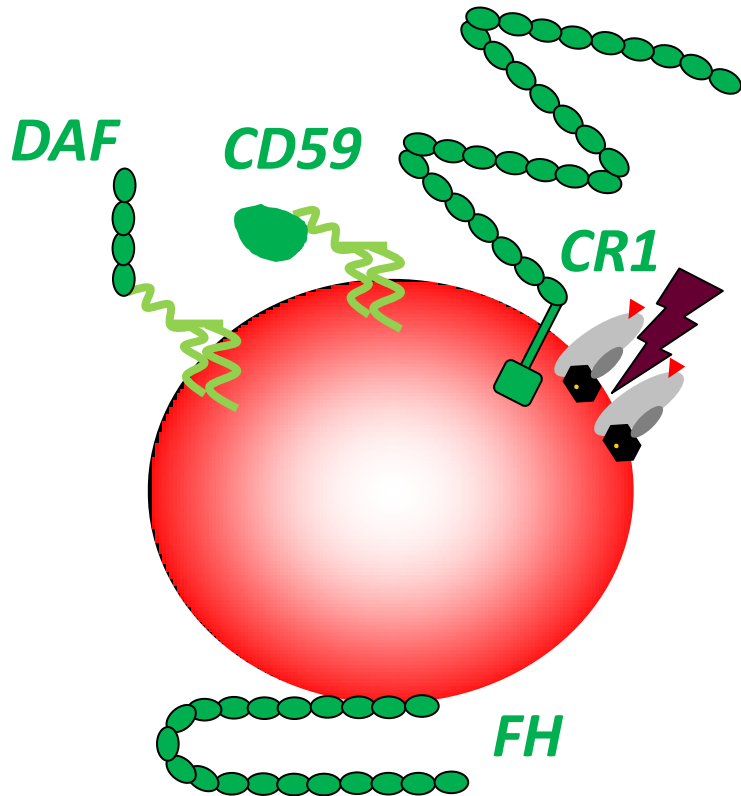


**Balance entgleist**



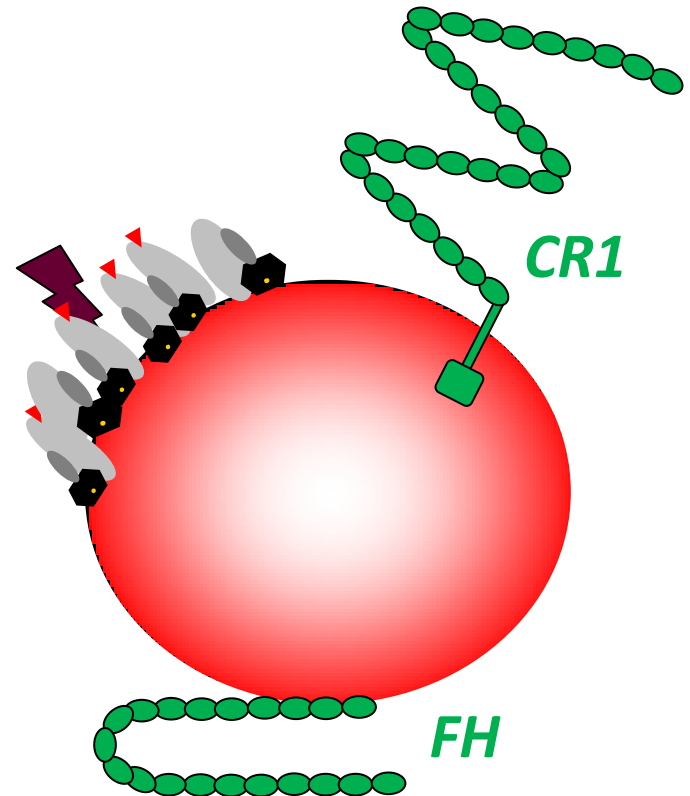
# PNH Pathophysiologie

**gesund**

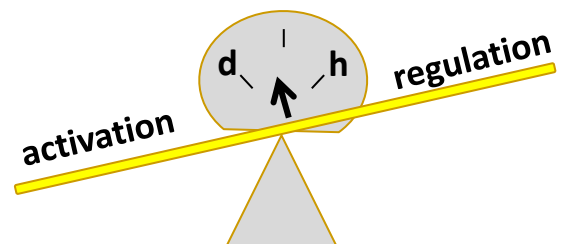
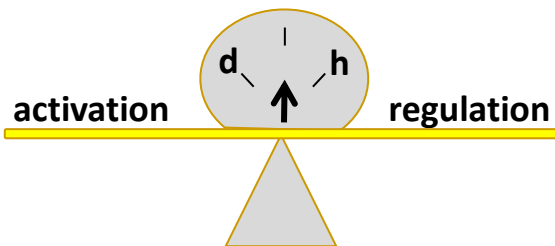


*Auslöser der  
Komplement  
Aktivierung  
(e.g. Infektion,  
Operation)*

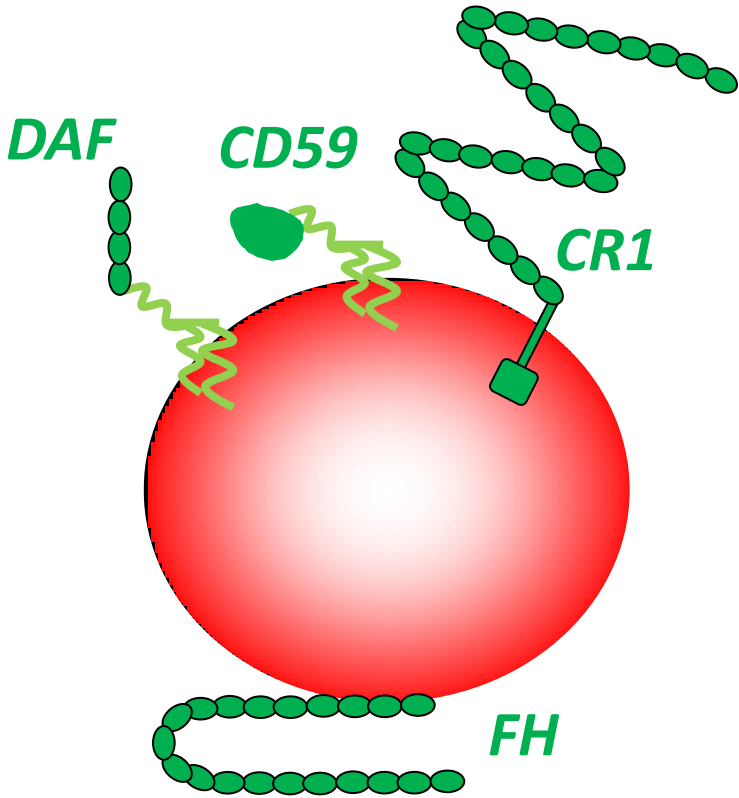
**PNH**



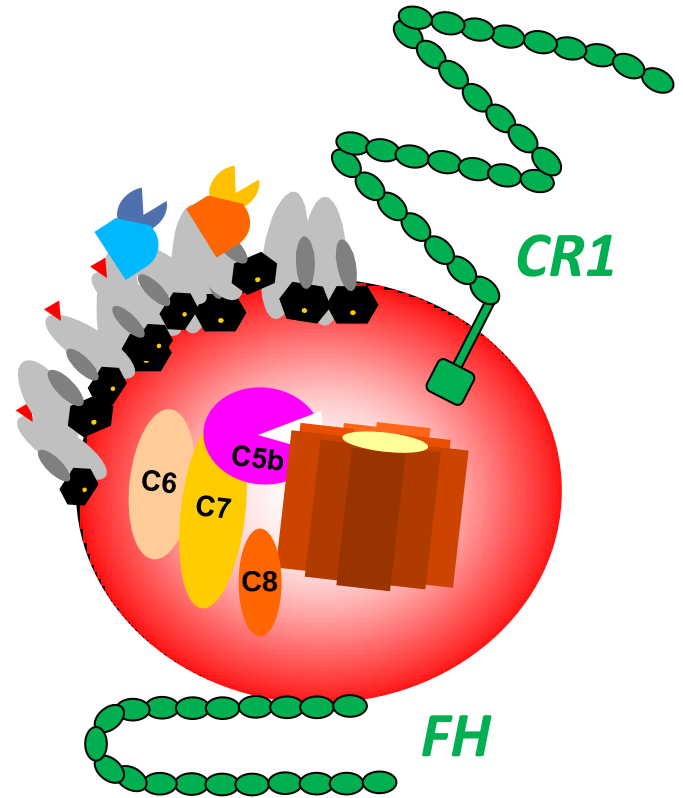
**Balance entgleist**



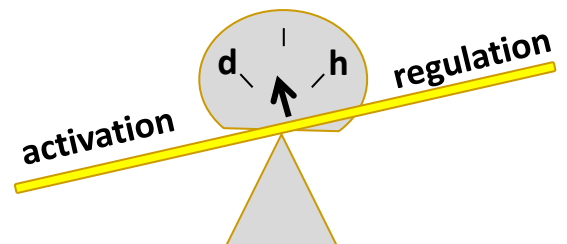
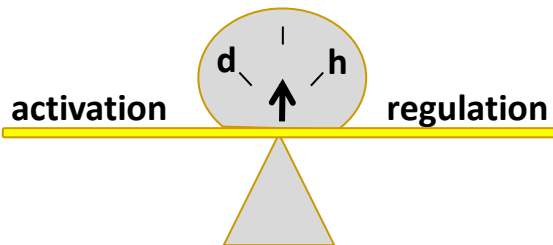
# PNH Pathophysiologie



**Auslöser der  
Komplement  
Aktivierung  
(e.g. Infektion,  
Operation)**

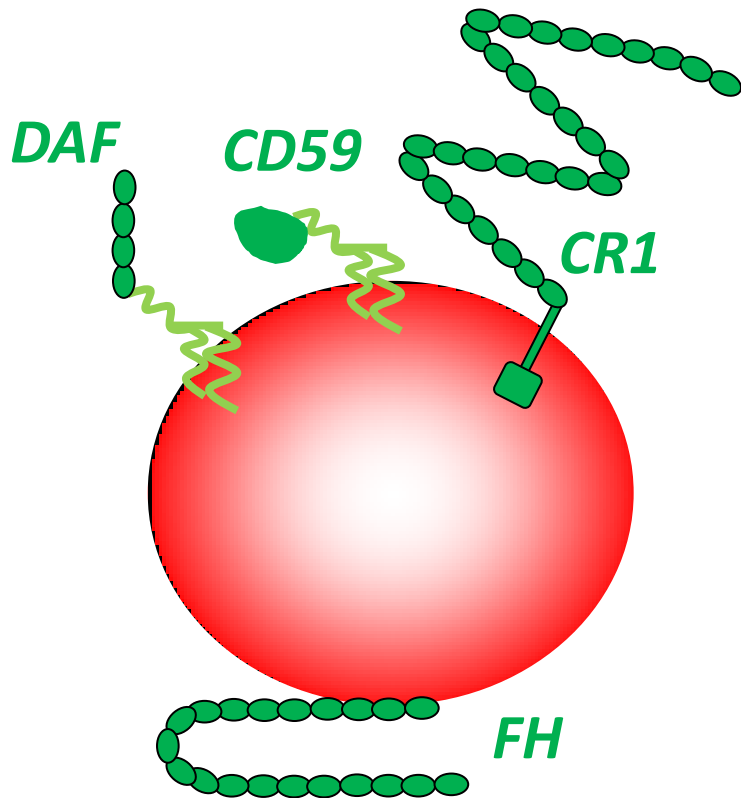


## Balance entgleist



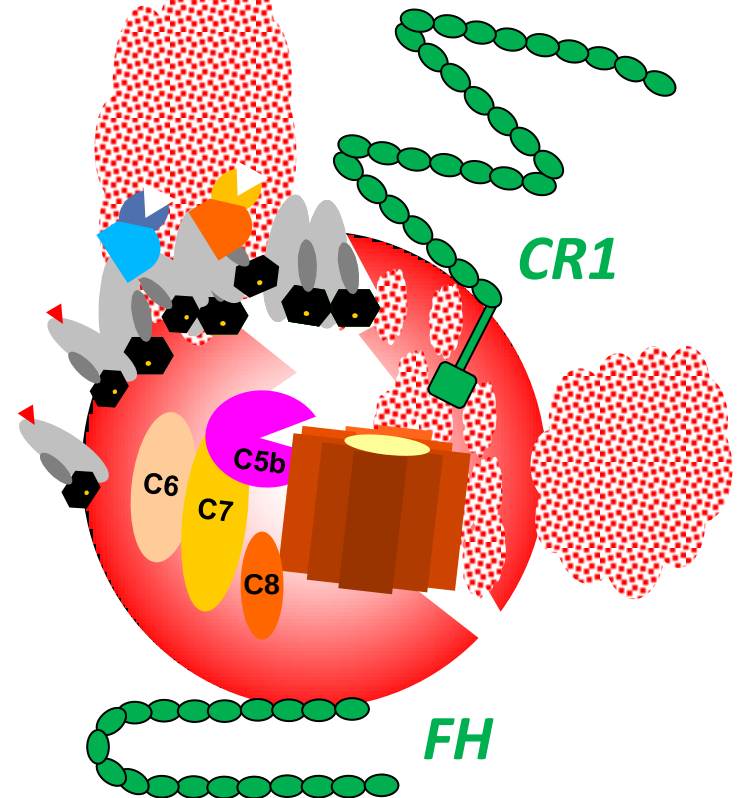
# PNH Pathophysiologie

**gesund**

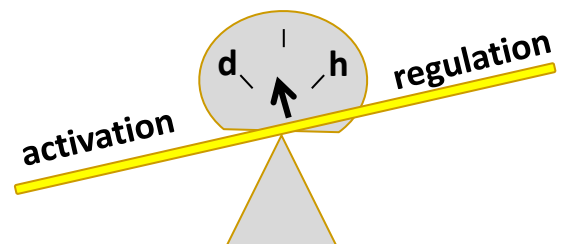
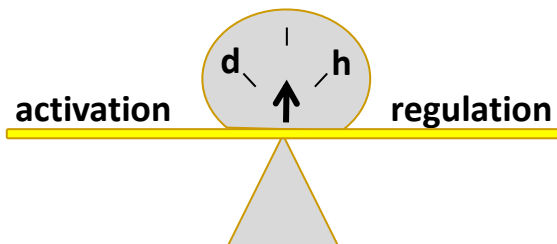


*Auslöser der  
Komplement  
Aktivierung  
(e.g. Infektion,  
Operation)*

**PNH**

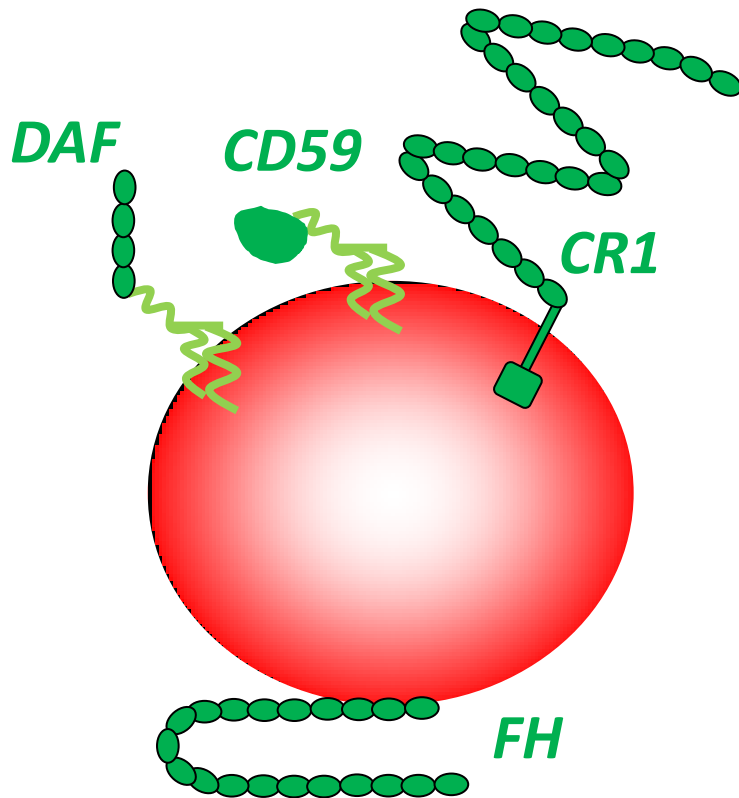


**Balance entgleist**



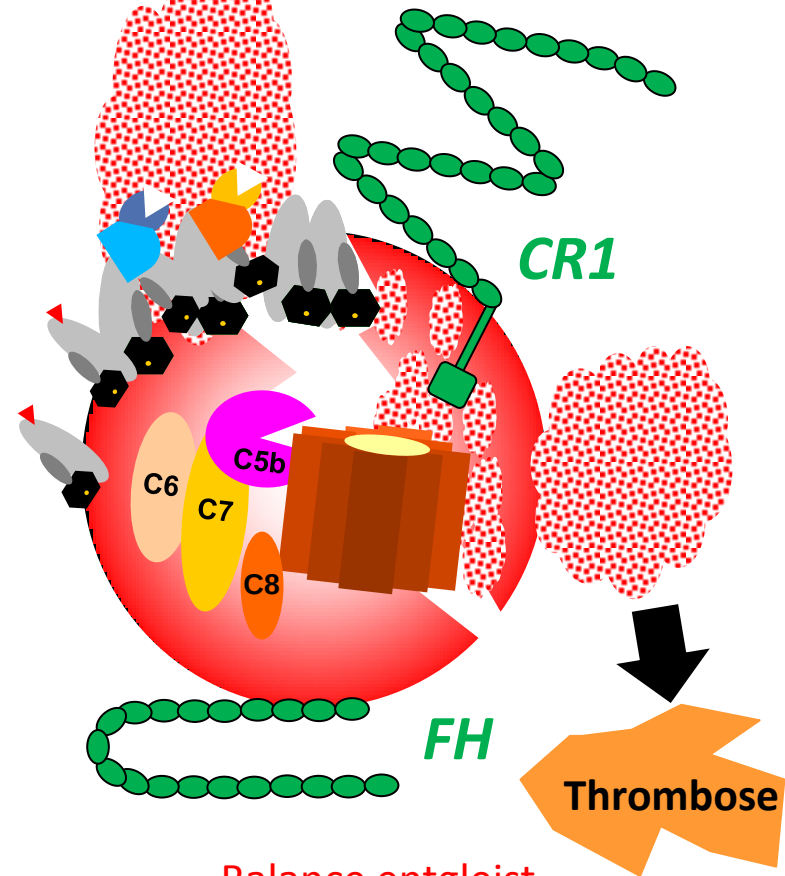
# PNH Pathophysiologie

**gesund**

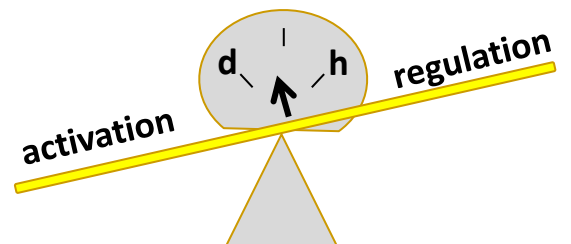
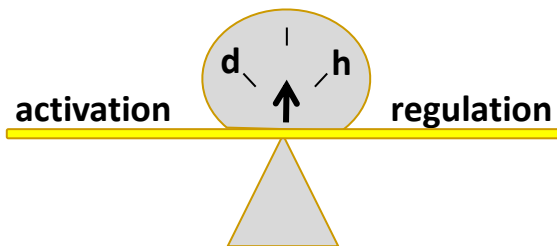


*Auslöser der  
Komplement  
Aktivierung  
(e.g. Infektion,  
Operation)*

**PNH**



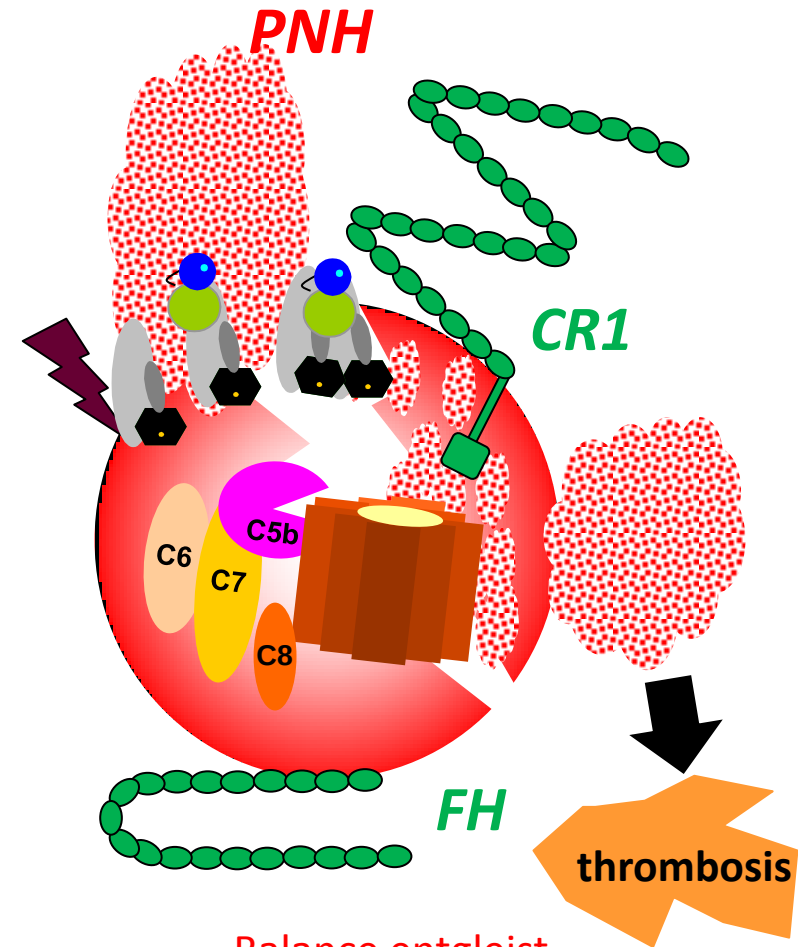
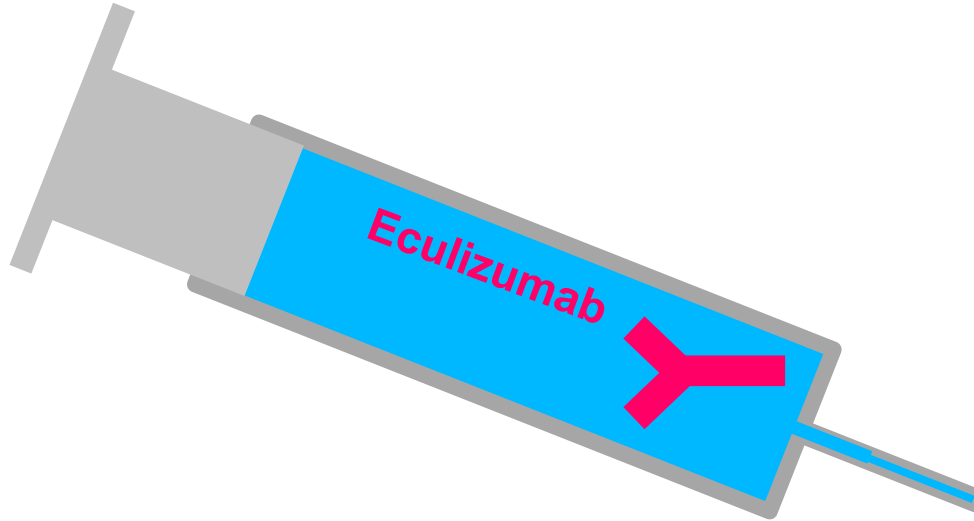
**Balance entgleist**



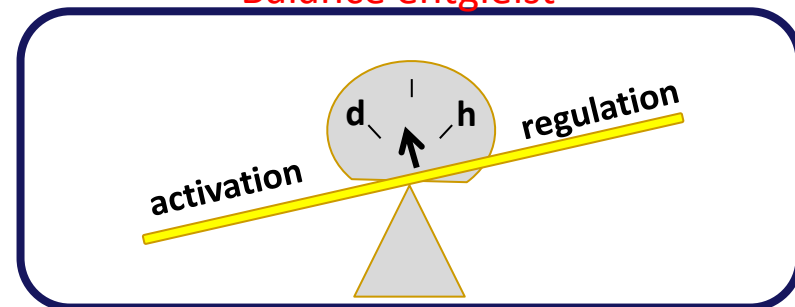
# PNH Therapie (seit 2007)

---

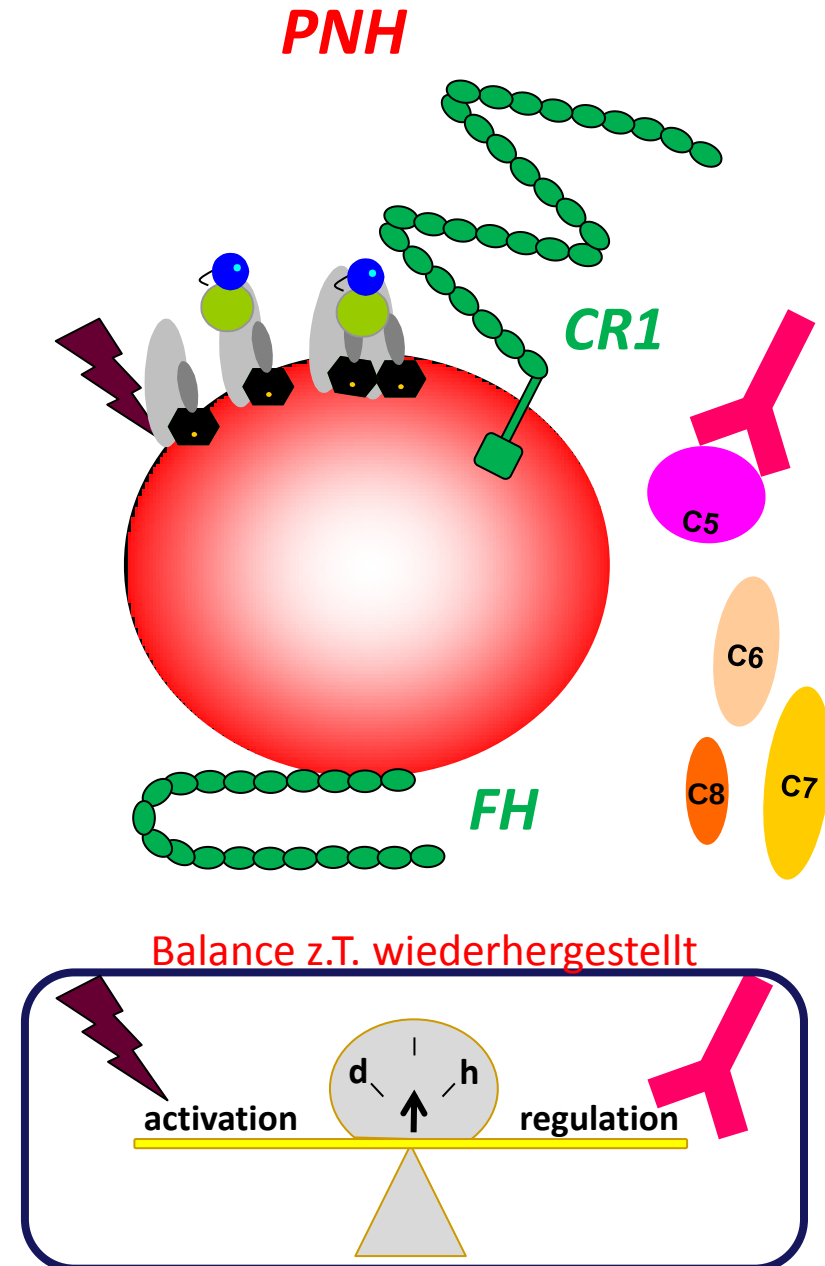
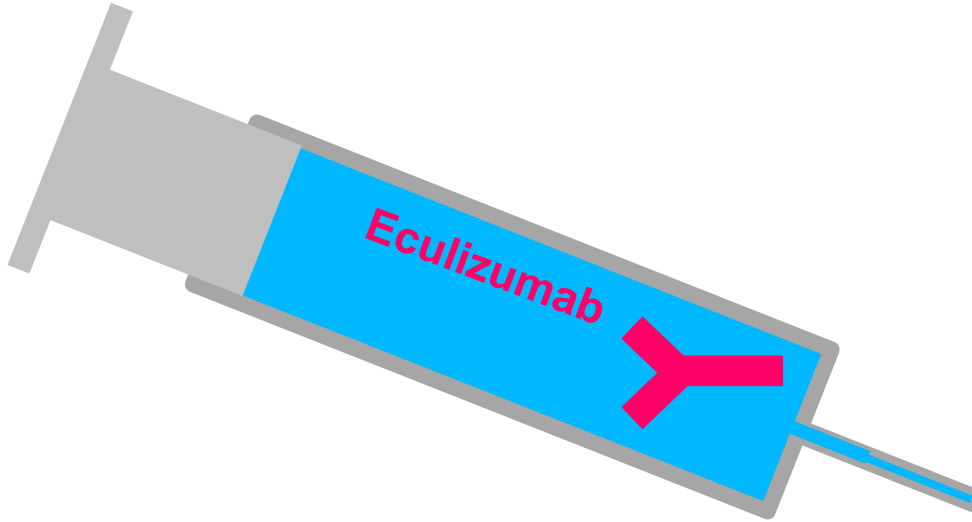
# PNH Therapie (seit 2007)



