



**Informationen für Patienten und Angehörige**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b>	<b>4</b>
<b>Aplastische Anämie</b>	<b>5</b>
Was ist eine Aplastische Anämie (AA)?	5
Symptome der Erkrankung	7
Diagnostik	8
Nicht-heilende Therapiemaßnahmen mit der Diagnose AA (Supportive Therapie)	10
Therapie	15
Aussichten vor einigen Jahren	21
Wie sind die Aussichten heute?	22
Fragen, die oft gestellt werden ...	23
<b>PNH – Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</b>	<b>27</b>
Pathophysiologie der PNH	27
Symptome der PNH	29
Klassifikation der PNH	30
Diagnostik der PNH	30
Klinischer Verlauf der PNH	32
Therapie der PNH	33
Internationales PNH-Register	39
<b>Quellenhinweise</b>	<b>40</b>
<b>Forschung</b>	<b>41</b>
Warum ist Forschung so wichtig?	41
Studie der Arbeitsgruppe Aplastische Anämie der EBMT	42
Studie der deutschen Studiengruppe Aplastische Anämie	43
PNH: Therapie mit Eculizumab	44

<b>Quellennachweise der Seiten 41 bis 46</b>	<b>46</b>
<b>Spezialisierte Ärzte</b>	<b>47</b>
Deutschland	47
Österreich	52
Schweiz	52
<b>Ein Erfahrungsbericht</b>	<b>55</b>

## **Vorwort**

Liebe Patienten und Angehörige, mit dieser Broschüre möchten wir Sie in einer schwierigen Lebenssituation, nämlich der Erkrankung an Aplastischer Anämie oder PNH (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie), dabei unterstützen, handlungsfähig zu bleiben, neuen Mut zu schöpfen und somit Ihren Heilungsprozess voranzutreiben. Zunächst können Sie sich umfassend über beide Krankheitsbilder, Diagnosen und Therapien informieren. Anschließend haben wir spezialisierte Ärzte aus den deutschsprachigen Ländern Deutschland, Österreich und der Schweiz aufgelistet, um Ihnen zu ermöglichen, einen Arzt zu finden, der sich mit Ihrer seltenen Krankheit gut auskennt. Den letzten Teil der Broschüre bildet ein Erfahrungsbericht, durch den Sie sich einen Eindruck verschaffen können, wie ein Leben mit einer dieser beiden Krankheiten verlaufen kann.

Wir hoffen, dass unsere Broschüre für Sie hilfreich ist und wünschen Ihnen alles Gute!

## Aplastische Anämie

### Was ist eine "aplastische Anämie (AA)"?

Die aplastische Anämie (auch Panmyelopathie) ist eine seltene und gefährliche Krankheit, die auftritt, wenn im Knochenmark die Zellproduktion vermindert ist (Hypoplasie) oder komplett fehlt (Aplasie). Dieses Knochenmarkversagen wird definiert durch eine Knochenmarkszellularität  $< 30\%$ . Zusätzlich dürfen keine signifikanten Zellveränderungen (Dysplasien) oder unreife Zellen (Blasten) im Knochenmark vorhanden sein. Außerdem darf keine Strahlen- oder Chemotherapie vorausgegangen sein, durch die die fehlende Blutbildung im Knochenmark erklärt werden könnte.

Zusätzlich müssen bei der Blutuntersuchung mindesten 2 Zellarten die Kriterien der folgenden Tabelle erfüllen:

3 Schweregrade	Granulozyten	Thrombozyten	Retikulozyten
Nichtschwere AA (nSAA)	$< 1.500/\mu\text{l}$ (oder $< 1,5 \text{ G/l}$ )	$< 50.000/\mu\text{l}$ (oder $< 50 \text{ G/l}$ )	$< 60.000/\mu\text{l}$ (oder $< 60 \text{ G/l}$ )
Schwere AA (SAA)	$< 500/\mu\text{l}$ (oder $< 0,5 \text{ G/l}$ )	$< 20.000/\mu\text{l}$ (oder $< 20 \text{ G/l}$ )	$< 20.000/\mu\text{l}$ (oder $< 20 \text{ G/l}$ )
Sehr (very) schwere AA (vSAA)	$< 200/\mu\text{l}$ (oder $< 0,2 \text{ G/l}$ )	$< 20.000/\mu\text{l}$ (oder $< 20 \text{ G/l}$ )	$< 20.000/\mu\text{l}$ (oder $< 20 \text{ G/l}$ )

### Normale Funktion des Knochenmarks

Im Inneren der Knochen befindet sich schwammiges rotes Gewebe: Das Knochenmark. Dieses ist der eigentliche Produktionsort der Blutzellen. Es gibt rote Blutkörperchen (Erythrozyten), die den Sauerstoff im Körper von der Lunge überall hin transportieren und weiße Zellen (Leukozyten), deren Aufgabe es ist, eine Infektion

abzuwehren. Und es gibt Blutplättchen (Thrombozyten), die durch Zusammenklumpen Blutungen stillen können.

Das ganze Leben lang ist eine kontinuierliche Produktion aller Blutzellen notwendig, denn die Zellen haben nur eine begrenzte Lebensdauer, wenn sie das Knochenmark verlassen haben und ins Blut gelangen. Bei Erythrozyten beträgt die Lebensdauer Wochen - Monate, bei Thrombozyten einige Tage und bei Leukozyten nur wenige Stunden bis Tage. Glücklicherweise ist das Knochenmark eine ausgezeichnete Blutfabrik.

Es stellt normalerweise auch immer die ausreichende Anzahl an neuen Blutkörperchen zur Verfügung. So kann das Knochenmark die Produktion der roten Zellen steigern, wenn diese nach einer Blutung erniedrigt sind, oder es produziert mehr weiße Zellen, wenn eine Infektion zu bekämpfen ist.

### ***Knochenmark-Stammzellen und ihre Umgebung***

Das Knochenmark enthält eine kleine Anzahl von wichtigen Stammzellen, aus denen sich wieder neue Zellen bilden. Es werden also nicht nur voll ausgereifte Zellen, sondern auch immer wieder eine Anzahl von neuen Stammzellen produziert, um diesen ständigen Zyklus der Neubildung aufrecht zu erhalten. Für eine normale Produktion sind gewisse Voraussetzungen notwendig. Einerseits darf die Stammzelle keinen Schaden haben, andererseits muss die Umgebung der Stammzelle, die sogenannte Stammzellnische intakt sein, um eine ausreichende Bildung gesunder Stammzellen zu gewährleisten. Bildlich kann man sich dies als das Zusammenspiel ähnlich wie beim Wachstum einer Pflanze vorstellen. Sowohl die Qualität des Samens (Stammzelle) als auch des Nährbodens (Stammzellnische) ist für das Gedeihen (Knochenmarkfunktion) entscheidend. Sind beide oder ist eine der beiden Komponenten fehlerhaft, führt dies zu einer Störung der Zellproduktion bis hin zum kompletten Knochenmarkversagen. Zu derartigen Knochenmarkversagenssyndromen gehört auch die Aplastische Anämie.

## ***Knochenmark-Versagen***

Wenn die Zellproduktion im Knochenmark gestört ist, können nicht mehr ausreichend Blutzellen entstehen: Die Störung kann bei den verschiedenen Zellarten (roten Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Blutplättchen) unterschiedlich ausgeprägt sein. Die Symptome der aplastischen Anämie (Blässe, Blutungen, Infektionen usw.) treten auf, weil die Zahl der Blutzellen soweit absinkt, dass die Blutzellen ihre jeweilige Funktion nicht mehr ausreichend erfüllen können. Obwohl der Name nur ein Symptom (Anämie = Blutarmut) beschreibt, versteht man unter der Diagnose der aplastischen Anämie das Versagen des Knochenmarks, also die Störung meist aller drei Blutreihen.

## **Symptome der Erkrankung**

### ***Anämie***

Der Verlust an Sauerstoff-transportierenden roten Blutzellen (Erythrozyten) verursacht insbesondere bei körperlicher Belastung Schwäche, Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Herzrasen. Außerdem fallen Patienten mit Anämie häufig durch Blässe auf.

### ***Infektion***

Durch das Verschwinden der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) ist der Körper verstärkt infektgefährdet. Da das körpereigene Abwehrsystem bei einer erniedrigten Granulozyten-/Neutrophilenzahl nicht optimal arbeiten kann, kann ein solcher Infekt innerhalb von Stunden oder Tagen einen lebens-bedrohlichen Verlauf nehmen. Es ist daher wichtig, sich in solchen Situationen zeitnah bei einem Arzt vorzustellen.

### ***Blutungen***

Bei einer reduzierten Anzahl der Blutplättchen (Thrombozyten) ist die Blutstillung gestört. Dadurch treten sogenannte Petechien, sehr kleine punktförmige Blutungen oder Blutergüsse (Hämatome) auf. Diese können auch spontan ohne vorausgegangene Verletzung auftreten. Da die körpereigene Blutstillung bei erniedrigten

Thrombozytenzahlen nicht optimal funktioniert, kann auch eine relativ leichte Blutung oder Verletzung (z.B. beim Zahnarztbesuch) bedrohlich werden. Auch bei Blutungen sollte man sich daher zeitnah beim behandelnden Arzt vorstellen, damit dieser entscheiden kann, ob weitere Maßnahmen (z.B. Thrombozytenkonzentrattransfusion) notwendig sind

## Diagnostik

Der Verdacht auf Blutbildveränderungen wie sie bei der Aplastischen Anämie vorliegen ergibt sich zumeist aus klinischen Beschwerden/Symptomen und nicht als Zufallsbefund. Zu diesen Beschwerden gehören zum Beispiel eine gesteigerte Anfälligkeit für Infektionen basierend auf einer zu geringen Zahl an weißen Blutkörperchen (Leukozyten), eine reduzierte Leistungsfähigkeit auf Grund zu weniger roter Blutkörperchen (Erythrozyten) oder eine erhöhte Blutungsneigung bei einer Reduktion der Blutplättchenzahl (Thrombozyten). Diese Symptome führen im Regelfall zu einer Untersuchung des Blutbildes. Ergibt sich hier eine erniedrigte Zahl der weißen und/oder roten Blutkörperchen und/oder Blutplättchen ohne eine Ursache für einen erhöhten Verbrauch/Abbau dieser Blutkörperchen wird üblicherweise eine mikroskopische (evt. zusätzlich auch eine genetische) Untersuchung des Knochenmarks vorgenommen. Da die Blutbildung im Knochenmark stattfindet, kann auf diese Weise festgestellt werden, ob eine Blutbildungsstörung vorliegt. Zeigt sich eine verminderte Bildung aller drei Zelllinien (Leukozyten, Erythrozyten, Blutplättchen) ohne dass gleichzeitig krankhaft veränderten Zellen (z. B. Leukämiezellen) vorliegen und ohne dass eine Chemotherapie oder Strahlentherapie vorangegangen ist, spricht man von einer Aplastischen Anämie.

Die Knochenmarkpunktion kann ambulant erfolgen und sollte von einem Hämatologen durchgeführt werden.

Dem Patienten wird unter Lokalanästhesie mit einer langen festen Nadel etwas Knochenmarksblut und Knochenmarkszellen („Bröckel“) aus dem Beckenknochen entnommen. Außerdem muss, ebenfalls in



Lokalbetäubung mit einer langen festen Nadel, eine Knochenbiopsie oder -stanze (Entnahme eines 1mm dicken Knochenzylinders) durchgeführt werden.

Aus dem Knochenmarksblut und -zellen wird eine sogenannte Knochenmarkszytologie, bei der man die einzelnen Knochenmarkzellen sehr gut beurteilen kann, gemacht. Hierfür werden die gewonnenen Knochenmarkszellen auf einem Objektträger ausgestrichen, getrocknet, gefärbt und dann unter dem Mikroskop angeschaut und beurteilt. Zusätzlich können aus den Knochenmarkszellen genetische Untersuchungen gemacht werden, deren Ergebnisse zum Beispiel die Unterscheidung von anderen Erkrankungen erleichtern können. Aus der Knochenmarkstanze wird eine sogenannte Knochenmarkhistologie, bei der die Knochenmarkzellen in ihrer Gesamtheit bzw. in ihrer Lage zueinander beurteilt werden können, gemacht. Hierfür wird der gewonnene Zylinder zunächst entkalkt, in Paraffin eingebettet, hauchfein geschnitten, gefärbt und ebenfalls unter dem Mikroskop angeschaut und beurteilt. Da die einzelnen Laborschritte bei der Herstellung der Knochenmarkhistologie zeitintensiver sind, braucht es länger (ca. 1 Woche) bis ein Ergebnis vorliegt.