Balance entgleist



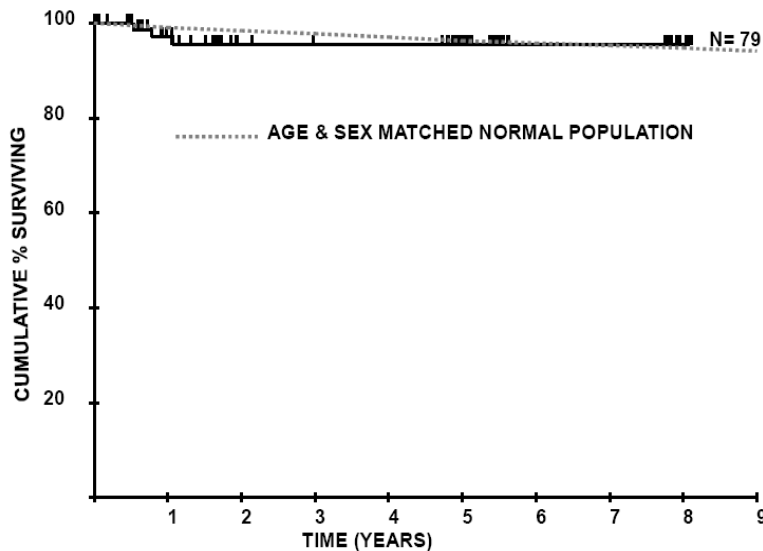
# PNH Therapie (seit 2007)



# PNH – Eine Modellkrankheit

> PNH: erste Indikation von Eculizumab („**first-in-class**“  
*Komplement Inhibitor in der Klinik*)

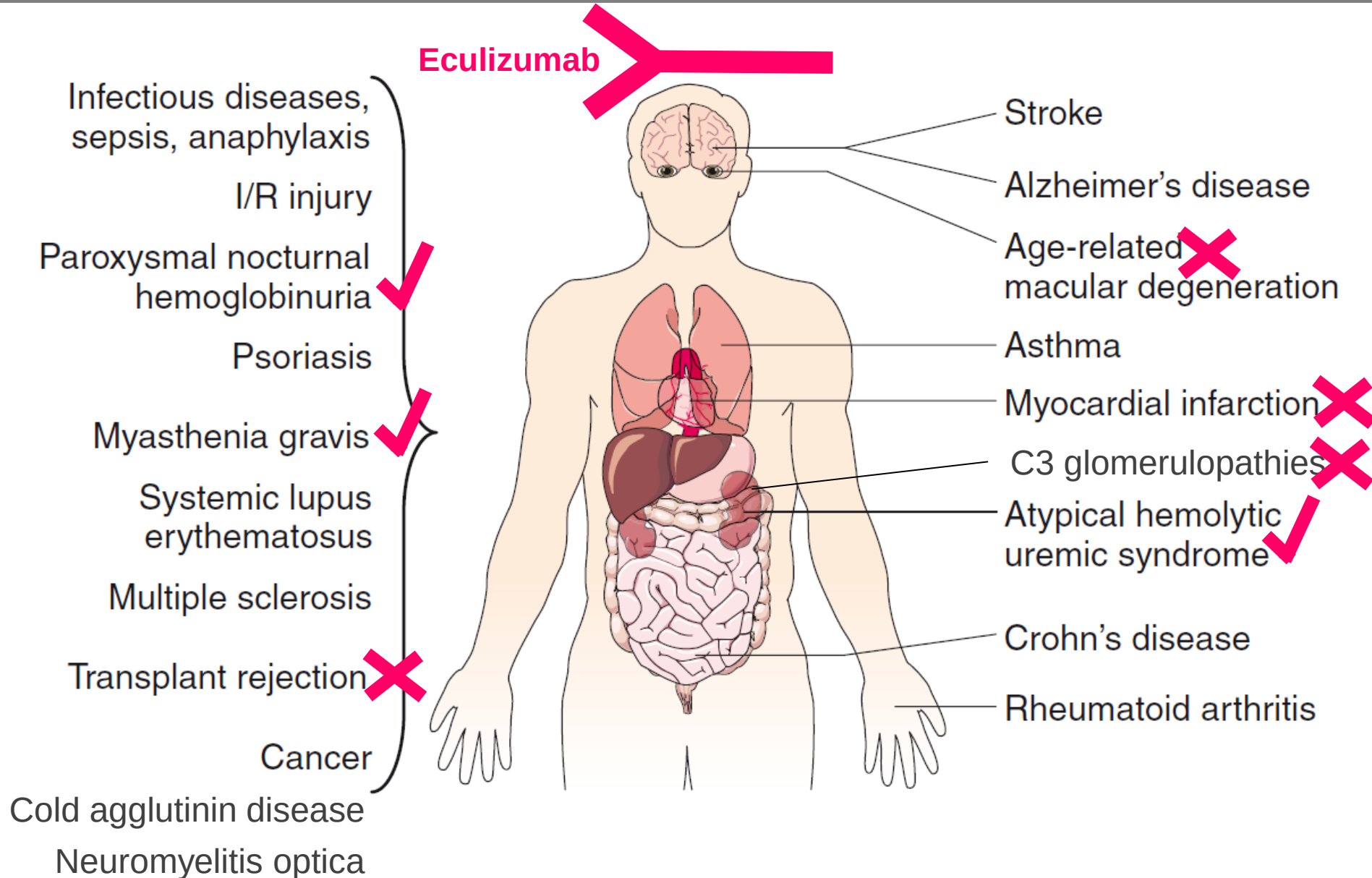
Eculizumab behandelte PNH vs normal population:



> Ex vivo/in vitro Untersuchungen an Patientenzellen  
leicht möglich



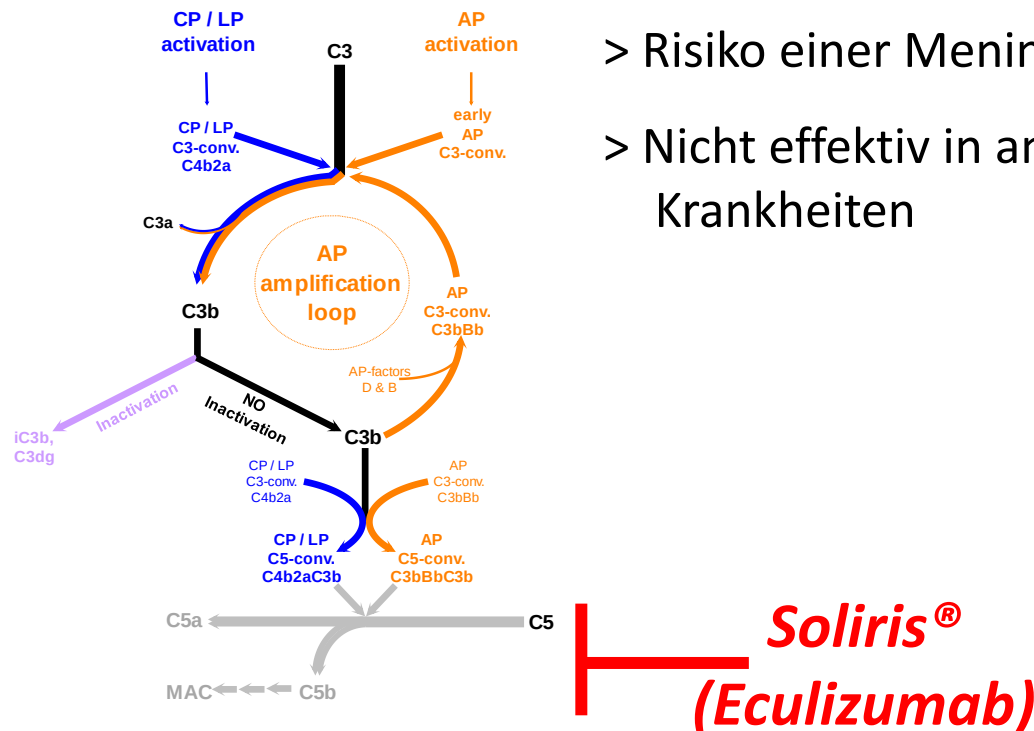
# Eculizumab & Komplement vermittelte Krankheiten



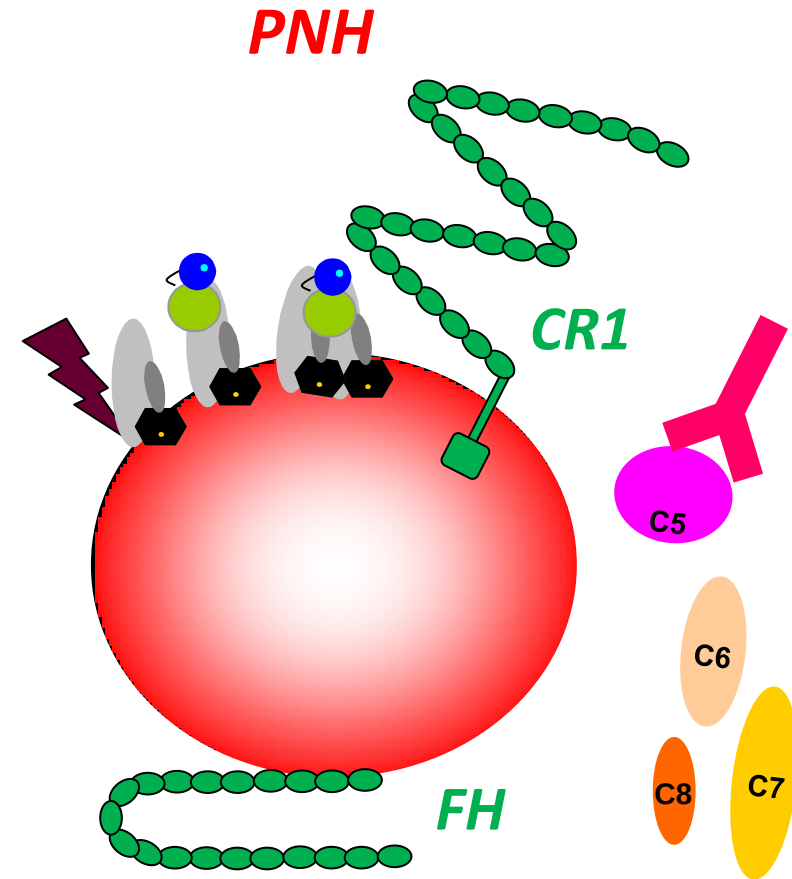
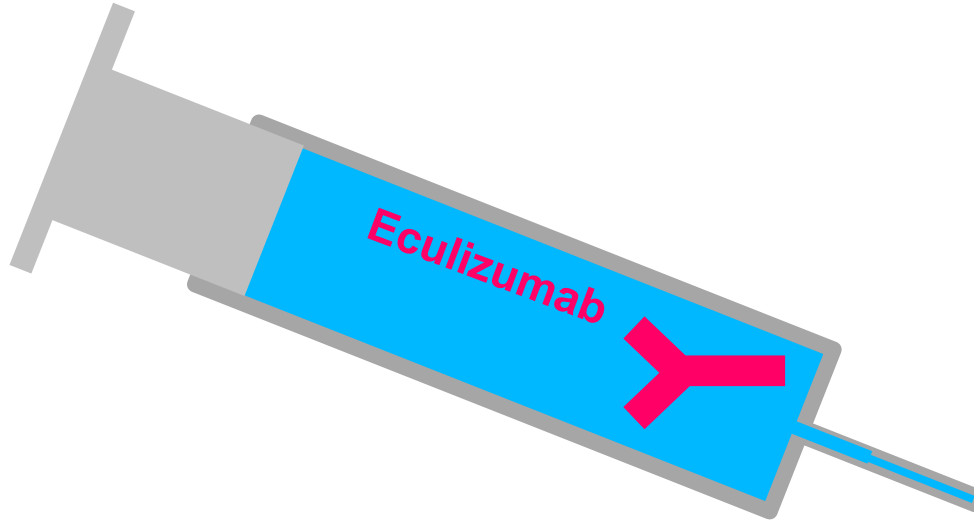
# Warum brauchen wir neue Inhibitoren?



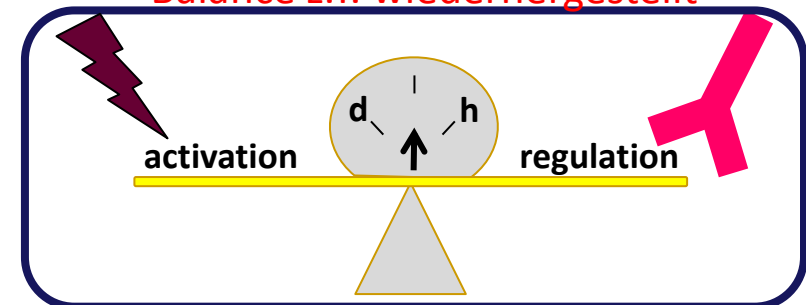
- > SELTEN: Polymorphismus im C5 Gen führt zum nicht-Ansprechen
- > ca. 1/3 aller PNH Patienten spricht nicht **voll** auf Eculizumabtherapie an (Transfusionsabhängigkeit bleibt)
- > Kosten: Jahrestherapiekosten von ca. 400 000 Euro pro Jahr)
- > Risiko einer Meningokokkeninfektion (trotz Impfung)
- > Nicht effektiv in anderen Komplement-vermittelten Krankheiten



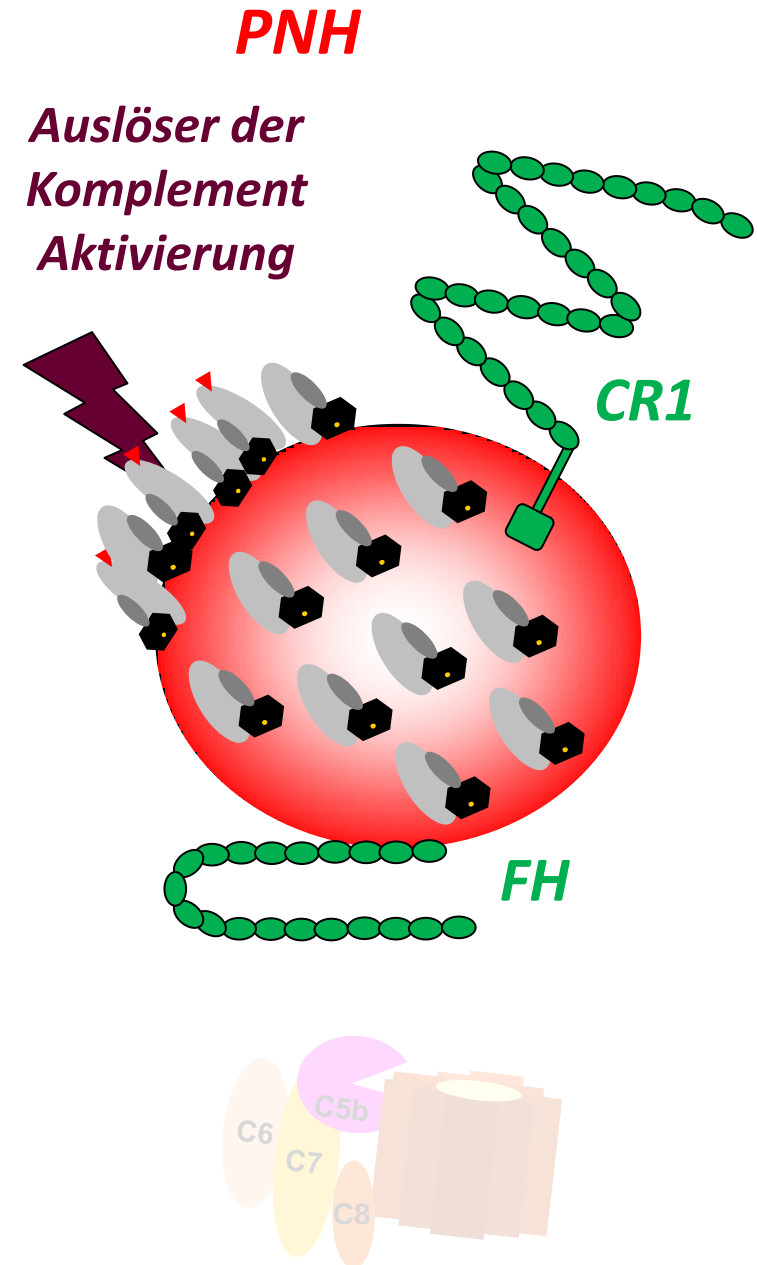
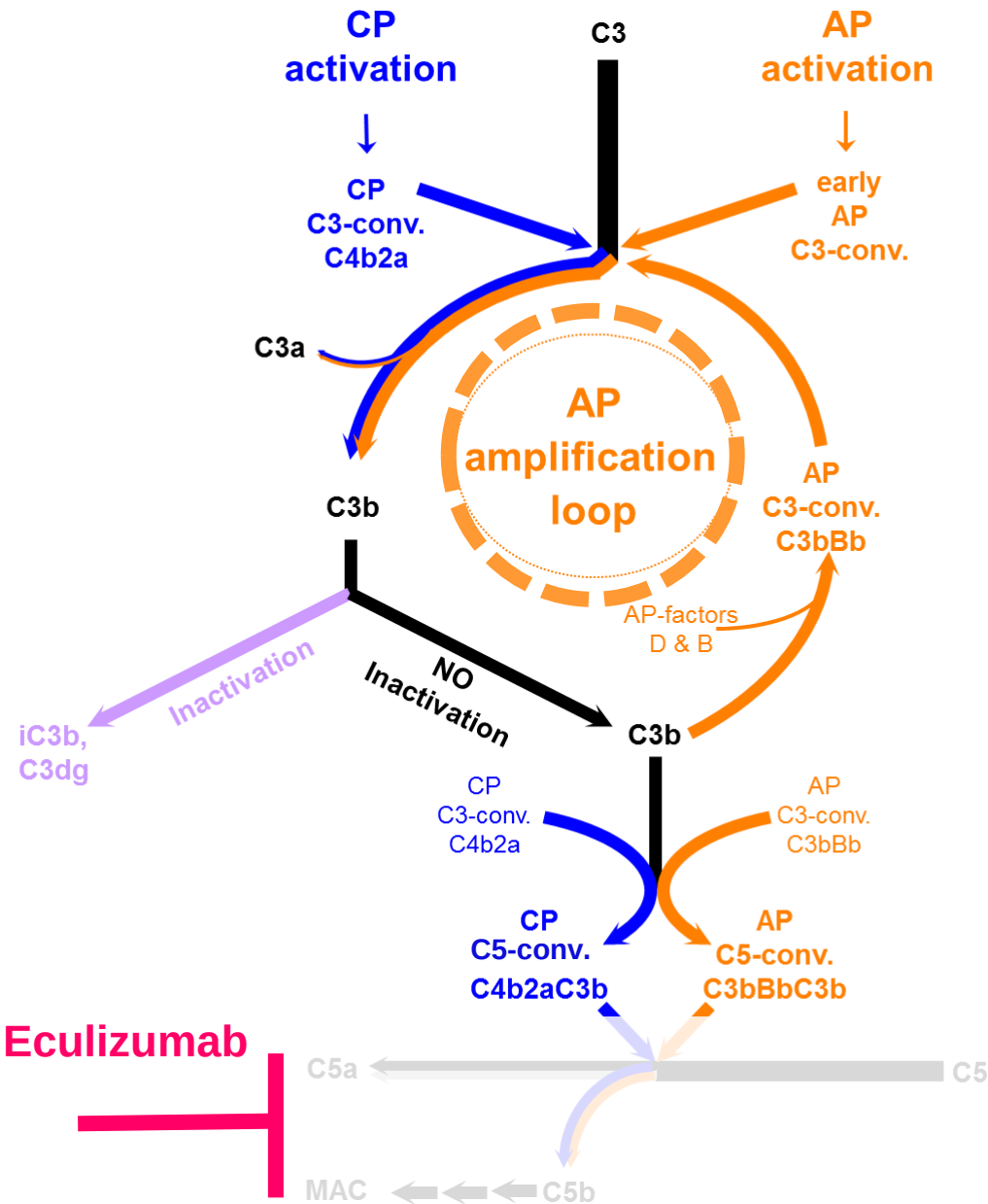
# Eculizumab verhindert intravaskuläre Hämolyse



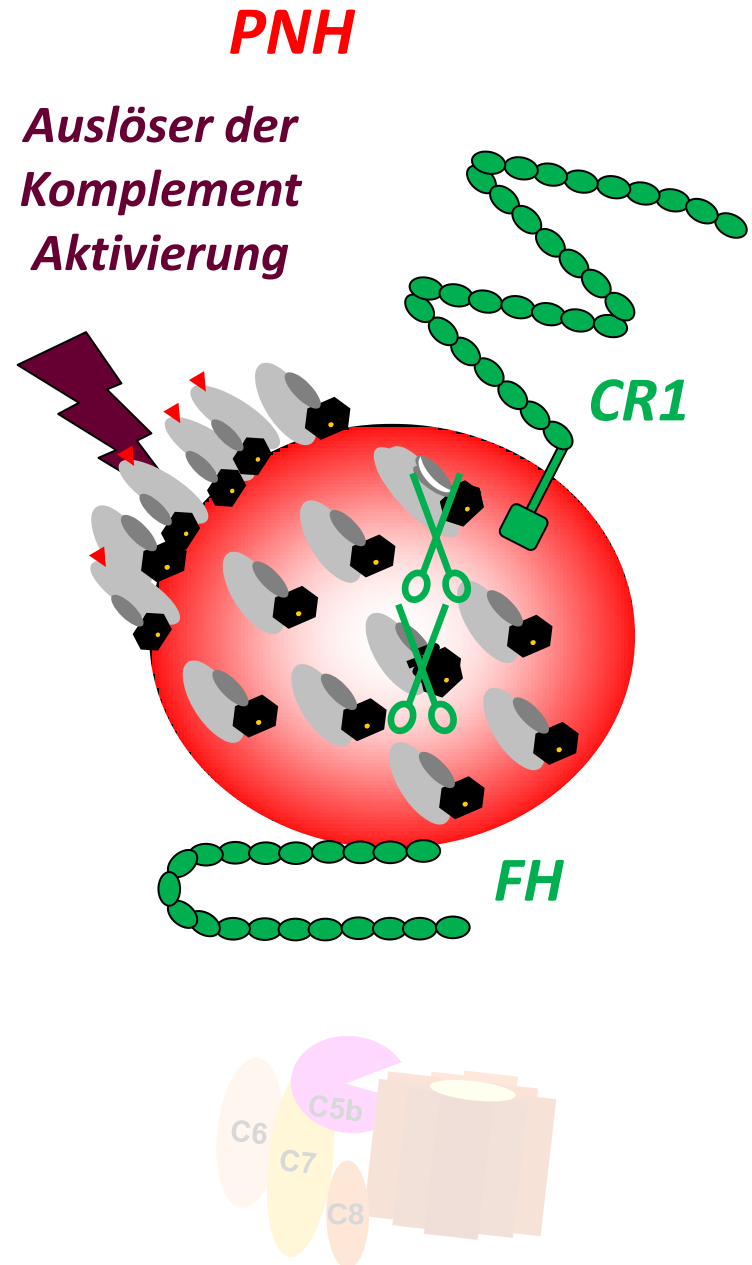
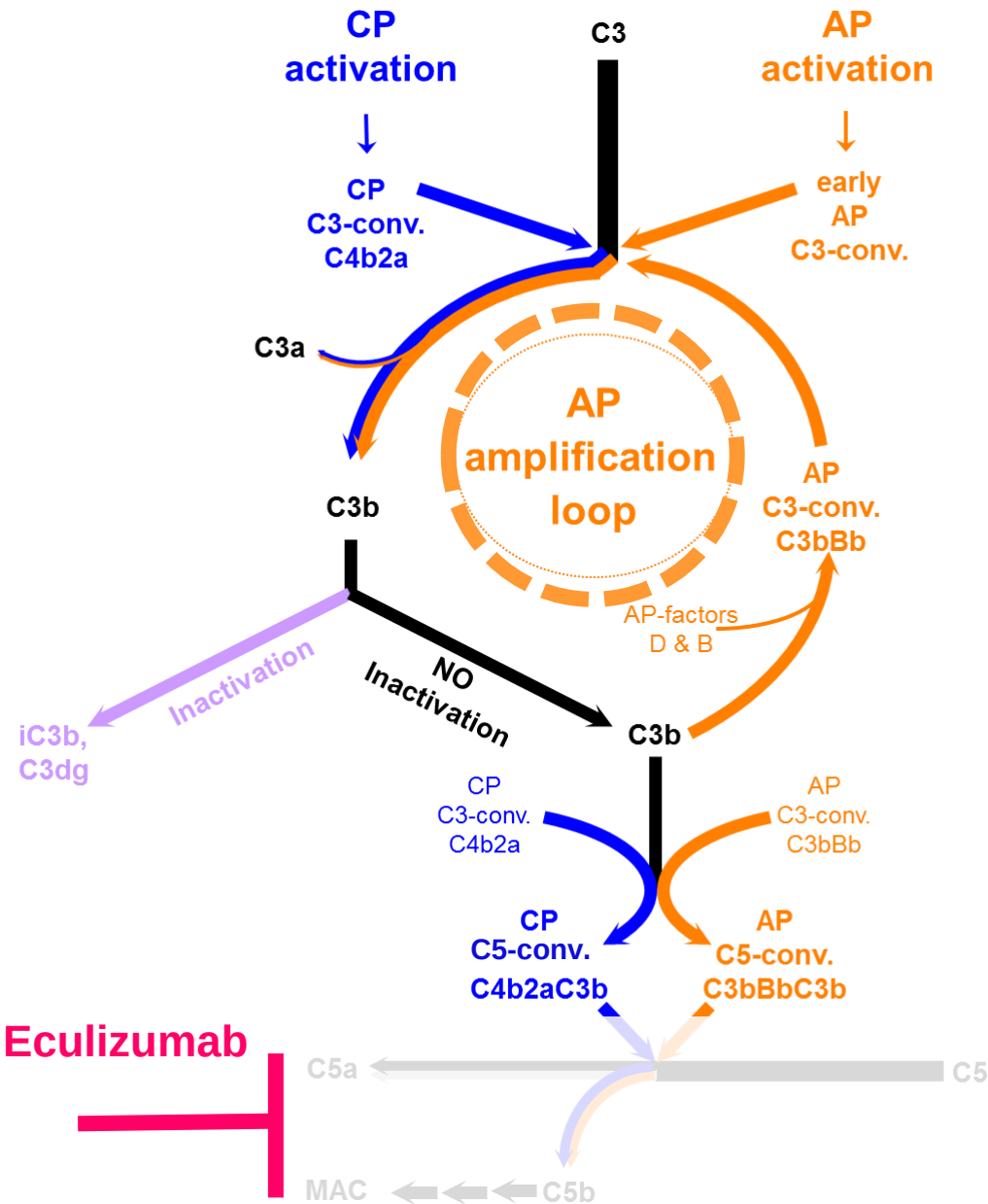
Balance z.T. wiederhergestellt



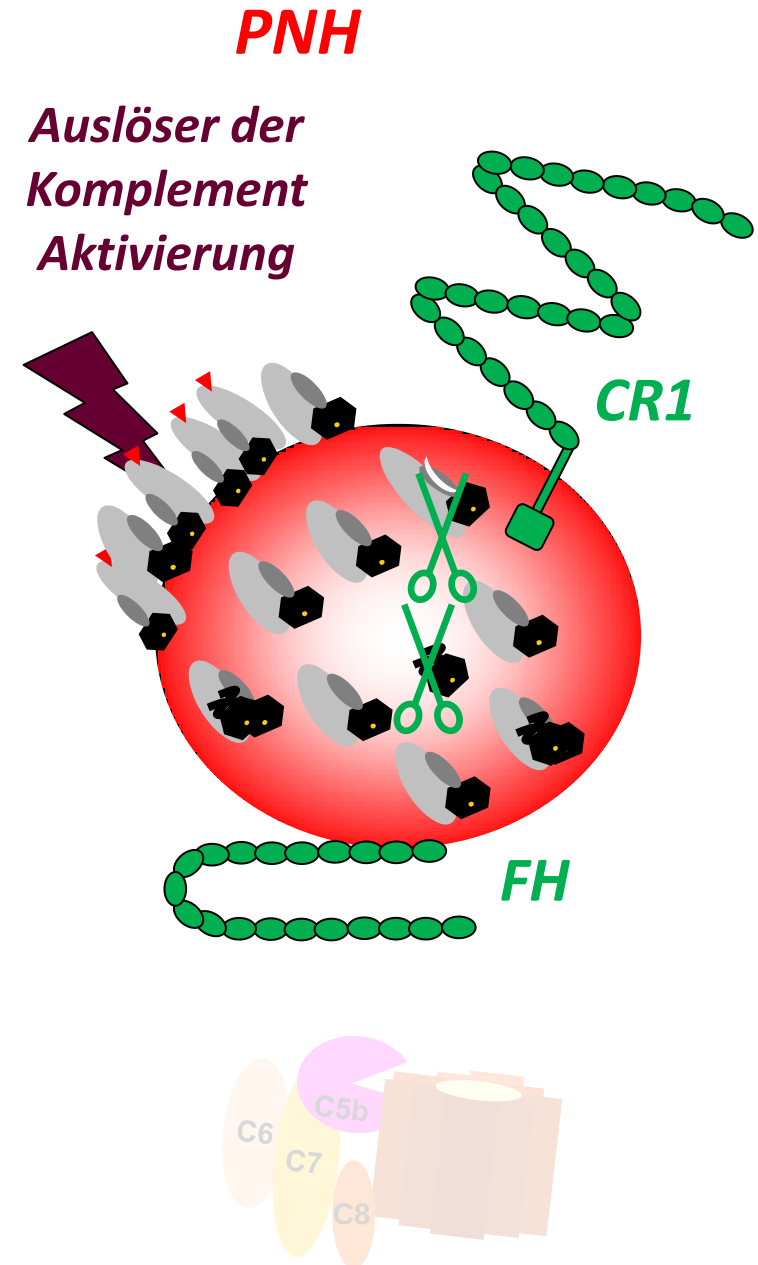
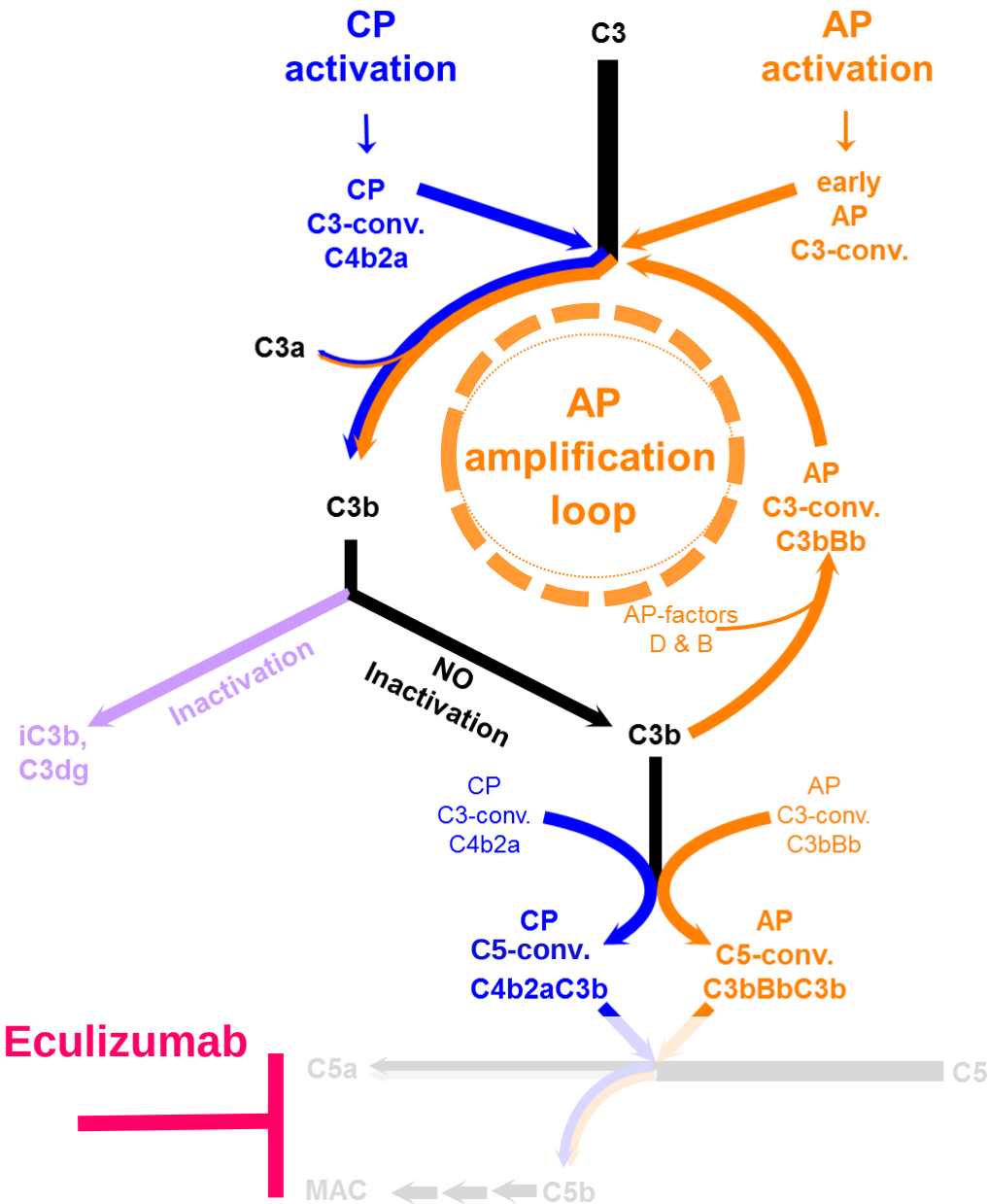
# Eculizumab: Proximale Kaskade immer noch aktiv



## Eculizumab: Proximale Kaskade immer noch aktiv

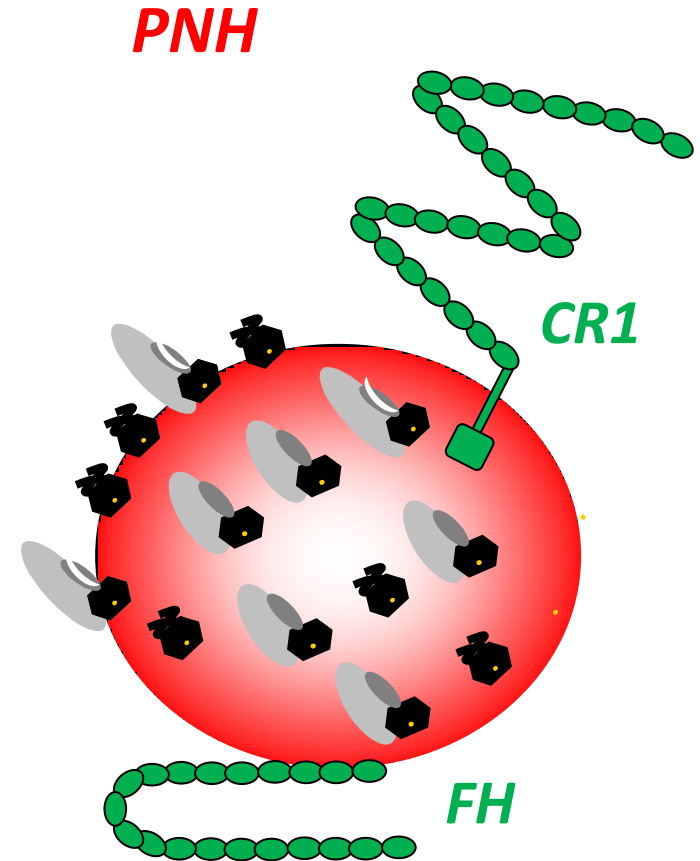
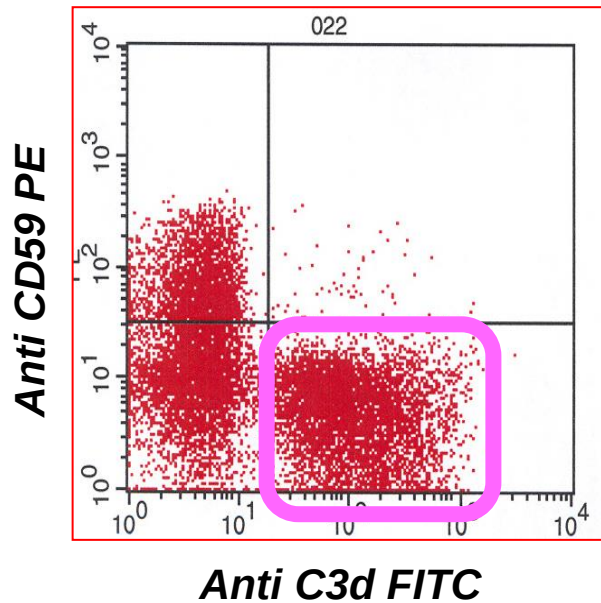


# Eculizumab: Proximale Kaskade immer noch aktiv

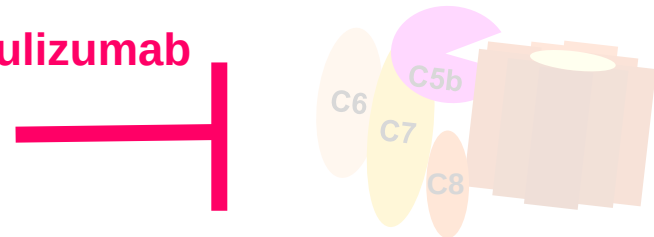


## Aktive proximale Kaskade unter Eculizumab kann zur extravaskulären Hämolyse führen

## RBCs from eculizumab treated PNH patients



# Eculizumab

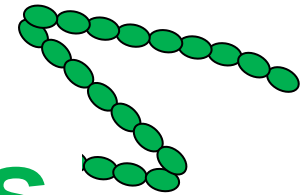
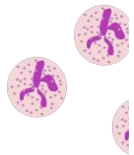


Risitano et al, Blood 2009  
Hill et al, Haematologica 2010

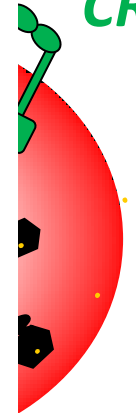
**PNH**

## Chance auf besseres Ansprechen durch neue Komplement- Inhibitoren?

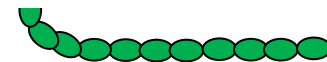
Fresszel



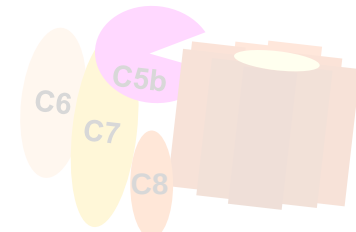
CR1



C5b



**Eculizumab**



**Danke für Ihre  
Aufmerksamkeit!**





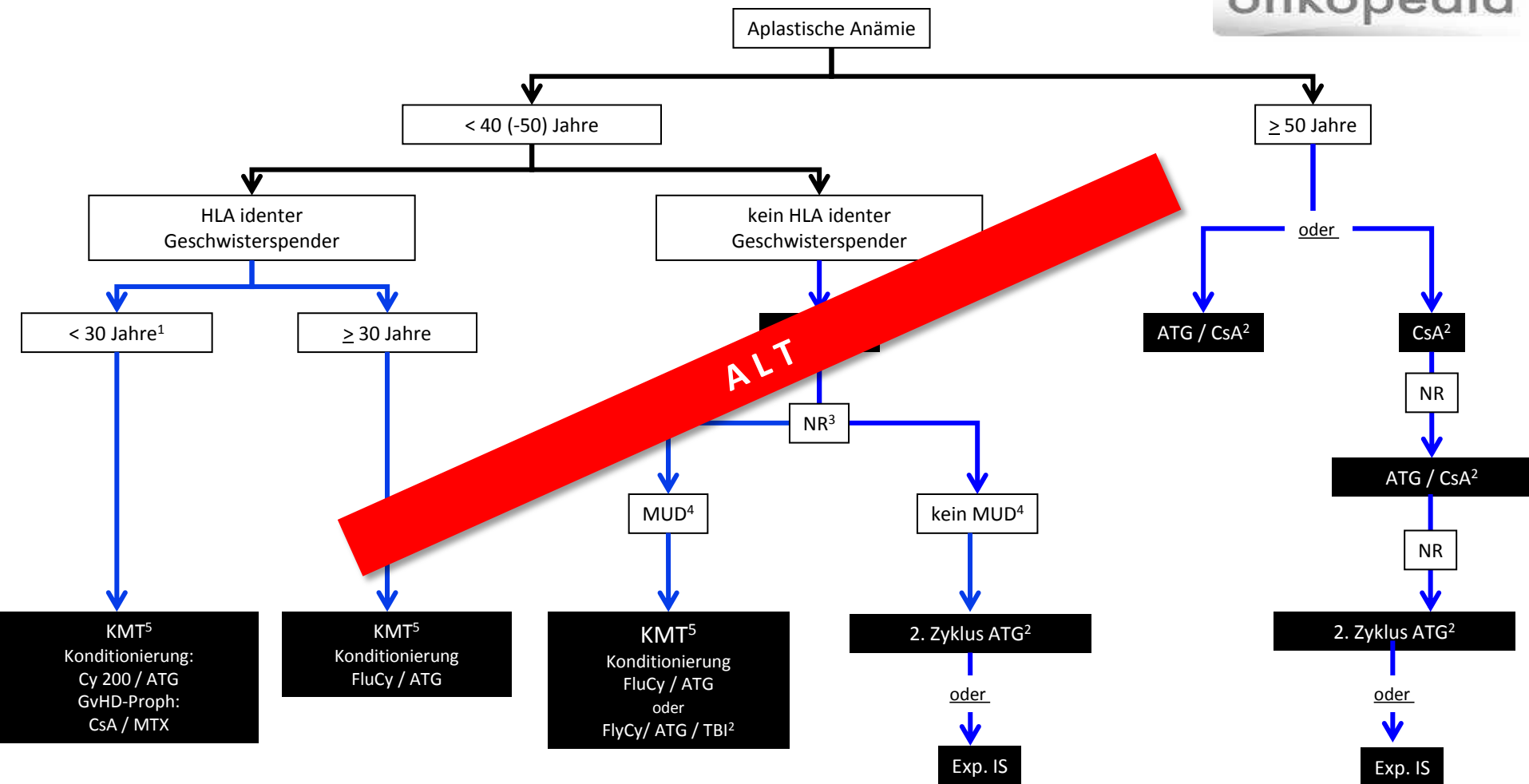
# **Aplastische Anämie – Und jetzt?**

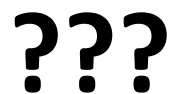
## **Therapieempfehlungen entsprechend der DGHO-Leitlinie**

(Stand August 2018)

Patiententag 11.05.2019 Ulm

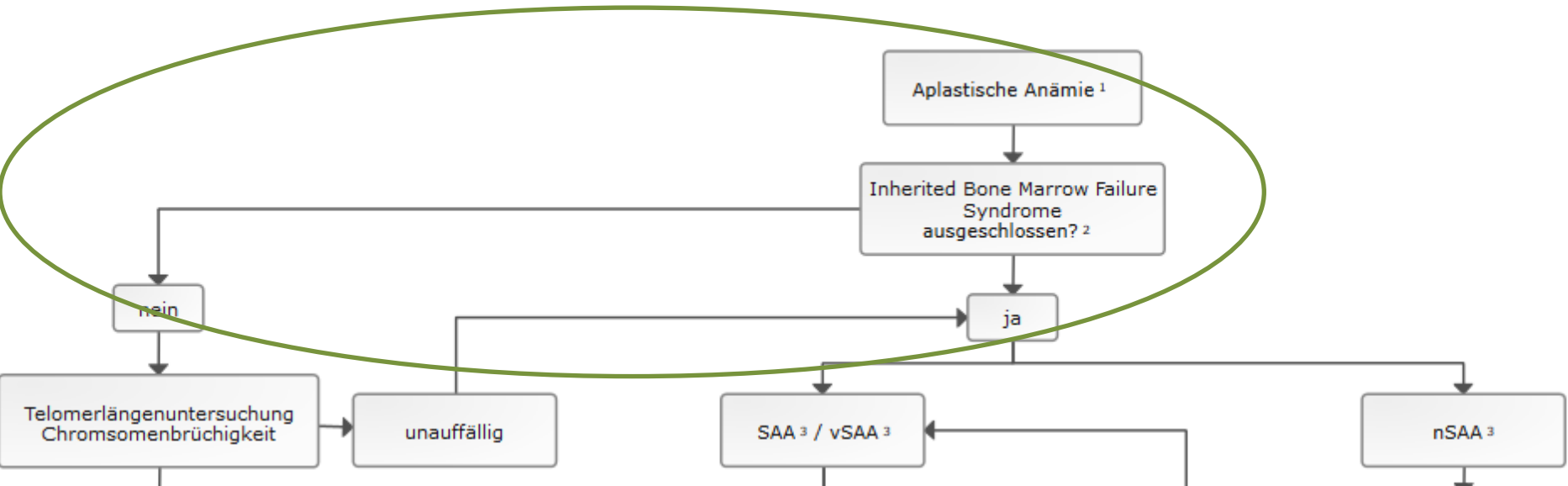
Sixten Körper



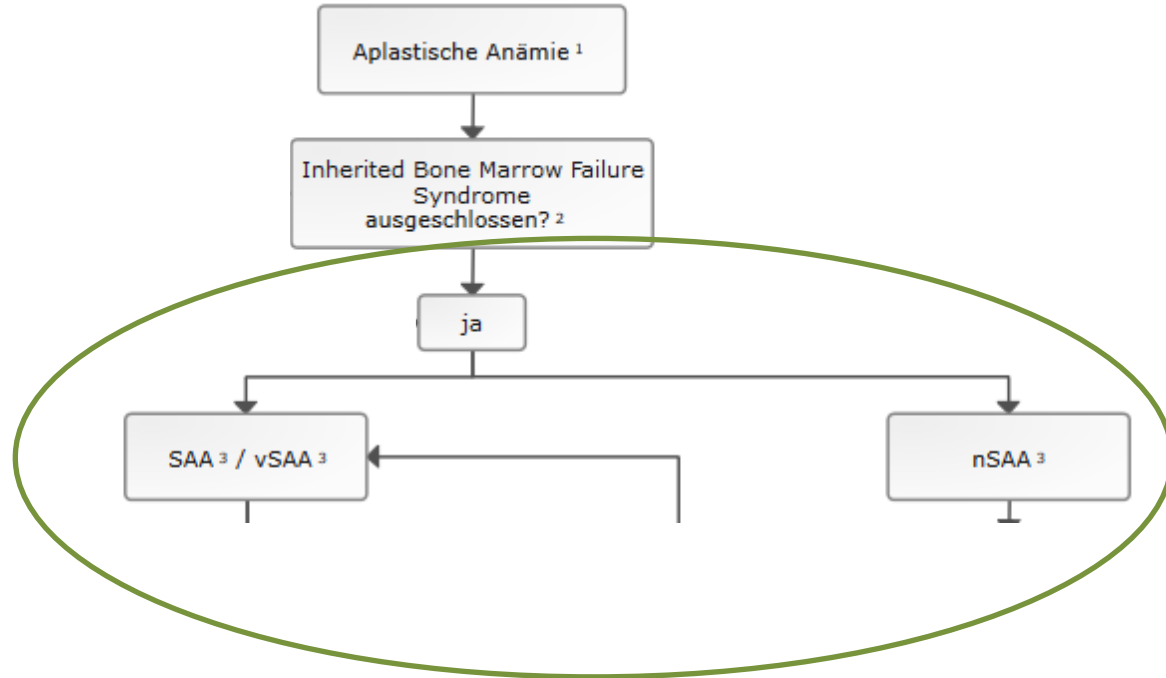




# Liegt eine erworbene oder eine angeborene Form des Knochenmarkversagens vor?



# Klassifikation: welcher Schweregrad liegt vor?



# Klassifikation der Aplastischen Anämie

zwei von drei Kriterien müssen erfüllt sein

|                          | nSAA     | SAA <sup>1</sup> | vSAA <sup>1</sup>     |
|--------------------------|----------|------------------|-----------------------|
| neutrophile Granulozyten | <1.0 G/L | <0.5 G/L         | <0.2 G/L <sup>2</sup> |
| Thrombozyten             | <50 G/L  | <20 G/L          | <20 G/L               |
| Retikulozyten            | <20 G/L  | <20 G/L          | <20 G/L               |

nSAA = nicht schwere (moderate) Aplastische Anämie / non severe Aplastic Anemia

SAA = schwere Aplastische Anämie / severe Aplastic Anemia

vSAA = sehr schwere Aplastische Anämie / very severe Aplastic Anemia

Für SAA und vSAA muss zusätzlich ein hypozelluläres Knochenmark (histologisch ermittelte Zellularität <25%) erfüllt sein, für die nSAA genügt der Nachweis eines hypozellulären Knochenmarks

# Klassifikation der Aplastischen Anämie

zwei von drei Kriterien müssen erfüllt sein

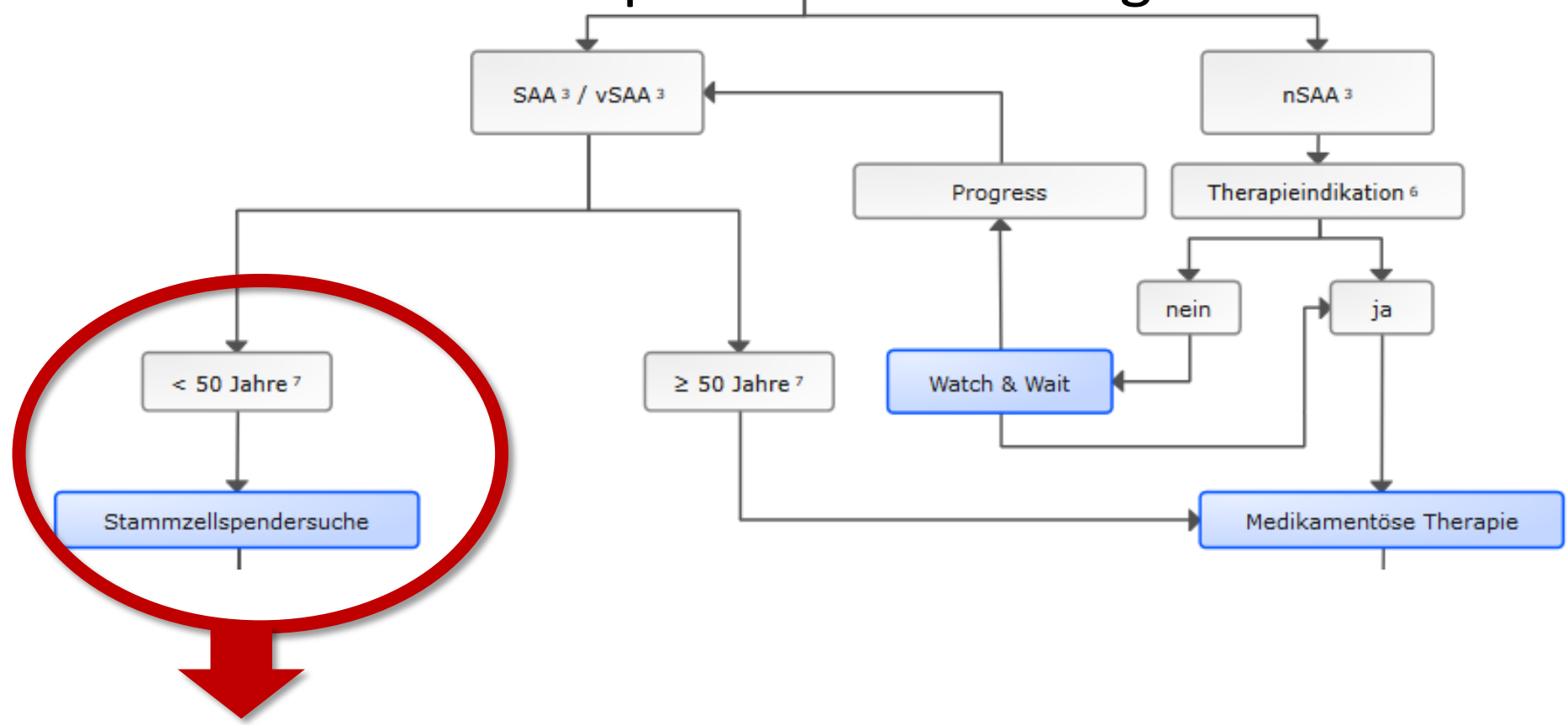
|                          | nSAA     | SAA <sup>1</sup> | vSAA <sup>1</sup> |
|--------------------------|----------|------------------|-------------------|
| neutrophile Granulozyten | <1.0 G/L | <0.5 G/L         | <0.5 G/L          |
| Thrombozyten             | <50 G/L  | <20 G/L          | <20 G/L           |
| Retikulozyten            | <20 G/L  | <20 G/L          | <20 G/L           |

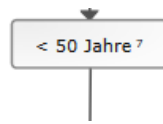
**Risiko Infektion**

**Risiko Blutung**

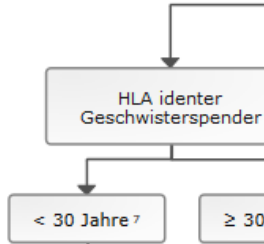
**Intensität Therapie**

# Bei vSAA / SAA ist das Alter für die Auswahl der Therapie von Bedeutung





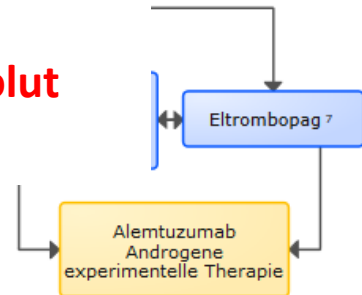
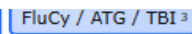
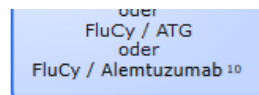
**Das Risiko der Transplantation nimmt mit dem Alter zu !!!**

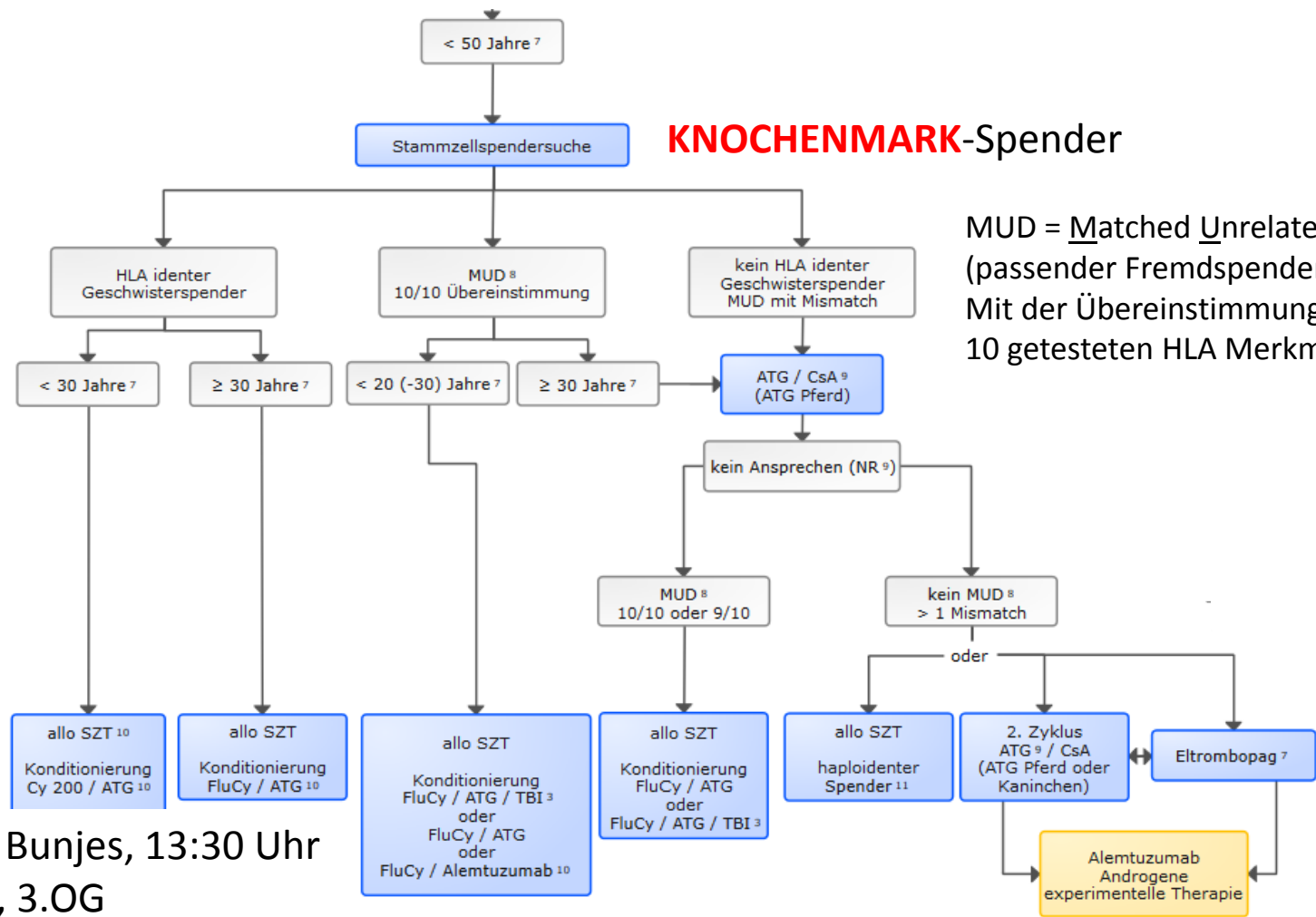


**Die Altersangabe ist eine Orientierung; entscheidend ist das biologische, nicht das chronologische Alter; dies gilt insbesondere auch bei Personen  $\geq 50$  Jahre, die nicht auf die medikamentöse Therapie ansprechen.**