Bei dem Befund oder dem dringenden Verdacht auf eine Aplastische Anämie werden zahlreiche weitere Untersuchungen durchgeführt. Einerseits um andere Diagnosen auszuschließen, andererseits um die möglichen Ursachen (z: B. toxisch, infektiös) der Aplastischen Anämie abzuklären und den Schweregrad der Aplastischen Anämie festzulegen und schließlich um auszuschließen, dass es Kontraindikationen gegen die verschiedenen Therapiemöglichkeiten gibt.

Üblicherweise werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- ✧ Anamnese
- ✧ körperliche Untersuchung
- ✧ mikroskopisches Differentialblutbild, Retikulozytenzahl
- ✧ KM-Zytologie /-histologie mit Zytogenetik

- ⤴ GPI-verankerte Proteine (Defizienz bei bis zu 70% der AA-Fälle)
- ⤴ Virusdiagnostik: Hepatitis A, B, C; HIV; EBV, evt.CMV
- ⤴ Vitamin B12, Folsäure, Eisenstatus
- ⤴ antinukleäre und Anti-DNA Antikörper
- ⤴ Leberfunktionstests, OBS, EKG, Herz-Echo, Rö-Thorax
- ⤴ Nach Diagnosesicherung altersabhängig HLA-Typisierung Pat. und Geschwister
- ⤴ Bei Verdacht auf angeborenes KM-Versagenssyndrom weiterführende Diagnostik (z.B. Chromosomenbruchanalyse, Telomerlängenbestimmung, Mutationsanalyse, Telomerkomplex)
- ⤴ HLA-Typisierung

### **Nicht-heilende Therapiemaßnahmen mit der Diagnose AA (Supportive Therapie)**

Eine aplastische Anämie kann ein medizinischer Notfall sein oder werden. Auf Grund von Komplikationen wie Infektionen oder Blutungen, aber auch zu verschiedenen Therapien kann ein stationärer Aufenthalt notwendig werden. Für die intensive spezifische Therapie der Erkrankung, also ATG-Therapie oder Stammzelltransplantation, sollte eine rasche Vorstellung in einer Klinik erfolgen, die ausreichend Erfahrung mit diesem seltenen Krankheitsbild besitzt. Dies gilt natürlich auch für die ambulante Betreuung.

#### **Bluttransfusion**

Blutübertragungen können bei entsprechenden Symptomen (Blutungen, Anämie) vorübergehend die fehlenden Blutzellen ersetzen. Dabei wird nicht das gesamte Blut transfundiert, sondern nur jeweils die Zellart, die benötigt wird. Hierfür wird nach der Blutspende das Blut zunächst untersucht um übertragbare Infektionen auszuschließen, dann werden die weißen

Blutkörperchen entfernt, im Anschluss werden die verschiedenen Blutbestandteile aufgetrennt und konzentriert. Dadurch erhält der Patient nur die Zellart, die er benötigt. Familienmitglieder sind als Blutspender verboten, solange eine Knochenmarkstransplantation in Betracht kommt.

Die roten Blutzellen können durch Erythrozytenkonzentrate ersetzt werden. Die Notwendigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sollte nur bei Bedarf erfolgen, dies bedeutet bei Anämiesymptomen aber auch bei sehr niedrigen Hämoglobinwerten ( $<7,5$  g/dl) ohne typische Anämiesymptome, da es bei einer dauerhaften Sauerstoffunterversorgung zu Organschäden kommen kann. Die transfundierten Erythrozyten bleiben für mehrere Wochen bis Monate im Körper. Um eine gute Verträglichkeit zu gewährleisten wird das verwendete Präparat nicht nur nach der Blutgruppe (O, A, B, AB) und dem Rhesusfaktor ausgesucht, sondern jedes einzelne Präparat wird individuell für den jeweiligen Patienten ausgetestet. Dafür wird bei einer Verträglichkeitsprobe, der sogenannten Kreuzprobe, im Labor Blut des Patienten mit Blut aus dem Erythrozytenkonzentrat gemischt und untersucht. Dies dauert zwar, insbesondere wenn Antikörper vorliegen und daher nicht so einfach ein passendes Erythrozytenkonzentrat gefunden werden kann, dient aber der Sicherheit der Transfusion.

Bei Blutungen können Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden, um Komplikationen zu vermeiden. Da Blutungen bei niedrigen Thrombozytenzahlen lebensbedrohliche akute Notfälle sein können, muss in diesen Fällen sofort gehandelt werden. Um entsprechende Blutungskomplikationen zu vermeiden, kann es gerade in der ambulanten Betreuung notwendig sein, bei sehr niedrigen Thrombozytenzahlen vorbeugend Thrombozytenkonzentrate zu geben. Da die Lebensspanne von Blutplättchen deutlich kürzer als die der roten Blutkörperchen ist, können die übertragenen Blutplättchen nur wenige Tage überleben. Bei einer sehr geringen bis fehlenden Restproduktion von Thrombozyten im Knochenmark kann es daher nötig sein, mehrmals pro Woche Thrombozytenkonzentrate zu transfundieren. Thrombozyten (Blutplättchen) tragen auch Gewebemerkmale (HLA-

Marker), die für jede Person unterschiedlich und "typisch" sind. Bei einem Teil der Patienten treten Antikörper gegen diese HLA-Marker auf. Dies kann spontan, im Rahmen von Erkrankungen oder nach Schwangerschaften geschehen. Bevor die weißen Blutkörperchen aus den Blutpräparaten entfernt wurden, waren auch häufige Transfusionen eine mögliche Ursache für die Bildung von HLA-Antikörpern. Liegen solche HLA-Antikörper vor, werden die transfundierten Blutplättchen sofort zerstört, es kommt zu keinem ausreichenden Thrombozytenanstieg nach „normaler“ Thrombozytenkonzentrattransfusion. Für diese Patienten müssen speziell sogenannte HLA-kompatible Thrombozytenkonzentrate hergestellt werden, für die sich Spender mit passenden HLA-Merkmalen zur Verfügung stellen.

Die Übertragung von weißen Blutkörperchen wird nicht routinemäßig durchgeführt. Es gibt jedoch die Möglichkeit Granulozytenkonzentrate zu transfundieren. Da die Lebenszeit der Granulozyten jedoch nur wenige Stunden beträgt, ist dieses Verfahren nur in Ausnahmefällen sinnvoll. Wie für die HLA-kompatible Thrombozytenkonzentrate müssen auch hier spezielle HLA-identische Blutspender über eine Apheresemaschine die Blutzellen spenden.

Durch die sogenannte Blutkomponententherapie, bei der der Patient nur die Blutbestandteile erhält, die er auch wirklich braucht, die Entfernung der weißen Blutkörperchen, wodurch zum Beispiel Unverträglichkeitsreaktionen reduziert werden und die Kontrolle von Infektionserregern sind Bluttransfusionen heutzutage sehr sicher und gut verträglich.

### ***Eisenüberladung und Chelatortherapie***

Die relevanteste unerwünschte Wirkung der Erythrozytenkonzentrate dürfte zur Zeit die Eisenüberladung sein. In den roten Blutkörperchen ist Eisen, beim Abbau der Erythrozyten wird dieses freigesetzt. Da unser Körper kein System besitzt, um Eisen aktiv auszuscheiden lagert es sich in verschiedenen Organen ab. Das in den Organen abgelagerte Eisen kann die jeweiligen Organe (insbesondere Leber, Herz, Niere, Knochenmark) schädigen. Dies ist besonders bei Patient mit Aplastischer Anämie oder

Myelodysplastischen Syndrom relevant, da durch die schlechte Knochenmarkfunktion die Erythrozytenneubildungsrate vermindert ist, dieses Eisen also nicht einfach in neue rote Blutkörperchen eingebaut werden kann. Dies gilt insbesondere bei Patienten, welche nicht zeitnah transplantiert werden oder auf Immunsuppression nicht ansprechen und langfristig transfundiert werden müssen. In der Regel sind in den ersten Monaten nach Diagnose noch keine Ferritin- bzw. Lebereisenwerte erreicht, welche eine sofortige Chelattherapie erfordern. Man sollte daher mindestens 4-6 Monate nach Einleitung der Immunsuppression abwarten. Bei Erreichen einer Remission kann eine Eisenüberladung mit Aderlässen behandelt werden. Bei andauernder regelmäßiger Transfusionsbedürftigkeit ist bei Serumferritin-Spiegeln über 1.000 ng/ml eine Chelattherapie (Medikamente, die Eisen aus dem Körper schleusen) zu empfehlen. Dies gilt insbesondere auch für Transplantationskandidaten, da eine Eisenüberladung mit höherer Transplantations-assoziiierter Mortalität und schlechterem Überleben assoziiert ist.

### **Antibiotika**

Wegen ihrer kurzen Lebensdauer können weiße Blutzellen nicht regelhaft mit Blutprodukten ersetzt werden. Deshalb muss bei einer Infektion sehr schnell therapeutisch reagiert werden. Bei Fieber unter erniedrigter Granulozyten-/Neutrophilenzahl ist eine sofortige Vorstellung beim Arzt notwendig, der dann entscheidet, ob und welche Therapie notwendig ist. In bestimmten Fällen kann auch der vorbeugende Einsatz von Antibiotika und Antimykotika (gegen Pilze) sinnvoll sein.

In Ausnahmefällen kann auch der Einsatz von granulozytenstimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF) erwogen werden.

### **Isolation**

Die größte Gefahr für Infektionen geht von der eigenen Keimflora (z. B. Darm, Mundschleimhaut aus). In bestimmten Situationen (z.B. nach Stammzelltransplantation) kann jedoch auch eine Isolation von anderen Menschen notwendig sein. Besucher müssen dann

Mundschutz und Reinkittel tragen und sich ihre Hände sorgfältig waschen, bevor sie den Patienten berühren dürfen. Im Normalfall ist dies, wenn es vom behandelnden Arzt nicht ausdrücklich angeraten wird, nicht notwendig. Natürlich sollte bei Neutropenie/Granulozytopenie ( $<0,5 \text{ G/l}$ ) auf verschiedene Verhaltensmaßnahmen geachtet werden. :

- ⤴ Enger Kontakt mit Menschen, die an Infektionen erkrankt sind, ist zu meiden.
- ⤴ Enger körperlicher Kontakt zu Tieren ist zu meiden.
- ⤴ Einhalten üblicher Hygienemaßnahmen (z. B. Händewaschen, Mundpflege, bei rohen Lebensmittel auf Frische und Reinigung achten)
- ⤴ Starken Kontakt mit Pilzsporen meiden (keine Biotonne reinigen oder Kompost umsetzen).

### **Aktivitäten**

Das prinzipielle Ziel bei der Behandlung einer aplastischen Anämie ist neben der Heilung das Erreichen einer möglichst „normalen“ Lebenssituation. Es gibt keine Aktivitäten, die prinzipiell für alle Aplastischen Anämie-Patienten „verboten“ sind. Die Entscheidung erfolgt in Abhängigkeit von den Blutwerten und dem individuellen Befinden des Patienten.

So sind sportliche Betätigungen generell anzuraten, da durch die Bewegung ein besserer Allgemeinzustand und eine bessere Belüftung der Lungen erzielt werden kann. Neben den positiven körperlichen Auswirkungen sind auch die positiven Auswirkungen auf die Psyche erwähnenswert. Es sollte jedoch darauf geachtet werden, dass keine Überforderung auftritt. Es ist daher ratsam Sport unter Pulskontrolle zu betreiben. Dies ist insbesondere bei Anämie ratsam, da bei einer Reduktion der Erythrozyten der Körper häufig versucht diesen Mangel durch einen gesteigerten Herzschlag auszugleichen. Durch unkontrollierte körperliche Belastung könnte es daher bei Patienten mit Anämie schneller zu einer zu starken Belastung des Herzens kommen als bei Menschen mit normalen Hämoglobinwerten.