**Eine sorgfältige Indikationsstellung absolut geboten !!!**

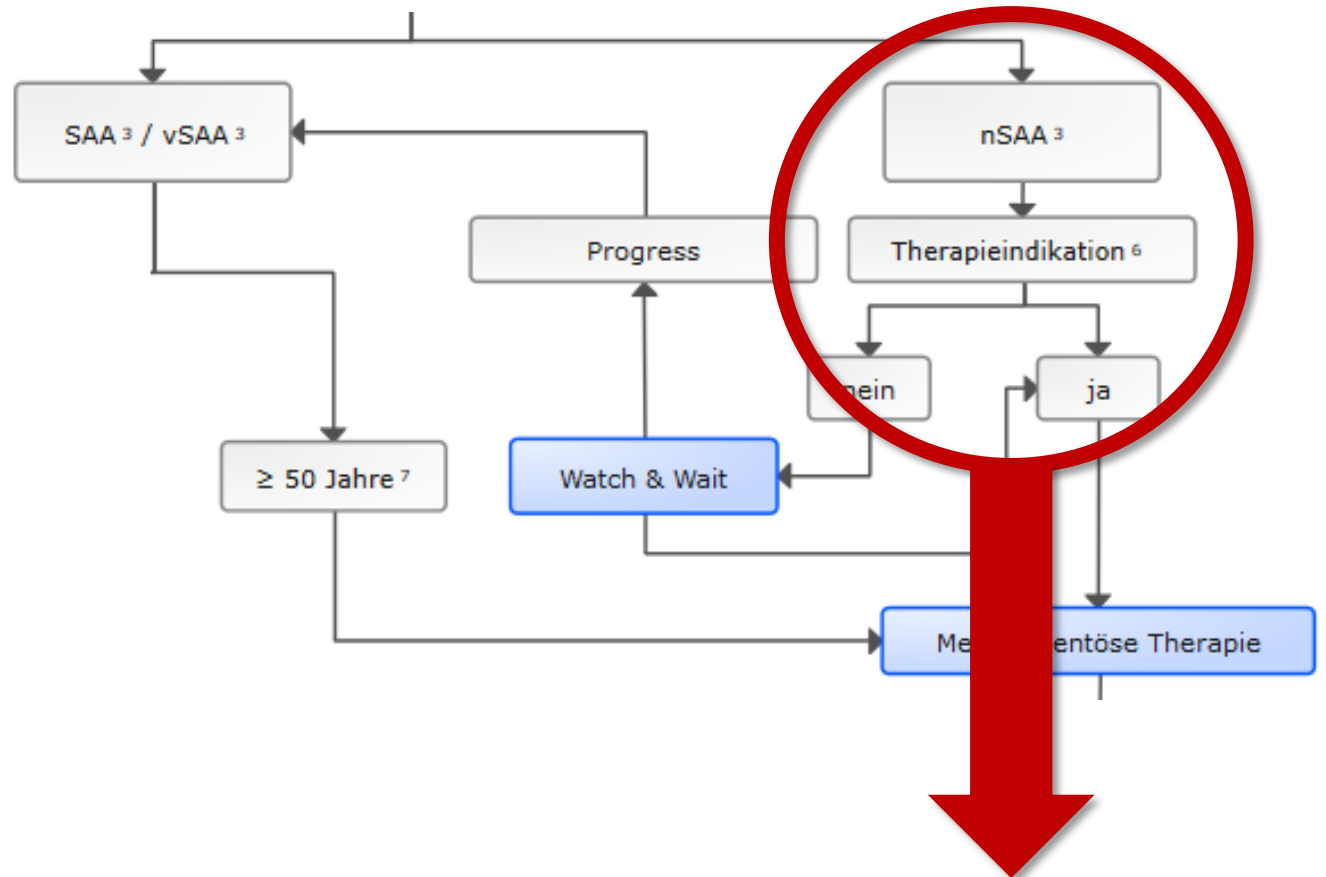




# KNOCHENMARK-Spender

MUD = Matched Unrelated Donor  
(passender Fremdspender)  
Mit der Übereinstimmung von 10 von  
10 getesteten HLA Merkmalen

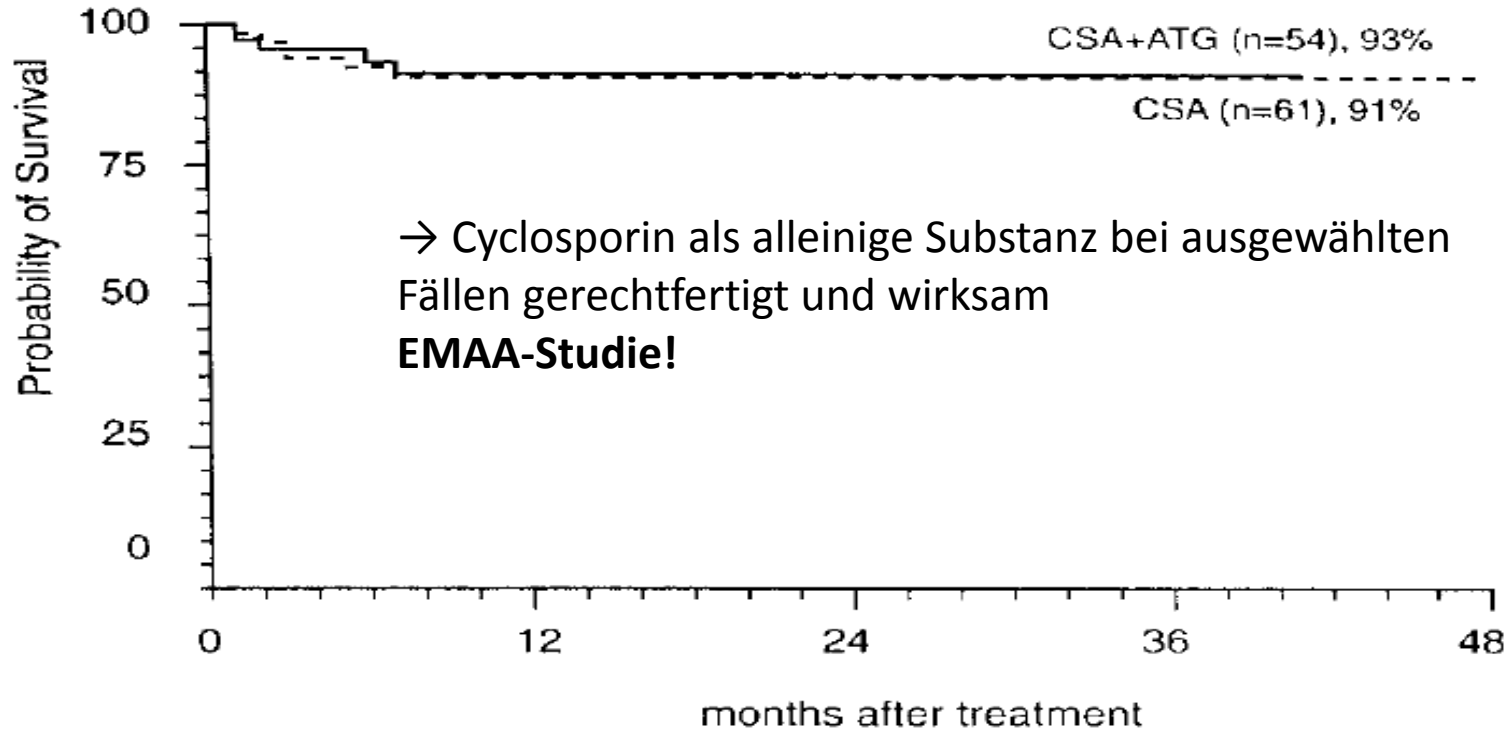
→ Prof. D. Bunjes, 13:30 Uhr  
Bibliothek, 3.OG

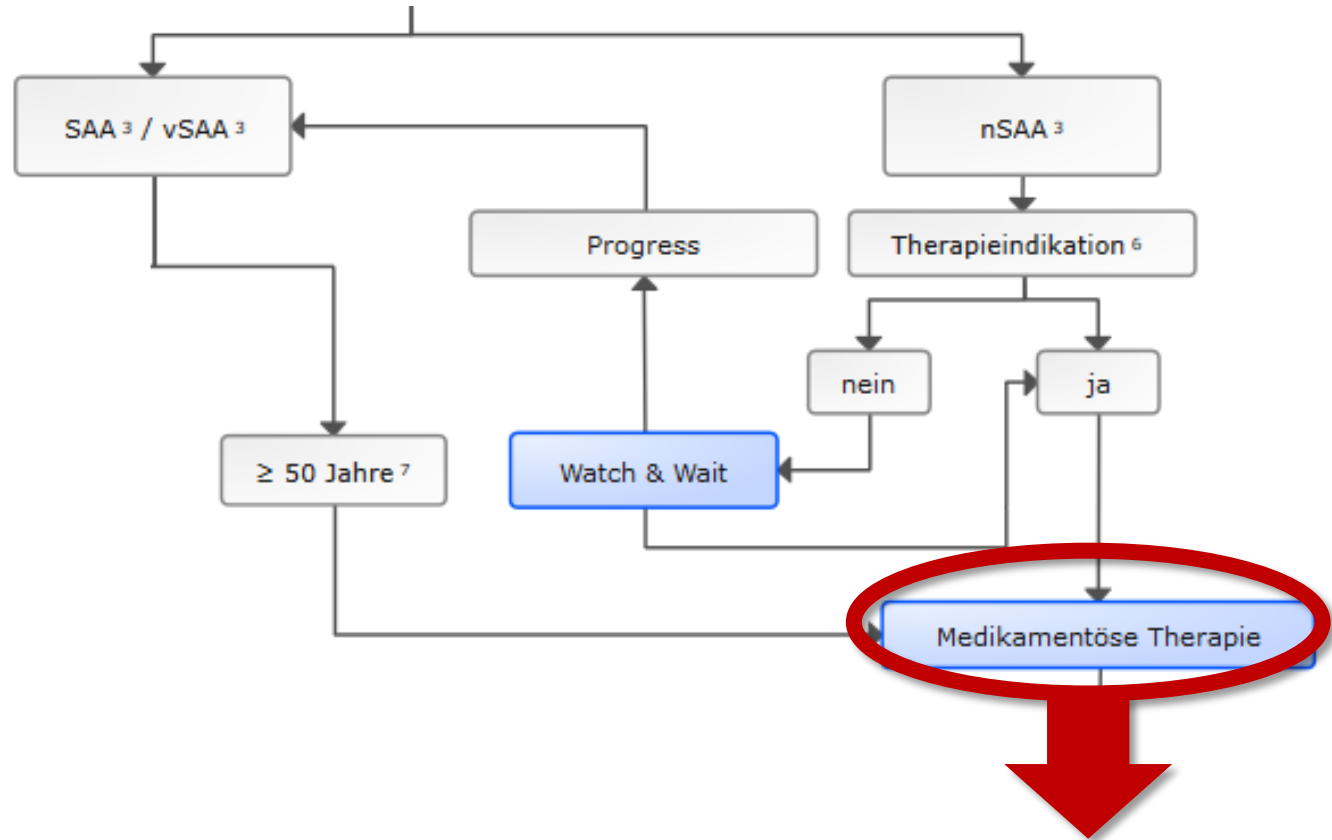


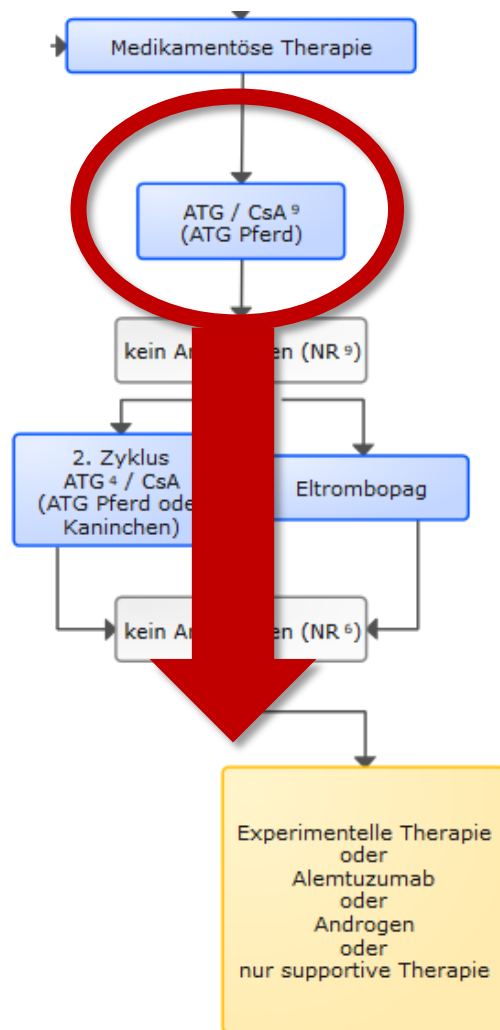
# Therapieindikation nsAA

- Gefährdung durch die Erkrankung?  
→ Blutung / Infektion
- Transfusionsbedürftigkeit?

# nSAA: Kein Unterschied beim Gesamtüberleben für ATG/CsA gegenüber CsA-Mono nach 4 Jahren.







# Ergebnisse prospektiver klinischer Studien mit ATGh und CsA

| Treatment                            | n     | Follow up (years) | Response (CR + PR) (%) | Survival     | Author, Year                     |
|--------------------------------------|-------|-------------------|------------------------|--------------|----------------------------------|
| <b>SAA / vSAA</b>                    |       |                   |                        |              |                                  |
| hATG + CsA + corticosteroids         | } 87  | } 11.3            | 70                     | 58 (11.3yrs) | Frickhofen et al., 1991 and 2003 |
| hATG +        + corticosteroids      |       |                   | 41                     | 54 (11.3yrs) |                                  |
| hATG + CsA + corticosteroids         | 122   | 7.2               | 61 <sup>§§</sup>       | 55 (7yrs)    | Rosenfeld et al., 2003           |
| hATG + CsA + corticosteroids         | } 80  | 8.5               | 79                     | 91 (1yr)     | Zheng et al., 2006               |
| hATG        + corticosteroids        |       |                   | 58                     | 70 (1yr)     |                                  |
| hATG + CsA + corticosteroids + G-CSF | 100   | 3                 | 77*                    | 87 (5yrs)    | Bacigalupo et al., 2000          |
| hATG + CsA + corticosteroids + G-CSF | } 102 | } 5               | 71 <sup>§</sup>        | 75.5 (5yrs)  | Gluckman et al., 2002            |
| hATG + CsA + corticosteroids         |       |                   | 77 <sup>§</sup>        | 74.5 (5yrs)  |                                  |
| hATG + CsA + corticosteroids + G-CSF | } 101 | } 4.3             | 76 <sup>#</sup>        | 94 (4yrs)    | Teramura et al., 2007            |
| hATG + CsA + corticosteroids         |       |                   | 79 <sup>#</sup>        | 88 (4yrs)    |                                  |
| hATG + CsA + corticosteroids + G-CSF | } 192 | } 3.4             | 71 <sup>§</sup>        | } 76 (6yrs)  | Tichelli et al., 2011            |
| hATG + CsA + corticosteroids         |       |                   | 66 <sup>§</sup>        |              |                                  |
| hATG + CsA + corticosteroids + MMF   | 104   |                   | 62 <sup>§§</sup>       | 80% (4yrs)   | Scheinberg et al., 2006          |
| hATG + CsA + corticosteroids         | 77    |                   | 62 <sup>§§</sup>       | 90% (3yrs)   | Scheinberg et al., 2009          |
| hATG + CsA + corticost- + sirolimus  |       |                   | 51 <sup>§§</sup>       | 97% (3yrs)   |                                  |

\* after one or more courses of ATG+CsA

\*\*\* at 4 years

§ best response ever reached

§ at 5 years

\*\* actuarial probability at 11.3 years

# at 1 year

## at 5 years

### at 3 years

§§ MDS / AML

§§ at 6 months

{ denotes combined analyses of both groups)



# SAA: Ansprechen bis 4 Monate nach ATG/CsA

## The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1991, by the Massachusetts Medical Society

Volume 324

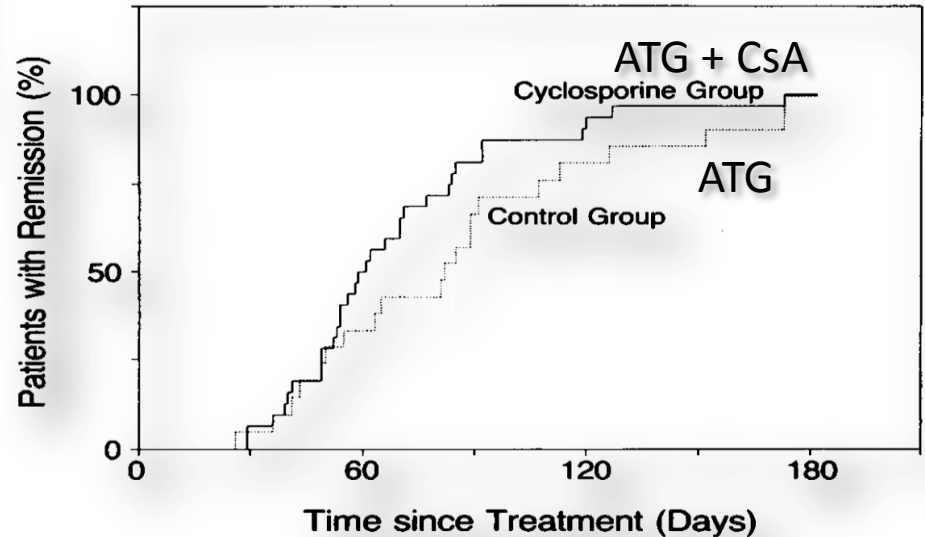
MAY 9, 1991

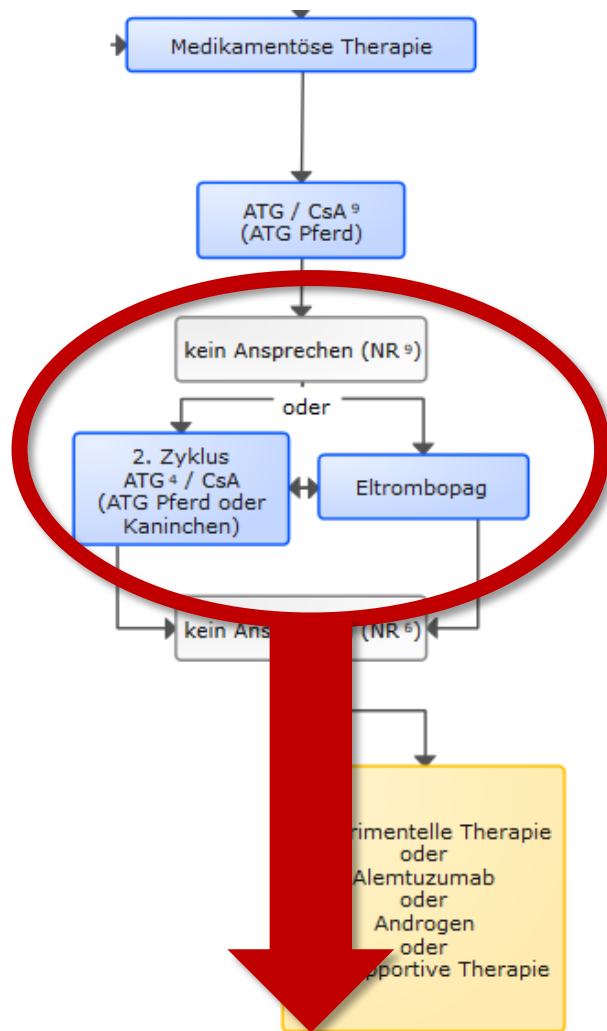
Number 19

### TREATMENT OF APLASTIC ANEMIA WITH ANTILYMPHOCYTE GLOBULIN AND METHYLPREDNISOLONE WITH OR WITHOUT CYCLOSPORINE

NORBERT FRICKHOFEN, M.D., JOACHIM P. KALTWASSER, M.D., HUBERT SCHREZENMEIER, M.D.,  
ARUNA RAGHAVACHAR, M.D., HANS G. VOGT, M.D., FRIEDHELM HERRMANN, M.D., PH.D.,  
MATHIAS FREUND, M.D., PETER MEUSERS, M.D., ABDUL SALAMA, M.D., AND HERMANN HEIMPEL, M.D.,  
FOR THE GERMAN APLASTIC ANEMIA STUDY GROUP\*

Methylprednisolon steigert  
Verträglichkeit von ATG (z.B.  
Serumkrankheit) hat selbst aber  
KEINE Wirksamkeit bei AA!





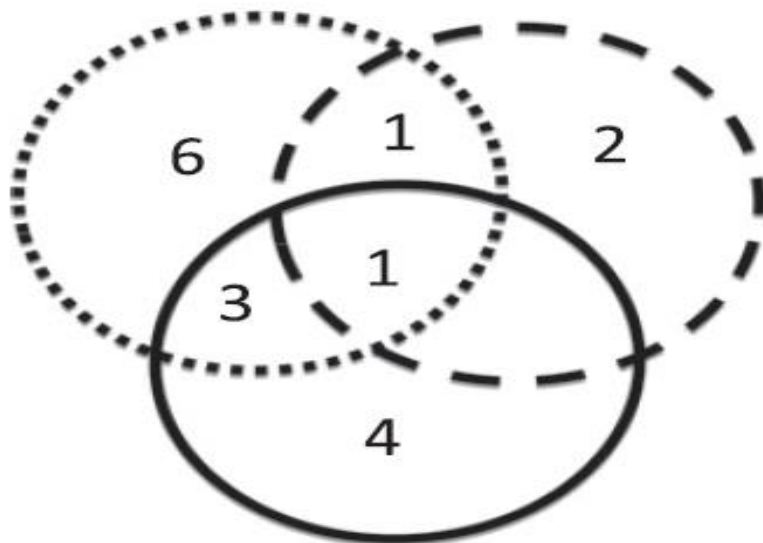
# Wiederholung der ATG-Therapie in der Zweitlinientherapie

- Bei **Rezidiven (Krankheitsrückfällen)** ist die Chance auf erneutes Ansprechen hoch.
- Bei Therapierefraktarität mit zweiter Kurs Immunsuppression Ansprechen bei 30-60% der Patienten.
- Im Hinblick auf eine Serumkrankheit ist der Wechsel auf ein Präparat aus einer anderen Spezies üblich.
- Ein dritter Zyklus kann bei Patienten mit Rezidiv sinnvoll sein. Dagegen wird von einem 3. Zyklus ATG-Therapie bei Nichtansprechen auf 2 vorangegangene Zyklen abgeraten.

# Eltrombopag in refractory severe aplastic anemia

## Response to Eltrombopag by lineage

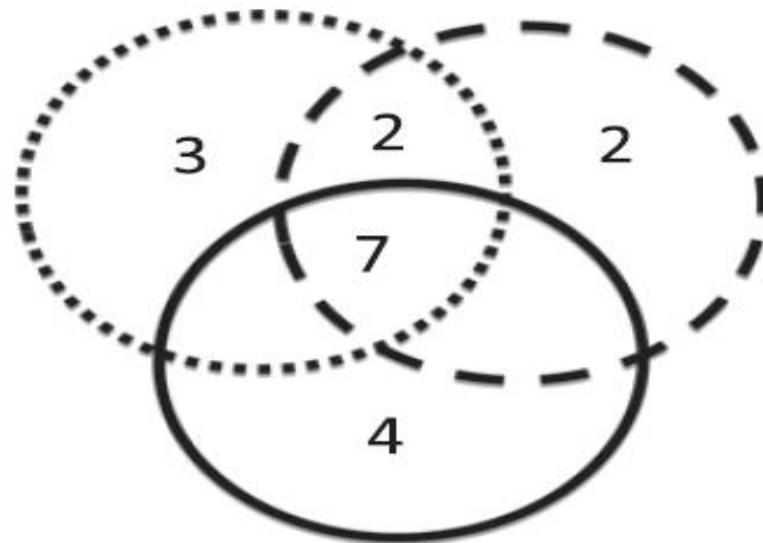
**A** 16 Weeks-Primary Endpoint



Overall response  
rate 40%

Platelets .....  
Hemoglobin - - -  
Neutrophils ———

**B** Best Response at Follow-up

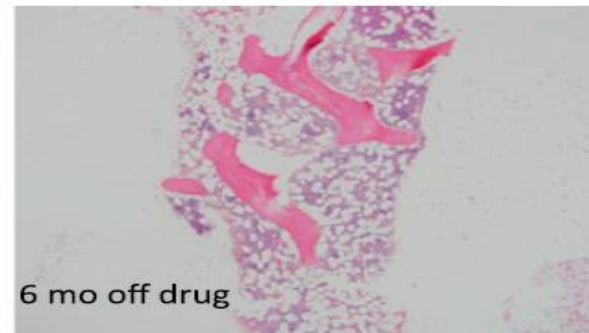
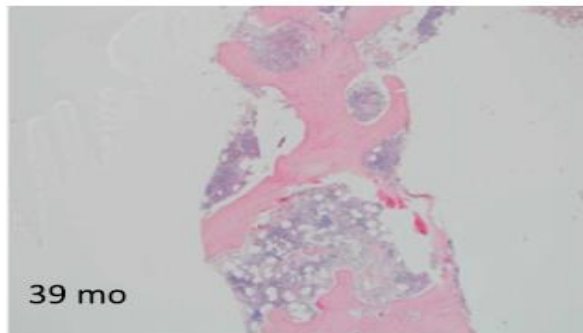
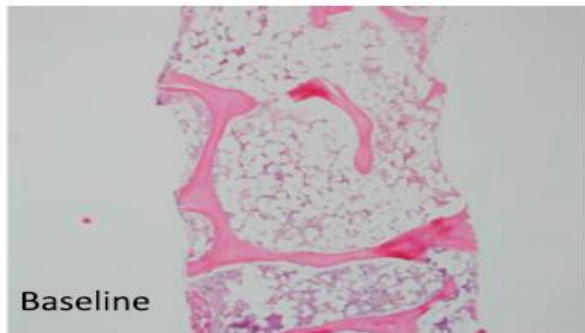


9/43 (21%)  
no longer SAA

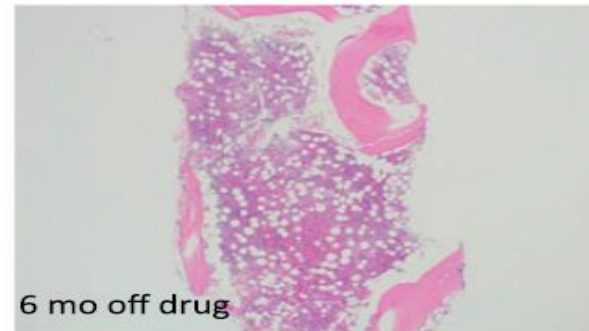
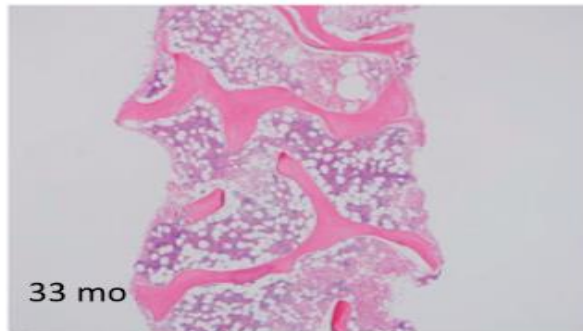
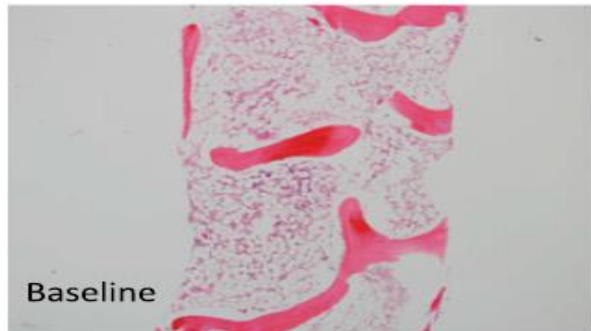
# Eltrombopag in refractory severe aplastic anemia

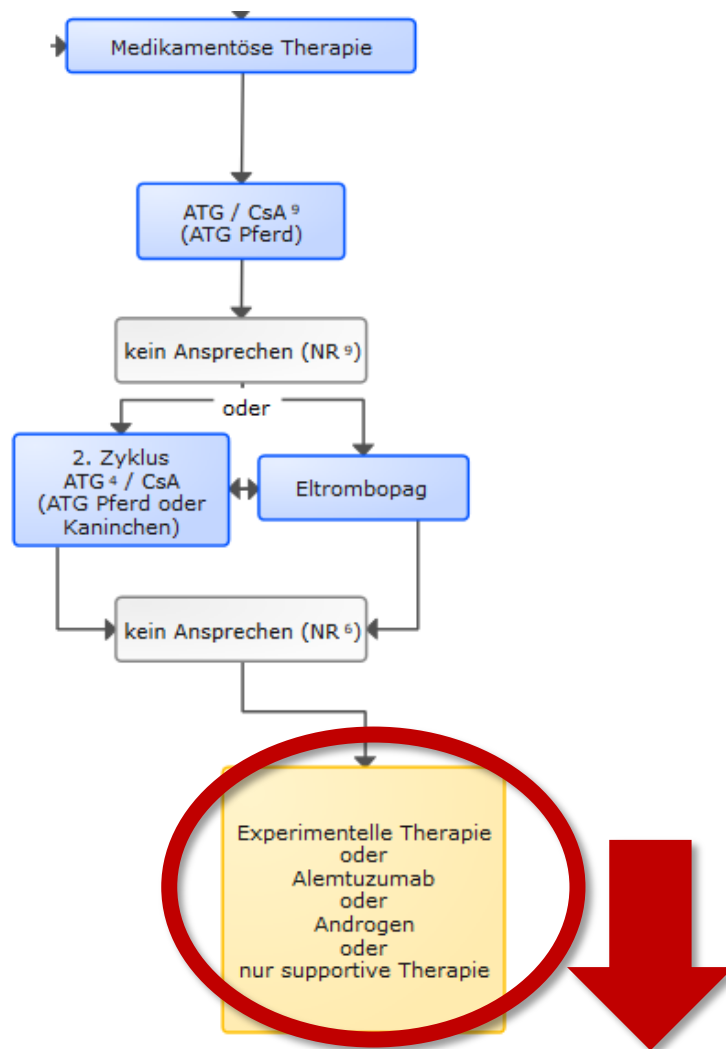
## Bone marrow cellularity in patients receiving Eltrombopag

Patient 1

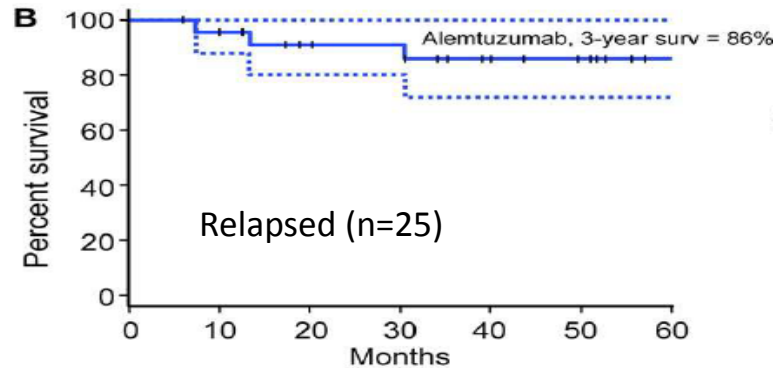


Patient 2

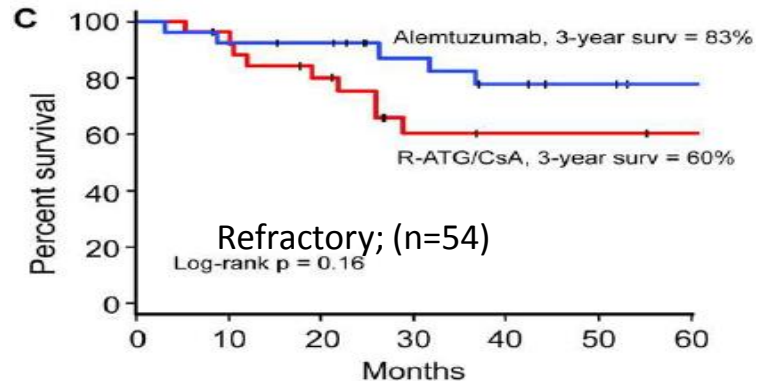




# Alemtuzumab in der Zweitlinientherapie der AA



|                 | Relapse study (n = 25)      |
|-----------------|-----------------------------|
|                 | Alemtuzumab (mono) (95% CI) |
| 3-mo-response   | <b>48%</b>                  |
| 6-mo-response   | <b>56%</b>                  |
| 3-year survival | <b>86%</b>                  |



|                 | Refractory study (n = 54) |                      | <i>P</i>    |
|-----------------|---------------------------|----------------------|-------------|
|                 | Rabbit ATG (95% CI)       | Alemtuzumab (95% CI) |             |
| 3-mo-response   | <b>19%</b>                | <b>19%</b>           | <b>1.00</b> |
| 6-mo-response   | <b>33%</b>                | <b>37%</b>           | <b>.78</b>  |
| 3-year survival | <b>60%</b>                | <b>83%</b>           |             |

dotted lines represent 95% CI.