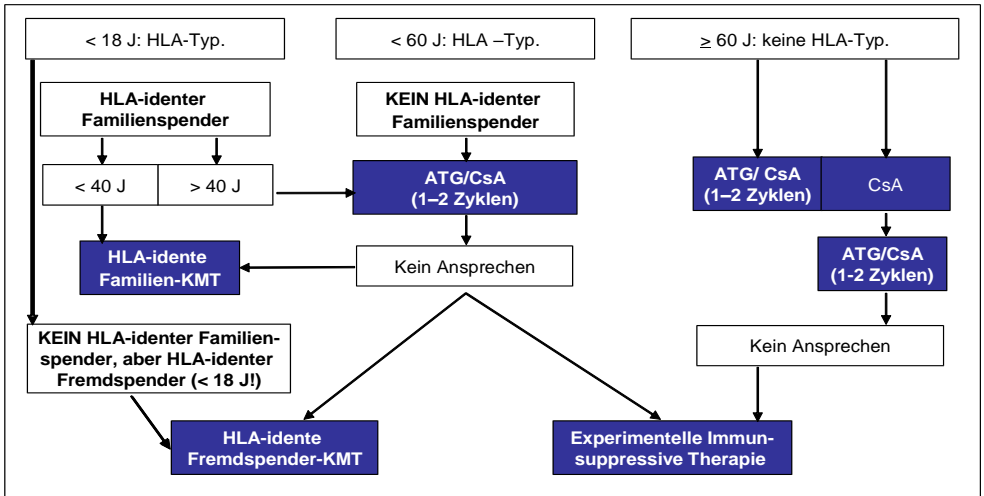
Insbesondere bei Thrombozytopenie sollte auf verletzungssträchtige Sportarten (z.B. Kampfsport) verzichtet werden.

## Therapie

Zur Behandlung der aplastischen Anämie stehen grundsätzlich zwei Therapiemaßnahmen zur Verfügung. Entweder die Stammzelltransplantation / Knochenmarktransplantation (SZT/KMT) oder eine sogenannte Immunsuppressive Therapie (IST), d. h. eine Behandlung mit Medikamenten, welche die Funktion des Immunsystems beeinflussen. Die grundsätzliche Entscheidung, welche Therapie zu welchem Zeitpunkt welchem Patienten empfohlen wird, hängt von der individuellen Situation des Patienten ab. Wesentliche Punkte zur Entscheidung sind hierbei die Schwere der Erkrankung, das Alter des Patienten und ob ein HLA-identer Geschwisterspender vorhanden ist. Daher ist es bei jüngeren Patienten (in jedem Fall bei  $\leq 40$  Jahre, möglichst auch bei  $\leq 60$  Jahre) mit schwerer aplastischer Anämie sinnvoll direkt bei Diagnosestellung eine HLA-Typisierung von Patient und Geschwistern durchzuführen. Besteht eine Therapieindikation sollte die Therapie möglichst schnell begonnen werden, um Komplikationen zu vermeiden. Dies gilt für die Transplantation ebenso wie für die immunsuppressive Therapie. Daher ist eine frühzeitige Therapieplanung in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum wichtig. Spontane hämatologische Remissionen kommen bei schwerem Knochenmarksversagen praktisch nicht vor. Ohne Einleitung einer spezifischen Therapie führt die schwere aplastische Anämie (SAA) beim Großteil der Patienten zum Tode.

**Mit den genannten spezifischen Therapiemaßnahmen (SZT und IST) kann die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten erfolgreich behandelt werden.**

## Therapiealgorithmus SAA



modifiziert nach EBMT 2009

Bei der sogenannten "nicht schweren aplastischen Anämie" (NSAA) kann man (und sollte man) in bestimmten Situationen durchaus zuwarten ohne eine intensive Therapie durchzuführen.

### **Allogene Stammzelltransplantation (SZT)/ Knochenmarktransplantation (KMT) allgemein**

Bei der allogenen KMT wird durch verschiedene Maßnahmen (Chemotherapie, Antikörpertherapie, Bestrahlung) das Knochenmark komplett zerstört. Diese Maßnahme nennt man Konditionierung und benötigt ein paar Tage vor der eigentlichen KMT. Da sich das Knochenmark nach dieser Prozedur nicht mehr von selbst erholen



kann, müssen neue Stammzellen zugeführt werden. Diese spendet bei der allogenen Stammzelltransplantation ein freiwilliger gesunder Spender (verwandt oder nicht-verwandt). Hierbei können entweder sogenannte periphere Blutstammzellen (PBSZ) oder Knochenmarkstammzellen verwendet werden. Für die Gewinnung der PBSZ bekommt der Spender über mehrere Tage G-CSF oder GM-CSF gespritzt, damit die Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut wandern. Dann muss er 1-2 Tage mit Schläuchen verbunden an einer speziellen Maschine (Apheresegerät) sitzen, die die Stammzellen aus dem Blut herausfiltert. Für die Stammzellspende direkt aus dem Knochenmark wird der Spender wie bei der Knochenmarkdiagnostik punktiert, allerdings so häufig, dass es in Narkose durchgeführt werden muss. Beide Verfahren sind für die Spender durchaus mit Belastungen und gewissen Risiken verbunden. Für die Aplastische Anämie hat sich gezeigt, dass die Therapie mit den Knochenmarkstammzellen zu besseren Ergebnissen führt. Wenn irgendwie möglich sollten daher Knochenmarkstammzellen verwendet werden.

Unabhängig von der Gewinnungsmethode werden die Stammzellen dann gereinigt und auf Infektionserreger untersucht. Dann erhält der Patient die gesunden Stammzellen. Die eigentliche Transplantation verläuft wie eine Bluttransfusion. Wenn alles gut geht, „wachsen“ die Spenderstammzellen an und führen zu einer normalen Knochenmarkfunktion/Blutbildung. Für eine KMT muss man mit einem stationären Aufenthalt von mindestens 4-6 Wochen rechnen.

Mögliche Komplikationen bei der AA sind:

1. **Toxische Nebenwirkungen während der Konditionierungstherapie**
2. **Infektionen**
3. **Graft versus host disease = GvHD**,. Hierbei reagieren die Spenderzellen gegen die körpereigenen Zellen. Dadurch kann eine Immunsuppressive Therapie (Unterdrückung des Immunsystems), eventuell auch dauerhaft, notwendig werden (akute GvHD Grad III-IV 12-30%, chronische GvHD 30-40% der Patienten mit KMT)
4. **Transplantatabstoßung (graft rejection 4-14 % der Fälle)**

### ***HLA-idente KMT (Familienspender)***

Bei jungen Patienten ( $\leq 40$  Jahre) mit schwerer oder sehr schwerer aplastischer Anämie (SAA oder VSAA) und Verfügbarkeit eines Geschwisterspenders, welcher in den Gewebsverträglichkeitsstrukturen (HLA) mit dem Patienten übereinstimmt (HLA-ident), ist die bevorzugte Erstlinientherapie eine *HLA-idente allogene Geschwister-KMT*.

### ***HLA-idente KMT (Fremdspender)***

Eine Transplantation von Knochenmark eines nicht-verwandten HLA-identen Spenders (Fremdspenders) wird als erste Therapiemaßnahme bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind und keinen HLA-identen Familienspender besitzen, empfohlen. Wichtig ist, dass eine sogenannte Feintypisierung gemacht wird, und Spender und Empfänger in dieser komplett ident sind.

In den letzten Jahren konnte die Komplikationsrate bei der HLA-identen Fremdspendertransplantation deutlich reduziert werden, so dass sie zunehmend Einsatz findet. Insbesondere bei Patienten  $< 40$  Jahre mit fehlendem Therapieansprechen auf eine immunsuppressive Therapie ist sie die Therapie der Wahl.

### **Immunsuppressive Therapie (IST)**

Bei der intensivierten immunsuppressiven Therapie handelt es sich um eine Kombination aus Antithymozytenglobulin (ATG)/Antilymphozytenglobulin (ALG) und Ciclosporin A (CSA). Zur Unterdrückung von akuten Nebenwirkungen werden zusätzlich für eine kurze Zeit Steroide gegeben. ATG/ALG wird üblicherweise für 4-5 Tage über einen zentralen Zugang in eine große Vene gegeben. CSA wird als Tablette oder Saft eingenommen. Es muss mindestens 6 Monate eingenommen werden, ehe es langsam reduziert werden kann. Bei einem Teil der Patienten muss CSA jedoch länger oder dauerhaft gegeben werden um den Therapieerfolg aufrecht zu erhalten. Bei fehlendem Ansprechen kann eine Wiederholung der ATG/ALG-Therapie nach 4 – 6 Monaten erfolgen. Der Hintergrund der Wirksamkeit der immunsuppressiven Therapie bei der AA ist der Einfluss des Immunsystems bei der Entstehung der Erkrankung. Es

konnte gezeigt werden, dass im Knochenmark von AA-Patienten T-Lymphozyten vorhanden sind, die sich gegen die eigenen Knochenmarkstammzellen richten. ATG/ALG ist ein Antikörper, der diese T-Zellen zerstört. Durch die Entfernung der T-Lymphozyten erhält das Knochenmark die Möglichkeit sich wieder zu erholen. Im Normalfall kommt es zunächst zu einer Verschlechterung der Blutbildungssituation ehe eine Besserung eintritt. Für eine ATG/ALG-Therapie muss man mit einem stationären Aufenthalt von ca. 4 Wochen rechnen.

Wichtig ist zu wissen, dass das CSA ein wesentlicher Faktor für das Therapieansprechen der Erkrankung ist. Um eine optimale Wirkung zu erzielen wird ein CSA-Talspiegel im Blut (vor Medikamenteneinnahme gemessen) von 175-250 ng/ml angestrebt. Damit ein stabiler Wirkspiegel erreicht wird, sollte die Medikamenteneinnahme sehr regelmäßig erfolgen. Die CSA-Therapie kann manchmal wegen möglicher Nebenwirkungen problematisch sein. Zu diesen Nebenwirkungen gehören eine Verschlechterung der Nierenfunktion, eine Erhöhung des Blutdruckes, eine Vermehrung des Zahnfleisches (Gingivahyperplasie), eine Vermehrung des Haarwuchses oder Zittern (Tremor). Diese unerwünschten Wirkungen müssen jedoch nicht auftreten. Ist nach Therapieansprechen das Absetzen der CSA-Therapie geplant, ist es wichtig sehr langsam auszuschleichen um einen Krankheitsrückfall zu vermeiden.

*Die Indikation für eine ATG-/CSA-Therapie in der Erstlinientherapie besteht bei:*

- ⤴ nSAA mit Substitutionsbedarf
- ⤴ SAA/vSAA bei Patienten > 40 Jahre
- ⤴ SAA/vSAA bei Patienten < 40 Jahre und Fehlen eines HLA-identen Familienspenders oder bei sonstigen Gründen, die gegen eine SZT sprechen

Durch die intensivierete immunsuppressive Therapie kann bei etwa 50-75% der Patienten eine Heilung (komplette Remission, CR) oder zumindest eine deutliche Besserung (partielle Remission, PR), bei der Transfusionsunabhängigkeit und eine deutliche Reduktion des

Infektions- und Blutungsrisikos besteht, erzielt werden. Es dauert allerdings durchschnittlich etwa 2-4 Monate, bei manchen Patienten auch 6 Monate, bis eine Besserung der Blutwerte einsetzt. Das Risiko für einen Rückfall der Erkrankung (Rezidiv) liegt bei ca. 35%. Diese Daten stammen aus der Zeit als das langsame CSA-Ausschleichen noch nicht der übliche Standard war, Unter sehr langsamer CSA-Reduktion ist das Rückfallrisiko vermutlich geringer.

Mögliche Komplikationen sind:

1. *Häufigste Frühkomplikation*: Infektionen.
2. *Spätkomplikationen*: Übergang in Myelodysplastisches Syndrom oder Akute Myeloische Leukämie (4% der Patienten nach 6 Jahren), neue paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie-Population (7 % der Patienten nach 6 Jahren).

Aktuelle Daten zeigen, dass ATG, das aus Pferden gewonnen wurde, deutlich besser wirkt als ATG, das aus Kaninchen gewonnen wird. Pferde-ATG ist in Deutschland zur Zeit nicht routinemäßig verfügbar und muß daher über die internationale Apotheke bestellt werden. Da es sich um ein teures Medikament handelt, sollte die Kostenübernahme mit der Krankenkasse vorab geklärt werden.

### **Alternative Immunsuppressive Therapien**

Es gibt auch andere Medikamente, die über denselben Mechanismus der Immunsuppression wirken. Dazu gehört zum Beispiel Alemtuzumab, ebenfalls ein Antikörper der gegen T-Lymphozyten wirkt. Dieses Medikament wird hauptsächlich bei der Chronisch lymphatischen Leukämie eingesetzt, konnte aber auch bei der aplastischen Anämie in Studien gerade bei älteren Patienten gute Ansprechraten zeigen. Allerdings sollte die Anwendung zunächst weiter im Rahmen von Studien erfolgen. Ein Vorteil dieses Medikamentes ist, dass es nur unter die Haut gespritzt werden muss, dafür also kein stationärer Aufenthalt notwendig ist.

## Sonstiges

Therapien ohne nachgewiesene Wirksamkeit (z. B. Kortikosteroid-Monotherapie; Monotherapie mit hämopoetischen Wachstumsfaktoren) sollten unterlassen werden, da sie nur Zeitverlust bedeuten und die Ausgangssituation des Patienten im Hinblick auf eine der bewährten Therapie-Möglichkeiten wesentlich verschlechtern können!!!

## Aussichten vor einigen Jahren

Noch in den sechziger und siebziger Jahren gab es so gut wie keine Hilfe für Patienten mit aplastischer Anämie. Es gab keine wirksamen Medikamente. Da spontane Heilungen äußerst selten sind, hatten die Patienten mit einer schweren Form dieser Krankheit eine Lebenserwartung von wenigen Wochen oder Monaten. Patienten mit einer weniger gravierenden Form lebten zwar länger, mussten aber stets behandelt werden und waren vielen möglichen Komplikationen ausgesetzt.

In den achtziger Jahren brachte die Knochenmarktransplantation (KMT) neue Hoffnung für Patienten mit aplastischer Anämie. Viele von ihnen konnten dadurch geheilt werden (wenn ein Geschwisterspender - Familienspender gefunden wurde). Zudem gab es die Möglichkeit mit Antilymphozytenglobulin (ALG) /Antithymozytenglobulin (ATG) behandelt zu werden und so eine Remission (Heilung oder Besserung des Zustandes) des Knochenmarks zu erreichen.

In den neunziger Jahren konnte die Komplikationsrate der Knochenmarktransplantationen deutlich gesenkt und dadurch die Überlebens- und Heilungschancen deutlich gesteigert werden. Vorausgesetzt es fand sich ein geeigneter (HLA-identischer) Spender, wurde nun auch vermehrt die Fremdspender - Transplantation mit einem nicht-verwandten Spender praktiziert.

## Wie sind die Aussichten heute?

Ohne spezifische Therapie liegt die Sterblichkeit bei der Aplastischen Anämie im Erwachsenenalter bei 70 %.

Erfreulicherweise haben sich in den letzten 20 Jahren die Aussichten deutlich verbessert. Dies liegt hauptsächlich an der Reduktion der Komplikationsrate bei der KM-Transplantation, insbesondere bei der HLA-identen Fremdspendertransplantation und der Optimierung der intensivierten immunsuppressiven Therapie. So ist zum Beispiel inzwischen bekannt, dass für einen dauerhaften Therapieerfolg eine ausreichend lange CSA-Therapie und ein sehr langsames Ausschleichen dieser CSA-Therapie entscheidend sind.

Die wichtigsten Parameter für die Prognose sind die Granulozytenzahl und das Alter bei Diagnosestellung. Die Aussichten sind umso besser je höher die Granulozytenzahl und umso geringer das Alter sind.

Zu den im Folgenden genannten Daten zum Überleben nach verschiedenen Therapien ist zu sagen, dass es sich um statistische Daten handelt. Dies bedeutet, dass diese nicht einfach auf den Einzelpatienten zu übertragen sind. Diese Auflistung soll nur einen Überblick darüber geben, wie sich die Möglichkeiten und das Überleben in den letzten Jahren verbessert haben. Es gibt häufig Untergruppen, die hier nicht berücksichtigt sind. So ist zum Beispiel inzwischen bekannt, dass AA-Patienten mit signifikanten Populationen GPI-defizienter Zellen (sogenannte PNH-Klone) bessere Ansprechraten bei einer immunsuppressiven Therapie haben als Patienten ohne. Bei allen spezifischen Therapieformen sind die Ergebnisse für Patienten < 20 Jahre signifikant besser als für Patienten  $\geq$  20 Jahre. Das Gleiche gilt für < 40 Jahre versus  $\geq$  40 Jahre. Bei den Stammzelltransplantationen sind die Ergebnisse signifikant besser, wenn der Spender Stammzellen direkt aus dem Knochenmark (und nicht die aus dem Blut gewonnenen peripheren Stammzellen) zur Verfügung stellt.

Aktuell veröffentlichte Daten geben bei der SAA/VSAA folgende Gesamtüberlebensraten nach 3-6 Jahren in Bezug auf die verschiedenen spezifischen Therapieformen an:

- ⤴ nach allogener SZT von HLA-identem Familienspender: 75 - bis 90 %,
- ⤴ nach allogener SZT von HLA-identen nicht verwandten Spendern 65 – 73%,
- ⤴ nach ATG/CSA-Therapie 76 – 96%.

## Fragen die oft gestellt werden ...

### *Kann eine aplastische Anämie durch schlechte Ernährung oder durch Vitaminmangel hervorgerufen werden?*

Eine aplastische Anämie kann nicht durch eine bestimmte Ernährung hervorgerufen oder geheilt werden. Auch ein Vitaminmangel kann keine aplastische Anämie verursachen.

Die Vorstellung kommt vermutlich daher, da „einfache“ Anämien (Rückgang der roten Blutzellen, ohne Störung der Knochenmarkfunktion) durch Blutverlust, chronische Erkrankungen und eben auch , durch den Mangel an bestimmten Vitaminen und Eisen verursacht werden können..

Bei Patienten die an einer PNH leiden, kann jedoch die Zufuhr von verschiedenen Vitaminen (Folsäure, Vitamin B12) sinnvoll sein, da hier auf Grund des Zellerfalls eine gesteigerte Blutzellbildungsrate (sofern eine evt. begleitende Aplastische Anämie dies zulässt) vorliegt.

### *Können Bluttransfusionen nicht die notwendigen Zellen ersetzen?*

Bluttransfusionen können die fehlenden Blutzellen ersetzen, aber die aplastische Anämie nicht heilen.

Generell ist eine Transfusionstherapie heute sehr sicher. Alle Blutspender werden in Hinblick auf mögliche Erkrankungen und Risiken befragt, alle Blutpräparate werden auf Infektionen untersucht. Zusätzlich werden seit 2004 in Deutschland die Leukozyten (weißen Blutkörperchen) entfernt, um die Präparate besser verträglich zu machen.

### *Ist eine aplastische Anämie ansteckend oder vererblich?*

Die erworbene aplastische Anämie ist weder ansteckend noch vererblich! Genau genommen unterscheidet man die "erworbene aplastische Anämie" und die "kongenitale (angeborene) aplastische Anämie". Die häufigste Form der kongenitalen aplastische Anämie ist die Fanconi-Anämie. Daneben gibt es aber auch seltenere Formen.

### *Wer bekommt eine aplastische Anämie?*

Jeder kann davon betroffen sein, Kinder wie Jugendliche, Männer wie Frauen. Sie kommt bei allen Rassen und Hautfarben vor.

### *Woher kommt die Krankheit?*

Die Pathogenese der Aplastischen Anämie ist immer noch nicht endgültig geklärt. Die aktuell allgemein anerkannte Hypothese zur Entstehung der Erkrankung ist, daß zwei Ereignisse zusammentreffen müssen. Einerseits eine Abnormalität der hämatologischen Stammzelle/ Stammzellnische und ein immunologisch (durch T-Lymphozyten) vermittelter Stammzellschaden. Diese Autoimmunreaktion ist dabei wesentlich. Bei einem Teil der Patienten finden sich T-Lymphozyten, die gegen die eigenen hämatopoetische Stammzellen aktiv sind. Daher kann die T-Zell-Zerstörung durch die ATG-Antikörpertherapie auch zu einer Heilung oder zumindest Verbesserung der Erkrankung führen. Nicht geklärt ist, ob es sich primär um einen immunvermittelten Prozess mit nachfolgendem Stammzellschaden, oder um einen primären Stammzellschaden mit zusätzlichem immunvermittelten Schaden handelt. Denkbar ist auch, dass es sich bei einem Teil der Patienten maßgeblich um einen Immundefekt und beim anderen Teil primär um einen Stammzell- oder Stammzellnischendefekt handelt. Dies würde erklären, warum bei einem Teil der Patienten die Unterdrückung des Immunsystems nicht zur Heilung führt. In jedem Fall sind die Mitspieler (Stammzelle, Stammzellnische, Immunsystem) bei der Entstehung der Aplastischen Anämie benannt, aber die Details von Ursache und Wirkung noch nicht endgültig geklärt.



Neben dem Mechanismus für die Entstehung der Erkrankung sind noch die verschiedenen möglichen Auslöser der Erkrankung zu nennen, die bei einer entsprechenden Veranlagung zur Aplastischen Anämie führen können. Beim überwiegenden Teil der Patienten (> 70%) bleibt dieser Auslöser jedoch unbekannt. Die Erkrankung wird dann Idiopathische aplastische Anämie genannt.

Daneben gibt es die sogenannten Sekundären aplastische Anämien durch:

- ⤴ Medikamente (ca. 10 %): Chloramphenicol, Phenylbutazon u.a. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Goldpräparate, Colchicin, Penicillamin, Allopurinol, Phenytoin, Sulfonamide, Thyreostatika u.a.
- ⤴ Toxische Stoffe: Benzol. Bei einer beruflichen Exposition von 50 ppm-Jahren (Dauer x Höhe der Exposition) beträgt das Erkrankungsrisiko 5 %, bei 100 ppm-Jahre 10 % (WHO-Kalkulation).
- ⤴ Ionisierende (radioaktive) Strahlen
- ⤴ Virusinfekte (ca. 5 % d. F.): z.B. Hepatitisviren, EBV, CMV, HHV-6, HIV, Parvovirus B19

Sehr selten treten auch angeborene aplastische Anämien auf (z.B. Fanconi-Anämie oder Blackfan-Diamond-Syndrom, Dyskeratosis congenita).

### *Zählt eine aplastische Anämie zu den Krebskrankheiten?*

Eine aplastische Anämie ist keine Krebskrankheit. Da die Krankheit unbehandelt meist zum Tode führt und auch trotz der Therapie der Erkrankung lebensbedrohliche Situationen auftreten können, handelt es sich jedoch in jedem Fall um eine ernste Erkrankung.

Manchmal wird vor Abschluss der Untersuchungen (insbesondere der Knochenmarkdiagnostik) vermutet, dass eine Leukämie (Blutkrebs) vorliegen könnte, da auch hier die Produktion der Blutzellen vermindert sein kann. Die Symptome (Blässe, blaue Flecken, Infekte, Abgeschlagenheit) also die gleichen sind wie bei der Aplastischen Anämie. An die Leukämien wird anfangs auch deshalb gedacht, da diese deutlich häufiger sind als die aplastische Anämie.

In seltenen Fällen können Patienten mit einer aplastischen Anämie zu einem späteren Zeitpunkt auch ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine Leukämie entwickeln.

### *Wie oft kommt eine aplastische Anämie vor?*

Die Aplastische Anämie ist eine sehr seltene Krankheit. Die Häufigkeit der Neuerkrankung liegt geschätzt in Mitteleuropa bei ca. 2-3 Fällen pro 1 Million Menschen und Jahr (in China ca. 20 Fälle/1 Million Einw./Jahr).

Die Aplastische Anämie tritt gehäuft bei hormonellen Umstellungen (Adoleszenz, Beginn des Seniums, Schwangerschaft) auf.

### *Rehabilitation?*

Sollte auf Grund der aplastischen Anämie eine Teilnahme am „normalen“ Leben nicht mehr wie gewohnt möglich sein, ist eines der Therapieziele dieses wieder zu ermöglichen.

Dies trifft unabhängig vom Alter und der durchgeführten Therapie zu. Zum Erreichen dieses Zieles kann eine Kur- /Rehamaßnahme, ambulante Physiotherapie/Krankengymnastik oder eine psychologische oder psychotherapeutische Betreuung sinnvoll sein. Diese Maßnahmen sollten individuell auf den Patienten abgestimmt werden.

Sind intensive Therapiemaßnahmen geplant, ist es sinnvoll Kur-oder Rehamaßnahmen erst nach diesen Therapien durchzuführen. Krankengymnastik/Physiotherapie bzw. eine psychologische und psychotherapeutische Betreuung sind auch therapiebegleitend sinnvoll.

Bei der Wiedereingliederung an aplastischer Anämie erkrankter Kinder nach Abschluss der IST bzw. nach KMT kann wegen der hohen psychosozialen Belastung der Familien eine familienorientierte Kurmaßnahme in einer pädiatrisch-onkologischen Nachsorgeeinrichtung sinnvoll sein.

## **PNH - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie**

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine Erkrankung, welche klinisch durch die Trias aus erworbener korpuskulärer hämolytischer Anämie (Anämie durch verstärkten Zerfall der roten Blutkörperchen), thromboembolische Ereignisse und hämatopoietischer Insuffizienz charakterisiert ist. Die Kombination, der Schweregrad und der zeitliche Verlauf dieser PNH-Symptome können jedoch sehr variabel sein.