Phillip Scheinberg et al. Blood 2012;119:345-354

# Alemtuzumab - Therapieschemata:

10 mg

10 mg

10 mg

10 mg

10 mg

10 mg

10 mg

10 mg

10 mg

10 mg

Ansprechen:  
19%, 37% und 56%

*Scheinberg et al Blood 2012;  
119: 345-354*

10 mg

10 mg

10 mg

10 mg

10 mg

+ CSA

Ansprechen:  
57%

*Gómez-Almaguere et al Ann Hematol 2010;  
89:299-303*

3 mg

10 mg

30 mg

30 mg

30 mg

+ CSA

Ansprechen:  
58%

*Risitano et al Brit J Hematol 2009;  
148:791-796*

# Supportive Behandlung – die unterschätzte Therapie

- Prävention von Infektionen (Antibiotika / Antimykotika )
- Behandlung von Infektionen (Antibiotika / Antimykotika)
- Ggf. CMV-Prophylaxe
- Transfusion
- Behandlung der Eisenüberladung
- ...



**Wichtig: Behandlung von Patienten in Therapiestudien!!!  
Keine Abbildung in Leitlinien**

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



H. Schrezenmeier  
B. Höchsmann  
A. Marx-Hofmann

M. Baumann  
M. Holl  
M. Pfetsch



*[s.koerper@blutspende.de](mailto:s.koerper@blutspende.de)*



# KMT / SZT – wie fühlt sich das an?

Pascale Burmester

„Ein Spaziergang“

Rückblick einer Patientin

**Einstimmung**

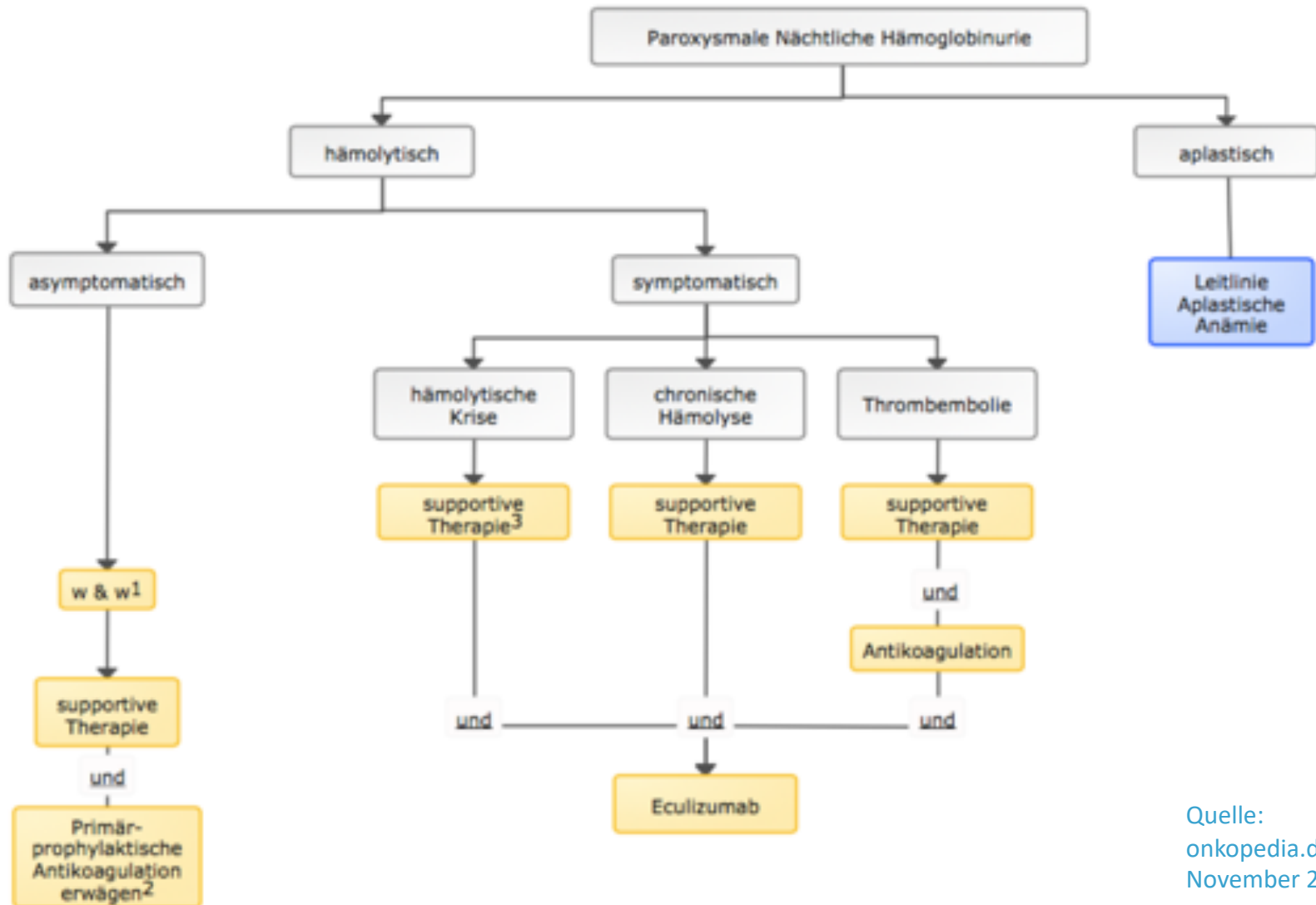
# Für wen kommt eine KMT/SZT in Frage??

- nur bei vSAA oder „mit PNH-Syndrom“
- „jung“ + passender Geschwisterspender
- Nach Abwägung beste Option
- Wie fällt man persönlich die Entscheidung?

# Grundlagen-Vokabular

- Unterschied KMT / SZT
- Warum Knochenmark?
- Warum Stammzellen?
- Graft vs Host Disease = Spender gegen Wirt-Reaktion
- Allogen  $\Leftrightarrow$  autolog
- Was heißt „Chemo“ und „Konditionierung“?
- Engraftment
- Was heißt „Tag 0“?
- Chimärismus

# Therapie-Algorithmus bei PNH



Quelle:  
onkopedia.de, Stand  
November 2017



# Faktoren einer Transplantation

- Spenderpassung (HLA-Typ)
- Alter !!
- Dauer der Erkrankung
- Erfahrungen des Transplantationszentrums
- Allgemeinzustand (Organe, Ernährung, Infektionswiderstand, Regenerationsvermögen, „Fitness“, weitere Erkrankungen)
- Soziale Umstände (Wer hilft und begleitet mich?)
- Einstellung (Wille)

# Wie läuft „das“ ab?

1. Vorbereitungen
  - Medizinisch (Automatisch: Genaue Diagnostik, Herz, Niere, Lunge, HNO, Zähne, Eizellentnahme/Samenspende)
  - Persönlich:
    - Was nehme ich mit?
    - Patientenverfügung / Generalvollmacht
    - Danach: Wohnung sauber?
    - Wer macht den Haushalt?
    - Was ist mit Haustieren?
2. Im Krankenhaus (ZVK/Konditionierung/Tag 0/Engraftment/Entlassung)
3. Die Zeit danach bis Tag + 100/180
4. Nach Tag + 100/180 und dann....

# Was nehme ich mit?

- Viel weite, leichte Kleidung, Kopfbedeckung (leichte Baumwollmütze)
- Angenehme Dinge / Zimmer-Deko (Musik, Bilder, Poster, Mobile, Spiele, Hörspiele )
- Lutschbonbons / Mundhygiene
- Beschäftigungsmaterial
- Feuchtes Toilettenpapier
- Computer/Ipad (Kommunikation)
- Playstation
- Kopfkissen (ohne Federn)
- Snacks (ohne Nüsse)



# Komplikationen

## Kann, aber muss nicht.

- Organbelastungen
- Mucositis (Mundschleimhautentzündung)
- GvHD
- EBV / CMV – Reinfektionen
- Infektionen (Pilze / Viren / Bakterien)



Lieber einmal zu viel in die Ambulanz als einmal zu wenig!!  
Je früher etwas behandelt werden kann, desto besser kann geholfen werden!

# Nebenwirkungen

## ...gibt es, aber vielleicht nicht jede

- Haarausfall
- Erschöpfung
- Übelkeit
- Unfruchtbarkeit
- Medikamentennebenwirkungen (Geschmacksveränderungen, Gewichtsveränderung, Ödeme, Muskelschmerzen, Magen-Darm, Kortisonnebenwirkungen, Nervenstörungen, Empfindlichkeiten)
- Psychische Belastungsstörungen/Angstzustände/Belastung für Familie

# Was hilft?

- Unterstützende Familie und Freunde
  - Jemand, der die Wäsche wäscht
  - Jemand, der mich jeden Tag aus dem Bett/ an die Luft treibt
  - Jemand, der mir Essen macht, das mir schmeckt
  - Jemand, der mich versteht
- Professionelle Unterstützung für Patient und Angehörige
- Ablenkung
- Geduld und Optimismus
- Ein Ziel

# Ernährung nach KMT

## ...nervig, aber kein Drama

- Peel it, cook it or forget it!
- Keine Nüsse
- Keine Rohen Wurstwaren / Fischwaren
- Nur abgepacktes (nicht länger als 24h verwenden)
- Brot scheibenweise einfrieren

*Innerhalb der letzten Jahre gab es Studien, die zeigten, dass die meisten Infektionen aus dem Körper der Patienten selber entstanden!*



# Jede Transplantation ist einzigartig!

X

- 25 Jahre
- Fremdspender
- 10/10 Match
- Zeit bis KMT: 4 Mon
- Alternative? 1. ATG
- Konditionierung: Cyclo+Flu+TBI
- Stammzellboost
- Komplikationen?

➔ Regenerationszeit  
bisher 2,5 Jahre

Y

- 43 Jahre
- Fremdspender
- 9/10 Mismatch
- Zeit bis KMT: 18 Jahre
- Alternative? 2. ATG
- Konditionierung: Cyclo+Flu+TBI
- Komplikationen?

➔ Regenerationszeit  
3,5 Jahre

# Heute

## X

- 2,5 Jahre später
- teilberufstätig
- Noch keine Normwerte
- Langsame Immunrekonstitution
- Kein Laufsport mehr
- Wohnt bei Eltern
- Wie hat es sich angefühlt?

## Y

- 6 Jahre später
- Keine Fatigue mehr!
- Körper hat sich gut erholt
- außer Thrombozyten Normwerte
- berufstätig
- Bereut nichts, aber...
- Alle 6 Mon. Kontrollen
- Wie hat es sich angefühlt?

# Langzeitfolgen

- Trockene Schleimhäute
- Bestimmte Tumorerkrankungen
- Unfruchtbarkeit
- Grauer Star
- Nachsorge
- Evtl. keine Normwerte

**Wir sind für Sie da!**

**0221 / 57 77 22 76**

**info@lichterzellen.de**





# Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Was ist das und wie wird es diagnostiziert?

Patiententag 11.05.2019  
Ulm

## **Sixten Körper**

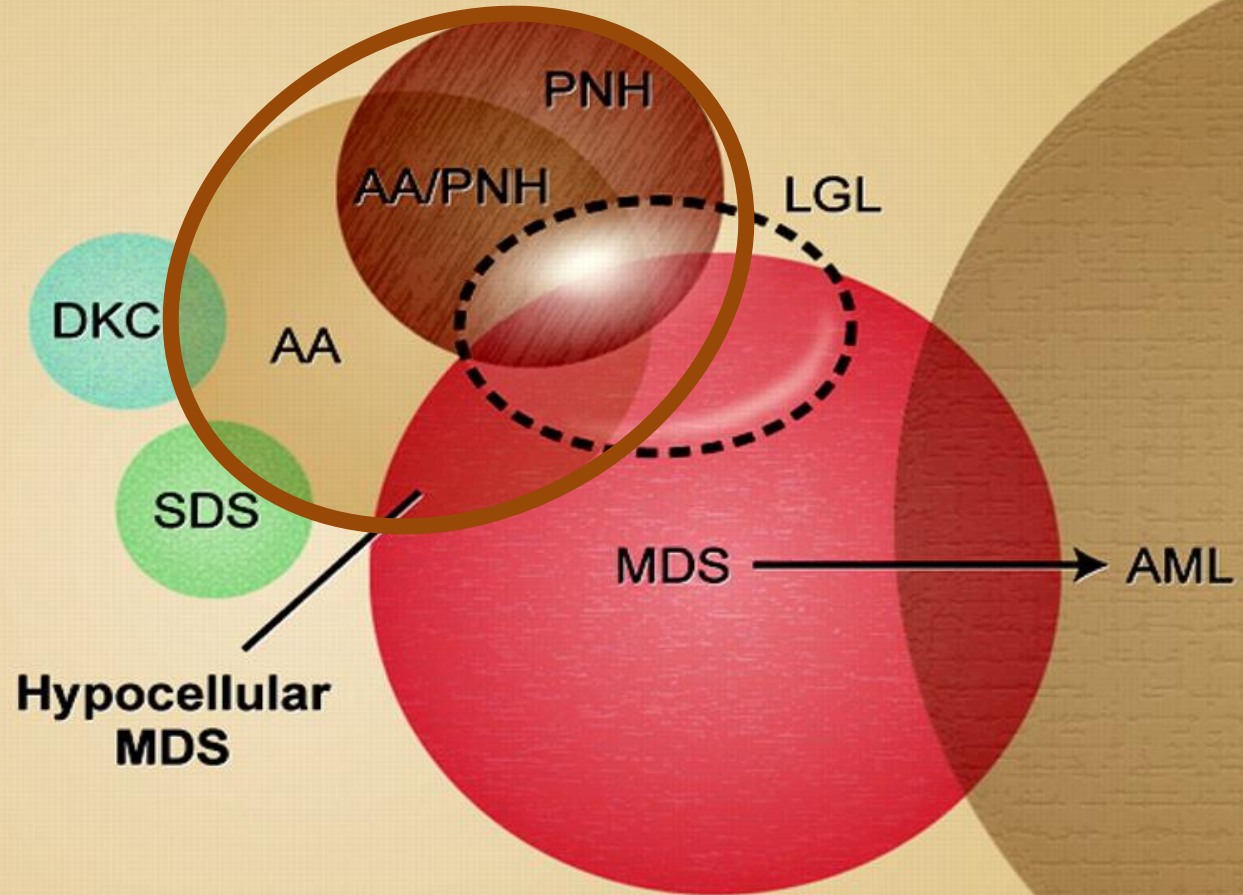
*Abteilung für Blutspende, Apherese und Hämotherapie*

Institut für Klinische Transfusionsmedizin

und Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH

Institut Ulm des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg | Hessen

Abteilung Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm



# Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie PNH

Charakterisiert durch Klinische Trias

## Hämolytische Anämie

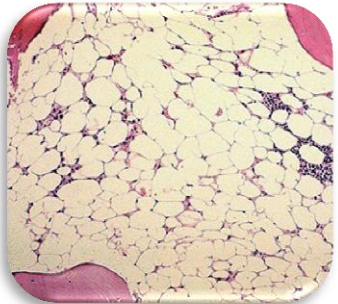
- **Dunkler Urin**
- **Anämie**



## Hämatopoietischer Insuffizienz

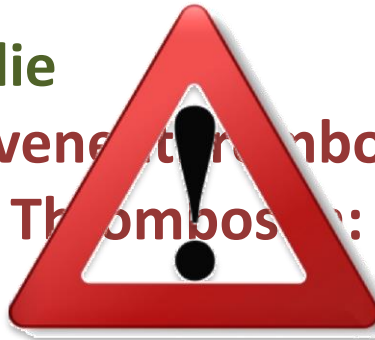
mit möglichem Übergang in Aplastische Anämie (ca. 15%)

- **Anämie (Bildungsstörung!)**
- **Erniedrigte weiße Blutkörperchen (Leukopenie)**
- **Erniedrigte Blutplättchen (Thrombopenie)**

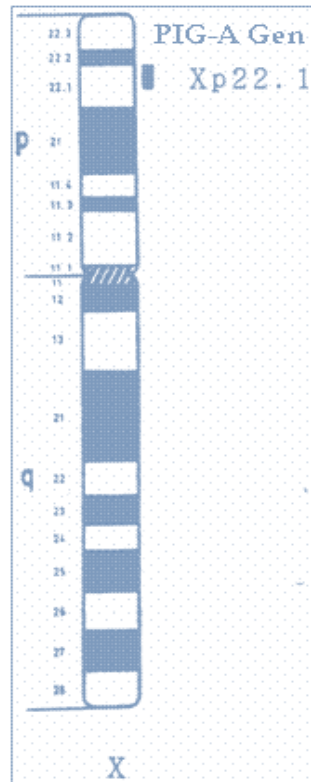


## Thrombophilie

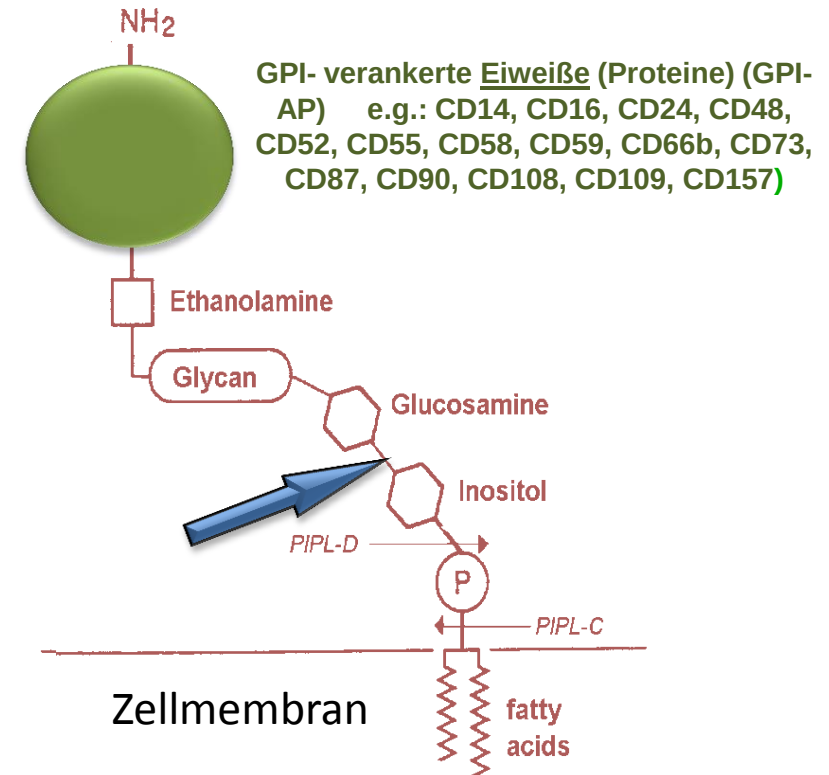
- **tiefe Beinvenenthrombose / Lungenarterienembolie**
- **Atypische Thrombosen: Lebervenen, Hirngefäße etc.**



# Molekulare Basis der PNH: Fehlen Glycosylphosphatidyl-Inositol verankerter Proteine (GPI-AP) bei der PNH



***PIGA* Genprodukt**  
essenziell für die Synthese  
(Herstellung)  
des **GPI-Ankers** an der



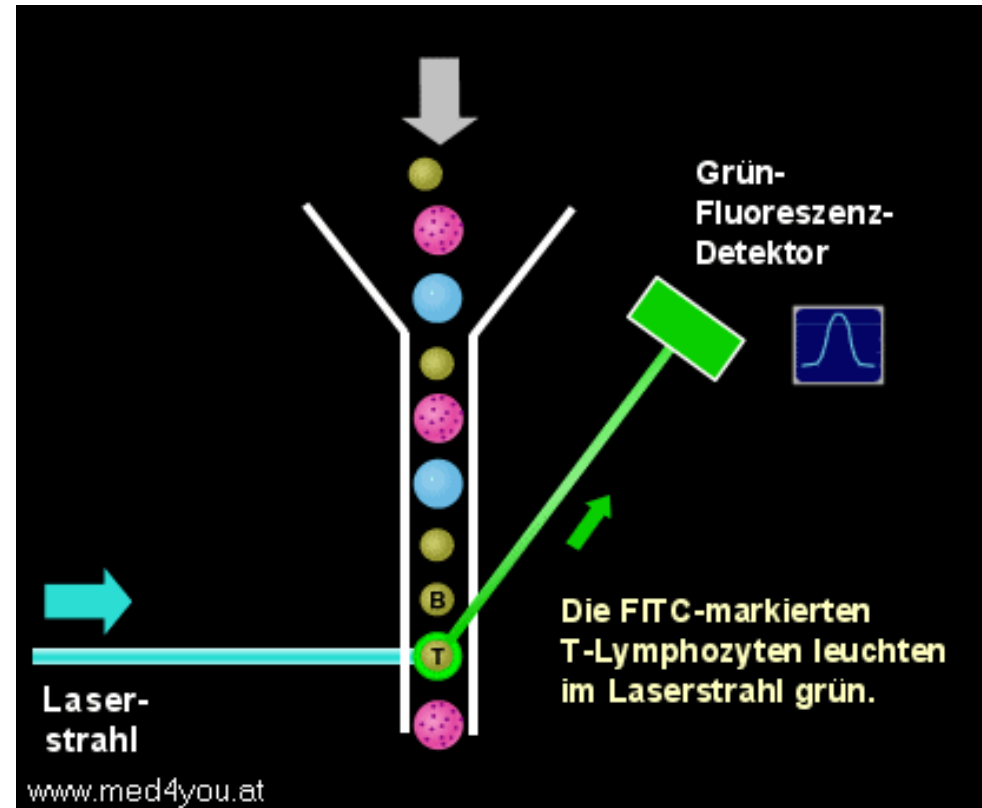
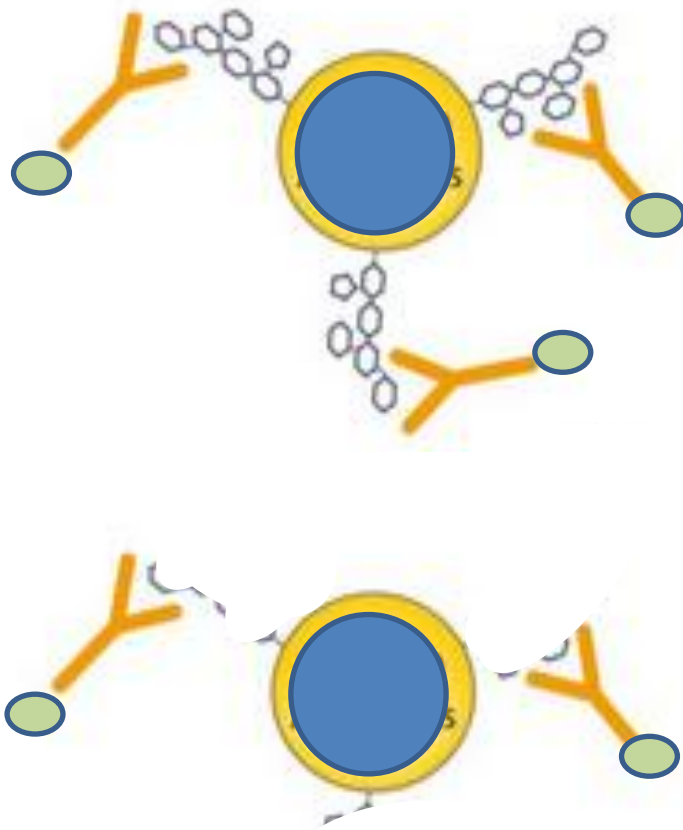
Eiweiße übernehmen viele Aufgaben und Funktionen. Wichtig ist Ihre Funktion bei der Übermittlung von **Signalen**.

***PIGA* Gen Mutationen bei PNH sind erworbene, somatische Mutationen einer oder weniger hämatopoetischer Progenitorzellen !**

**PNH-Diagnostik → Durchflußzytometrie GPI-verankerter Proteine**

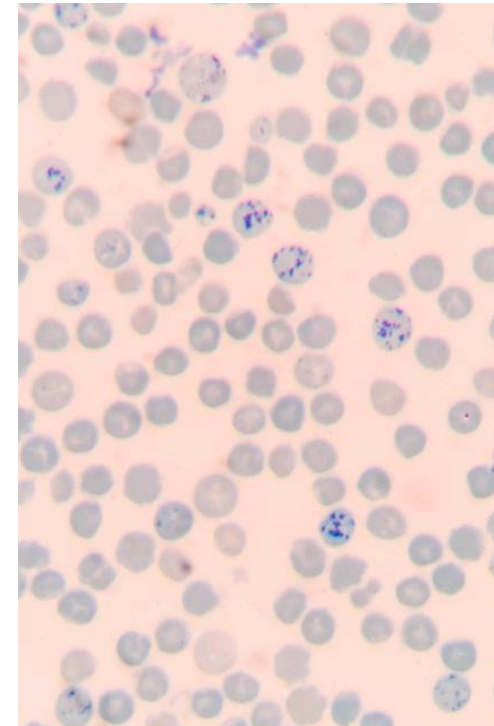
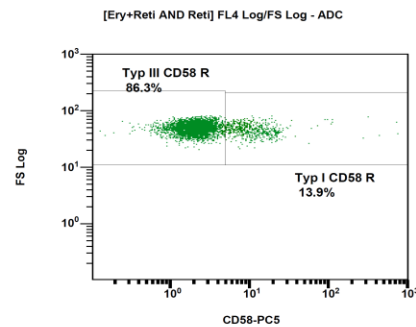
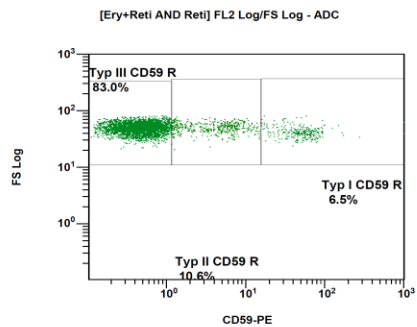
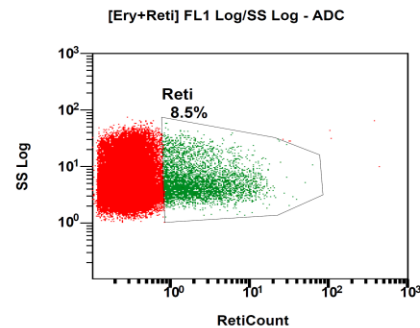
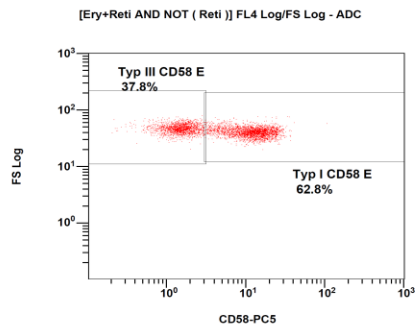
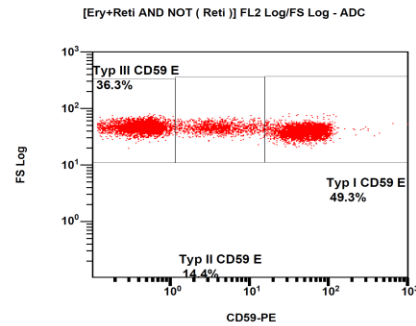
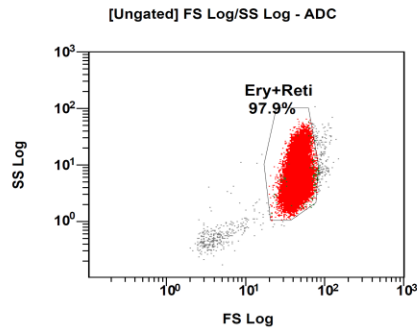


# In der Durchflusszytometrie wird das Fehlen bestimmter wichtiger Eiweiße auf den Zellen nachgewiesen



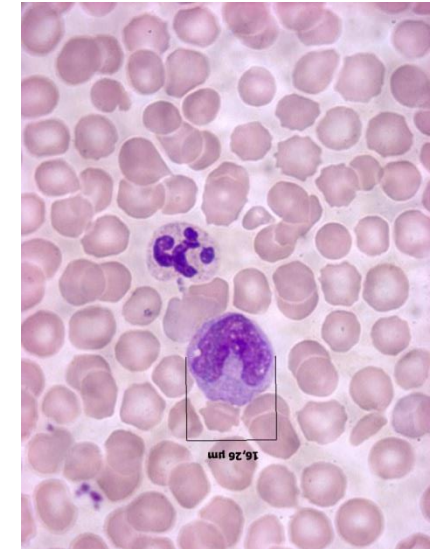
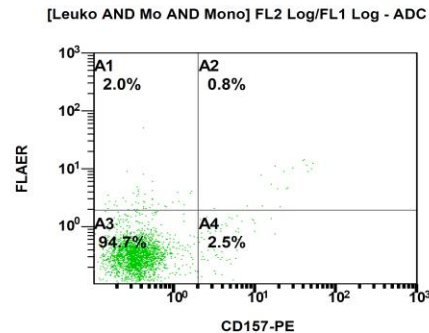
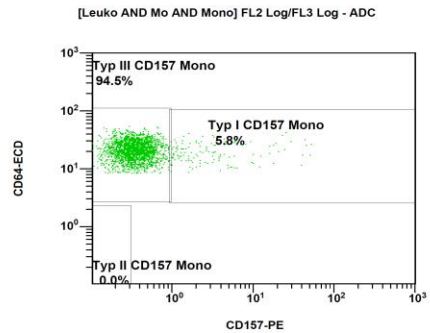
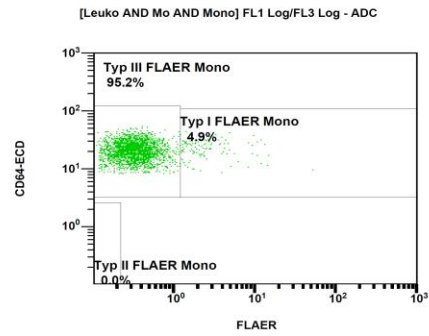
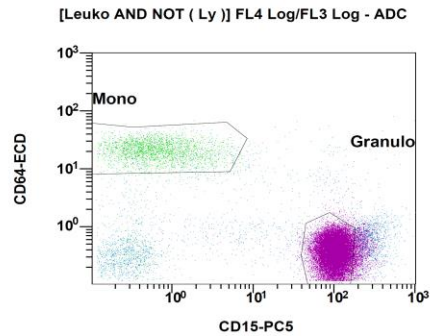
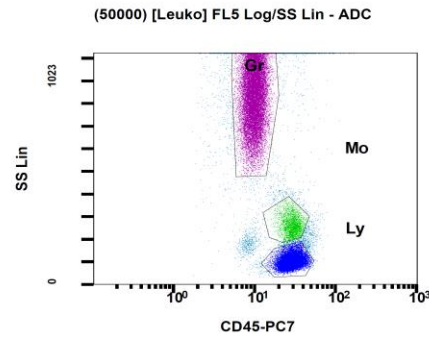
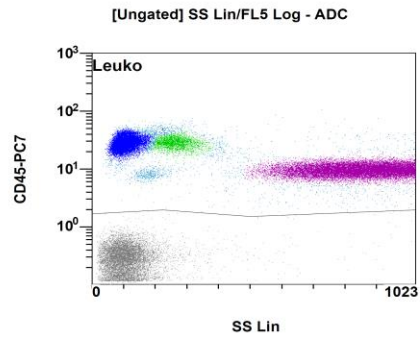
# PNH Panel ULM

## *Erythrozyten und Retikulozyten*



# PNH Panel ULM

## Granulozyten und Monozyten



## Unterteilung der PNH nach IPIG

- *Klassische / Hämolytische PNH*
- *PNH im Kontext eines Knochenmarksversagenssyndrom oder auch Aplastische Anämie-PNH-Syndrom*
- *Subklinische PNH*

# Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie PNH

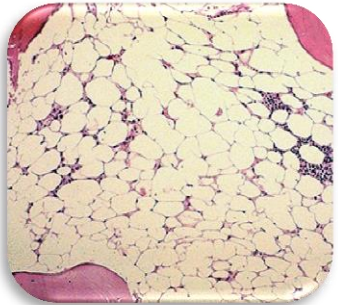
Charakterisiert durch Klinische Trias

## Hämolytische Anämie

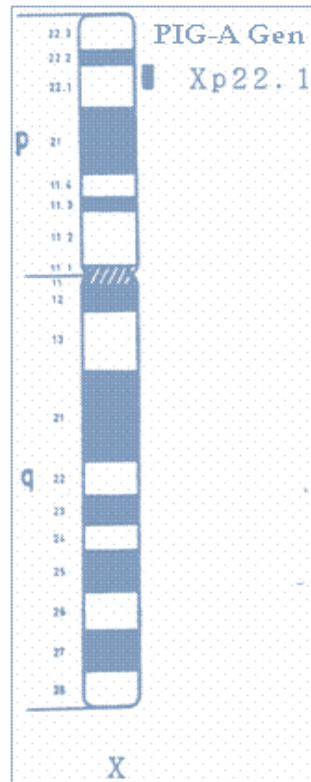
→ Dunkler Urin

→ Anämie

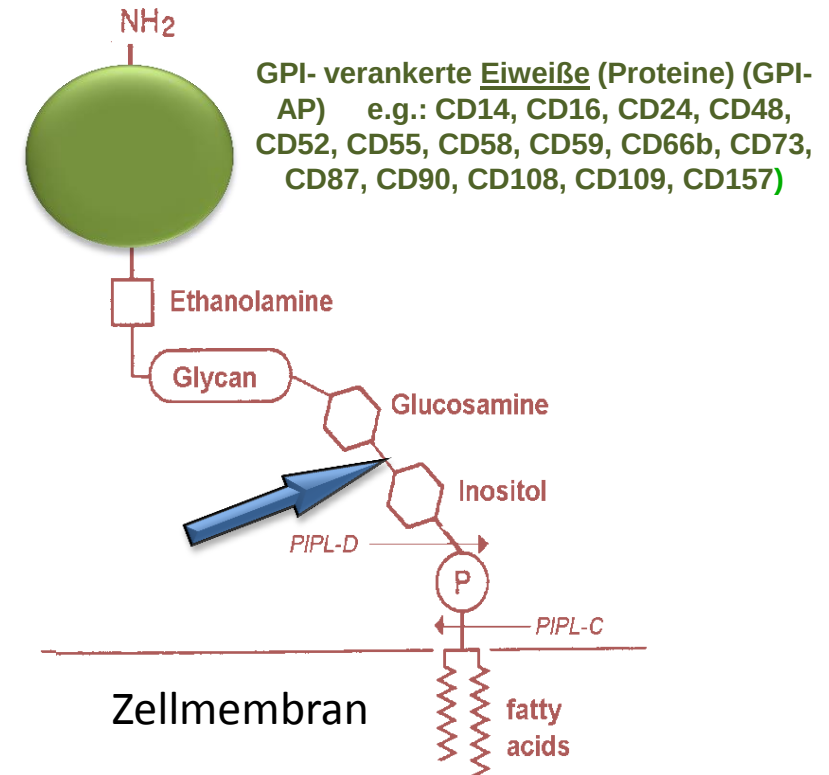
**Intravasale Hämolyse macht krank!**



# Molekulare Basis der PNH: Fehlen Glycosylphosphatidyl-Inositol verankerter Proteine (GPI-AP) bei der PNH



***PIGA* Genprodukt**  
essenziell für die Synthese  
(Herstellung)  
des **GPI-Ankers** an der



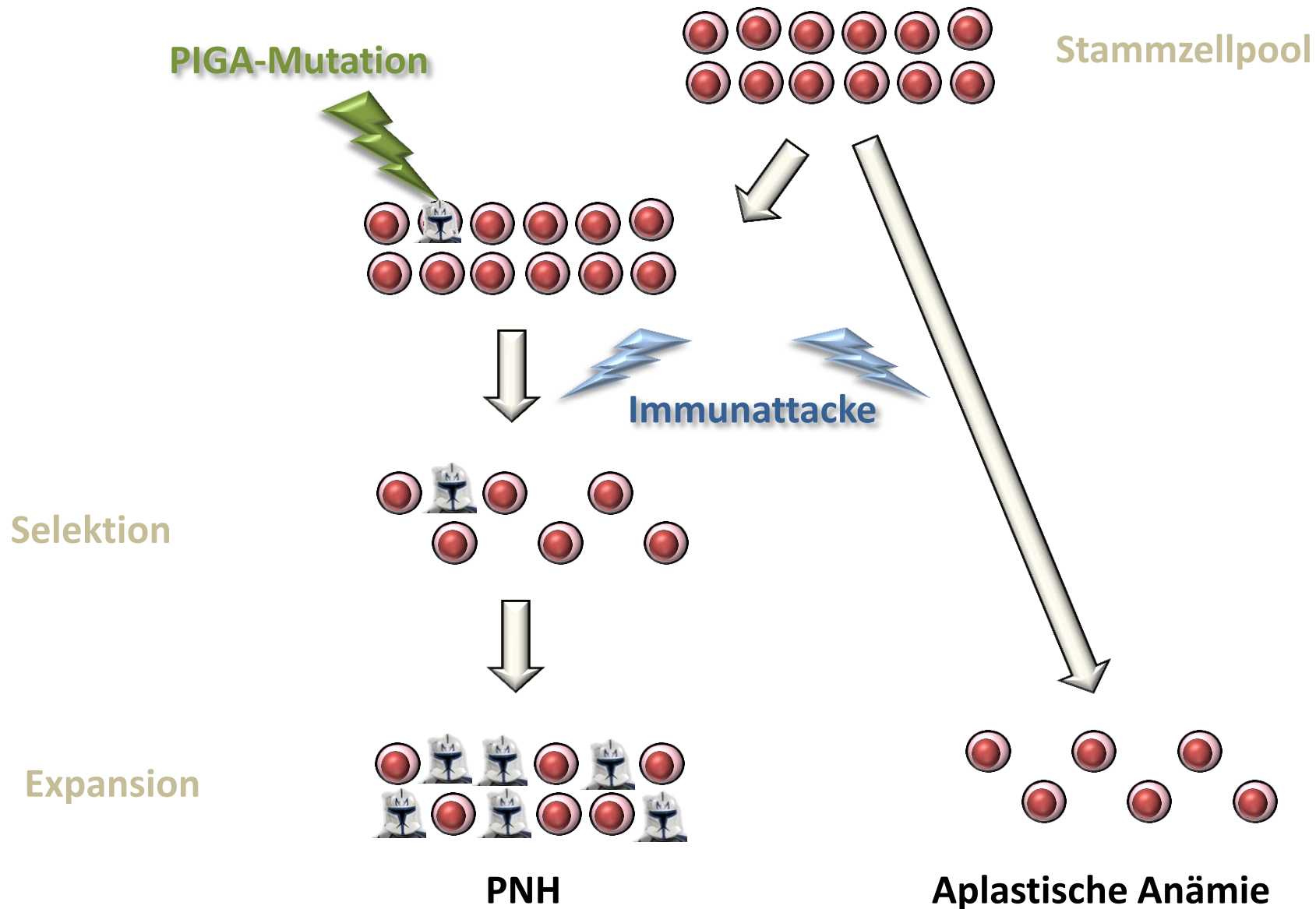
Eiweiße übernehmen viele Aufgaben und Funktionen. Wichtig ist Ihre Funktion bei der Übermittlung von **Signalen**.

***PIGA* Gen Mutationen bei PNH sind erworbene, somatische Mutationen einer oder weniger hämatopoetischer Progenitorzellen !**

**PNH-Diagnostik → Durchflußzytometrie GPI-verankerter Proteine**

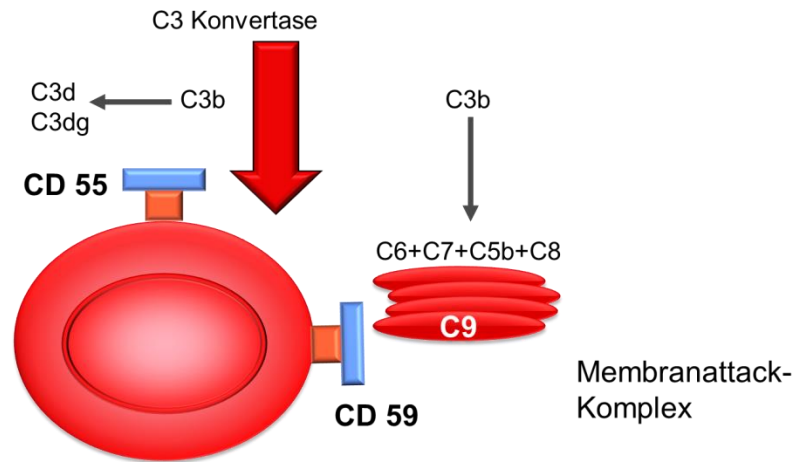


# Die Immune-Escape-Hypothese

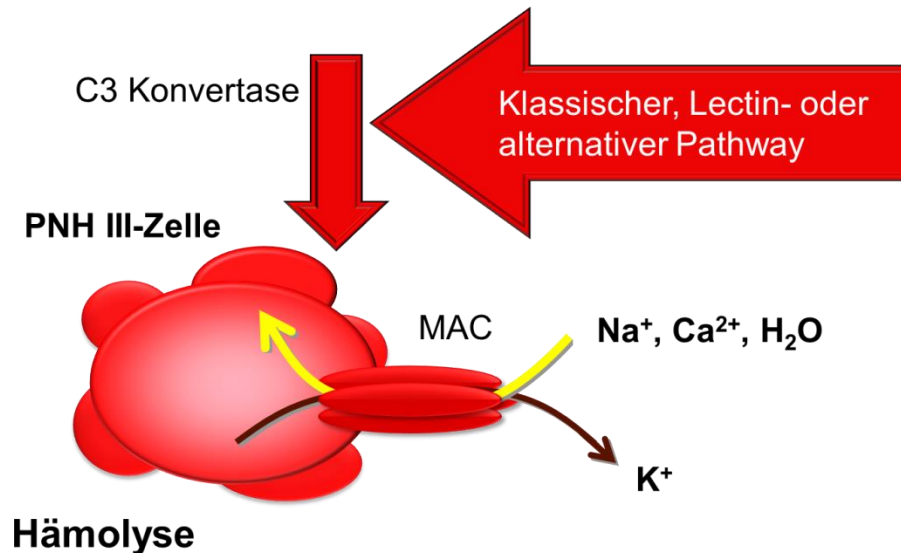


# Komplementinhibitorische Proteine sind auf Erythrozyten obligat GPI-verankert

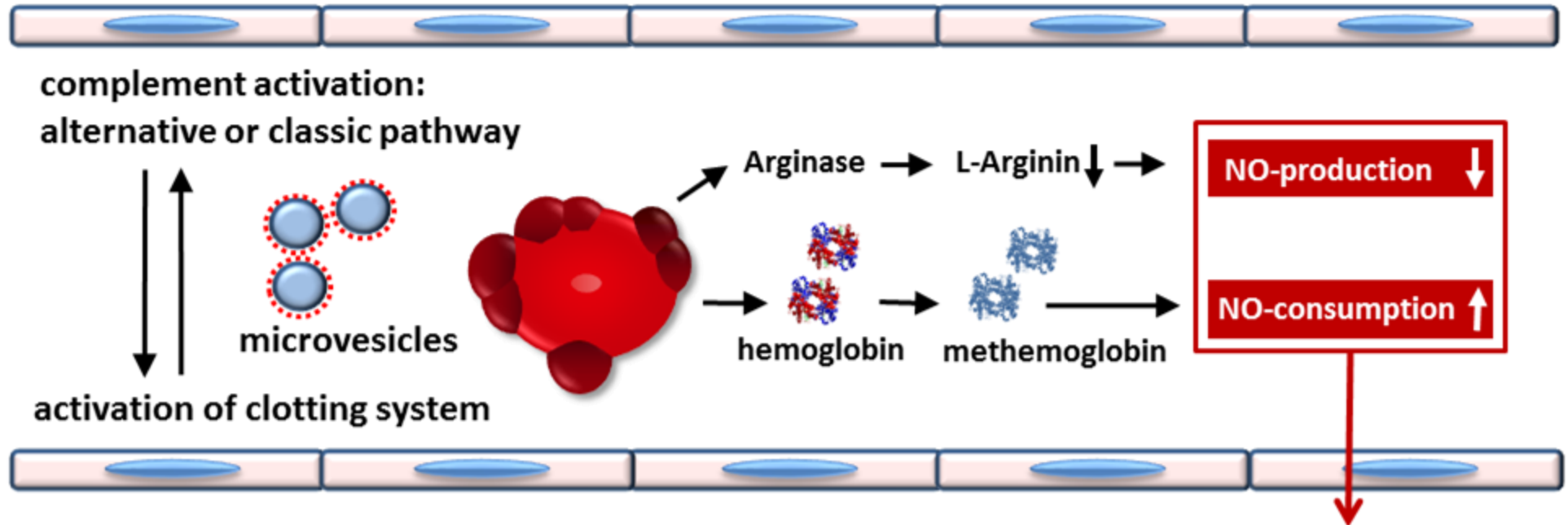
Normaler Erythrozyt  
(Typ I)



GPI-defizienter  
Erythrozyt  
(Typ III)



# Morbidity and Mortality are consequences of chronic intravascular hemolysis



NO-depletion

## Cellular effect

- smooth muscle dystonia
- endothelial dysfunction
- platelet aggregation and activation

## Morbidity

- fatigue
- abdominal pain
- dysphagia
- erectile dysfunction
- hypertension

## Mortality

- thrombosis
- renal failure
- pulmonal hypertension



## Zelluläre Effekte

Dystonie der glatten  
Muskulatur

Dysfunktion des Endothels

Aggregation und  
Aktivierung von  
Blutplättchen

Aktivierung des  
Gerinnungssystems

## Morbidität

Müdigkeit

Bauchschmerzen

Schluckbeschwerden

Erektile Dysfunktion

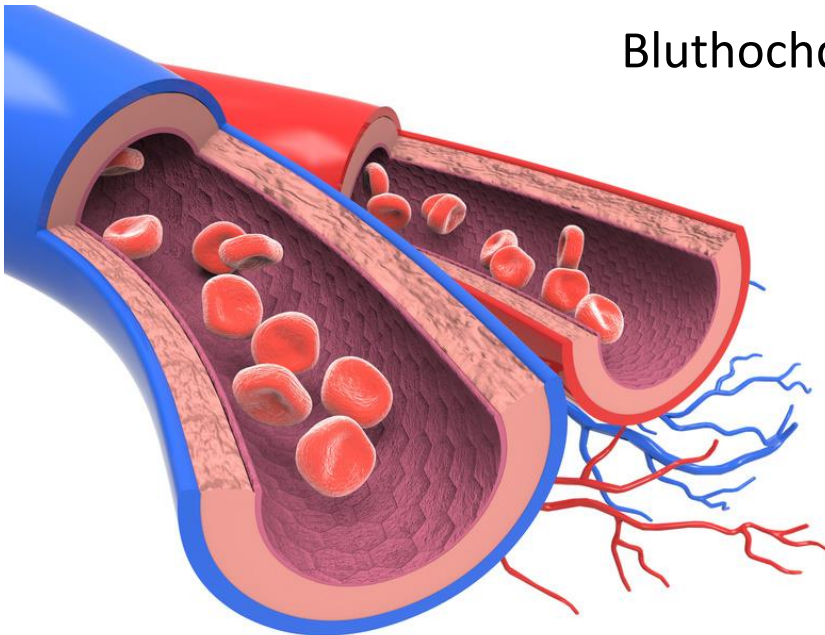
Bluthochdruck

## Mortalität

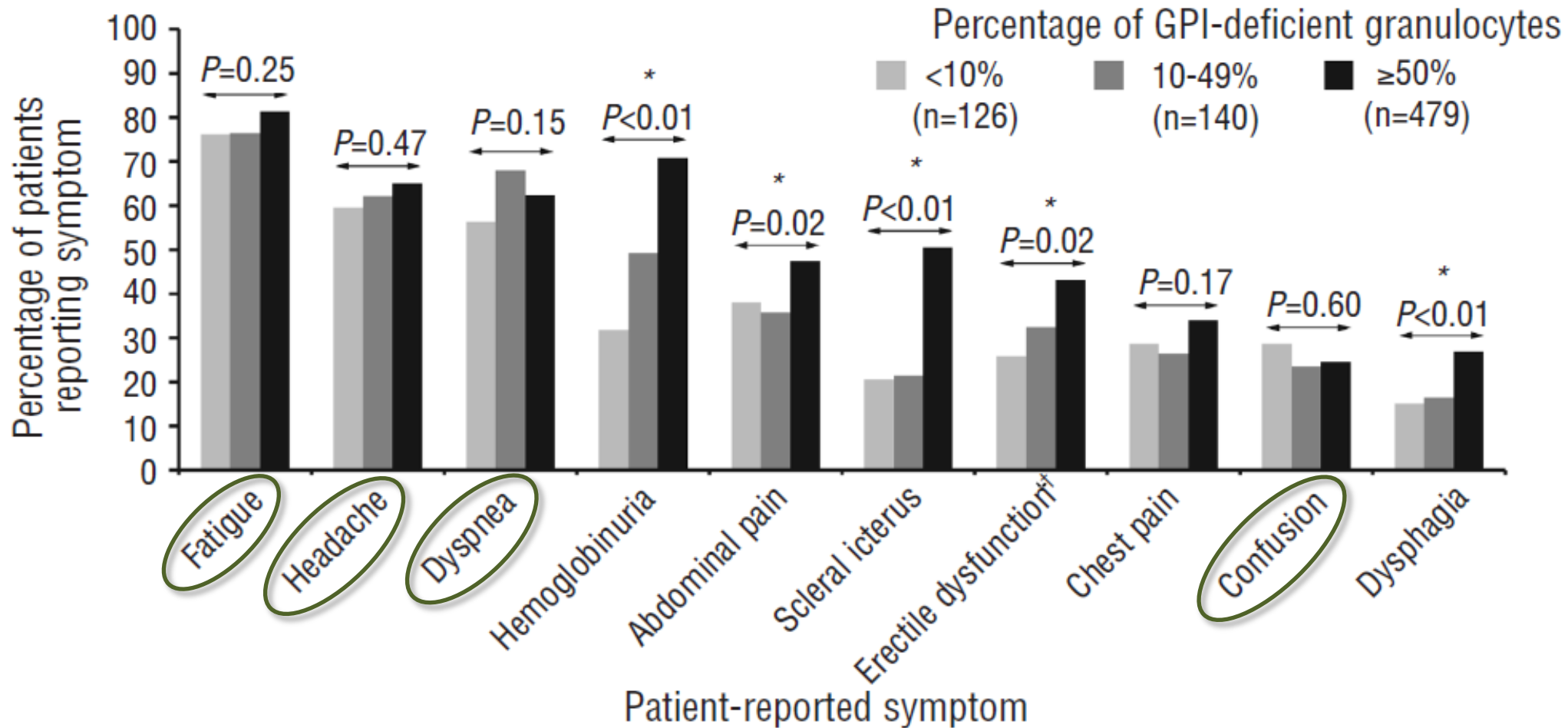
Thrombose

Nierenversagen

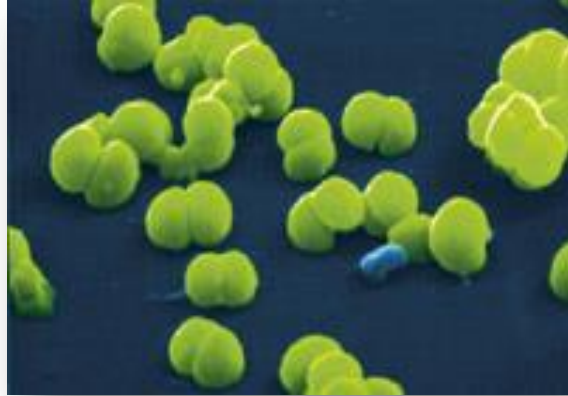
Pulmonale Hypertonie



# Klinische Symptome nach PNH-Granulozytenklongröße bei Einschluss in das internationale PNH-Register



# Was aktiviert Komplement?

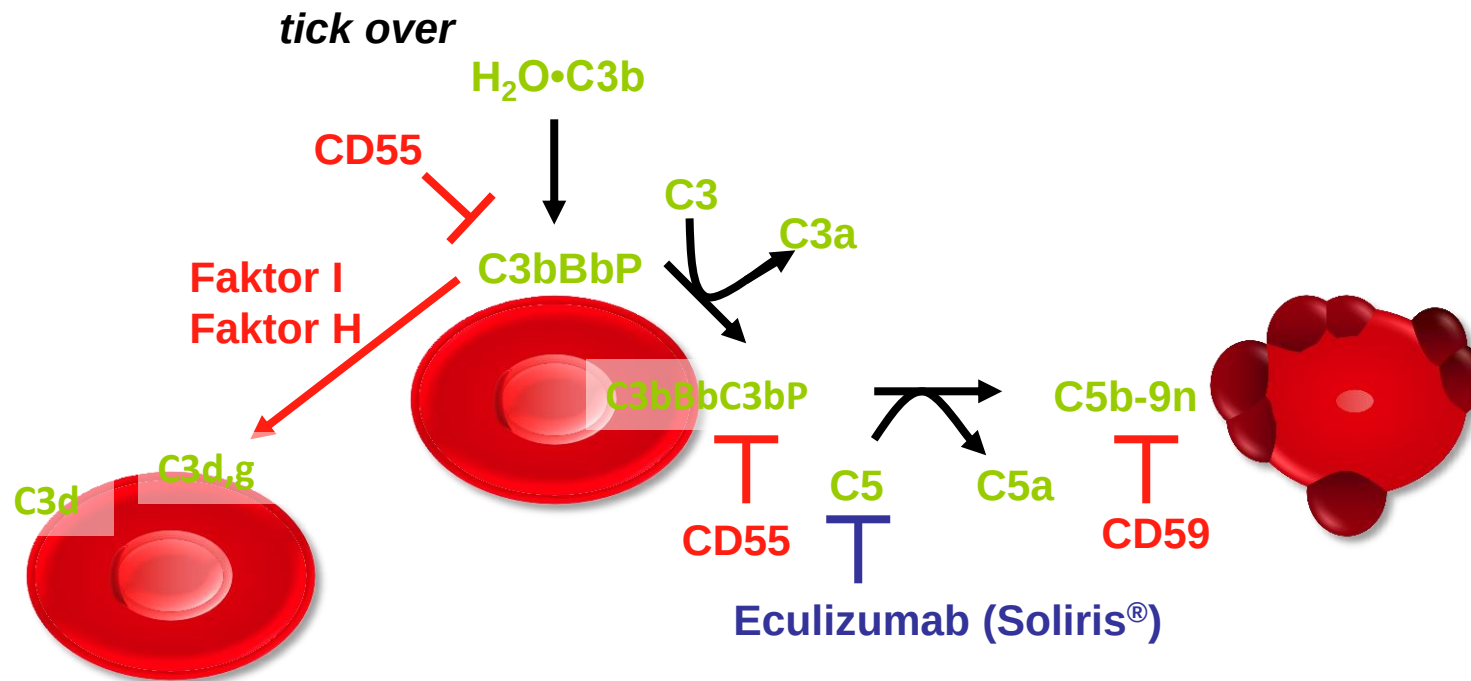


???