Die PNH ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von  $< 1$  Neuerkrankung: 100.000/Jahr; Erkrankungsgipfel: 25. bis 45. Lj., m : w = 1 : 1; Es gibt keine familiäre Häufung

### ***Pathophysiologie PNH***

Die Ursache der PNH ist eine erworbene, somatische Veränderung im PIG-A-Gen in einer oder wenigen hämatopoietischen (blutbildenden) Stammzellen. Daher sind zumeist nicht alle Zellen betroffen und es liegen gesunde und kranke Zellen gleichzeitig vor. Diese Genveränderung ist nicht vererbbar. Das Gen wird für die Produktion des Glykosylphosphatidylinositol-Ankers (GPI), der zahlreiche Proteine (Eiweißkörper) auf der Zellmembran verankert, benötigt. Daher führen Veränderungen im PIG-A Gen zu einer Reduktion oder einem kompletten Fehlen der GPI-verankerten Proteine.

Normalerweise wird mit Hilfe des GPI-Ankers eine bestimmte Zahl von Regulationsproteinen (oder Schutzfaktoren) auf der Zellmembran der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten verankert. Diese GPI-verankerten Proteine schützen die Zellen vor einem verstärkten Abbau, besonders durch das aktivierte Komplementsystem.

Das Komplementsystem dient der körpereigenen Abwehr und besteht aus 11 Komponenten. Die Aktivierung ist ein kaskadenartiger Prozess, der von Infektionserregern, fremden Molekülen oder Immunkomplexen ausgelöst werden und zur Zerstörung der Zielzelle führen kann.

Zwei GPI-verankerte Proteine (Eiweißstoffe) spielen dabei eine besonders wichtige Rolle:

- CD55 (DAF: Decay Accelerating Factor), das die Komplementkaskade über die Aktivität der Enzyme C3- und C5-Konvertase reguliert
- CD59 (MIRL: Membrane Inhibitor of Reactive Lyse), das die Bildung des Membranangriffskomplexes (MAC oder C5b-9) verhindert.

Blutzellen mit teilweise oder völligem Mangel an den GPI-verankerten Schutzfaktoren (CD55 und CD59) sind empfindlicher gegenüber der Zellzerstörung durch das aktivierte Komplement. Dies führt zum Zerfall der Erythrozyten in den Gefäßen (intravasale Lyse). In geringerem Maße führt ein vermindertes Vorliegen der GPI-verankerten Proteine auch zu einem verstärkten Zellzerfall der Blutplättchen (ebenfalls über eine vermehrte Anfälligkeit gegenüber dem Komplementangriff).

Man unterscheidet Zellen mit teilweise GPI-Mangel (sogenannte Typ II-Zellen) und Zellen mit völligem GPI-Mangel (sogenannte Typ III-Zellen). Die gesunden Zellen mit normaler Expression von GPI werden als Typ-I-Zellen bezeichnet.

Bei einem einzigen Patienten können alle drei Zelltypen gleichzeitig auftreten. Typ-III-Erythrozyten (mit völligem GPI-Mangel) sind 15- bis 25-mal empfindlicher gegenüber der komplementvermittelten Zelllyse als normale Zellen. Typ-II-Zellen (mit teilweise GPI-Mangel) sind nur 3- bis 5-mal empfindlicher.

## *Symptome der PNH*

Der Zerfall der roten Blutkörperchen führt zu einer Anämie. Mögliche Anämiesymptome sind Blässe, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit und Herzrasen insbesondere bei Belastung. Die Anämie kann so stark sein, dass Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten notwendig werden können.

Durch den Zerfall der roten Blutkörperchen ist vermehrt der Gallenfarbstoff Bilirubin im Blut vorhanden, dadurch kann es zu einer Gelbfärbung der Haut und der Skleren (das Weiße am Augapfel) kommen.

Zusätzlich wird beim Zerfall der roten Blutkörperchen Hämoglobin freigesetzt. Wird das freie Hämoglobin über die Niere ausgeschieden führt dies zur namensgebenden Hämoglobinurie (dunkler, bierbrauner Urin).

Über verschiedene Zwischenschritte führt das freie Hämoglobin zu einer verringerten Verfügbarkeit von Stickoxid (NO).

Stickoxid (NO) wird für die Relaxation der glatten Muskulatur benötigt. Ist es nicht ausreichend verfügbar führt dies zur Anspannung (Kontraktion) der glatten Muskulatur und Engstellung der Gefäße.

Durch diesen Wirkmechanismus werden zahlreiche der klinischen Symptome der PNH erklärt (z.B. starke Bauchschmerzen, Schluckstörungen durch eine Engstellung der Speiseröhre, Bluthochdruck, Hochdruck im Lungenkreislauf mit Atemstörungen, Nierenfunktionsstörung, erektile Dysfunktion). Auch eine verstärkte Abgeschlagenheit/Fatigue ohne entsprechende Anämie kann durch einen NO-Mangel verursacht werden.

Die wesentlichste Folge der verringerten NO-Verfügbarkeit sind Verstopfungen der Blutgefäße durch thromboembolische Ereignisse. Dies wird darauf zurückgeführt, dass durch diesen Mechanismus

sowohl die Gefäße eng gestellt werden als auch die Blutplättchen aktiviert werden und dadurch verstärkt verklumpen.

Diese Symptome der PNH können chronisch vorliegen. Zusätzlich kann es bei einer Aktivierung des Komplementsystems durch Infekte, Schwangerschaften, Stress zu einer massiven Verstärkung der Symptome, bis hin zur sogenannten hämolytischen Krise kommen. Eine hämolytische Krise kann unbehandelt lebensbedrohlich sein. Unter anderem können Bruchstücke der zerstörten Zellen die Nierenkanälchen verstopfen, was zum akuten Nierenversagen führen kann. Auch das Risiko für thromboembolische Ereignisse ist während hämolytischer Krisen höher. Daneben werden in diesen Phasen zumeist Transfusionen benötigt.

### ***Klassifikation PNH***

Die „International PNH Interest Group“ (IPIG) hat eine Klassifikation in drei Gruppen vorgeschlagen: (I) klassische PNH, (II) PNH im Kontext anderer Knochenmarkserkrankungen (am häufigsten Aplastischen Anämie) und (III) subklinische PNH (Nachweis von GPI-defizienten Zellen ohne Symptome). Eine Einteilung gemäß diesem Schema kann durch Anamnese, klinische Symptomatik und wenige Laborparameter erfolgen.

### ***Diagnostik PNH***

Der Goldstandard in der Diagnostik ist die Untersuchung der GPI-verankerten Proteine in der Durchflusszytometrie. Diese Methode ist sehr empfindlich und kann daher auch eine sehr kleine Menge an Zellen mit einer Veränderung der GPI-verankerten Proteine nachweisen, außerdem können die Menge der betroffenen Zellen und die betroffenen Zellarten (z.B. Erythrozyten, Granulozyten...) sehr genau bestimmt werden. Die durchflußzytometrische Untersuchung wird an peripherem Blut durchgeführt (je nach Granulozytenzahl 4 – 10 ml EDTA-Blut).

Neben Untersuchung der GPI-verankerten Proteine sollte bei Erstdiagnose folgende Mindestdiagnostik gemacht werden:

- mikroskopisches Differentialblutbild
- Retikulozyten
- Hämolyse-Parameter (insbesondere LDH, Bilirubin, Haptoglobin)
- Nierenfunktionswerte (Kreatinin, Harnstoff)
- Eisenstoffwechsel (Eisenmangel?)
- Urin (Hämoglobin)
- Knochenmark (in Ausnahmefällen ohne V. a. eine begleitende Knochenmarkserkrankung kann darauf verzichtet werden)
- Außerdem ist eine ausführliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung notwendig

Bei Nachweis von PNH-Zellen oder der Diagnose eines Knochenmarkversagensyndroms (Aplastische Anämie, Myelodysplastisches Syndrom) sind insbesondere in den ersten 2 Jahren Verlaufskontrollen alle 6 Monate und natürlich bei Änderung der klinischen Symptomatik empfohlen. Der relative Anteil der PNH-Zellen kann schwanken und ist für prognostische Erwägungen, für Therapieentscheidungen und zur Therapiekontrolle wichtig.

Auch wenn klinisch kein Anhalt für eine PNH vorliegt, sollte bei Patienten mit einer aplastischen Anämie oder einem hypoplastischen MDS in jedem Fall eine Untersuchung der GPI-verankerten Proteine durchgeführt werden, da Daten zeigen, dass

AA- und MDS-Patienten mit GPI-defizienten Zellen ein besseres Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie zeigen.

### *Klinischer Verlauf PNH*

Die PNH ist ebenso wie die Aplastische Anämie keine bösartige, aber eine lebensbedrohliche Erkrankung. Die Ausprägung kann sehr unterschiedlich sein, führt aber meist zu einer relevanten Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Die meisten der klinischen Symptome wie krampfartige Bauchschmerzen, Verkrampfung der Speiseröhre mit Schluckstörungen, erektile Dysfunktion, Fatigue (eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Müdigkeit) führen zu einer reduzierten Lebensqualität, sind aber nicht lebensbedrohlich. Zusätzlich kann es durch die beschriebenen Mechanismen der Erkrankung zu einem Bluthochdruck im arteriellen System, einem Hochdruck im Lungenkreislauf (pulmonale Hypertonie) und Nierenfunktionsstörungen kommen. Diese Veränderungen können zu dauerhaften Schäden führen.

Die am meisten gefürchteten Komplikationen der PNH sind die thromboembolischen Ereignisse, also Verstopfungen der Blutgefäße. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Thrombose betrug in Studien ohne spezifische Therapie der PNH über 30% innerhalb von 10 Jahren. Es handelt sich dabei häufig um Thrombosen an untypischer Stelle (z.B. Sinusvenenthrombosen, Budd-Chiari-Syndrom, Pfortaderthrombosen, Milzvenenthrombosen, Mesenterialthrombosen). Diese thromboembolischen Ereignisse können zu dauerhaften Schäden führen. Außerdem sind sie die Haupttodesursache bei der PNH, etwa 60% der verstorbenen PNH-Patienten sind an einer Thrombose verstorben.

Mit 20% sind Zytopenien bei begleitenden Knochenmarkserkrankungen die zweithäufigste Ursache für Todesfälle. Etwa 15 % der Patienten, die zu Beginn eine klassische PNH hatten, entwickeln im Verlauf eine Panzytopenie im Sinne einer aplastischen Anämie. Auch der umgekehrte Weg, dass zuerst eine



aplastische Anämie vorliegt, auf deren Boden sich eine PNH entwickelt, ist möglich.

In Langzeitstudien ohne spezifische Therapie führten diese Komplikationen zu einer deutlich reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit von 75% nach 10 Jahren und 48% nach 15 Jahren. Erfreulicherweise hat sich diese Situation in den letzten Jahren durch neue Therapiemöglichkeiten radikal verbessert.

## Therapie der PNH

### Kurative Therapie der PNH

Die einzige Therapie der PNH mit einem kurativem (heilendem) Potential ist die allogene Stammzelltransplantation. Aufgrund der erheblichen transplantations-assoziierten Morbidität und Mortalität (2- Jahresüberleben bei HLA-identer Familientransplantation: 56%) wird die Indikation für die allogene Transplantation streng und seit Verfügbarkeit einer wirksamen Antikörpertherapie (Eculizumab, Soliris®) noch strenger gestellt. Indikationen sind therapieresistente, wiederkehrende, lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen oder eine sehr schwere refraktäre, transfusionsabhängige hämolytische Anämie oder eine PNH im Kontext einer aplastischen Anämie oder eines MDS, wenn die letztgenannten Erkrankungen bereits eine Transplantationsindikation darstellen.

### Spezifische, nicht kurative Therapie der PNH

Die bislang einzige verfügbare spezifische, zielgerichtete Therapie der PNH ist der seit 2007 zur PNH-Therapie zugelassene Antikörper Eculizumab (Soliris®). Dieser Antikörper hemmt die Aktivität des Proteins (Eiweißstoffes) C5. C5 ist im Rahmen der

Komplementkaskade wesentlich für den körpereigenen Angriff auf die Zellen und damit für den Zellzerfall. Wird C5 gehemmt, wird auch dieser Zellzerfall, für den die PNH-Zellen (wegen des Fehlens der schützenden GPI-verankerten Proteine an der Zelloberfläche) besonders empfindlich sind, gehemmt.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Eculizumab (Soliris®) durch diese Blockade der Komplementkaskade die intravasale Hämolyse (Zerfall der roten Blutkörperchen in den Blutgefäßen) signifikant reduziert.