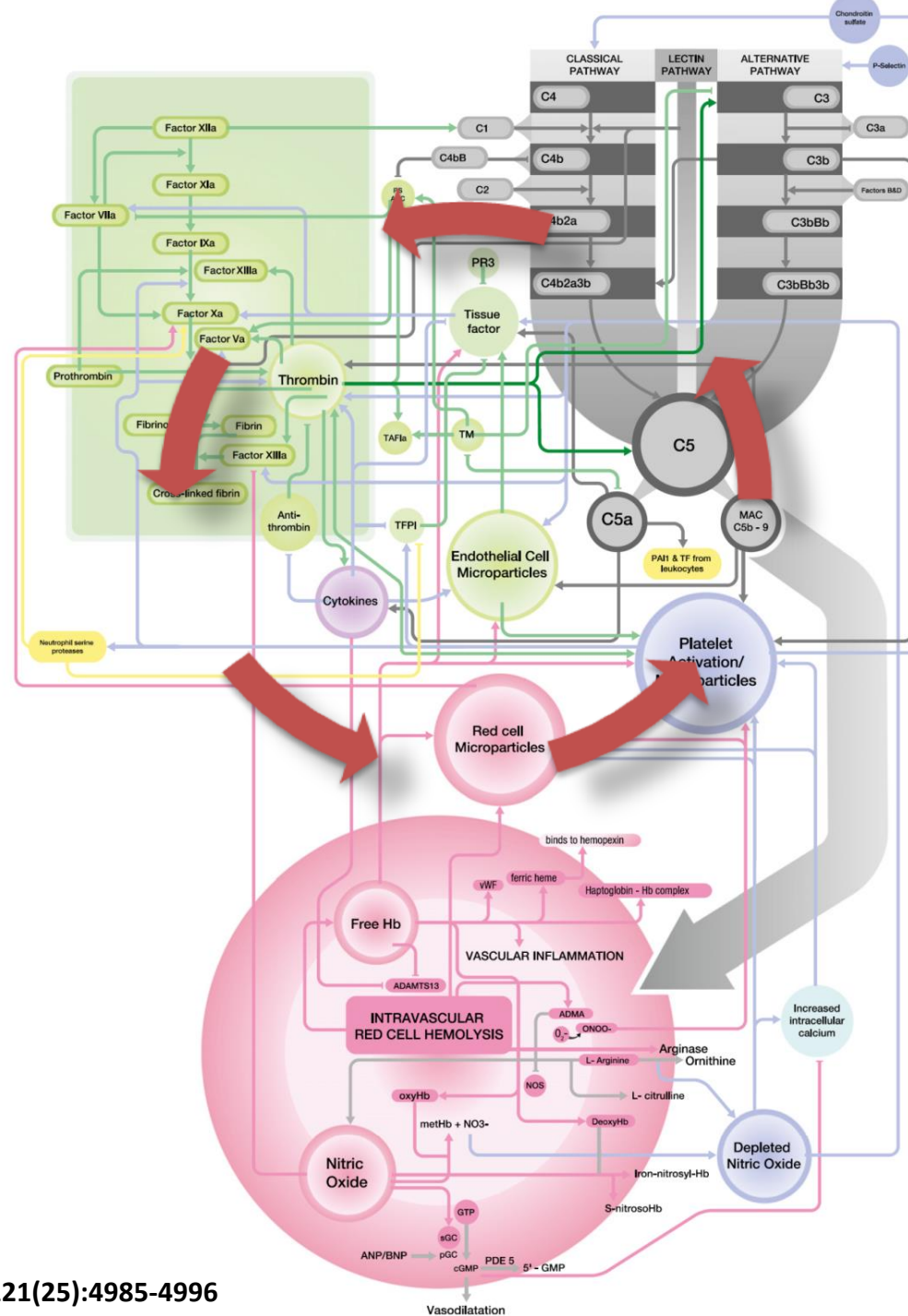


# Mechanismus der chronischen intravasalen Hämolyse

Der Effekt der spontanen Hydrolyse („tick over“) von C3 wird durch die Aktivität verschiedener komplementinhibitorischer Proteine (CD55, Faktor I, Faktor H) moduliert .



## Gerinnungskaskade

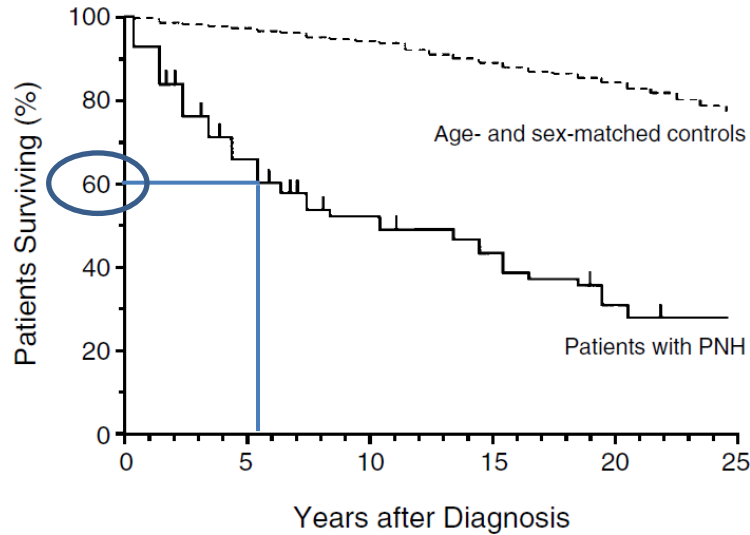


## Komplement-kaskade

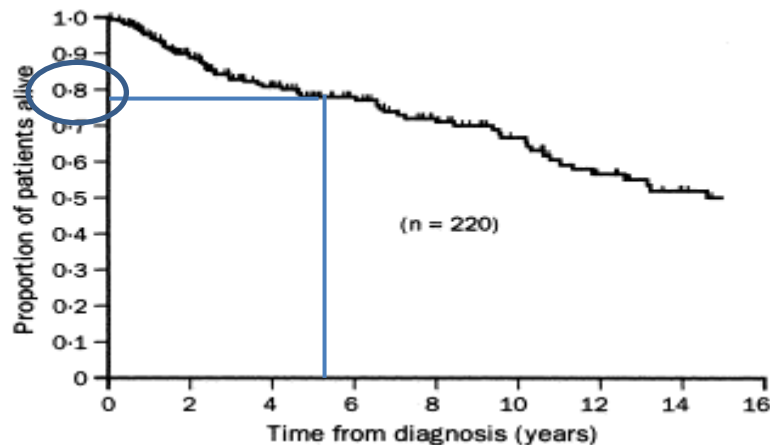


# Lebenserwartung von PNH-Patienten

## - Eculizumab

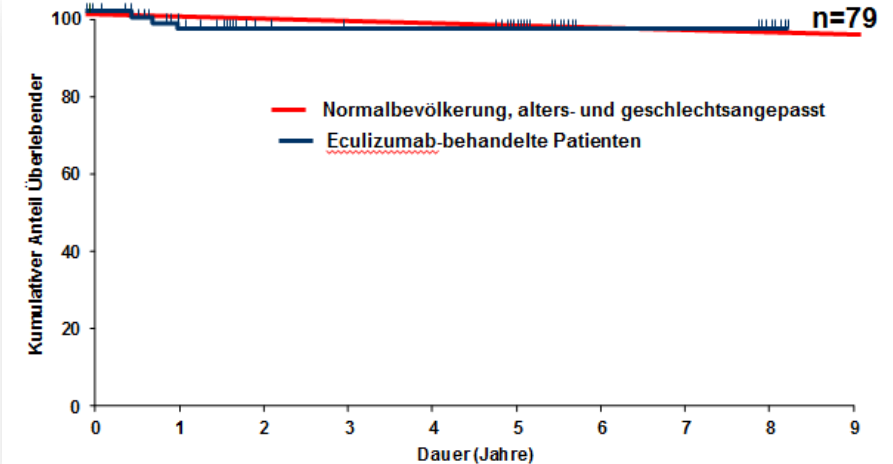


Hillmen et al. *N Engl J Med* 1995;333 :1253-8

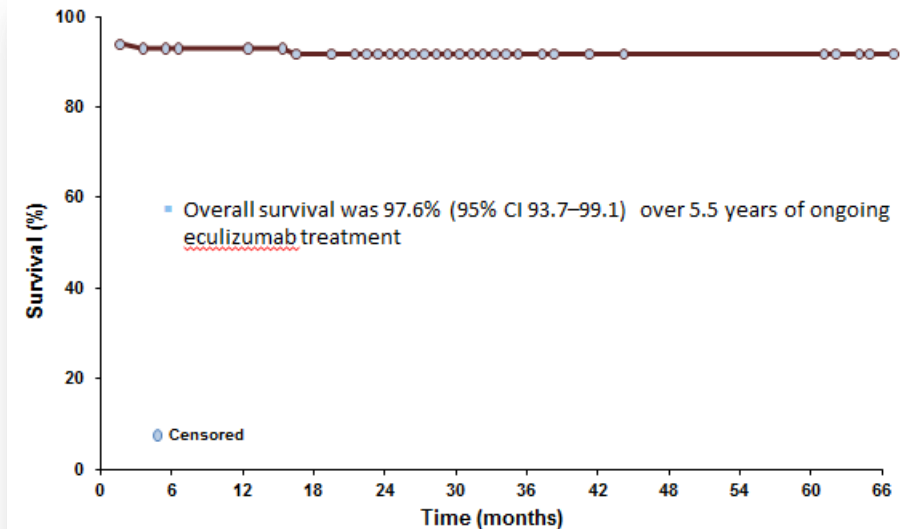


Socie et al., *Lancet* 1996;348:573-7

## + Eculizumab



Kelly RJ et al., *Blood* 2011;117:6786-92.



Hillmen P et al. *Br J Haematol*, 2013, 162, 62–73

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



H. Schrezenmeier  
B. Höchsmann  
A. Marx-Hofmann

M. Baumann  
M. Holl  
M. Pfetsch



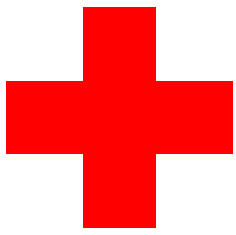
*[s.koerper@blutspende.de](mailto:s.koerper@blutspende.de)*

UNTERSTÜTZT DURCH DAS



NETZWERK  
SELTENE ERKRANKUNGEN  
BADEN-WÜRTTEMBERG  
KOMPETENZZENTRUM





ulm university universität  
**uulm**

# **Zielgerichtete Therapie bei PNH – Aktuelle Entwicklungen bei der Komplementmodulation der PNH**

**Hubert Schrezenmeier**

**Institut für Transfusionsmedizin, Universität Ulm  
&**

**Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm  
DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen und Universitätsklinikum Ulm**

**5.Patienten- und  
Angehörigenseminar  
11.05.2019**

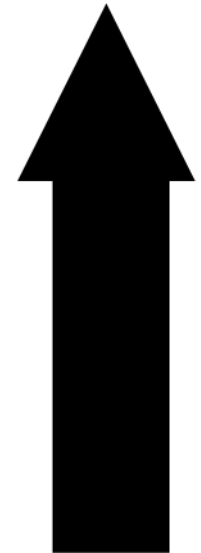
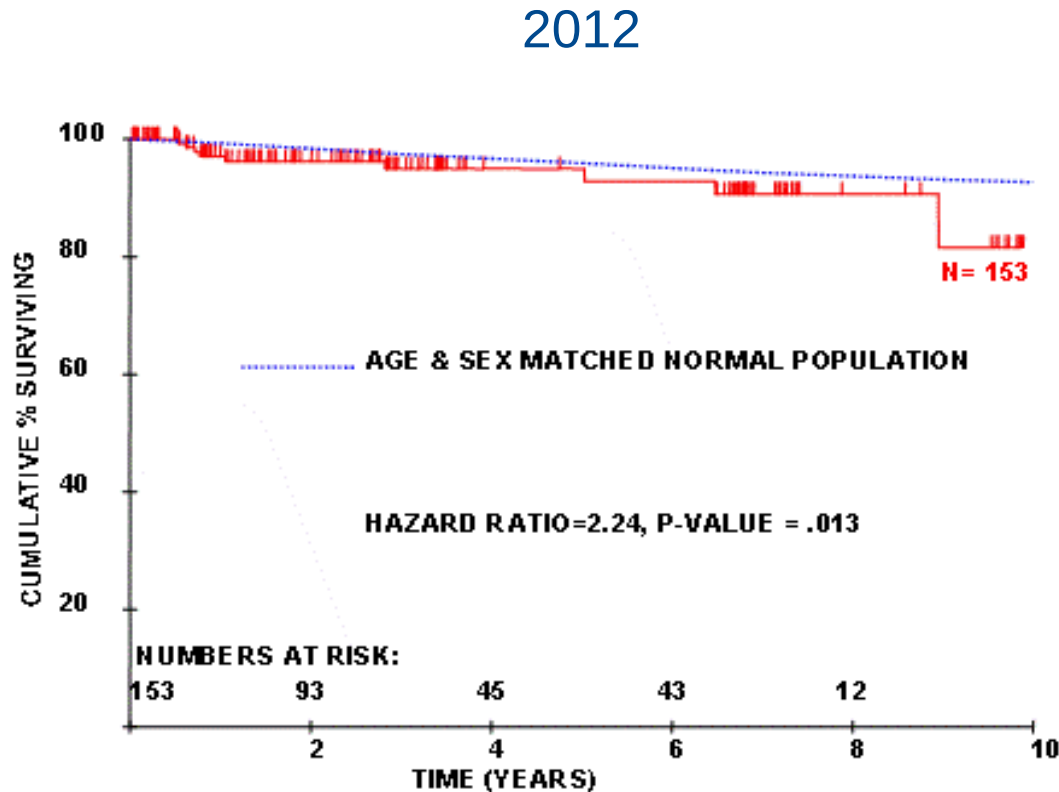
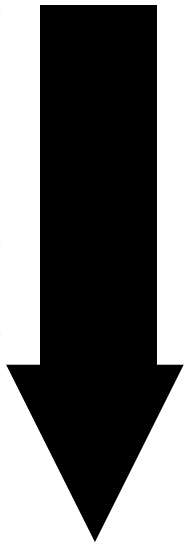
**Ulm**



# Zugelassene Komplementinhibitoren

## - Klinische Wirksamkeit von Eculizumab (Soliris)

Signifikante Reduktion der  
intravasalen Hämolyse



QoL & OS

# Epidemiologisches Bulletin

---

## **Empfehlung der DGHO-Leitlinien:**

**=> Meningokokkenimpfung mit tetravalenter Konjugatimpfstoff + Gruppe B –Impfstoff**

**=> Erhöhte Wachsamkeit**

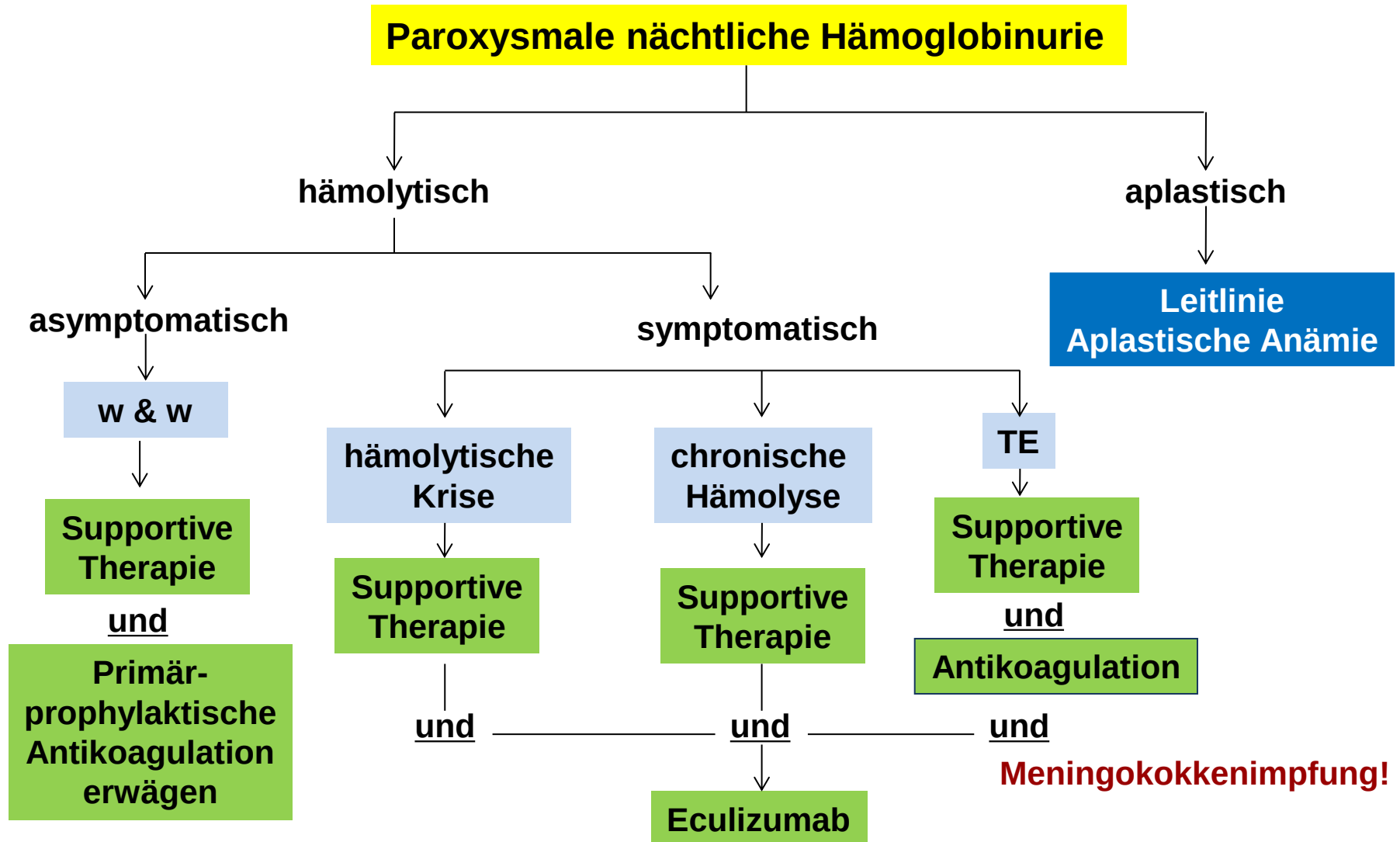
**=> Patientenschulung**

**=> Sicherheitskarte/Notfallausweis**

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

**⇒ Notfallausweis!**

# PNH Leitlinien der DGHO: Therapie-Algorithmus



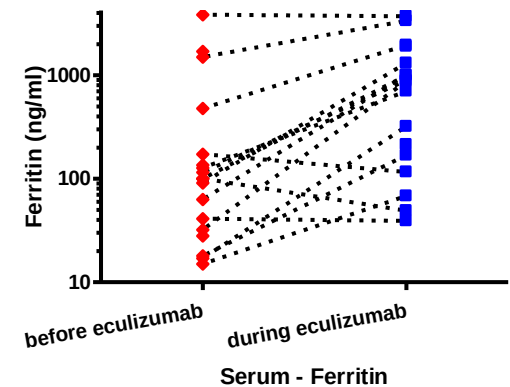
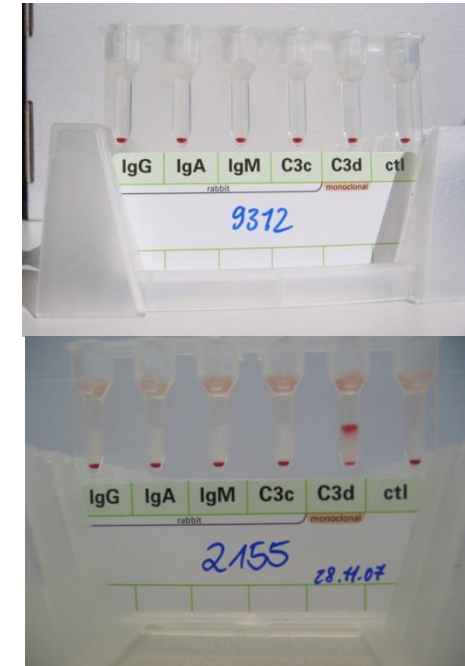
# Residuelle Hämolysen unter Eculizumab (Soliris)

1. Demaskierung einer extravasalen Hämolysen
2. Residuelle intravasale Hämolysen

- ⇒ 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



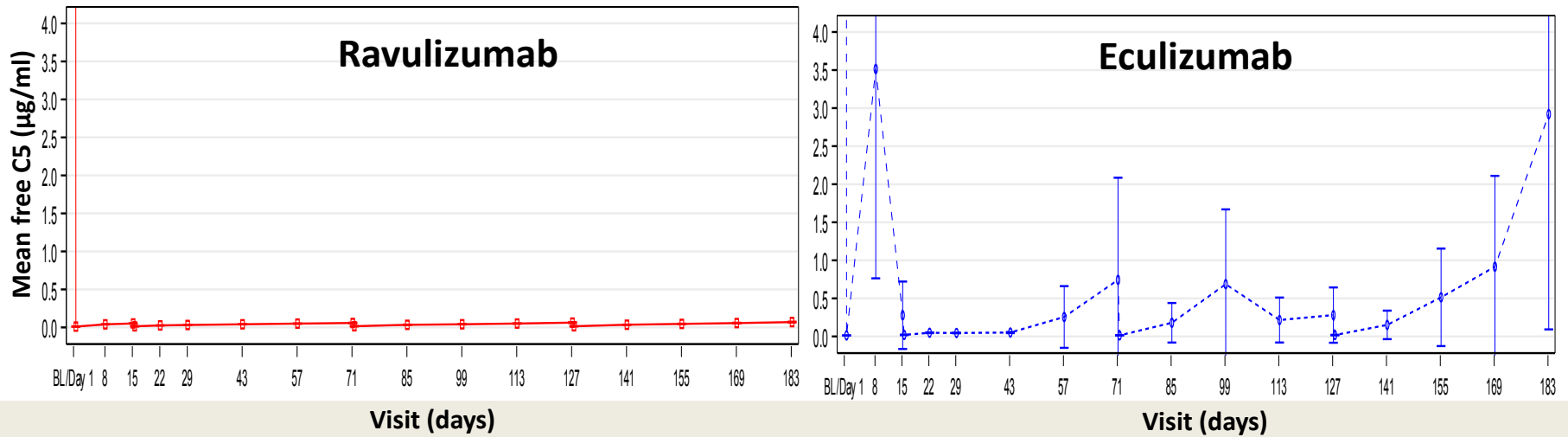
# Entwicklungsstrategien bei neuen Komplementinhibitoren

- Vermeidung/Reduktion der chronischen residuellen Hämolyse
- Reduktion der Zahl der Durchbruchhämolysen
- Steigerung der Lebensqualität durch alternative Therapieapplikation

⇒ Neben Eculizumab bislang lediglich Ravulizumab (ALXN1210)/Ultomiris® zugelassen.

⇒ C5-Inhibitor mit hoher C5-Affinität und 4-fach längerer Halbwertszeit verspricht eine sofortige, komplette und anhaltende C5-inhibition bei einem verlängertem Therapieintervall (8 Wochen)

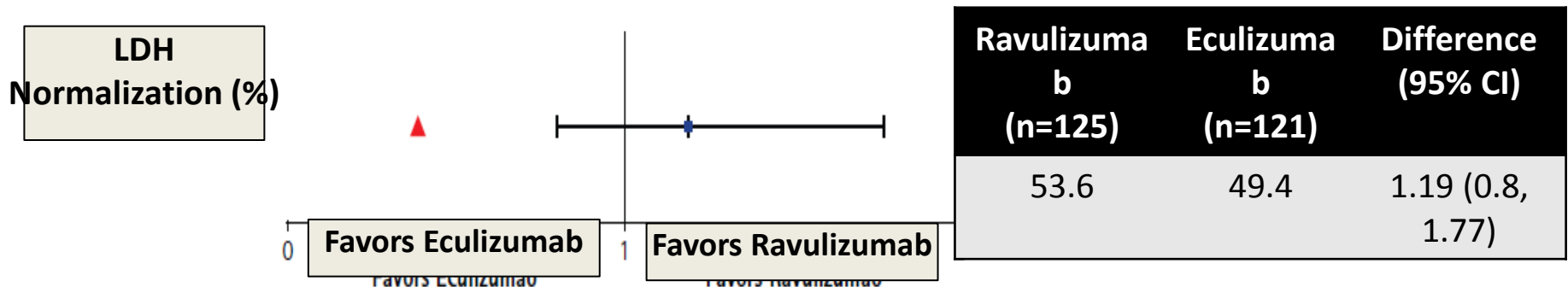
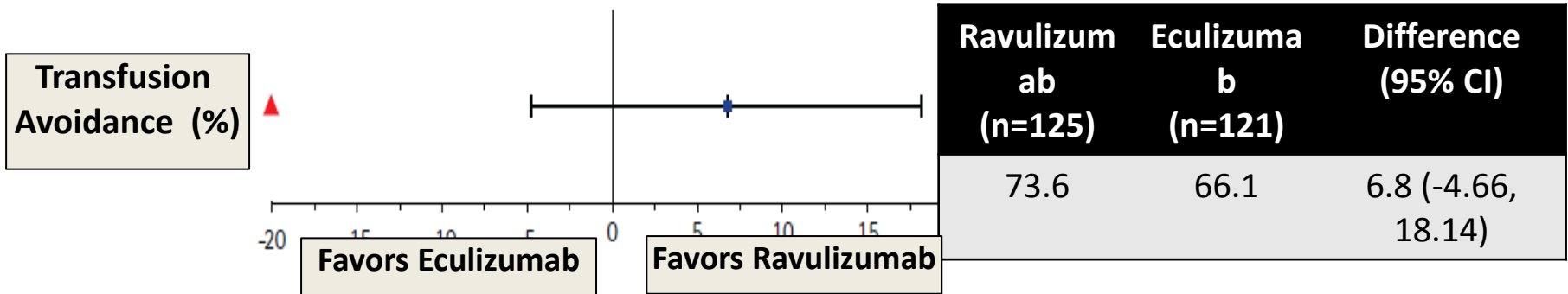
# Mittleres freies C5 über die Therapiezeit bis Woche 26 bei Eculizumab und Ravulizumab



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

# Therapieansprechen Ravulizumab/ Ultomiris®— primäre Endpunkte

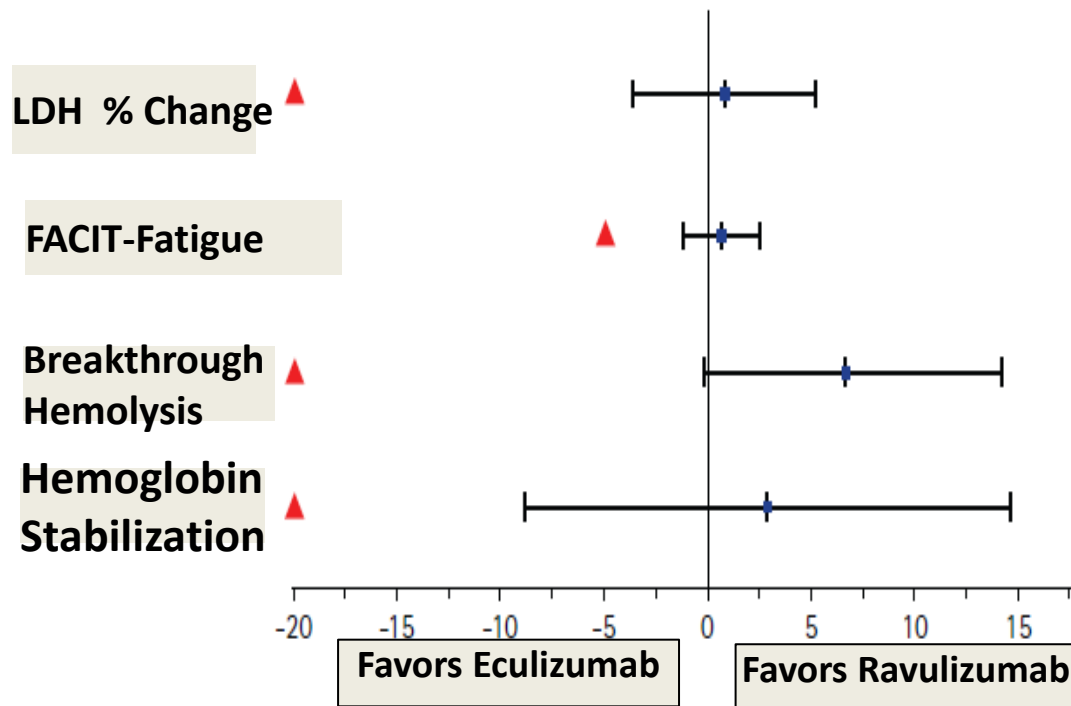
- Ravulizumab mit einem 8-wöchigen Therapieintervall erreicht bei den primären Endpunkten signifikant die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Eculizumab im 2-wöchigen Therapieintervall



CI, confidence interval; Diff, difference; LDH-N, lactate dehydrogenase normalization; OR, odds ratio; TA, transfusion avoidance. Treatment difference is estimated for ravulizumab-eculizumab. For the TA endpoint, treatment differences (95% CI) are based on estimated differences in percent with 95% CI. For the LDH normalization endpoint, adjusted prevalence within each treatment is displayed.  = noninferiority margin.

# Therapieansprechen Ravulizumab/ Ultomiris®– sekundäre Endpunkte

- Ravulizumab erreicht bei allen sekundären Endpunkten signifikant die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Eculizumab im 2-wöchigen Therapieintervall
- Break through Hämolysen waren mehr als 2,5 fach höher im Eculizumab-Arm (13 Patienten mit 15 Events) verglichen mit Ravulizumab (5 Patienten mit 5 Events)



| Ravulizuma<br>b<br>(n=125) | Eculizuma<br>b<br>(n=121) | Difference<br>(95% CI) <sup>a</sup> |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| -76.84                     | -76.02                    | 0.83 (-3.56, 5.21) <sup>b</sup>     |
| 7.07                       | 6.40                      | 0.67 (-1.21, 2.55)                  |
| 4.0                        | 10.7                      | 6.7 (-0.18, 14.21) <sup>b,c</sup>   |
| 68.0                       | 64.5                      | 2.9 (-8.80, 14.64)                  |

CI, confidence interval; Diff, difference; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

<sup>a</sup>The red triangle indicates the noninferiority margin. For endpoints LDH percent change, breakthrough hemolysis, and hemoglobin stabilization, Diff (95% CI) is based on estimated differences in percent with 95% CI. For FACIT–Fatigue, Diff (95% CI) is based on estimated differences in change from baseline with 95% CI. <sup>b</sup>Treatment difference is estimated for ravulizumab-eculizumab except for LDH percent change, and breakthrough hemolysis, where treatment difference is based on eculizumab-ravulizumab. <sup>c</sup>An approximate *P* value for superiority associated with the lower bound is 0.0558.

# Sicherheit Ravulizumab/Ultomiris® im Vergleich zu Eculizumab

|                                                               | Ravulizumab<br>(n=125) | Eculizumab<br>(n=121) | Total<br>(N=246) |
|---------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| Any TEAE, n (%)                                               | 110 (88.0)             | 105 (86.8)            | 215 (87.4)       |
| Most common TEAEs (>10% in either group), n (%)               |                        |                       |                  |
| Headache                                                      | 45 (36.0)              | 40 (33.1)             | 85 (34.6)        |
| Nasopharyngitis                                               | 11 (8.8)               | 18 (14.9)             | 29 (11.8)        |
| Upper respiratory tract infections                            | 13 (10.4)              | 7 (5.8)               | 20 (8.1)         |
| Pyrexia                                                       | 6 (4.8)                | 13 (10.7)             | 19 (7.7)         |
| MAVE, including thrombosis, n (%)                             | 2 (1.6)                | 1 (0.8)               | 3 (1.2)          |
| Meningococcal infections, n (%)                               | 0                      | 0                     | 0                |
| Patients with any serious TEAE, n (%)                         | 11 (8.8)               | 9 (7.4)               | 20 (8.1)         |
| Patients with TEAE leading to withdrawal of study drug, n (%) | 0                      | 1 (0.8) <sup>a</sup>  | 1 (0.4)          |
| Death                                                         | 0                      | 1 (0.8) <sup>a</sup>  | 1 (0.4)          |

**Adverse events waren in beiden Gruppen ähnlich**

MAVE, major adverse vascular event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

<sup>a</sup>One patient in the eculizumab arm was discontinued from the study and died of lung cancer (unrelated to treatment) during the extension phase of the study.

# Beurteilung des Ansprechens

**TABLE 1 |** Tentative classification of hematological response to anti-complement agents in PNH.

| Response category           | Red blood cell transfusions                                                                                | Hemoglobin level                   | LDH level* <sup>‡</sup>        | ARC*                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|
| Complete response           | None                                                                                                       | ≥ 12 g/dL                          | ≤ 1.5x ULN                     | <b>and</b> ≤ 150,000/μL <sup>§</sup>      |
| Major response              | None                                                                                                       | ≥ 12 g/dL                          | > 1.5x ULN                     | <b>or</b> > 150,000/μL <sup>§</sup>       |
| Good response               | None                                                                                                       | ≥ 10 and < 12 g/dL                 | A. ≤ 1.5x ULN<br>B. > 1.5x ULN | Rule out bone marrow failure <sup>°</sup> |
| Partial response            | None or occasional (≤ 2 every 6 months)                                                                    | ≥ 8 and < 10 g/dL                  | A. ≤ 1.5x ULN<br>B. > 1.5x ULN | Rule out bone marrow failure <sup>°</sup> |
| Minor response <sup>#</sup> | None or occasional (≤ 2 every 6 months)<br>Regular (3–6 every 6 months)<br>Reduction by ≥ 50% <sup>^</sup> | < 8 g/dL<br>< 10 g/dL<br>< 10 g/dL | A. ≤ 1.5x ULN<br>B. > 1.5x ULN | Rule out bone marrow failure <sup>°</sup> |
| No response <sup>#</sup>    | Regular (> 6 every 6 months)                                                                               | < 10 g/dL                          | A. ≤ 1.5x ULN<br>B. > 1.5x ULN | Rule out bone marrow failure <sup>°</sup> |

LDH, lactate dehydrogenase; ULN, upper limit of the normal; ARC: absolute reticulocyte count. \*Response categories are mostly based on red blood cell transfusion and hemoglobin level, but LDH and ARC serve as ancillary indicators to discriminate between complete and major response, as well as within suboptimal response categories. <sup>‡</sup>A. and B. indicate subcategories without or with residual significant intravascular hemolysis, respectively. <sup>§</sup>To rule out increased erythropoietic response to compensate ongoing hemolysis; the value of 150,000/μL is a tentative index based on 1.5x ULN (which in most laboratories is set at 100,000/μL). <sup>°</sup>To assess the relative contribution of the degree of bone marrow failure to any response less than complete: a value of ARC below 60,000/μL could be a tentative index to establish such a contribution; bone marrow investigation may be appropriate. <sup>^</sup>For patients with previous transfusion history (with a pre-treatment follow up of at least 6 months). <sup>#</sup>For patients who do not accept red blood cell transfusions, minor response can be defined based on hemoglobin level ≥ 6 and < 8 g/dL, and no response based on hemoglobin < 6 g/dL. All hemoglobin, LDH and ARC values should be assessed based on the median value over a period of 6 months.

# Ursachen für unzureichendes Ansprechen

**TABLE 2 |** Reasons for inadequate hematological response to eculizumab and possible actions.

| Reason                  | Cause                                    | Prevalence                                                    | Mechanism                                                                                                                                                                              | Clinical impact on hematological response                                                    | Corrective action                                                                                                            |
|-------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Intravascular hemolysis | Inherited C5 variants                    | Ultra-rare (<1%, usually in Japanese patients)                | Intrinsic resistance due to impaired binding of eculizumab (and of ALXN1210)                                                                                                           | Minimal (but very significant for the few patients for whom there is no available treatment) | Switch to other investigational agents (mostly alternative C5 inhibitors)                                                    |
|                         | Recurrent pharmacokinetic breakthrough   | 10–15% of patients                                            | Inadequate plasma level of eculizumab                                                                                                                                                  | Significant                                                                                  | Decrease interval of dosing (10–12 days) or increase dose of eculizumab (1,200 mg), or consider novel investigational agents |
|                         | Sporadic pharmacodynamics breakthrough   | May occur in any patients                                     | Massive complement activation due to concomitant clinical events                                                                                                                       | Minimal                                                                                      | None (treat the underlying cause)                                                                                            |
| Extravascular hemolysis | C3-mediated extravascular hemolysis      | 25–50% of patients (even more considering subclinical events) | Persistent uncontrolled activation of proximal complement, leading to C3-fragment opsonization of PNH red blood cells and subsequent removal by professional hepato-splenic phagocytes | Very significant                                                                             | Consider employing investigational proximal inhibitors of the complement                                                     |
| Bone marrow disorders   | Bone marrow failure                      | 10–35% (depending also on initial patient selection)          | Inadequate production of red blood cells                                                                                                                                               | Significant                                                                                  | Treat underlying aplastic anemia with either immunosuppression or bone marrow transplantation                                |
|                         | Clonal evolution to myeloid malignancies | 1–5%                                                          | Additional stochastic somatic mutations                                                                                                                                                | Relevant                                                                                     | Treat the myeloid malignancy                                                                                                 |

# Ursachen für unzureichendes Ansprechen

**TABLE 2 |** Reasons for inadequate hematological response to eculizumab and possible actions.

| Reason                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Cause                 | Prevalence       | Mechanism                   | Clinical impact on hematological response | Corrective action                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| Intravascular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Inherited C5 variants | Ultra-rare (<1%) | Intrinsic resistance due to | Minimal (but very significant for         | Switch to other investigational agents |
| <p>⇒ <b>Fortbestehende intravaskuläre Hämolyse durch unzureichende Hämolyseunterdrückung über C5</b> (genetische Variante, an der der Antikörper nicht binden kann oder unzureichender Medikamentenspiegel)</p> <p>⇒ <b>Sporadische intravaskuläre Hämolyse durch überschießende Komplementaktivierung</b> (z.B. Infekte, Operationen, Schwangerschaft...)</p> <p>⇒ <b>Extravaskuläre Hämolyse durch fortbestehende Aktivierung von C3</b> (C3 ist in der Komplementkaskade vor C5 und kann daher durch C5-Modulatoren nicht erreicht werden)</p> <p>⇒ <b>Bildungsstörung bei zusätzlicher Knochenmarkserkrankung</b> (z.B. AA, MDS...)</p> |                       |                  |                             |                                           |                                        |
| malignancies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |                  |                             |                                           |                                        |

## AP-targeted therapeutics

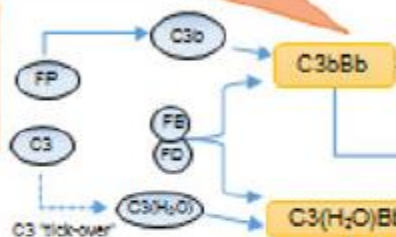
### Regulator-based fusion proteins:

- TT30 (Alexion)
- Mini-FH (Amyndas)

### Small-molecule AP inhibitors:

- ACH-4471/ACH-014471 (anti-FD, Achillion)
- LNP023 (anti-FB, Novartis)

### Alternative pathway



### Lectin pathway



### Classical pathway



- C3 inhibitors:**
- AMY-101 (Amyndas)
  - APL-2 (Apellis)

## C3-based therapeutics

Dysregulation of C3 convertase activity

AP amplification loop

Extravasascular hemolysis due to persistent C3 opsonization

## C5-based therapeutics

### mAbs:

- ABP959 (Amgen)
- SKY59/RO711268 (Roche)
- ALXN1210 (Alexion)
- REGN3918 (Regeneron)
- Mubodina (Adience)
- LFG315 (Novartis)

### RNAi therapeutics:

- ALNCC5 (Alnylam)

### Recombinant proteins:

- Coversin/OmCi (Acart)

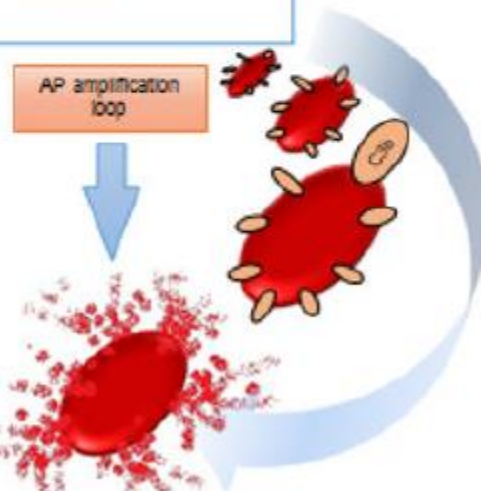
### Peptidic inhibitors:

- RA101495 (Ra Pharma)

Terminal (lytic) pathway

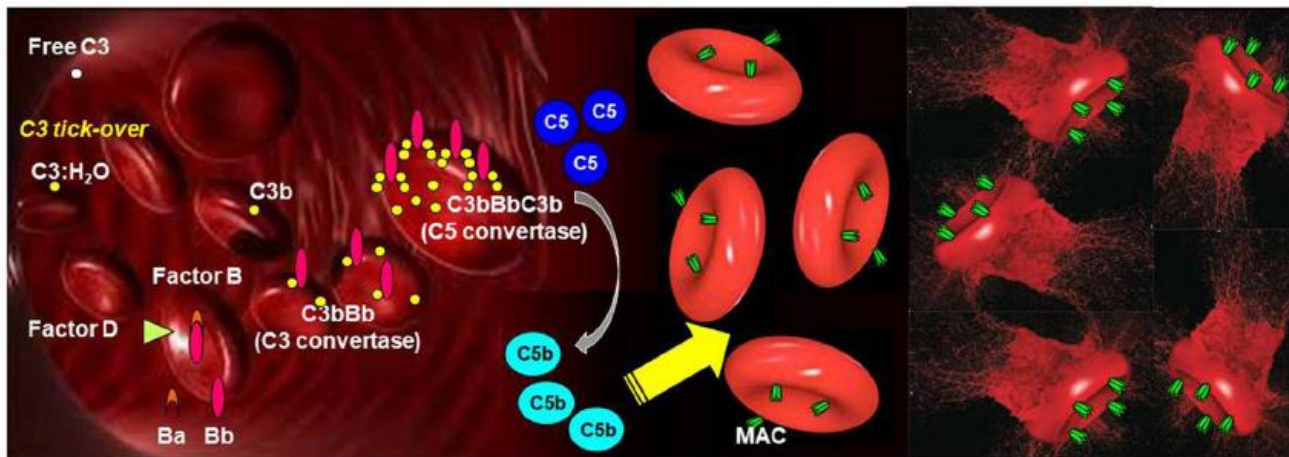
Dysregulation of MAC assembly

Residual intravascular hemolysis due to PK/PD breakthrough



# PNH-Erythrozyten und Komplexenaktivierung

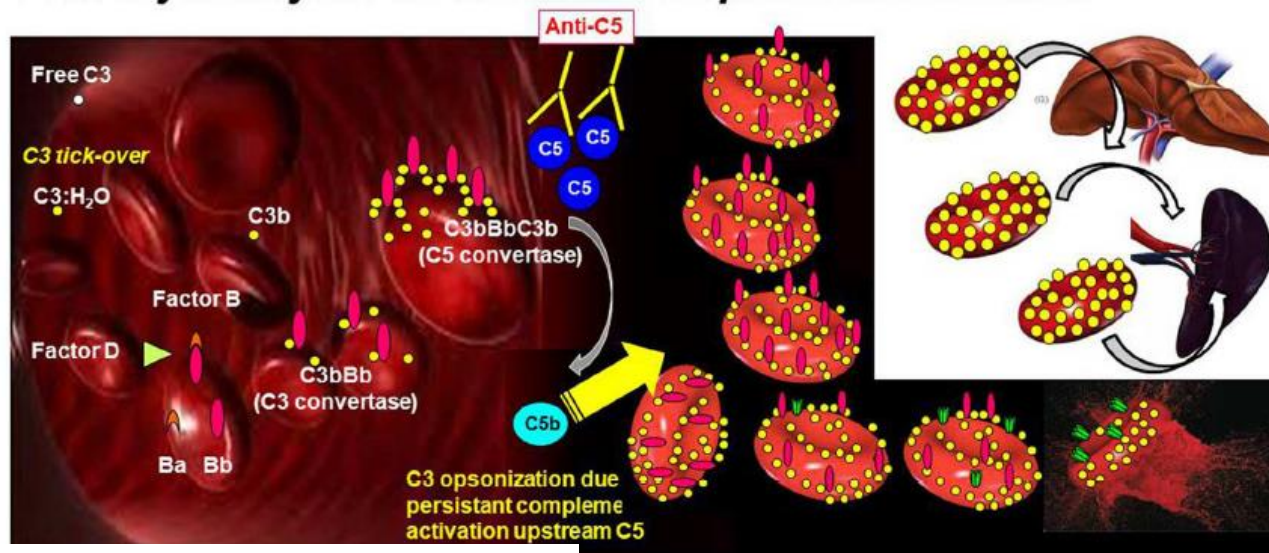
### ***PNH erythrocytes in absence of anti-complement treatment***



### MAC-mediated massive intravascular hemolysis

# PNH-Erythrozyten und terminale Komplementinhibition

## *PNH erythrocytes on terminal complement inhibitors*



**C3-mediated  
extravascular hemolysis**

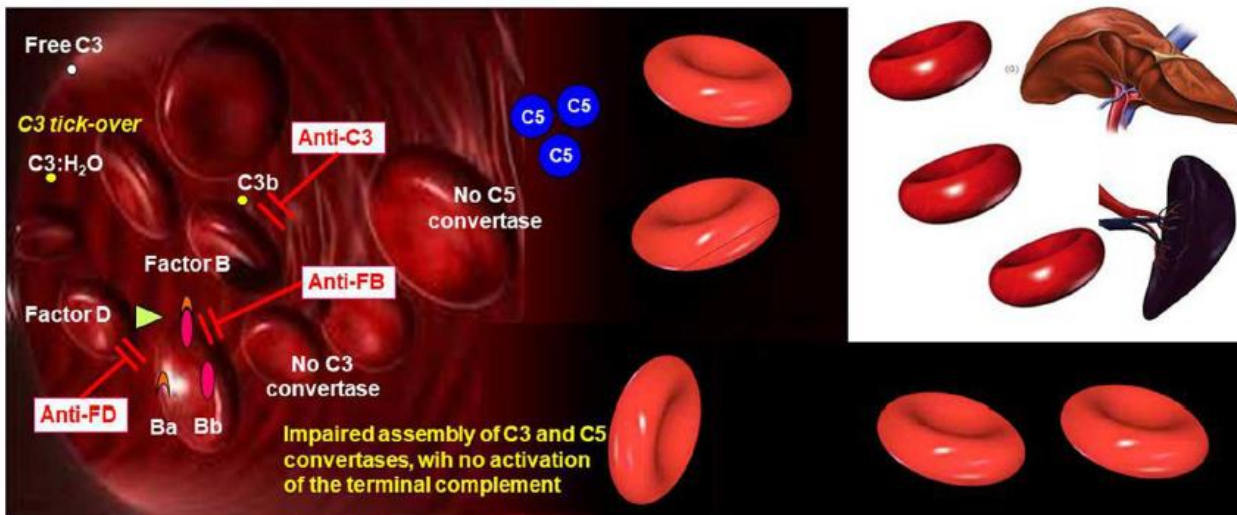
**Residual MAC-mediated  
intravascular hemolysis  
(i.e., PK or PD breakthrough)**

### **Anti-C5 agents:**

- mAbs: eculizumab, ravulizumab, SKY59, LFG316, ABP959, REGN3918
- RA101495
- Coversin
- ALNCC5

# PNH-Erythrozyten und proximale Komplementinhibition

*PNH erythrocytes on proximal complement inhibitors  
(+/- terminal inhibitors?)*



Normal life-span of  
PNH erythrocytes

## Anti-C3 agents:

- AMY-101
- APL-2

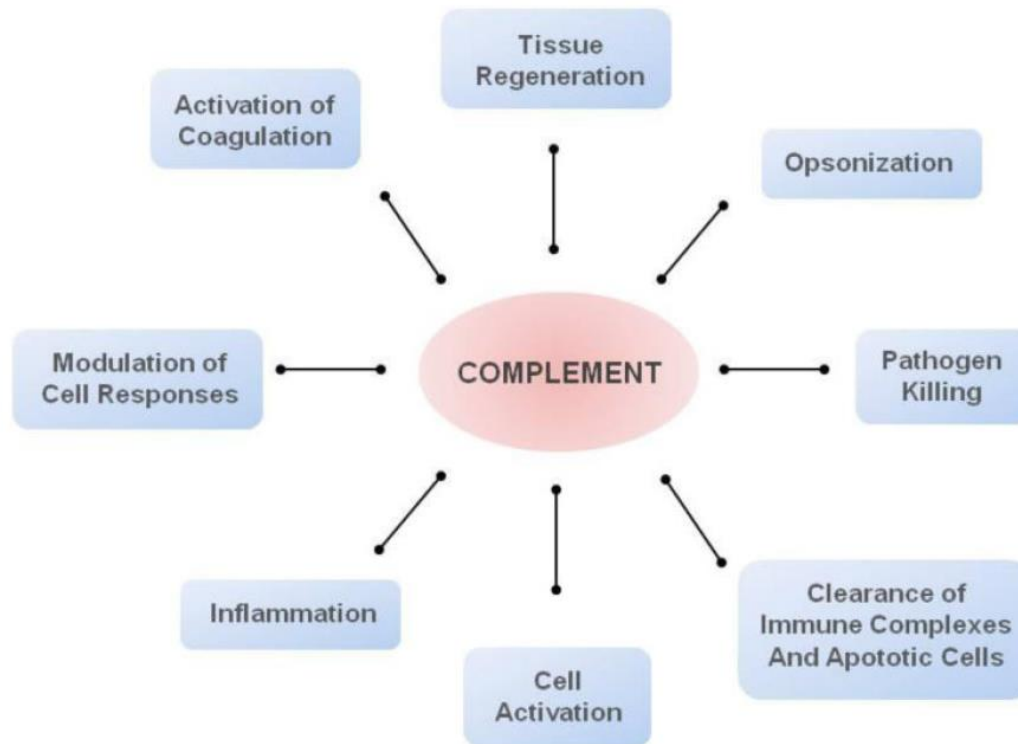
## Anti-FD agents:

- ACH4471

## Anti-FB agents:

- LNP023

# PNH ist eine Modellkrankheit für die Komplementinhibition



**Figure 1.**

Complement acts as a key mediator of several pathophysiological processes.

**=> Intensive Forschung bzgl therapeutischer Möglichkeiten**

# Komplementtherapeutika in unterschiedlichen Entwicklungsstufen

| Complement therapeutic | Entity               | Target           | Mechanism of action                                            | Mode of administration | Pharmaceutical sponsor             | Stage of development                 |
|------------------------|----------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Eculizumab (Soliris)   | mAb                  | C5               | Inhibition of C5 activation/blockage of C5 convertase activity | IV infusions           | Alexion Pharmaceuticals            | In the clinic                        |
| ALXN1210/ravulizumab   | mAb                  | C5               | C5 inhibition/same epitope as eculizumab                       | bimonthly IV infusions | Alexion Pharmaceuticals            | Phase II/III                         |
| ABP959                 | mAb                  | C5               | Inhibition of C5 activation/biosimilar of eculizumab           | IV infusions           | Amgen                              | Phase III                            |
| SKY59/RO7112689        | mAb                  | C5               | Inhibition of C5 activation/different epitope from eculizumab  | IV and SC injections   | Hoffmann-La Roche                  | Phase I/II                           |
| LFG-316/tesidolumab    | mAb                  | C5               | Inhibition of C5 activation/different epitope from eculizumab  | IV infusions           | Novartis                           | Phase II                             |
| REGN3918               | mAb                  | C5               | n.a.                                                           | n.a.                   | Regeneron                          | Phase I                              |
| Mubodina               | minibody (Fab-based) | C5               | Inhibition of C5 activation from eculizumab                    | n.a.                   | Regeneron                          | preclinical stage                    |
| Coversin (OmCI)        | recomb. protein      | C5               | Inhibition of C5 activation                                    | SC injections          | Akari Therapeutics                 | Phase II                             |
| RA101495               | peptide              | C5               | Allosteric inhibition of C5 activation                         | daily SC injections    | Ra Pharmaceuticals                 | Phase II                             |
| Cemdisiran (ALN-CC5)   | siRNA                | C5               | Silencing of hepatic C5 production                             | SC injections          | Anylam                             | Phase II                             |
| AMY-101                | peptide              | C3               | C3 inhibition/blockage of C3 convertase activity               | daily SC injections    | Amyndas Pharmaceuticals            | Phase I completed/Phase II announced |
| APL-2                  | PEGylated peptide    | C3               | C3 inhibition/blockage of C3 convertase activity               | daily SC injections    | Apellis Pharmaceuticals            | Phase Ib/II, (Phase III announced)   |
| TT30 (CR2/FH)          | recomb protein       | AP C3 convertase | Surface directed inhibition of AP C3 convertase                | SC and IV infusions    | Alexion Pharmaceuticals            | Phase I (terminated)                 |
| mini-FH/AMY-201        | recomb protein       | AP C3 convertase | Surface directed inhibition of AP C3 convertase                | n.a.                   | Amyndas Pharmaceuticals            | preclinical stage                    |
| LNP023                 | small molecule       | Factor B         | Inhibition of AP C3 convertase formation                       | orally                 | Novartis                           | Phase II                             |
| ACH-4471/ACH-0144471   | small molecule       | Factor D         | Inhibition of AP C3 convertase formation                       | orally                 | Achillion Pharmaceuticals          | Phase II                             |
| TNT009/BIVV009         | mAb                  | C1s              | CP inhibition/inhibition of C1s protease activity              | IV infusions           | True North Therapeutics/Bioverativ | Phase Ib (CAD patients)              |

Abbreviations: IV, intravenous; SC, subcutaneous; CP, classical pathway; AP, alternative pathway; siRNA, small interfering RNA; CAD, cold agglutinin disease; n.a., not available

Mastellos et al *Semin Hematol.* Author manuscript; available in PMC 2019 July 01.

# Komplementtherapeutika in unterschiedlichen Entwicklungsstufen

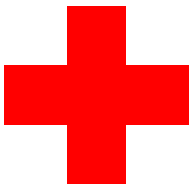
| Complement therapeutic | Entity | Target | Mechanism of action                                                   | Mode of administration | Pharmaceutical sponsor  | Stage of development |
|------------------------|--------|--------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
| Eculizumab (Soliris)   | mAb    | C5     | Inhibition of C5 activation/<br>blockage of C5 convertase<br>activity | IV infusions           | Alexion Pharmaceuticals | In the clinic        |

⇒ Auf Grund der sehr dynamischen Situation mit einer breitgefächerten und schnellen Entwicklung verschiedener Therapeutika ist die Vorstellung in PNH-Zentren zur Abklärung der optimalen Therapie und möglicher Studienteilnahmen essentiell in der Behandlung von PNH-Patienten

|                      |                |          |                                                   |              |                                         |                         |
|----------------------|----------------|----------|---------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| LNP023               | small molecule | Factor B | Inhibition of AP C3 convertase formation          | orally       | Novartis                                | Phase II                |
| ACH-4471/ACH-0144471 | small molecule | Factor D | Inhibition of AP C3 convertase formation          | orally       | Achillion Pharmaceuticals               | Phase II                |
| TNT009/BIVV009       | mAb            | C1s      | CP inhibition/inhibition of C1s protease activity | IV infusions | True North Therapeutics/<br>Bioverat iv | Phase Ib (CAD patients) |

Abbreviations: IV, intravenous; SC, subcutaneous; CP, classical pathway; AP, alternative pathway; siRNA, small interfering RNA; CAD, cold agglutinin disease; n.a., not available

Mastellos et al *Semin Hematol*. Author manuscript; available in PMC 2019 July 01.



**Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm  
DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen**



**Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinik Ulm**

**B.Höchsmann, Ulm  
S.Körper, Ulm  
A.Marx-Hofmann, Ulm  
M.Rojewski, Ulm  
I.von Zabern, Ulm  
C.Weinstock, Ulm  
C.Holl, Ulm  
M.Pfetsch, Ulm  
T.Becker, Ulm**

**D.Bunjes, Ulm  
H.Döhner, Ulm**

**C.Q.Schmidt, Ulm  
M.Huber-Lang, Ulm  
I.Ignatius, Ulm**

**M.Anliker, Innsbruck  
J.Schubert, Riesa**

**P.Hillmen, Leeds  
R.Brodsky, Baltimore  
G.Socie, Paris  
R.Peffault de Latour, Paris  
A.Röth, Essen  
T.Brümmendorf, Aachen  
J.Panse, Aachen  
F.Beier, Aachen**

**P.Krawitz, Bonn  
T.Kinoshita, Osaka**

**[h.schrezenmeier@blutspende.de](mailto:h.schrezenmeier@blutspende.de)**



**Vielen Dank für  
Ihre Aufmerksamkeit!**