In einer Erfassung der Lebensqualität zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei den mit Eculizumab (Soliris®) behandelten PNH-Patienten. Interessant ist, dass diese deutliche Verbesserung der Lebensqualität auch bei Patienten, bei denen keine Normalisierung der Hämoglobin-Werte eintrat, zu beobachten war. Dies spricht dafür, dass neben der Besserung der Anämie ein Teil des therapeutischen Effekts auf die Unterdrückung der Hämolyse selbst, und damit des NO-reduzierenden Mechanismus zurückzuführen ist.

Als Folge des deutlich verringerten Zerfalls der roten Blutkörperchen kam es zu einer signifikanten Reduktion des Transfusionsbedarfs, der Anämie, der Fatigue, der krisenhaften Bauchschmerzen und der arteriellen und der pulmonalen Hypertonie.

Relevant war in den Studien außerdem eine Verbesserung bis Normalisierung der Nierenfunktion bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung.

Der wesentlichste Punkt ist jedoch die hochsignifikante Reduktion der prognosebestimmenden thromboembolischen Ereignisse der mit Eculizumab (Soliris®) behandelten PNH-Patienten. In der Folge konnte eine aktuell veröffentlichte Studie eine Normalisierung der Lebenserwartung von Eculizumab (Soliris®) -behandelten PNH-Patienten im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe der „Normalbevölkerung“ feststellen!

Bei einer symptomatischen hämolytischen PNH (liegt z. B. vor bei Transfusionsbedarf für Erythrozytenkonzentrate, stattgehabten Thrombosen, Niereninsuffizienz, abdominalen Beschwerden, hämolytischen Krisen) sollte daher zeitnah die C5-Antikörpertherapie zur Vermeidung schwerwiegender lebensbedrohlicher Komplikationen und Schäden der Endorgane begonnen werden.

Die Daten der Zulassungsstudien und aktuelle Untersuchungen zu Langzeittherapie zeigten, dass es sich insgesamt um eine sehr gut verträgliche Therapie handelt. Die Gabe ist zwar intravenös, aber die Infusion kann ambulant erfolgen. Üblicherweise wird die Therapie in den ersten 4 Wochen einmal wöchentlich und im Anschluss (mit etwas höherer Dosis) einmal alle 2 Wochen gegeben.

Wichtig ist zu wissen, dass sich der Körper durch die Hemmung des Komplementsystems gegen spezielle Bakterien (Meningokokken) nur unzureichend schützen kann. Daher ist vor Therapieeinleitung zwingend die Meningokokken-Impfung notwendig, diese muss alle 3 Jahre aufgefrischt werden. Allerdings bietet diese Impfung keinen 100%igen Schutz. Bei hohem Fieber, starkem Krankheitsgefühl oder Nackensteife ist es daher entscheidend, dass schnellstmöglich ein Arzt aufgesucht und eine Antibiotikatherapie eingeleitet wird. Bei aktiven Patienten kann ein „Stand-by-Antibiotikum“ für den Notfall sinnvoll sein. Nach den erwähnten Auswertungen war ansonsten keine signifikante Infekthäufung unter Eculizumab (Soliris®) festzustellen.

Auffällig war, dass PNH-Patienten in den ersten Tagen bis Wochen nach Einleitung der Eculizumab (Soliris®)-Therapie verstärkt über Kopfschmerzen klagten. Dies ist ein Zeichen der Wirksamkeit des Medikamentes. Durch die Reduktion des Erythrozytenzerfalls ist wieder mehr NO (Stickoxid) verfügbar, die Gefäße werden wieder weiter, aber der Körper muss sich erst wieder an diesen Normalzustand gewöhnen. Bis dies geschehen ist, können Kopfschmerzen auftreten.

Wichtig ist auch, sich bewusst zu machen, dass durch die Therapie die kranken Zellen nicht vermindert werden. Im Gegenteil, durch den Antikörper-Schutz, zerfallen sie weniger, liegen also vermehrt vor. Ein Anstieg der Zahl der GPI-defizienten PNH-Zellen ist also ein Zeichen für eine wirksame Therapie. Es ist aus diesem Grund jedoch wichtig auf eine regelmäßige Therapieeinhaltung zu achten, da die PNH-Zellen ansonsten wieder ungeschützt sind und zerfallen. In der Folge können dann die erwähnten Komplikationen der PNH wieder auftreten.

Durch den reduzierten Zerfall der roten Blutkörperchen wird weniger oder kein Hämoglobin und damit Eisen über den Urin ausgeschieden. Durch diesen Wegfall des Eisenverlustes über die Niere beobachtet man bei PNH-Patienten mit Eculizumab (Soliris®) –Therapie einen Anstieg der Eisenspeicher. Diese sollten daher regelmäßig, insbesondere bei begleitender aplastischer Anämie kontrolliert werden, um eine eventuell begleitende Eisensubstitution frühzeitig absetzen und bei Bedarf eine Chelatortherapie ansetzen zu können.

Nach erfolgreicher Unterdrückung der intravasalen Hämolyse wird eine geringgradige verbleibende Hämolyse extravasale (außerhalb der Gefäße) Hämolyse (im Labor Coombs-positiv) sichtbar.

Gerade im Kontext der Daten zur Normalisierung der Lebenserwartung unter Eculizumab (Soliris®) -Therapie ist es relevant, dass zwischenzeitlich Berichte zu Schwangerschaften unter Eculizumab (Soliris®) -Therapie vorliegen. Zwar sind die Fallzahlen begrenzt, aber bislang zeigen sich ermutigende Ergebnisse. Alle Kinder waren gesund und die Schwangerschaften verliefen komplikationslos. Dies ist bemerkenswert, da PNH-Patientinnen bislang von Schwangerschaften abgeraten wurde, weil in diesem Zusammenhang häufig lebensbedrohliche Komplikationen für Mutter und Kind auftraten. Dennoch sollte bei Kinderwunsch/Schwangerschaft die Anbindung an ein Zentrum, das in diesen Fragestellungen erfahren ist, erfolgen, um das individuelle

Risikoprofil der Patientin zu klären und eventuell notwendige Dosisanpassungen durchführen zu können.

## Symptomatische Therapie

Neben der spezifischen PNH-Therapie, gibt es verschiedene symptomatische Maßnahmen, mit denen die meisten Patienten behandelt werden.

Bei entsprechender Anämie-Symptomatik sollten Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden (vergleiche das Kapitel Transfusionen bei der aplastischen Anämie). Es ist nicht nötig gewaschene Erythrozytenkonzentrate zu verwenden. Auch wenn durch die Transfusion geringe Mengen Komplementfaktoren zugeführt werden, kommt es dabei nicht zu einer Verstärkung der komplement-vermittelten Hämolyse. Dies gilt auch für den eventuellen Einsatz von Plasma oder Thrombozytenkonzentraten.

Im Gegensatz zur Aplastischen Anämie oder PNH im Kontext eines Knochenmarkversagenssyndroms ist die Gefahr einer Eisenüberladung bei der klassischen PNH deutlich geringer. Im Gegenteil, bei der unbehandelten klassischen PNH kommt es häufig zu Eisenmangelzuständen. Da Eisen für die Bildung roter Blutkörperchen unabkömmlich ist, muss in diesen Situationen eine Eisen-Substitution erfolgen, um eine zusätzliche Eisenmangelanämie zu verhindern. Wird eine spezifische Therapie begonnen, muß die Indikation für die Eisenergänzung regelmäßig überprüft werden.

Durch die kompensatorisch verstärkte Erythrozyten-Bildung liegt ein vermehrter Bedarf an Folsäure und Vitamin B12 vor. Vitamin B12 sollte daher in Abhängigkeit vom Vitamin B12 Spiegel gegeben werden. Bei hämolytischer Aktivität ist generell eine Ergänzung mit Folsäure 5 mg pro Tag zu empfehlen.

Verschiedene Studien zeigten, dass das Risiko für Thrombosen mit der Größe der PNH-Population und der Stärke der hämolytischen Aktivität korreliert. Bei einem Anteil GPI-defizienter Granulozyten über > 50% und/oder einem LDH-Wert > dem 1,5-fachen des oberen Normwertes nimmt das Auftreten von Thrombosen deutlich zu. [Patienten, welche bei GPI-defizienten Populationen > 50% bei den Granulozyten eine vorbeugende Blutverdünnung erhielten, entwickelten signifikant seltener Thrombosen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass unter Eculizumab-Therapie eine signifikante Reduktion des Thromboserisikos eintrat.

Aktuell gelten daher folgende Empfehlungen:

- ⤴ Prophylaktische Antikoagulation bei einem Anteil von  $\geq 50\%$  GPI-defizienten Granulozyten und einer Thrombozytenzahl  $> 100 \text{ G/l}$  ohne Eculizumab-Therapie. Auch Heparine können zur Thromboseprophylaxe und –therapie eingesetzt werden.
- ⤴ Unter Eculizumab-Therapie ist keine vorbeugende Blutverdünnung notwendig
- ⤴ Sollte vor Eculizumab-Therapie eine vorbeugende Blutverdünnung begonnen worden sein, kann diese nach Normalisierung der hämolytischen Aktivität unter Eculizumab-Therapie beendet werden.
- ⤴ Nach einer stattgehabten Thrombose sollte eine Langzeit-Antikoagulation (Blutverdünnung) durchgeführt werden.
- ⤴ Antikoagulation wird nach thromboembolischem Ereignis zeitlich unbefristet empfohlen.
- ⤴ Bei bakteriellen Infektionen sollen über eine frühzeitige antibiotische Therapie infektgetriggerte hämolytische Krisen vermieden werden.

- ⤴ Bei hämolytischer Krise sollte eine Hydrierung und bei Bedarf eine Infekttherapie, Transfusionen und Eculizumab-Gaben sowie – wenn nötig - eine Dialyse-Therapie durchgeführt werden. Kortikosteroide können bei akuten hämolytischen Krisen versucht werden (Wert nicht gesichert). Als Dauertherapie sind Kortikosteroide kontraindiziert.
- ⤴ Zu Androgenen/Danazol liegen keine größeren Studien vor. Diese Therapieform kann daher nicht generell empfohlen werden und muss im Einzelfall geprüft werden.
- ⤴ In Ausnahmefällen können bei begleitender KM-Insuffizienz in der individuellen Patientensituation kurzzeitig Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (ev. EPO, G-CSF) sinnvoll sein.
- ⤴ Bei führender Aplasie ggf. immunsuppressive Therapie oder Stammzelltransplantation (siehe Kapitel Aplastische Anämie).

### Internationales PNH-Register

Da es sich bei der PNH um eine extrem seltene Erkrankung handelt, können Informationen zur Erkrankung und eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten nur über die Auswertung der Daten von PNH-Patienten auf internationaler Ebene erreicht werden.

Zu diesem Zweck wurde das Internationale PNH-Patientenregister gegründet. Dieses dokumentiert nach Patienteneinwilligung alle 6 Monate Daten zum Verlauf der PNH-Erkrankung in anonymisierter Form. Zusätzlich erhalten die Patienten Fragebögen zur Lebensqualität, die ebenfalls in anonymisierter Form bearbeitet werden.

Da nur über solche Informationen eine weitere Therapieoptimierung erreicht werden kann, sollten möglichst alle PNH-Patienten in dieses Register aufgenommen werden.

Bei Interesse oder Rückfragen wenden Sie sich bitte an [b.hoechsmann@blutspende.de](mailto:b.hoechsmann@blutspende.de) oder [h.schrezenmeier@blutspende.de](mailto:h.schrezenmeier@blutspende.de)

Weitere Informationen zur PNH unter <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/paroxysmale-naechtlige-haemoglobinurie-pnh>

### Quellenhinweise

Die Texte zu **Aplastischer Anämie** und **PNH** wurden 2012 grundlegend von **Frau Dr. Britta Höchsmann** überarbeitet.



## Forschung

### Warum ist Forschung so wichtig

*Die aplastische Anämie stellt ein wichtiges Problem der menschlichen Biologie dar. Die meisten menschlichen Organe sind irgendwann ausgewachsen und verändern sich dann wenig. Das Knochenmark wächst normalerweise auch auf eine geordnete Art und Weise und produziert dabei beständig die notwendigen Blutzellen. Da bei der aplastischen Anämie genau das Gegenteil wie bei einer Leukämie passiert, nämlich dass gar keine oder zu wenig Leukozyten (weiße Blutkörperchen) anstelle von zu vielen produziert werden, glauben die Wissenschaftler, dass man auch die Leukämie verstehen wird, wenn man die Ursache der aplastischen Anämie erforscht hat.*

Es gibt auch noch sehr naheliegende Gründe, warum die Erforschung der aplastischen Anämie sehr sinnvoll ist. Bei den vielen Krebspatienten, die mit Chemotherapie behandelt werden, entsteht durch die Behandlung ein Stopp der Blutzellproduktion, es wird also eine vorübergehende "aplastische Anämie" erzeugt. Wenn wir mehr über diese Krankheit wüssten, könnten wir vielleicht auch Krebspatienten besser vor den Nebenwirkungen der Therapie schützen.

Ein therapeutischer Fortschritt kann nur durch kontrollierte Studien erzielt werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist dieses Ziel nur durch multizentrische Kooperation erreichbar. In Europa haben sich zu diesem Zwecke Studiengruppen gebildet, welche international kooperieren. Gegenstand laufender Studien ist die Kombinationen von Standardimmunsuppression mit hämopoetischen (blutbildenden) Wachstumsfaktoren in der Primärtherapie (Ersttherapie) und der Einsatz neuer immunsuppressiver Substanzen bei Patienten, welche nicht auf Standardimmunsuppression ansprechen und Patienten mit einem Rezidiv (Rückfall) der aplastischen Anämie.

## Studie der Arbeitsgruppe Aplastische Anämie der EBMT

Die Arbeitsgruppe "Aplastische Anämie" der European Bone and Marrow Transplantation Group (EBMT) führte eine Therapiestudie durch, welche eine Standardtherapie mit ATG, Ciclosporin und Cortison verglich mit einer Standardtherapie und zusätzlicher Gabe des Faktors G-CSF, welcher die Bildung der weißen Blutkörperchen stimuliert.

Die Studie sollte untersuchen, ob durch die Kombination von G-CSF mit Standardimmunsuppression die Ansprechrate verbessert, das Ansprechen beschleunigt und die Häufigkeit schwerer vermindert wird.

In die Studien wurden europaweit 192 Patienten mit neu diagnostizierter schwerer aplastischer Anämie aufgenommen, mehr als die Hälfte davon wurde in deutschen Zentren behandelt. Im Rahmen der Studie wurden nur solche Patienten behandelt, bei denen keine Indikation bzw. keine Möglichkeit für eine unmittelbare Stammzelltransplantation bestand. 95 Patienten erhielten die Standardimmunsuppression aus ATG, Ciclosporin und Cortison, 97 Patienten erhielten ATG, Ciclosporin, Cortison und den Wachstumsfaktor G-CSF. Die Studie ist inzwischen abgeschlossen, ausgewertet und wird 2011 in der Fachzeitschrift "BLOOD" veröffentlicht. Wesentliche Ergebnisse sind:

- Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate auf die Immunsuppression in den Behandlungsgruppen mit und ohne G-CSF.
- Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in der Überlebenswahrscheinlichkeit sowie der Häufigkeit des Auftretens von Rückfällen der Erkrankung.
- In der Patientengruppe, welche G-CSF erhielt, war während der Dauer der G-CSF-Gabe die Zahl der neutrophilen Granulozyten signifikant höher als bei der Patientengruppe ohne begleitende Gabe von G-CSF.
- Bei den Patienten mit G-CSF-Begleitbehandlung kam es insgesamt zu weniger Infektionen, und die Zahl der

Behandlungstage im Krankenhaus war geringer als bei den Patienten ohne G-CSF-Begleitbehandlung.

- Innerhalb der Behandlungsgruppe, welche G-CSF erhielt, hatten diejenigen Patienten mit einem Anstieg der neutrophilen Granulozyten auf mindestens 500 Zellen/ $\mu$ l nach 30 Tagen eine bessere Ansprechrate und eine höhere Überlebenschance.

Im Fazit ist festzustellen, dass die zusätzliche Gabe von G-CSF zur Standardimmunsuppression die Gesamtansprechrate und die Überlebenschance von Patienten mit schwerer aplastischer Anämie nicht verbessert. Es gab lediglich einen positiven Effekt auf die Zahl der neutrophilen Granulozyten und – sehr wahrscheinlich damit zusammenhängend – eine Reduktion der Infektionen und der Tage mit Krankenhausbehandlung im frühen Behandlungsverlauf. Weiterhin könnte der Anstieg der Granulozyten nach Stimulation mit G-CSF ein früher Hinweis sein, ob die Blutbildung im weiteren Behandlungsverlauf ansprechen wird und sich auch die anderen Blutbildwerte (Hämoglobinwert, Thrombozytenzahl) bessern. Dies soll in einer weiteren Studie untersucht werden.

Neutrophile Granulozyten: Ein Typ weißer Blutkörperchen, welcher insbesondere für die Abwehr von Bakterien- und Pilzinfektionen wichtig ist.

### **Studie der deutschen Studiengruppe Aplastische Anämie**

Für Patienten mit einem Rückfall der aplastischen Anämie nach immunsuppressiver Therapie wurde von der Deutschen Studiengruppe "Aplastische Anämie" eine Studie mit einem monoklonalen Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor durchgeführt. Im Gegensatz zum Antithymozytenglobulin, welches viele verschiedene Antikörper gegen Lymphozyten enthält, besteht das monoklonale Präparat nur aus einem Typ von Antikörpern,

welche sich mit hoher Wirksamkeit gegen eine bestimmte Struktur auf aktivierten Lymphozyten richten, nämlich dem Interleukin-2-Rezeptor.

In dieser Pilotstudie wurden insgesamt 10 Patienten behandelt. Nur eine Patientin wies vorübergehend im dritten Behandlungsmonat eine Besserung der Blutbildwerte auf. Im längerfristigen Verlauf konnte bei keinem Patienten ein Ansprechen mit einer bedeutsamen Besserung der Blutbildwerte beobachtet werden. Da bei Patienten mit Rückfall einer aplastischen Anämie nach früherem Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie höhere Ansprechraten erwartet worden waren, wurde dieses Therapiekonzept der Behandlung mit Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpern von der Deutschen Studiengruppe "Aplastische Anämie" nicht fortgesetzt.

### **PNH: Therapie mit Eculizumab**

Zur Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) wurde der monoklonale Antikörper Eculizumab entwickelt. Dieser hemmt eine zentrale Komponente (C5) des Komplementsystems. Er unterdrückt damit die Bildung des sogenannten Membran-Attackkomplexes, welcher zu einer Zerstörung von PNH-Blutzellen führen kann. Die Bildung dieses Membran-Attackkomplexes und die daraus resultierende Schädigung von PNH-Blutzellen ist für viele klinische Symptome der PNH verantwortlich.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Eculizumab die Hämolyseaktivität bei PNH deutlich reduziert. Mehr als die Hälfte der vorher mit Erythrozytenkonzentraten transfusionsbedürftigen Patienten wurde unter Eculizumab-Therapie transfusionsunabhängig, und im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten kam es zu einem Anstieg der Hämoglobinwerte. In den Therapiestudien wurden auch Merkmale der Lebensqualität im Behandlungsverlauf systematisch erfasst. Es zeigte sich eine

deutliche Besserung der Lebensqualität. Weitere Analysen zeigten, dass Eculizumab auch die Thromboseneigung, welche bei der PNH erhöht ist, deutlich reduzieren kann. Auch positive Auswirkungen der Behandlung auf weitere bei der PNH häufig zu beobachtende Symptome und Komplikationen wurden zwischenzeitlich beschrieben: Reduktion der Atemnot, Besserung von Hochdruck im Lungenkreislauf, positive Auswirkung auf die Nierenfunktion.

Eculizumab wurde in klinischen Studien seit 2002 erprobt, seit 2007 ist es in Deutschland zur Therapie der PNH zugelassen. Entsprechend gibt es eine zunehmende Zahl von Patienten, welche mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab bereits über mehrere Jahre behandelt werden. Bisherige Auswertungen bei diesen Patienten zeigen, dass das Medikament auch in der Langzeittherapie gut verträglich und wirksam ist. Auswertungen, welche beim Kongress der American Society of Hematology im Dezember 2010 vorgestellt wurden, zeigen auch, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit von Eculizumab-behandelten PNH-Patienten im Vergleich zur alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppe aus der Bevölkerung nicht verschieden war.

Unter Eculizumab ist ein wesentlicher Teil der Komplementkaskade blockiert. Diese ist ein wichtiger Teil des sogenannten unspezifischen Immunsystems, welches eine Rolle in der Abwehr von Infektionen spielt. Insbesondere besteht bei Patienten unter Eculizumab-Behandlung ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit kapselbildenden Bakterien (Meningokokken). Daher ist es obligat, vor Beginn einer Eculizumab-Therapie eine Meningokokken-Impfung durchzuführen, und auch während der Therapie bei Symptomen, welche auf eine Meningokokken-Infektion hindeuten könnten (z. B. Fieber, schwere Allgemeinsymptome, Kopfschmerzen), sich unverzüglich beim Arzt für weitere Diagnostik und ggf. antibiotische Therapie vorzustellen.

Die zielgerichtete Therapie mit Eculizumab bedarf einer sorgfältigen Indikationsstellung, Therapiesteuerung und -überwachung und sollte

unter Einbeziehung von Zentren mit Erfahrung in Diagnostik und Therapie dieser seltenen Erkrankung erfolgen.

## Quellenhinweise

### *Warum ist Forschung so wichtig*

Deutsche Leukämie-Forschungshilfe (2001); Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (2001)

### *Studie der Arbeitsgruppe Aplastische Anämie der EBMT*

Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (2011)

### *Studie der deutschen Studiengruppe Aplastische Anämie*

Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (2011)

### *PNH: Neue Therapiestrategie ist zur Zeit in Erprobung...*

Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (2011)

## Spezialisierte Ärzte

Hier finden Sie spezialisierte Ärzte für Aplastische Anämie und PNH in Deutschland, Österreich und der Schweiz.

### Deutschland

#### Kontakt/Zentren in Ihrer Nähe

Hier finden Sie Adressen spezialisierter Kliniken in Deutschland (sortiert nach Postleitzahlen).

**Prof. Dr. med. Jörg Schubert**

ELBLANDKLINIKEN Riesa-Großenhain GmbH –  
ELBLANDKLINIKUM Riesa

Chefarzt für Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie  
Weinbergstraße 8

**D-01589 Riesa**

Tel.: 03525 75 3553

E-Mail: [Joerg.Schubert@elblandkliniken.de](mailto:Joerg.Schubert@elblandkliniken.de)

**Prof. Dr. med. Jörg Westermann**

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Virchow-Klinikum, Centrum für Tumormedizin CC14

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und  
Tumorimmunologie

Augustenburger Platz 1

**13353 Berlin**

Tel.: +49 30 450 553 141

Fax: +49 30 450 553 914

E-Mail: [joerg.westermann@charite.de](mailto:joerg.westermann@charite.de)

**Dr. med. Philippe Schafhausen**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Oberarzt der Onkologisch-Hämatologische Ambulanz des UCCH

Martinstraße 52

**20246 Hamburg**

Tel: 040 / 74 10 57 12 2

Tel: 040 / 74 10 53 98 0 (Ambulanz)

Email: [schafhausen@uke.de](mailto:schafhausen@uke.de)

**Prof. Dr. A. Ganser**

Direktor, Zentrum Innere Medizin

Direktor, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und

Stammzelltransplantation

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1

**D-30625 Hannover**

Tel.: 0511 5323020

FAX 0511 5328041

**Prof. Dr. med. Martin Griesshammer**

Chefarzt der Schwerpunkte

Hämatologie und Onkologie

Hämostaseologie und Palliativmedizin

am Johannes Wesling Klinikum Minden

Hans-Nolte-Straße 1

**D-32429 Minden**

Tel.: 0571 790-4201

E-Mail: [martin.griesshammer@klinikum-minden.de](mailto:martin.griesshammer@klinikum-minden.de)



**Priv.Doz. Dr. med. Alexander Röth**

Oberarzt der Klinik für Hämatologie  
WESTDEUTSCHES TUMORZENTRUM  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstrasse 55

**D-45147 Essen**

Tel.: 0201-723-5136

Fax: 0201-723-1716

E-Mail: [alexander.roeth@uk-essen.de](mailto:alexander.roeth@uk-essen.de)

**Prof. Dr. med. Tim H. Brümmendorf**

Direktor der Medizinischen Klinik IV  
Hämatologie und Onkologie  
Universitätsklinikum Aachen  
Pauwelsstrasse 30

**D-52074 Aachen**

Tel.: 0241-80-89805

FAX 0241-80-82449

E-Mail: [tbruemendorf@ukaachen.de](mailto:tbruemendorf@ukaachen.de)

**Dr. Jens Panse**

Leitender Oberarzt, Klinik für Onkologie, Hämatologie und  
Stammzelltransplantation  
Medizinischer Leiter, Euregionales comprehensive Cancer Center  
Aachen (ECCA) Universitätsklinikum Aachen  
Medizinische Klinik IV (Hämatologie/Onkologie)  
Pauwelsstr. 30

**D-52074 Aachen**

Telefon: 0241-80-89947

Fax: 0241-80-82449

E-Mail: [jpanse@ukaachen.de](mailto:jpanse@ukaachen.de)

**Prof. Dr. Charlotte Niemeyer**

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Klinik IV Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Mathildenstraße 1

**D-79106 Freiburg**

Tel.: 0761 270-4506

FAX 0761 270-4518

E-Mail: [charlotte.niemeyer@uniklinik-freiburg.de](mailto:charlotte.niemeyer@uniklinik-freiburg.de)

**Dr. B. Strahm**

Oberärztin

Leiterin der Hämatopoetischen Stammzelltransplantation

UNIVERSITAETSKLINIKUM FREIBURG

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Klinik IV: Pädiatrische Haematologie und Onkologie

Mathildenstrasse 1,

**D-79106 Freiburg**

Tel +49 761 270-45060

Fax +49 761 270-45180

Sekretariat +49 761 270-46280

E-mail: [brigitte.strahm@uniklinik-freiburg.de](mailto:brigitte.strahm@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. Monika Führer**

Professur für Kinderpalliativmedizin

Lindwurmstasse 4

**D-80337 München**

E-Mail: [monika.fuehrer@med.uni-muenchen.de](mailto:monika.fuehrer@med.uni-muenchen.de)

Tel.: 089 5160-3704

FAX 089 5160-4197

**Prof. Dr. med. Stefan Eber**

Kinder- und Jugendarzt

Waldfriedhofstr. 73

**D-81377 München**

Tel.: 089-7140975

FAX 089-74160384

E-Mail: [Praxis@kid-z.de](mailto:Praxis@kid-z.de)

**PD Dr. A. Schulz**

Universitätskinderklinik Ulm

Eythstr. 24

**D-89075 Ulm**

Tel.: 0731 5005 7193 oder 0731 50000

FAX 0731 5005 7300

E-Mail: [ansgar.schulz@uniklinik-ulm.de](mailto:ansgar.schulz@uniklinik-ulm.de)

**Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier**

Institut f. Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik

Institut f. Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm

Helmholtzstr. 10

**D-89081 Ulm**

Tel.: 0731 150550

FAX 0731 150500

E-Mail: [h.schrezenmeier@blutspende.de](mailto:h.schrezenmeier@blutspende.de)

**Dr. med B. Höchsmann**

Facharzt für Innere Medizin

Hämatologie/Onkologie/Palliativmedizin

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm

gGmbH

Helmholtzstr. 10

**D-89081 Ulm**

FAX 0731 150500

E-Mail: [b.hoechsmann@blutspende.de](mailto:b.hoechsmann@blutspende.de)

**Prof. Dr. Hartmut Döhner**

Ärztlicher Direktor, Klinik für Innere Medizin III

Sprecher, Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU)

Universitätsklinikum Ulm

Albert-Einstein-Allee 23

**D-89081 Ulm**

Tel.: 0731-500-45 500

Fax: 0731-500-45 505

E-Mail: [hartmut.doehner@uniklinik-ulm.de](mailto:hartmut.doehner@uniklinik-ulm.de)

## Österreich

### **Univ.-Prof. Dr. Christian Urban**

Univ. Klinik für Kinder- u. Jugendheilkunde  
Abt. für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie  
Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 30

#### **A-8036 Graz**

E-Mail: <mailto:christian.urban@medunigraz.at>

Tel.: +43 (0)316 385 13485

FAX +43 (0)316 385 13450

## Schweiz

### **Prof. Dr. Jakob R. Passweg**

Chefarzt Haematologie  
Bereich Innere Medizin  
Universitaetsspital Basel  
Petersgraben 4

#### **CH-4031 Basel**

Tel.: +41 61 328 72 77

Mo.: +41 76 382 75 44

Fax: +41 61 265 44 50

Schwerpunkte: Immunsuppression, KMT und PNH

### **Prof. Dr.med. Kurt Leibundgut**

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Universitäts Kinderklinik  
Inselspital Bern

#### **CH-3010 Bern**

E-Mail: [kurt.leibundgut@insel.ch](mailto:kurt.leibundgut@insel.ch)

Tel.: +41 31 632 9495

Fax: +41 31 632 9507

**Prof. Dr. Thomas Kühne**

Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)

Onkologie/Hämatologie

Spitalstrasse 33

**CH-4031 Basel**E-Mail: [thomas.kuehne@ukbb.ch](mailto:thomas.kuehne@ukbb.ch)

Tel.: +41 61 704 1212

Fax: +41 61 704 1213

**Universitätsspital Basel**

Hämatologie

Petersgraben 4

**CH-4031 Basel**E-Mail: [hematology@uhbs.ch](mailto:hematology@uhbs.ch)

Tel.: +41 61 265 4277

Fax: +41 61 265 4450

**PD. Dr. Markus Schmutz**

Pädiatrische Hämatologie/Onkologie FMH, FAMH

Leitender Arzt Hämatologie

Universitäts-Kinderklinik Zürich

Steinwiesstraße 75

**CH-8032 Zürich**E-Mail: [markus.schmutz@kispi.uzh.ch](mailto:markus.schmutz@kispi.uzh.ch)

Tel: +41 44 266 73 07

Fax: +41 44 266 71 71

**PD Dr. Urs Schanz**

Leitender Arzt

Klinik für Hämatologie

Universitäts Spital

Rämistr. 100

**CH-8091 Zürich**E-Mail: [urs.schanz@usz.ch](mailto:urs.schanz@usz.ch)

Tel.: +41 44 255 3758

Fax: +41 44 255 4568



## Ein Erfahrungsbericht (von Michael Kaiser)

Da es aufgrund der langen Zeit, in der ich schon mit der Krankheit lebe, natürlich auch entsprechend viel zu erzählen gibt, schreibe ich zunächst einmal aus meiner Sicht nur die wesentlichen Ereignisse. Wenn jemanden etwas besonders interessiert, kann er/sie mich gerne alles fragen.

Als die Krankheit bei mir diagnostiziert wurde (August 1984), war ich gerade 18 Jahre alt geworden, also hat sich bei mir die Phase des Erwachsenwerdens etwas anders gestaltet als ich mir das vorgestellt hätte. Die Einlieferung in die Klinik hat sich ziemlich dramatisch gestaltet, da ich bereits so geschwächt war und aufgrund einer Zahnbehandlung so viel Blut verloren hatte, dass die Ärzte zunächst ein paar Tage damit beschäftigt waren, mich am Leben zu erhalten, bevor sie sich um eine Diagnose gekümmert haben. Die folgenden Wochen in der Klinik waren eine enorme seelische Belastung für mich und meine Eltern.

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

Ab 1995 haben sich die Werte aber kontinuierlich wieder verschlechtert, so dass ich im Mai 1997 wieder in die Klinik musste und meine 3. ATG-Therapie bekommen habe, diesmal mit Unterstützung durch Sandimmun. Ich bin dann nach ca. 6 Monaten wieder arbeiten gegangen, aber die Werte hatten sich nie so richtig erholt.

Im Oktober 2000 kam dann, nach einigen privaten Turbulenzen (u.a. Trennung und Scheidung) ein erneuter Rückfall, der mich sehr hart getroffen hat. In der Zeit bis zu meiner Transplantation im November 2001 bin ich mit Transfusionen einigermaßen aufrecht gehalten

worden. Ich wurde zeitweise auch wieder mit Sandimmun behandelt, was aber keinerlei Wirkung zeigte. Schwierig war, die weitere Vorgehensweise festzulegen; eine weitere ATG-Therapie schien zu riskant und wenig erfolversprechend und eine KM-Transplantation schien viel zu riskant zu sein, bei meiner Vorgeschichte und der Tatsache, dass nur ein Fremdspender in Frage kam.

Nachdem sich mein Zustand weiter verschlechtert hat, haben wir uns gemeinsam (Ärzte und ich) für die KMT entschieden. Ich hatte großes Glück; es wurde bald ein geeigneter Spender gefunden und ein Termin für die KMT festgelegt. Am 25.10.01 bin ich stationär aufgenommen worden, am 09.11.01 habe ich meine neuen Stammzellen bekommen und am 30.12. wurde ich aus der Klinik entlassen. Die Zeit in der Klinik und auch die Zeit danach war sehr schwierig und intensiv, aber inzwischen geht es mir hervorragend. Für mich war es vor allem in der Zeit nach der Klinik sehr wichtig, dass ich meinen eigenen Weg gesucht und gefunden habe, mir wieder einen gewissen Alltag zu verschaffen. Die "Vorschriften" und Einschränkungen nach einer KMT sind doch ziemlich belastend, aber auch erforderlich. Ich für meinen Teil konnte aber nicht alles 100-prozentig einhalten, da ich alleine lebte und kaum fremde Hilfe bekommen konnte.

Seit Anfang März 2002 bekomme ich keinerlei Medikamente mehr, die Werte haben sich schon ganz toll entwickelt und ich bin so aktiv, wie seit Jahren nicht mehr. Im Moment bin ich superhappy und unendlich dankbar, dass ich wieder richtig am Leben bin.

Seit 04/2002 erhalte ich Erwerbsunfähigkeitsrente, da ich bereits über 18 Monate krankgeschrieben war und kein Krankengeld mehr bekommen habe.

Ab 01.10.2002 werde ich jedoch wieder mit der Arbeit als kfm. Angestellter beginnen, zunächst mit 30 Stunden in der Woche.

Ich hatte in der Phase seit meinem letzten Rückfall im Oktober 2000 fast keine Infekte oder sonstige Schwierigkeiten. Das führe ich darauf zurück, dass ich trotz meiner Schwäche viel an der Luft und in Bewegung war, und dass ich bei einer sehr guten Homöopathin in Behandlung war und immer noch bin. Ich bin überzeugt davon, dass die Homöopathie neben den hervorragenden Leistungen der Schulmedizin (hier besonderen Dank an Fr. Waterhouse vom



Krankenhaus München-Schwabing und Hr. Kolb vom Klinikum Großhadern) und meiner persönlichen Anstrengung und Einstellung wesentlich dazu beigetragen hat, dass ich so lange mit der SAA leben konnte und mich nach der KMT so schnell und, wie es aussieht, so nachhaltig wieder erholt habe.

Wichtig in allen Phasen meiner Krankheit war, dass ich immer an meine Chance geglaubt habe und trotz aller Tiefs und Rückschläge wirklich nie aufgegeben habe. Ich bin überzeugt, dass es immer einen Weg gibt, wenn man nur an sich glaubt und sich nicht aufgibt, auch wenn man mal ganz am Boden ist.

Allen Betroffenen drücke ich ganz fest die Daumen, dass auch sie gemeinsam mit den Ärzten für sich einen Weg finden, mit der Krankheit zu leben und vielleicht auch wieder geheilt zu werden.

Alle Interessierten können gerne mit mir in Kontakt treten.

[Kaiser.dachau@arcor.de](mailto:Kaiser.dachau@arcor.de)

Unterhaching, 25.August 2002

Ergänzung:

In den letzten 10 Jahren hat sich einiges in meinem Leben verändert. Ich bin wieder verheiratet, noch einmal Vater geworden und habe mich als Heilpraktiker für Psychotherapie selbstständig gemacht. Ich bin weiterhin gesund und habe auch keine Spätfolgen durch die Knochenmarktransplantation.

2011 habe ich meine Autobiographie veröffentlicht (Neues, altes Rauschen)

Dachau, 10. April 2012





*Wir möchten uns an dieser Stelle noch einmal bei allen Beteiligten, besonders bei Frau Dr. Britta Höchsmann, für die freundliche Unterstützung zur Gestaltung der Texte recht herzlich bedanken.*



*Postfach 52 03 25*

*D - 12593 Berlin*

*Tel.: +49 30 549094080, Fax: +49 30 549094089*

*E-mail: [info@aplastische-anaemie.de](mailto:info@aplastische-anaemie.de)*

*[www.aplastische-anaemie.de](http://www.aplastische-anaemie.de)*

Stand: Juni 2012